

réalités

■ Mensuel
Avril 2019

n° 281

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



L'ANNÉE
THÉRAPEUTIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2018 ?

AVOINE DERMATOLOGIQUE

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

“Prendre soin des peaux fragiles
est dans notre nature”



Au quotidien et depuis 35 ans, A-DERMA rééquilibre, apaise et répare toutes les peaux fragiles, dont la barrière cutanée est vulnérable. A-DERMA s'engage à leur apporter l'efficacité naturelle de son extrait d'Avoine Rhealba®, cultivée à 100% dans le Sud-Ouest de la France en Agriculture Biologique.

Disponible en Pharmacie et Parapharmacie.



A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE

ungestepourlapEAU.aderma.fr

Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique



NOUVEAU LIEU

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



Jeudi 3 et vendredi 4 octobre 2019

Palais des Congrès – Bordeaux

Jeudi 3 octobre 2019

Peau et immunité

Concepteur : J.-D. Bouaziz

Dermatoses inflammatoires chroniques

Concepteur : J. Seneschal

Vendredi 4 octobre 2019

Pathologies tumorales

Concepteurs : C. Lebbé et J.-J. Grob

PRÉ-PROGRAMME SCIENTIFIQUE



Possibilité d'inscription sur www.jird.info

JEUDI 3 OCTOBRE 2019 (MATIN)
PEAU ET IMMUNITÉ
Concepteur: Pr Jean-David Bouaziz

Allocutions d'ouverture

Mises au point interactives

- Immunologie de la peau en pratique
- Complications cutanées auto-immunes des inhibiteurs du *check-point*

Lecture

- Le décryptage moléculaire des maladies orphelines a-t-il métamorphosé nos visions et nos pratiques en médecine?

Questions flash

- Une cellule, une maladie inflammatoire
- Un granulome ou des granulomes?
- Un anticorps, une maladie auto-immune
- Un microbiote pour chaque dermatose?
- Nouvelles voies anti-inflammatoires

Discussion générale

JEUDI 3 OCTOBRE 2019 (APRÈS-MIDI)
DERMATOSES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES
Concepteur: Pr Julien Seneschal

Mises au point interactives

- Actualités thérapeutiques dans la dermatite atopique
- Prise en charge thérapeutique de la maladie de Verneuil: entre traitements médicaux, chirurgie et thérapies du futur

Questions flash

- Gestion des biothérapies en cabinet libéral
- Rosacée: prise en charge des situations difficiles
- Androcur, Aldactone et acné de la femme adulte
- Actualités du psoriasis pustuleux (généralisé, pustulose palmoplantaire)
- Lichen plan: stratégie thérapeutique
- Lupus chronique: prise en charge thérapeutique
- A-t-on fait des progrès dans le traitement de la dyshidrose?
- Le méthotrexate au long cours dans le psoriasis: place des examens complémentaires pour le suivi hépatique

Discussion générale

VENDREDI 4 OCTOBRE 2018
PATHOLOGIES TUMORALES

Concepteurs : Prs Céleste Lebbé et Jean-Jacques Grob

Allocutions d'ouverture

Mises au point interactives

- Principaux marqueurs histo-moléculaires pronostiques et prédictifs en cancérologie cutanée: que doit savoir le clinicien?
- Traitement du mélanome: y a-t-il un espoir de guérison?
- Imagerie non invasive au service de l'oncodermatologie: outil ou gadget?
- Accès à l'innovation thérapeutique: l'exemple de l'oncodermatologie. Les Français sont-ils pénalisés?

Discussion générale

Questions flash

- Prévention et dépistage des cancers cutanés en France: au-delà du convenu habituel, que devrions-nous faire?
- Les anti-PD1 en oncodermatologie: au-delà du mélanome
- Mélanome de Dubreuilh: y a-t-il une alternative crédible à la chirurgie en pratique clinique?
- Comment je prends en charge une papulose bowénoïde
- Les toxicités définitives des immunothérapies: comment éclairer le choix des patients?
- Outils connectés en oncodermatologie: qu'est-ce qui pourrait vraiment changer les choses?
- Proliférations mélanocytaires indéterminées: doit-on cacher son incertitude derrière des mots sans intérêt opérationnel?
- Lymphomes cutanés: flashs d'actualité
- Maladie de Kaposi: quel bilan pour quel patient?
- Tumeurs malignes de l'enfant: que doit savoir le dermatologue?
- Kératoses actiniques: y a-t-il des stratégies thérapeutiques meilleures que d'autres?
- Cancers cutanés et biothérapies: quelles décisions prendre? (à partir de quelques situations pratiques)

Questions aux experts

Un site dédié aux 15^{es} JIRD

Pour nous retrouver, vous pouvez :

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



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

VOIE ORALE



XELJANZ 
[citrate de tofacitinib]
5 mg comprimés pelliculés

EFFICACITÉ RAPIDE & MAINTENUE

1^{er} inhibiteur de JAK* à disposition
des dermatologues hospitaliers
dans le rhumatisme psoriasique¹

Réponse clinique
dès la **2^e semaine**^{2**}

Plus de 9 ans
de recul clinique^{3***}

Plus de **115 000**
patients traités^{4***}

XELJANZ en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD[°]) antérieur. Indication non remboursable et non agréée aux collectivités à la date du 21 janvier 2019 (demande d'admission à l'étude). Avis de la Commission de Transparence du 5 décembre 2018 : la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.

MÉDICAMENT D'EXCEPTION, PRESCRIPTION EN CONFORMITÉ AVEC LA FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Pour accéder aux mentions légales du médicament, suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

* AMM obtenue le 25/06/18

** Délais d'apparition de la réponse clinique dès la 2^e semaine dans les études OPAL Broaden et OPAL Beyond

*** Toutes indications confondues

[°] Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

1. Avis de la Commission de Transparence XELJANZ du 5 décembre 2018.

2. RCP XELJANZ.

3. Avis de la Commission de Transparence XELJANZ du 27 septembre 2017.

4. Données internes Pfizer Inc, New York, NY.



TBWA\Adelphi - Visa n°19/01/68330200/PM/010 - V1 - PP-XEL-FRA-0123 - Janvier 2019
Pfizer Société par actions simplifiée au capital de 47 570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris.
433 623 550 RCS Paris Locataire-gérant de Pfizer Holding France et de Hospira France.

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. Morillon,
Dr N. Scharitz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2019



Avril 2019 **n°281**

L'Année thérapeutique Quoi de neuf en 2018 ?

9

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. Parier, A.-C. Fougerousse,
C. Comte, P.-A. Becherel, E. Begon

33

Quoi de neuf en infectiologie cutanée ?

P. Berbis

37

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?

R. Baran

42

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?

O. Bayrou

52

Quoi de neuf dans l'acné ?

F. Ballanger-Desolneux

61

Quoi de neuf en cuir chevelu ?

P. Reygagne

75

Quoi de neuf en pathologies tumoraux cutanées ?

S. Monestier

83

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?

H. Aubert

89

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?

C. Beylot

102

Quoi de neuf en laser ?

M. Jourdan, N. Scharitz,
J.-M. Mazer

107

Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?

R. Prud'homme

Peau et lasers

116

Interactions entre l'acide hyaluronique et la lumière

H. Cartier, T. Fusade, B. Pusel

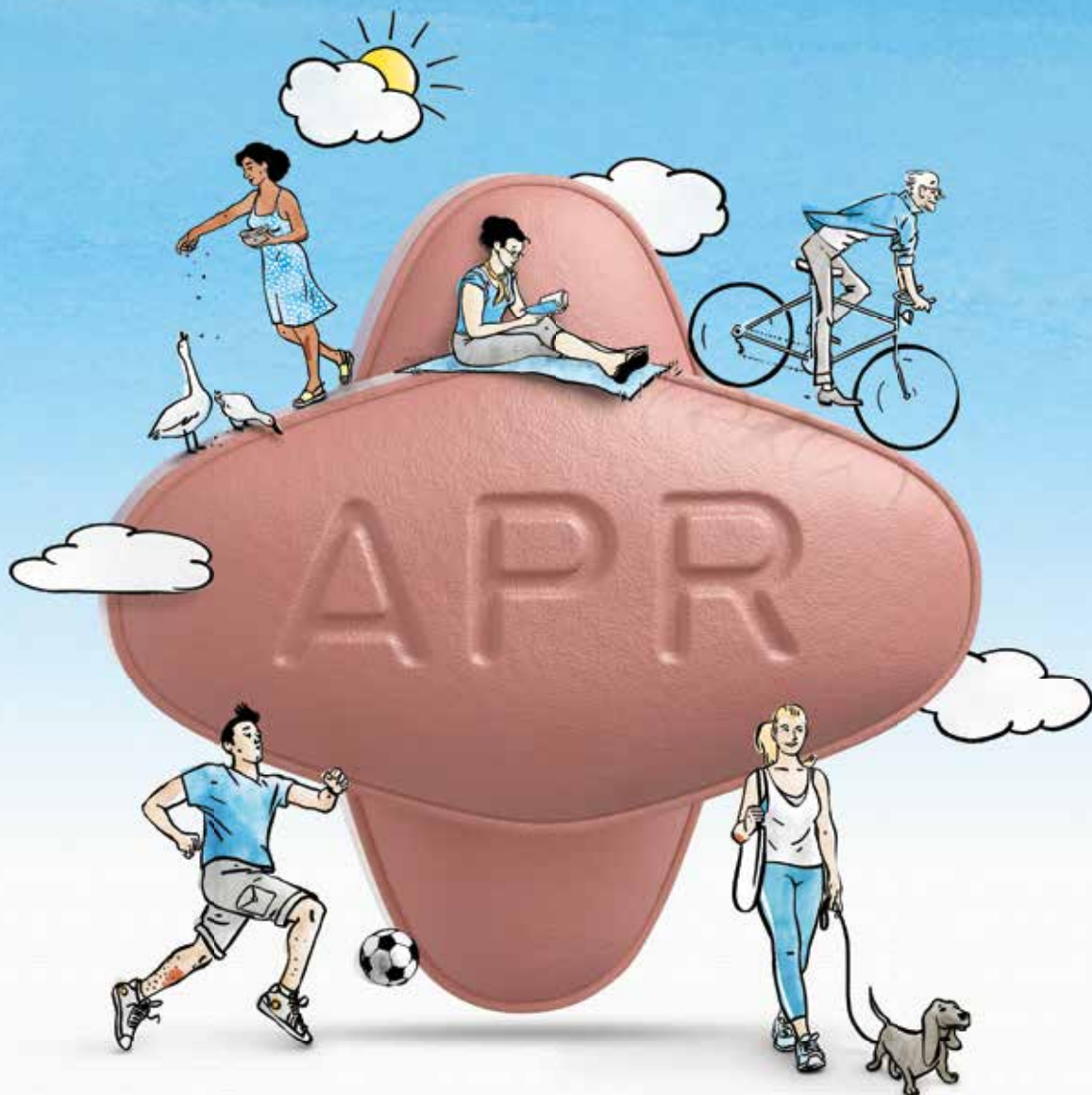
Un bulletin d'abonnement est en page 51.



Otezla®
(aprémilast) 30 mg
comprimés

RÉSULTATS

les patients, leurs attentes



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.



I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER¹, A.-C. FOUGEROUSSE²,
C. COMTE³, P.-A. BECHEREL⁴, E. BEGON⁵

¹ Cabinet de Dermatologie,
SAINT-MAUR-DES-FOSSES.

Vice-présidente de l'association RESOPSO.

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

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

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

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

Secrétaire Général de l'association RESOPSO.



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

La liste des articles consacrés à ces comorbidités ne cesse de se compléter. Celles-ci sont parfois surprenantes mais continuent de prouver que le psoriasis est une pathologie multifactorielle qui nécessite de ne pas se cantonner aux seuls signes cutanés dans nos consultations.

Cette compréhension a permis de décrypter les étapes biologiques et de trouver des parades de plus en plus efficaces pour chacune d'elles, d'où l'apparition de biothérapies de plus en plus performantes pour traiter les psoriasis modérés à sévères. Le recul sur ces molécules ne fait désormais plus de nous des apprentis sorciers et la tolérance à long terme est de plus en plus rassurante.



→ A.-C. FOUGEROUSSE

■ Les comorbidités

Cette année encore, la littérature concernant les comorbidités du psoriasis a été riche. Cette sélection, volontiers hétéroclite, vise à sortir des sentiers battus.

1. Psoriasis et maladie de Verneuil

Des auteurs israéliens ont mené une étude visant à évaluer la prévalence de la maladie de Verneuil chez des patients atteints de psoriasis et des témoins [1]. Il s'agissait d'une étude rétrospective menée sur environ 4,4 millions de patients. 68 836 patients atteints de psoriasis (diagnostiqué entre 2011 et 2017) étaient inclus, appariés (sur l'âge, le sexe et l'ethnicité) à un nombre égal de témoins.

La prévalence de la maladie de Verneuil était augmentée dans le groupe psoriasis (0,3 %) par rapport au groupe contrôle (0,2 %) (OR : 1,8 ; IC 95 % : 1,5-2,3 ; $p < 0,001$). En analyse multivariée ajustée sur le tabagisme, l'obésité et les autres comorbidités, cette association était toujours présente (OR : 1,8 ; IC 95 % : 1,4-2,2).

Les patients avec psoriasis et maladie de Verneuil avaient un âge de début plus précoce du psoriasis, une prévalence plus élevée d'obésité et de tabagisme que le groupe contrôle. Le *sex ratio* était de 1 dans cette population (contrairement aux données épidémiologiques habituelles sur la maladie de Verneuil où une large prédominance féminine est retrouvée).

D'un point de vue physiopathologique, la voie IL23/Th17 est impliquée dans les deux pathologies, lesquelles partagent des facteurs aggravants et des comorbidités (tabac, obésité, syndrome métabolique).

Il est donc important de reconnaître la coexistence de ces deux pathologies afin de pouvoir proposer une thérapeutique efficace à la fois sur le psoriasis et sur la maladie de Verneuil.

I L'Année thérapeutique

2. Psoriasis et troubles sexuels

Une méta-analyse a été réalisée afin de déterminer si le psoriasis était un facteur de risque de dysfonction érectile [2]. Huit études regroupant 39 490 patients psoriasiques et 1 789 959 contrôles étaient analysées. L'âge moyen des patients allait de 44 à 56,3 ans. Le psoriasis était associé à un surrisque de dysfonction érectile (OR : 1,62 ; IC 95 % : 1,37-1,91 ; $p < 0,001$ et hétérogénéité : $I^2 : 62,6\%$; $p : 0,009$).

Les dysfonctions érectiles chez les patients psoriasiques sont multifactorielles et leurs facteurs de risque sont fréquemment associés au psoriasis : dyslipidémie, diabète, hypertension, obésité, syndrome métabolique, tabagisme, dépression, sédentarité. Par ailleurs, les traitements systémiques usuels du psoriasis (rétinoïdes, méthotrexate) peuvent également être à l'origine de dysfonction érectile [3].

Ainsi, 48 à 68 % des patientes atteintes de psoriasis rapportent des dysfonctions sexuelles. Il s'agit principalement de troubles du désir, de l'excitation, de l'orgasme et de la satisfaction sexuelle. Ces troubles sont multifactoriels, liés aux lésions elles-mêmes (qui sont fréquentes en topographie génitale et parfois responsables de prurit, de brûlures) et aux conséquences psychologiques de la maladie (modification de la perception de l'image corporelle, perte de confiance en soi...) [3].

Les patients attendent de leur dermatologue qu'il aborde en consultation les questions liées à la sexualité.

3. Les patients adultes atteints de psoriasis ont un surrisque de comorbidités cardiovasculaires et métaboliques : *quid* des enfants ?

Les auteurs ont mené une revue systématique de la littérature afin d'évaluer la fréquence des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques chez les enfants atteints de psoriasis [4]. Seize articles ont pu être analysés, regrou-

pant 11 787 patients (7 660 enfants et 4 127 adultes). L'existence d'un psoriasis de l'enfant est associée à un surrisque de surpoids et d'obésité. Pour les autres comorbidités (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle, syndrome métabolique, événements cardiovasculaires), aucun surrisque n'est démontré, et ce d'autant plus que certaines sont mal définies en population pédiatrique. Ces résultats ne sont pas en faveur d'un dépistage systématique des comorbidités chez les enfants atteints de psoriasis.

4. Psoriasis modéré à sévère : facteur de risque de réaction allergique lors de procédures de coronarographie

C'est le résultat surprenant d'une étude menée à partir du registre polonais des procédures de coronarographie [5]. Elle visait à décrire les complications survenant chez les patients psoriasiques par rapport aux non-psoriasiques bénéficiant d'une procédure de coronarographie. Les patients atteints de psoriasis modéré à sévère (définis par un PASI > 10) représentaient 0,4 % de la cohorte. Il n'y avait aucune différence en termes de décès, d'arrêt cardiaque ou d'infarctus péri-procédure par rapport aux non-psoriasiques. Cependant, un surrisque de réaction allergique (OR : 6,2 ; IC 95 % : 1,44-25,22) était observé sans qu'une explication soit apportée par les auteurs.

5. La reconnaissance du surrisque cardiovasculaire chez les patients psoriasiques modérés à sévères a-t-elle permis de diminuer le risque d'infarctus du myocarde ?

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude de cohorte danoise évaluant le risque d'infarctus du myocarde chez les patients psoriasiques en comparaison à la population générale, avant et après l'ère des biothérapies et la reconnaissance du surrisque cardiovasculaire chez ces patients [6].

La 1^{re} cohorte était constituée de 4 302 sujets (nés < 1955 avec diagnostic

de psoriasis entre 1995 et 2002), la 2^e de 4 577 sujets (nés < 1966 diagnostiqués entre 2006 et 2016). 47 % étaient de sexe masculin. Chez les sujets psoriasiques, l'incidence cumulative d'infarctus du myocarde dans les 5 ans suivant le diagnostic était de 2,5 % pour la 1^{re} cohorte, 2,2 % pour la 2^e. En comparaison à la population générale, le *hazard ratio* (HR) était respectivement de 1,40 (IC 95 % : 1,09-1,8) et 1,39 (IC 95 % : 1,10-1,75) après ajustement sur le niveau d'éducation et l'utilisation de traitements à visée cardiovasculaire. Parmi les utilisateurs de biothérapie dans la 2^e cohorte, le HR était de 2,26 (IC 95 % : 0,48-10,7), le HR ajusté de 4,12 (IC 95 % : 0,69-24,5).

Le risque d'infarctus du myocarde ne diminue pas malgré les recommandations sur la nécessité du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires dans cette population à risque. Il n'y a pas d'effet positif des biothérapies sur le risque cardiovasculaire dans cette étude.

6. Les patients atteints de psoriasis ont-ils plus de risques de cancer ?

À partir du registre de l'assurance médicale de Taïwan, les auteurs ont mené une étude cas-témoins visant à évaluer le risque de cancer chez les patients atteints de psoriasis [7].

Il existait un surrisque de cancer en général (HR : 1,065 ; IC 95 % : 1,049-1,081) et pour les cancers suivants : prostate, thyroïde, foie, ovaire, poumon, leucémie, cancers cutanés, lymphome et testicules.

Le risque de cancer en général était augmenté en cas de psoriasis léger (HR : 1,062 ; IC 95 % : 1,046-1,078) et en cas de psoriasis sévère (HR : 1,120 ; IC 95 % : 1,061-1,184), en particulier pour les cancers suivants : poumon, lymphome, prostate, cancers oraux, testicules, vessie, myélome et leucémie.

Les limites de cette étude étaient la définition du psoriasis sévère basée sur

l'utilisation de traitements systémiques/biologiques sans données concernant le PASI et l'absence de données concernant le tabagisme, l'alcoolisme, l'obésité et les antécédents familiaux de cancer qui sont des facteurs de risque de cancer.

Ces données ne sont certainement pas totalement extrapolables à la population française mais elles doivent nous inciter à insister auprès de nos patients psoriasiques modérés à sévères pour qu'ils effectuent les dépistages adaptés à leur âge/sexe.

7. Psoriasis et mortalité

Les auteurs ont mené une étude de cohorte rétrospective dont l'objectif était d'évaluer le risque et les causes de mortalité des patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, en comparaison à des témoins appariés sur l'âge, le sexe, le statut marital, le lieu d'habitation dans la population danoise avec une durée de suivi de 17 ans [8]. 12 160 patients atteints de psoriasis et 9817 atteints de rhumatisme psoriasique étaient inclus et appariés respectivement à 23 936 et 19 398 témoins.

Le taux de décès pour 1 000 patients-années était supérieur chez les patients psoriasiques (22,29; IC 95 % : 19,71-24,87) par rapport aux témoins (13,89; IC 95 % : 11,75-16,03). Ce n'était pas le cas pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique : 11,63 (IC 95 % : 9,64-13,62) *versus* 10,83 (8,9-12,76) pour les témoins. Les risques de mortalité les plus importants pour les patients psoriasiques concernaient les pathologies du système digestif (HR : 3,61) et les pathologies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (HR : 3,02).

Les données de survie retrouvaient un âge moyen de décès inférieur pour les patients psoriasiques par rapport aux témoins (70,96 *versus* 74,51 ans; $p < 0,0001$), il n'y avait pas de différence entre les patients atteints de rhumatisme psoriasique et les témoins.

Les limites de cette étude sont le caractère observationnel, rétrospectif, et la réalisation en milieu de soins secondaires, ce qui a sélectionné des patients psoriasiques plus sévères. L'effet des traitements du psoriasis n'a par ailleurs pas été évalué.

Ces deux dernières études sur le risque de cancer et la mortalité des patients atteints de psoriasis modéré à sévère peuvent sembler alarmistes. Il ne faut cependant pas oublier en lisant ce type d'étude que, même si le risque relatif peut sembler important, le risque absolu peut être faible et que la significativité statistique n'est pas toujours associée à une pertinence clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. KRIDIN K, SHANI M, SCHONMANN Y *et al.* Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: A Large-scale Population-based Study. *J Am Acad Dermatol*, 2018 Nov 28. pii: S0190-9622(18)32962-1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.036
2. ZHAO S, WANG J, XIE Q *et al.* High prevalence of erectile dysfunction in men with psoriasis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*, 2019;31:74-84.
3. DUARTE GV, CALMON H, RADEL G *et al.* Psoriasis and sexual dysfunction: links, risks, and management challenges. *Psoriasis (Auckl)*, 2018;8:93-99.
4. BADAOUI A, TOUNIAN P, MAHE E. Psoriasis and metabolic and cardiovascular comorbidities in children: A systematic review. *Arch Pediatr*, 2019;26:86-94.
5. SIUDAK Z, WYSOCKA-DUBIELECKA K, MALINOWSKI K *et al.* Psoriasis is an independent predictor of increased risk of allergic reaction during percutaneous coronary interventions. Big data analysis from the Polish National PCI Registry (ORPKI). *Cardiol J*, 2018 Aug 29. doi: 10.5603/CJ.a2018.0076. [Epub ahead of print]
6. LEISNER MZ, LINDORFF RIIS J, GNIADIECKI R *et al.* Psoriasis and risk of myocardial infarction before and during an era with biological therapy: a population-based follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:2185-2190.
7. LEE JH, KIM HJ, HAN KD *et al.* Cancer risk in 892 089 patients with psoriasis in Korea: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol*, 2019;46:95-102.
8. SKOV L, THOMSEN SF, KRISTENSEN LE *et al.* Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*, 2019;180:100-107.

L'auteure a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires AbbVie, Novartis, Lilly, Janssen et Celgene.



→ J. PARIER

Les traitements locaux et systémiques conventionnels

1. Traitements locaux

● Le calcipotriol/bétaméthasone en mousse cutanée

Le calcipotriol/bétaméthasone dipropionate en mousse cutanée a été commercialisé en 2018. Il a démontré sa supériorité dans plusieurs essais (1024 patients) multicentriques, randomisés, en double aveugle, par rapport aux formes déjà commercialisées en gel et en pommade ayant pourtant la même concentration en produits actifs. Sur les plaques traitées par la forme en mousse aérosol, le PASI a diminué de 38,2 % à 1 semaine et de 71,9 % à 4 semaines avec un PGA (*Physician's global assessment*) à 4 semaines à 0 ou 1 (c'est-à-dire blanchi ou presque blanchi) dans 53,3 % des cas

I L'Année thérapeutique

pour une application quotidienne. Le prurit a également diminué de 70 % dès le 3^e jour d'application.

La mousse est globalement bien tolérée, les effets indésirables sont peu fréquents (entre 1/1 000 et 1/100) : folliculite, hypersensibilité, hypercalcémie, hypopigmentation cutanée, prurit et irritation au site d'application, effet rebond. La mise au point de cette nouvelle galénique semble avoir été un tour de force pharmaceutique car la concentration cutanée est augmentée alors que le produit est peu gras et non occlusif.

Il s'agit bien sûr – comme avec les autres formes ayant les mêmes principes actifs – d'un traitement ne s'appliquant pas sur la totalité du corps (ne pas dépasser 30 % de la surface corporelle). Une pulvérisation de 2 secondes délivre 0,5 g de produit permettant de couvrir la surface d'une main (1 % de la surface corporelle). On ne dépassera pas 15 g/j, soit pas plus d'un flacon de 60 g tous les 4 jours. Au-delà, non seulement cela ne constitue plus du tout l'indication d'un traitement purement local mais les risques d'hypercalcémie et d'effets secondaires des dermocorticoïdes augmentent.

Il ne s'agit pas à proprement parler d'une nouveauté thérapeutique en termes de produit mais de galénique qui apporte réellement un "plus" pour les patients. J'avais présenté cette nouvelle forme l'année dernière, quelques mois avant sa commercialisation.

Des études contrôlées en "vraie vie", notamment en Allemagne [8], ont été menées sur 410 patients avec des psoriasis de 15 ans d'ancienneté et des PGA 2 (41,8 % : psoriasis léger), 3 (49,6 % : psoriasis modéré) et 4 (8,3 % : psoriasis sévère). Sur les 390 patients analysés (20 patients ont donc été perdus de vue, ce qui est peu compte tenu du nombre de patients initialement inclus), 96,6 % ont suivi le traitement 1 fois par jour pendant 4 semaines. L'observance était

excellente (en général, en traitement d'attaque, elle ne dépasse pas 50 %). 49,5 % des patients ont atteint un PGA 0 ou 1, avec une plus grande efficacité dans les psoriasis sévères. Le PASI est passé en moyenne de 10,4 à 5,2, la surface atteinte de 12,9 à 7,6 et le DLQI (*Dermatology life quality index*) de 8,3 à 3,4. Enfin, 99 % des patients ont rapporté une bonne ou très bonne tolérance, 70 % ont trouvé le produit agréable et 90 % facile à appliquer.

● Les traitements systémiques utilisés en traitement local

Les différents traitements systémiques continuent d'inspirer les recherches concernant l'utilisation locale, surtout depuis que les nanoparticules existent. Pour l'instant, aucun n'a pu franchir le cap de la commercialisation :

– la ciclosporine [10] a été préparée en une microémulsion qui se concentre de manière persistante dans la peau à dose thérapeutique sans pratiquement d'absorption systémique, ce qui pourrait aboutir à un produit efficace avec un nombre limité d'applications et une absence d'effet systémique ;

– l'acitrétine a été conditionnée en nanoparticules dans un gel *a priori* efficace et peu irritant ;

– le méthotrexate a été associé à des nanoparticules de sels d'or et appliqué sur des modèles expérimentaux de psoriasis cellulaires ou sur des souris, avec un bon résultat concernant l'hyperprolifération kératinocytaire, l'épaisseur épidermique et l'infiltrat inflammatoire.

● Les dermocorticoïdes

Les recherches continuent sur de nouveaux corticoïdes utilisables localement. Le furoate de mométasone [13] a donné lieu à une large revue de la littérature démontrant une efficacité supérieure à la bétaméthasone, un faible passage systémique et un caractère peu atrophiant. Pour le moment, il n'existe qu'en pulvérisation nasale.

● Les traitements inédits

Comme à l'accoutumée, les Chinois ont présenté des résultats étonnants sur la base d'essais apparemment corrects. C'est le cas de cet article évaluant 4 semaines d'application, 2 fois par jour, de fluméthasone vs une huile ozonisée, avec comparaison droite/gauche chez 40 patients ayant des psoriasis vulgaires stables avec des lésions symétriques [12]. À 4 semaines, une même efficacité (blanchiment ou quasi-blanchiment) est observée dans environ 70 % des cas pour les 2 produits ! Et une étude en microscopie confocale confirme la très nette diminution des signes inflammatoires.

Des Égyptiens [15] ont conduit un essai monocentrique sur 2 248 patients évaluant sur plusieurs années (2012-2015), contre placebo, en double aveugle, une pommade contenant 50 % de propolis et 3 % d'aloë vera vs véhicule seul. Là aussi, les résultats sont étonnants : 64,4 % de blanchiment ou de quasi-blanchiment à S12 et, sur des biopsies, une réduction de l'hyperkératose et de l'acanthose. Le fait que le placebo ne semble avoir aucun effet positif est également étonnant.

● Augmenter l'observance des traitements locaux

On le sait, l'observance globale des traitements locaux est médiocre. De nouveaux essais évaluant des technologies utilisées au quotidien tentent d'améliorer l'observance sans trop compliquer la vie des patients. 120 patients [14] ont été inclus dans une étude évaluant l'application de l'aérosol calcipotriol/béthaméthasone fluorate 1 fois par jour pendant 28 jours avec présence d'un matériel de contrôle dans le flacon pour mesurer le rythme d'application et la quantité appliquée pour tous les patients. La moitié de ces patients disposait en plus d'une application sur smartphone avec un rappel visuel et sonore afin de ne pas oublier le traitement. Les résultats seront disponibles l'année prochaine. Ce type d'étude offre toujours

un intérêt car les objets connectés font désormais partie de la vie quotidienne de la plupart des patients et leur utilisation pourrait contribuer à améliorer l'observance (chez des patients volontaires bien entendu).

2. Ciclosporine

Il y a peu de publications sur ce traitement, moins utilisé depuis l'avènement des biothérapies. La ciclosporine (CsA) est habituellement considérée par les experts comme un médicament "d'urgence" du psoriasis, ne nécessitant pas un gros bilan de prétraitement, agissant vite et bien mais ne devant pas être administré plus de 2 ans sur toute une vie en raison de potentiels effets délétères sur la fonction rénale. La ciclosporine sera réservée aux patients ayant un bon profil de tolérance, c'est-à-dire jeunes et minces.

Ce traitement est également proposé en 1^{re} ligne en cas de psoriasis sévère pendant la grossesse lorsque les traitements locaux (à la dose maximale respectée) et la photothérapie ne suffisent pas ou ne sont pas applicables. Hormis parfois des naissances un peu prématurées et des poids de naissance plus petits, la CsA n'est pas considérée comme toxique pendant la grossesse. Elle perd cependant sa place au profit d'une biothérapie anti-TNF α pégylé, le certolizumab, désormais indiqué en 1^{re} ligne.

Ce médicament offre, en effet, l'avantage d'un passage transplacentaire presque inexistant et des études rétrospectives, menées sur plus de 400 femmes, n'ont pas mis en évidence de malformations, ni de petit poids de naissance ou d'accouchements prématurés. Dans ce contexte, une étude prospective menée chez 16 femmes a rapporté un dosage du médicament inférieur à la limite de quantification chez les nouveau-nés.

Une revue de la littérature – qui, étant donné le faible nombre de publications et d'études récentes sur la CsA porte sur 3 revues systématiques, 3 essais ran-

domisés et 9 essais non randomisés – a comparé ce traitement au méthotrexate (MTX) et, de manière inattendue, les a évalués au même niveau d'efficacité pour atteindre les PASI 90 ou 75 [1].

Inattendus aussi les résultats d'une étude [2] portant sur les anomalies biologiques observées chez des patients prenant de la CsA de façon prolongée : 22 % présentaient des anomalies biologiques après en moyenne 12 mois. Les doses administrées étaient classiques : 3 à 4 mg/kg avec une baisse progressive de la dose lorsqu'il y avait rémission et stabilisation avec la dose minimale d'entretien. De façon inattendue, ce ne sont pas les anomalies du bilan rénal qui sont les plus fréquentes (3/28 patients) mais les perturbations des transaminases (19/28) ainsi qu'une augmentation de l'uricémie (10/28). Surveillons donc plus souvent le bilan hépatique et l'uricémie que nous ne le faisons habituellement. Les anomalies rénales apparaissent la plupart du temps, sans surprise, chez les patients âgés et les altérations des transaminases chez les hommes.

Les Italiens disposent d'un générique de la CsA qui n'existe pas encore en France. Une étude [3] a été réalisée chez 20 patients stabilisés par le médicament princeps qui ont été switchés pour le générique. Les auteurs ne retrouvent pas de modifications significatives en termes d'efficacité et de tolérance après ce *switch*.

Les ongles constituent toujours une atteinte particulière surtout s'ils sont atteints de manière isolée et qu'on hésite à prescrire un traitement systémique au long cours. Les injections intra-matricielles de triamcinolone sont effectuées par les spécialistes avec un bon résultat mais le problème est la durée de la rémission. Avec les corticoïdes, il n'est pas possible de répéter les injections trop souvent à cause du risque d'atrophie.

Des auteurs indiens [22] – qui doivent manquer plus que nous de traitements

systémiques – ont évalué les effets d'injections intra-matricielles de MTX et de CsA aux doses de 25 mg/mL et de 50 mg/mL, à raison de 2 injections à 6 semaines d'intervalle avec évaluation du NAPSI (*Nail psoriasis severity index*) à 24 semaines. Un NAPSI 75 est obtenu dans 50 % des cas avec la triamcinolone et le MTX, et dans 33 % des cas seulement avec la CsA.

3. Acitrétine

Des publications, chinoises ou indiennes, ont évalué cette molécule relativement peu onéreuse pour des pays qui n'ont pas facilement accès aux biothérapies et qui se débrouillent (comme nous avant leur émergence) avec les traitements systémiques conventionnels en les exploitant aux mieux. Comme c'est souvent le cas avec ce type de publications, celles-ci manquent de rigueur tant du point de vue du nombre de cas que du caractère rétrospectif des essais.

Les essais portent avant tout sur les psoriasis pustuleux où l'acitrétine garde un intérêt (en attendant la sortie de biothérapies ciblant ces psoriasis), ainsi que chez les enfants qui tolèrent mieux l'acitrétine que les adultes et chez lesquels elle est plus efficace. Une revue de 15 cas [5] – mais avec une étude de la littérature portant sur 107 cas et 21 articles – a ainsi évalué l'acitrétine en monothérapie chez des enfants atteints de psoriasis pustuleux généralisé (10 cas), de psoriasis pustuleux palmoplantaire (3 cas) et d'acrodermatite continue d'Hallopeau (2 cas). Globalement, les auteurs rapportent une efficacité dans 88,8 % des cas et une bonne tolérance dans 93 % des cas.

Le temps pendant lequel les patients poursuivent leur traitement est de plus en plus étudié. Une étude rétrospective, monocentrique, non randomisée, conduite sur 104 patients entre 2012 et 2017, a évalué le "*drug survival*" de l'acitrétine [6]. Administré à la dose de 20 à 25 mg, le traitement est encore pris au bout de 5 ans par 53,5 % des patients.

I L'Année thérapeutique

9 patients seulement l'ont interrompu en raison d'effets secondaires mais aucun pour cause d'effet hépatique grave ou d'hyperlipidémie non contrôlable. Les patients dyslipidémiques, obèses ou porteurs d'un syndrome métabolique présentent le même "drug survival".

Un effet secondaire très rare, présenté comme de "fréquence indéterminée" dans le Vidal, a donné lieu à une publication dans un journal de pneumologie [7] : le syndrome de l'acide rétinoïque. Il s'agit d'une pneumopathie grave, souvent mortelle, due à une libération de cytokine parallèle à une augmentation de la concentration d'acide rétinoïque visible en général dans les leucémies à promyélocytes. Quelques cas ont été observés secondairement à des prises d'acitrétine à doses thérapeutiques. Il faut savoir les reconnaître car ils répondent très bien aux corticoïdes.

4. Méthotrexate

Deux publications sont très intéressantes cette année :

>>> La première est un essai thérapeutique prospectif en double aveugle, randomisé, multicentrique, international, d'une durée de 52 semaines [16], relatif au MTX en injection sous-cutanée contre placebo en association à la prise d'acide folique 5 mg par semaine. Les patients recevaient 17,5 mg par semaine et si à 8 semaines l'amélioration n'atteignait pas 50 %, la dose hebdomadaire passait à 22,5 mg jusqu'à la semaine 16. À partir de 16 semaines, tous les patients recevaient du MTX dans un essai ouvert jusqu'à 52 semaines avec une augmentation à la semaine 24 à 22,5 mg si le PASI 50 n'était pas atteint. 120 patients ont été inclus dans cet essai : tous avaient un long passé de psoriasis modéré à sévère et il s'agissait plutôt d'hommes avec un IMC moyen de 30. 41 % ont atteint le PASI 75 à 16 semaines contre 10 % pour le placebo. À 52 semaines, le MTX était globalement bien toléré et aucun effet secondaire grave n'était survenu.

>>> Le second essai intéressant, publié en février 2019, est une étude en vie réelle, prospective, multicentrique, réalisée chez 256 patients [17] et destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du MTX. Les patients ont été suivis sur 12/16 semaines. 56 patients ont été perdus de vue. Malgré tout, l'analyse, tant globale qu'en tenant compte des perdus de vue, a montré que les patients ayant reçu une dose cumulée > 60 mg à S4 étaient associés à un taux de PASI 75 plus élevé. Ce résultat tendrait à prouver que, comme dans le cas des biothérapies, il est préférable de donner une dose "de charge" en début de traitement plutôt que de commencer à une dose faible.

Une autre étude [18] pose la question pertinente des différences de modalités de suivi du traitement par le MTX selon qu'il s'agit de rhumatologues ou de dermatologues. Les dossiers de 190 patients psoriasiques suivis en dermatologie et de 196 patients souffrant de rhumatisme psoriasique suivis en rhumatologie ont été rétrospectivement étudiés du point de vue des examens biologiques, de la durée du traitement et des effets secondaires graves. Il en ressort que les rhumatologues demandent beaucoup moins d'examens biologiques (notamment NFS et transaminases) que les dermatologues.

De même, le suivi du traitement est nettement plus long chez les rhumatologues et les motifs d'arrêt en rhumatologie sont liés avant tout à l'inefficacité alors que, pour les dermatologues, de nombreux arrêts sont motivés par des anomalies biologiques. Il faut noter que les rhumatologues utilisaient pourtant des doses supérieures de MTX par rapport aux dermatologues. Les effets secondaires sévères, quant à eux, ne sont pas plus nombreux en rhumatologie qu'en dermatologie.

Une étude [19] portant sur 50 patients traités par MTX en monothérapie pendant 12 semaines éclaire un peu plus le mode d'action de ce traitement. En effet, un prélèvement sanguin a été

pratiqué chez les patients avant traitement et après 12 semaines dans le but d'analyser les phénotypes des lymphocytes T circulants. Après traitement, il se produit une augmentation des Th2 et des Treg et une diminution des Th1 et des Th17 restaurant l'équilibre immunitaire vers une diminution des cellules pro-inflammatoires.

Des études épidémiologiques et des mesures de la paroi artérielle avaient précédemment montré que le MTX était un protecteur cardiovasculaire. Une étude [20] menée sur 24 patients a montré qu'en 12 semaines, avec des injections de 15 mg/semaine de MTX, la CRP diminuait de 54,7 % et des facteurs protecteurs cardiovasculaires comme l'endocan (un protéoglycane endothélial) et l'IL10 augmentaient significativement.

Enfin, un effet secondaire rare du MTX, qui se produit en cas de surdosage, doit être connu. Il s'agit d'une inflammation avec des érosions sur les plaques de psoriasis préexistantes lesquelles, lorsqu'elles s'accompagnent de pustules des paumes et des plantes (comme dans un cas clinique rapporté dans les *Annales de Dermatologie* [21]), peuvent abusivement conduire à évoquer une insuffisance de traitement nécessitant une augmentation de la dose. Heureusement, les ulcérations muqueuses alertent habituellement et font penser à une neutropénie liée ici au MTX.

■ Le laser

Une étude [23] portant comme toujours sur un nombre restreint de patients (16 patients) interpelle cependant pour le psoriasis des ongles car, chaque année, cette localisation donne lieu à des publications montrant de bons résultats. Il s'agit cette fois-ci non pas de laser à colorant pulsé, bien douloureux dans cette localisation, mais de laser Yag administré sans anesthésie locale car non douloureux sur des atteintes matricielles, du lit ou mixtes. Trois séances



METO ject[®] Stylo

méthotrexate
50 mg/ml

*Intensément METO,
Résolument PATIENT*

*Nouveau
dans
les formes
modérées*

METOJECT[®] Stylo,
est indiqué dans
le traitement des formes
modérées à sévères
du psoriasis chez
les patients adultes
candidats à un traitement
systémique*



► METOJECT[®] solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25ml; 15mg/0,30ml; 17,5mg/0,35ml; 20mg/0,40ml; 22,5mg/0,45ml; 25mg/0,50ml; 27,5mg/0,55ml; 30 mg/0,60 ml)

* Non remb./non agréé coll. en date du 19/10/2018
(Demande d'admission à l'étude) dans les formes modérées du psoriasis

medac

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.
Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

I L'Année thérapeutique

ont été réalisées, espacées de 1 mois, avec une évaluation à 1 mois puis à 1 an par le NAPS. Le NAPS de base était de $26 \pm 7,2$, puis il passait à $5,7 \pm 4,3$ après la 3^e séance. Le traitement était plus efficace sur la composante lit que sur la matrice. L'atteinte des ongles isolée ou quasi isolée reste donc problématique pour les patients ne souhaitant pas de traitements systémiques ou ayant une contre-indication et pour lesquels les injections de corticoïdes *in situ* n'ont pas donné de résultat (ou bien un résultat insuffisant). Si le patient peut payer ces séances, il faut certainement y penser.

BIBLIOGRAPHIE

1. PINTER A, THORMANN H, ANGELETTI F *et al.* Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: case series and review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2018;11:451-459.
2. BENIGNI M, PESCHINA S, GRIMAUDO MA *et al.* Development of microemulsions of suitable viscosity for cyclosporine skin delivery. *Int J Pharm*, 2018; 545:197-205.
3. SPADA F, BARNES TM, GREIVE KA. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *Australas J Dermatol*, 2018;59:e168-e174.
4. TAN L, HUANG J, LU J *et al.* Clinical efficacy of ozonated oil in the treatment of psoriasis vulgaris. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018;43:173-178. [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]
5. EL-GAMMAL A, NARDO VD, DAABOUL F *et al.* Is There a Place for Local Natural Treatment of Psoriasis? *Open Access Maced J Med Sci*, 2018;6:839-842.
6. SVENDSEN MT, ANDERSEN F, ANDERSEN KH *et al.* Can an app supporting psoriasis patients improve adherence to topical treatment? A single-blind randomized controlled trial. *BMC Dermatol*, 2018;18:2
7. SINGH K, ARGÁEZ C. Cyclosporine for moderate to severe plaque psoriasis in adults: a review of clinical effectiveness and safety (internet). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018. CADTH Rapid Response Reports.
8. KIM BR, YANG S, DOH EJ *et al.* Risk factors affecting adverse effects of cyclosporine A in a real-world psoriasis treatment. *Ann Dermatol*, 2018;30:143-149.
9. BULIGAN C, PINZANI C, CIMAROSTI R *et al.* Comparison of clinical effects, trough and peak levels between branded and generic formulation of Cyclosporine A in stable psoriatic patients. *G Ital Dermatol Venerol*, 2018. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05860-1. [Epub ahead of print]
10. MITTAL J, MAHAJAN BB. Intramatricial injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of trimethoprim, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018;84:419-423.
11. CHEN P, LI C, XUE R *et al.* Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis from 15 cases and a literature review. *J Dermatol Treat*, 2018;29:353-363.
12. CHULAROJANAMONTI L, SILPA-ARCHA N, WONGPRAPARUT C *et al.* Long term safety and drug survival of acitretin in psoriasis a retrospective observational study. *Int J Dermatol*, 2019;58:593-599.
13. METAGE C, HAZARIKA B, SARMA J *et al.* Retinoid acid syndrome in an elderly male with psoriasis- a case report. *Respir Med Case Rep*, 2018;24:81-83.
14. TSAKOK T, JABBAR-LOPEZ ZK, SMITH CH. Subcutaneous methotrexate in patients with moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*, 2018;179:50-53.
15. TOURNIER A, KHEMIS A, MACCARI F *et al.* GEM Resopso. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:106-114.
16. BUSGEROP V, VOLENBERG FTM, DOGGEN CJM, JANSSENS RWA *et al.* Dermatological guidelines for monitoring methotrexate treatment reduce drug-survival compared to rheumatological guidelines. *PLoS One*, 2018;13:e0194401.
17. PRIYADARSSINI M, CHANDRASHEKAR L, RAJAPPA M. Effect of methotrexate monotherapy on T-cell subsets in the peripheral circulation in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/ced.13795. [Epub ahead of print]
18. OWCZARZYK-SACZONEK A, DROZDOWSKI M, MACIEJEWSKA-RADOMSKA A *et al.* The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic syndrome in psoriatic patients - preliminary report. *Postepy Dermatol Alergol*, 2018;35:53-59.
19. HABER R, BAROUDJIAN B, BATTISTELLA M *et al.* Apparent worsening of psoriasis lesions revealing methotrexate overdosage. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:104-108.
20. KARTAL SP, CANPOLAT F, GONUL M *et al.* Long-Pulsed Nd: YAG Laser Treatment for Nail Psoriasis. *Dermatol Surg*, 2018;44:227-233.

Le Dr Josiane Parier déclare avoir des liens d'intérêts (rémunération pour expertises, animations de FMC ou invitation à des congrès) avec les laboratoires LEO Pharma, Novartis, Janssen.



→ C. COMTE

■ La photothérapie

1. La photothérapie : en déclin ?

Depuis l'arrivée des traitements biologiques, contrairement à ce qui pouvait être attendu, le recours à la photothérapie aux États-Unis n'a pas diminué : une étude menée entre 2000 et 2015 [1] a montré que **son utilisation a augmenté de 5 % par an** pendant cette période. Les UVB ont représenté 77 % de cette augmentation, aux dépens de l'utilisation de la PUVA qui déclinait de 9 % par an. Le laser Excimer a également augmenté de 29 % par an. Son bon rapport coût-efficacité en est vraisemblablement la cause.

En Italie, une équipe [2] a montré que, sur les 5 dernières années, sur une cohorte de 1 090 patients référés dans un centre de référence habilité à prescrire des traitements biologiques dans le psoriasis, 70 % ont eu au moins une cure de photothérapie et 55 % ont eu exclusivement de la photothérapie.

2. Photothérapie UVB TL01 : innocuité chez les phototypes foncés

Une équipe taïwanaise [3] a étudié la question fondamentale de l'innocuité des UVB TL01 sur les populations de **phototype III et IV**. Elle a conduit une étude de cohorte comparant la prévalence des cancers cutanés mélaniques et non mélaniques dans 2 sous-groupes d'une population de 22 891 patients psoriasiques traités par photothérapie UVB TL01 entre 1997 et 2013 : ceux ayant reçu moins de 90 séances (S-cohorte, 13 260 patients) *versus* ceux ayant reçu plus de 90 séances (L-cohorte, 3 315 patients). Dans la cohorte L, le nombre moyen de séances allait de 108 à 391. Plus de 80 % des patients de cette cohorte ont reçu des UVB TL01 3 fois/semaine pendant au moins 3 ans. Et au moins 30 % des patients de cette cohorte avaient reçu des traitements soutenus et continus pendant au moins 6 ans.

La conclusion de cette étude est qu'il n'y avait **pas plus de cancers cutanés** (mélanomes et cancers cutanés non mélaniques) chez les patients ayant eu plus de 90 séances que dans la population comparable ayant reçu moins de 90 séances (tous autres risques égaux par ailleurs, notamment même utilisation de médicaments immunosuppresseurs et de biothérapies dans les 2 groupes). Une augmentation de 0,5 % du risque de kératose actinique (1 % *versus* 0,5 %) était notée.

Les résultats de cette étude sont rassurants, mais il serait toutefois prudent d'attendre une prolongation de ces résultats sur une période plus longue, l'effet carcinogène des UV pouvant se manifester plus de 15 ans après l'exposition.

3. Photothérapie UVB TL01 et médicaments photosensibilisants : quels risques en vie réelle ?

Une étude rétrospective de l'équipe de G. Harrop en Écosse [4], portant sur la période entre 2012 et 2015, a comparé 880 patients prenant un traitement photosensibilisant et recevant une photothérapie UVB TL01, *versus* patients contrôles n'en prenant pas. Les patients étaient essentiellement des patients de phototype clair, et la moitié d'entre eux était traitée pour psoriasis. La prise de médicaments photosensibilisants a entraîné un surrisque de 6 % d'érythème de grade 2 (bien démarqué et inconfortable) (42 % *versus* 36 %) et de 4 % de grade 3 (douloureux) (7 % *versus* 3 %).

Les médicaments les plus susceptibles d'entraîner des érythèmes de grade 2 ou plus étaient : la quinine (82 % d'érythème), suivie par les tétracyclines (69 %) et les antidépresseurs tricycliques (62 %). La mesure d'une DEM préalable normale sous traitement n'empêchait pas le risque de brûlure.

4. Les UV : quel effet local et systémique ?

Avec l'avancée de la connaissance en immunologie, de nombreuses équipes se sont intéressées au mode d'action des ultraviolets (UV) dans le psoriasis. Le rôle du microbiome a été exploré, et une étude [5] a montré qu'il existait une immuno-modulation locale des ultraviolets sur le microbiome cutané *via*, entre autres, une action sur la fonction barrière de la peau, sur l'équilibre microbien et sur la flore résidente de lymphocytes T mémoires.

Une étude menée sur 70 patients [6] a montré que les patients améliorés par la photothérapie UVB TL01 avaient, après photothérapie, un taux circulant en Th1, Th17 et T8 cytotoxiques significativement réduit, en même temps qu'un taux augmenté en Treg ($p < 0,001$). Ces résultats suggèrent que la photothérapie pourrait améliorer le psoriasis en inhibant les

voies Th1, Th17 et T8 cytotoxiques, et en stimulant les T régulateurs.

5. Associer la photothérapie à d'autres traitements ?

La photothérapie a été essayée en association avec presque tous les traitements du psoriasis.

Peu utilisés en France, les **esters de l'acide fumarique** (EAF) sont plus largement utilisés ailleurs en raison d'un bon profil de sécurité d'utilisation. Cependant, ils sont lents à agir : une équipe autrichienne [7] a proposé à 30 patients d'associer aux EAF une photothérapie UVB TL01 en induction lors des 6 premières semaines de traitement : cette association a permis d'atteindre un PASI 75 chez 79 % des patients après 6 semaines (0 % de PASI 75 avec EAF seuls). À la fin de l'étude (26 semaines), le PASI 75 était obtenu chez 83 % des patients dans le groupe association *versus* 79 % dans le groupe EAF seuls (différence non significative). Il manquait toutefois à cette étude un bras UVB seuls. La qualité de vie était également améliorée, avec une DLQI (*Dermatology life quality index*) médiane à 1 en fin d'étude, plus rapidement améliorée dans le groupe association.

BIBLIOGRAPHIE

1. TAN SY, BUZNEY E, MOSTAGHIMI A. Trends in phototherapy utilization among Medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2015. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:672-679.
2. CALZAVARA-PINTON P, ZANCA A, ARISI M *et al*. Prevalence of phototherapy in the age of biologics. *Dermatology*, 2018;234:166-172.
3. LIN TL, WU CY, CHANG YT *et al*. Risk of skin cancer in psoriasis patients receiving long-term narrowband ultraviolet phototherapy: results from a Taiwanese population-based cohort study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018. doi: 10.1111/phpp.12443. [Epub ahead of print]
4. HARROP G, DAWE RS, IBBOTSON S. Are photosensitising medications associated with increased risk of important erythe-

L'Année thérapeutique

- mal reactions during UVB phototherapy? *Br J Dermatol*, 2018;179:1184-1185.
5. PATRA V, LAOUBI L, NICOLAS JF *et al.* Perspective on the Interplay of Ultraviolet-Radiation, Skin Microbiome and Skin Resident Memory TCRαβ+ Cells. *Front Med (Lausanne)*, 2018;5:166.
 6. FATTOUH M, EL-DIN AN, EL-HAMD MA. Role of Lymphocyte Subpopulations in The Immunopathogenesis of Psoriasis and The Effect of Narrow Band UVB Phototherapy on The Immunological Profile of Psoriasis Patients. *Egypt J Immunol*, 2017;24:105-117.
 7. TZANEVA S, GEROLDINGER A, TRATTNER H *et al.* Fumaric acid esters in combination with a 6-week course of narrowband ultraviolet B provides an accelerated response compared with fumaric acid esters monotherapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized prospective clinical study. *Br J Dermatol*, 2018;178:682-688.

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



→ P. BECHEREL

Quoi de neuf pour les biothérapies (anti-TNF, anti-IL17, ustekinumab) et pour l'aprémilast ?

1. Anti-TNF

Concernant les anti-TNF, les nouveautés sont bien sûr de moins en moins marquantes avec le temps. Ce sont en effet les

1^{res} biothérapies disponibles historiquement dans le psoriasis, et les biosimilaires sont déjà disponibles pour l'éta nercept, l'infliximab et l'adalimumab.

● Grossesse et certolizumab

Le certolizumab (CZP) est le 1^{er} anti-TNF à pouvoir spécifier dans ses RCP la possibilité de traiter le psoriasis et le rhumatisme psoriasique au cours de la grossesse. Certes, on savait déjà pour tous les anti-TNF qu'aucun signal alarmant de tératogénicité ne s'était allumé, et si le principe de précaution recommandait de les interrompre en début de grossesse, il restait possible en cas d'absolue nécessité de poursuivre le traitement.

Cette fois, cette recommandation spécifique a été accordée [1]. En effet, cet anticorps monoclonal a perdu sa fraction Fc et ne peut donc plus se fixer et traverser la barrière placentaire. Il s'agit donc d'un fragment F(ab')₂ comme décrit sur la **figure 1** : la spécificité de liaison à l'antigène persiste (fragment Fab), mais les propriétés fonctionnelles du fragment Fc disparaissent (liaison au complément, adhésion aux cellules placentaires...).

Concernant l'allaitement, les concentrations de certolizumab dans le lait sont très faibles, voire indétectables. Le certolizumab est indétectable dans le plasma d'enfants allaités de mères traitées. Le suivi d'environ 300 enfants allaités en moyenne 7 mois par des mères sous anti-TNFα, dont une soixantaine sous certolizumab, ne met pas en évidence

d'augmentation des infections pendant les 12 premiers mois de vie. De plus, du fait de sa structure polypeptidique, le certolizumab est probablement détruit dans le tube digestif, ce qui rend peu vraisemblable une exposition systémique de l'enfant *via* le lait. Au vu de ces éléments, l'utilisation de certolizumab est **possible chez une femme qui allaite** [2].

Néanmoins, rappelons que les enfants dont la mère a été traitée par certolizumab en cours de grossesse sont considérés malgré tout comme **immunodéprimés pendant 2 mois et demi après la dernière injection maternelle (vie fœtale comprise)**.

En conséquence :

- pour **les vaccins vivants** (BCG...), le protocole vaccinal doit être adapté (lire à ce sujet "Vaccination des personnes immunodéprimées", p. 266 du *Guide des vaccinations*, INPES 2012);
- pour les **vaccins inactivés**, il n'y a pas lieu de retarder la vaccination.

● Anti-TNF et risque de cancer

Une étude récente n'a pas montré de surrisque chez les malades ayant déjà eu précédemment un cancer non cutané et chez lesquels un anti-TNF était prescrit (étude sur 460 malades avec polyarthrite rhumatoïde dans un registre suédois entre 2001 et 2015). Cela pourrait faire évoluer à l'avenir la règle de non-prescription d'anti-TNF dans les 5 ans suivant la rémission complète [3]. Il est à noter, ce qui n'est pas souvent remarqué,

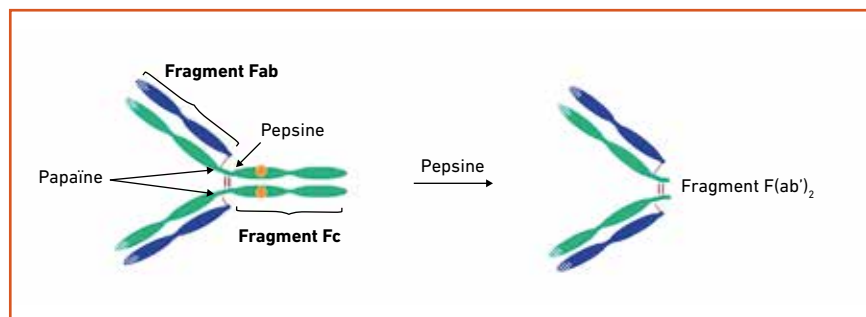


Fig. 1 : Schéma de synthèse d'un anticorps clivé (F(ab')₂).


cimzia®
200 mg solution injectable
certolizumab pegol



Pour elle. Pour lui.
Pour une autre vie.

**NOUVELLE
INDICATION**

PSORIASIS EN PLAQUES

Cimzia® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

RHUMATISME PSORIASIQUE

Cimzia®, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate.

Cimzia® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

SPONDYLOARTHRITE AXIALE

Cimzia® est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :

Spondylarthrite ankylosante (SA) : Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA : Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Cimzia®, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée,
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs). (*Indication non remboursée. La prescription d'un médicament biologique [en association au méthotrexate ou en monothérapie], quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1^{re} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive des adultes non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond [DMARD] [1^{re} ligne de traitement].*)

Il a été montré que Cimzia® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

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



Pour une information complète sur Cimzia®, flasher ce code ou se reporter aux mentions obligatoires disponibles sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Avant de prescrire, consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr



Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

Inspirés par les **patients.** Guidés par la **science.**

L'Année thérapeutique

qu'il n'existe pas de telles restrictions dans les RCP concernant les 3 anti-IL17 actuellement disponibles.

2. Anti-IL17

● Données récentes sur l'ixekizumab : efficacité sur les zones difficiles et absence de résistance croisée

Il s'agit donc du 2^e anti-IL17 disponible sur le marché français. Globalement, les résultats sont très proches parmi les 3 membres de la classe. Mais nous disposons maintenant des données de maintien à 3 ans des résultats, toujours important car, depuis les anti-TNF, nous savons que des pertes d'efficacité sont possibles (parfois jusqu'à 20 % des malades).

L'étude UNCOVER-3 [4] confirme un excellent maintien à 3 ans des résultats obtenus à 6 mois, c'est-à-dire PASI 75 maintenu à 80,5 %, PASI 90 à 66 % et PASI 100 à 45 % (fig. 2). La tolérance est restée bonne sans effets secondaires supplémentaires, et l'efficacité supérieure à l'ustekinumab.

Quand on s'intéresse maintenant aux différents phénotypes plus difficiles de psoriasis, la molécule est efficace sur le psoriasis génital, les localisations unguéales, palmoplantaires et sur le cuir chevelu [5]. On retrouve donc un effet classe partagé avec le secukinumab. Cet effet classe anti-IL17 est en fait plus complexe : une étude très intéressante a montré que, chez 12 malades présentant un psoriasis multirésistant après 3 lignes de biothérapie dont au moins le secukinumab, l'introduction de l'ixekizumab permettait de parvenir au PASI 75 dans 100 % des cas, au PASI 90 dans 100 % des cas et au PASI 100 dans 58,3 % des cas, sans aucun effet secondaire. Le changement de classe thérapeutique après résistance à un des anti-IL17 ne semble donc pas prédictif de l'échec à tous les membres de la classe thérapeutique [6].

Le rhumatisme psoriasique est également amélioré, ce qui a conduit récem-

ment à une extension d'AMM de la molécule dans cette indication.

● Données à long terme sur le secukinumab et efficacité sur les zones difficiles

Le secukinumab montre lui aussi un excellent maintien de son activité, cette fois en allant même jusqu'à 5 ans,

chez 126 patients inclus dans l'étude SCULPTURE (fig. 3) [7]. Le PASI 75 était maintenu chez 88,5 % des malades, le PASI 90 chez 66,4 %, le PASI 100 chez 41 %. Là non plus, on ne retrouve aucun signal d'intolérance sur cette période prolongée. Quand on étudie là aussi des sous-groupes de patients, l'efficacité est au rendez-vous sur l'atteinte articulaire

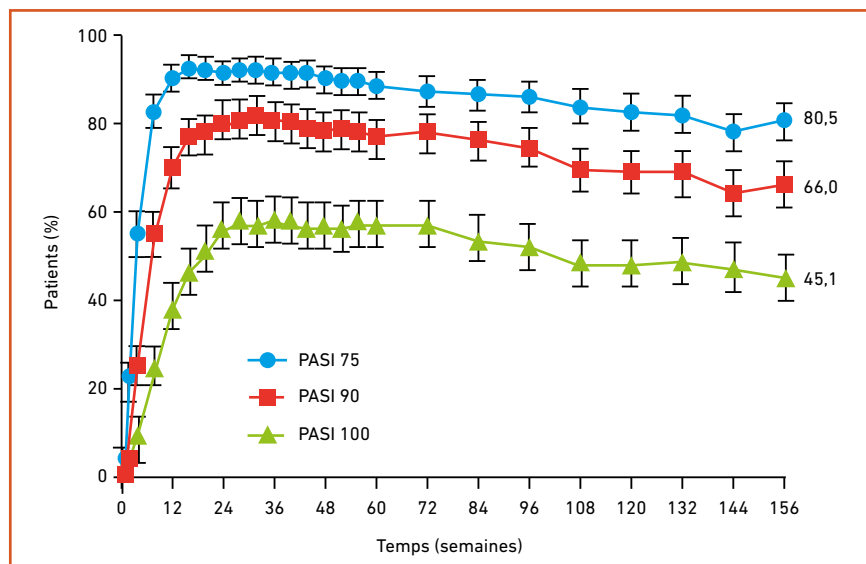


Fig. 2 : Maintien à 3 ans des résultats sous ixekizumab.

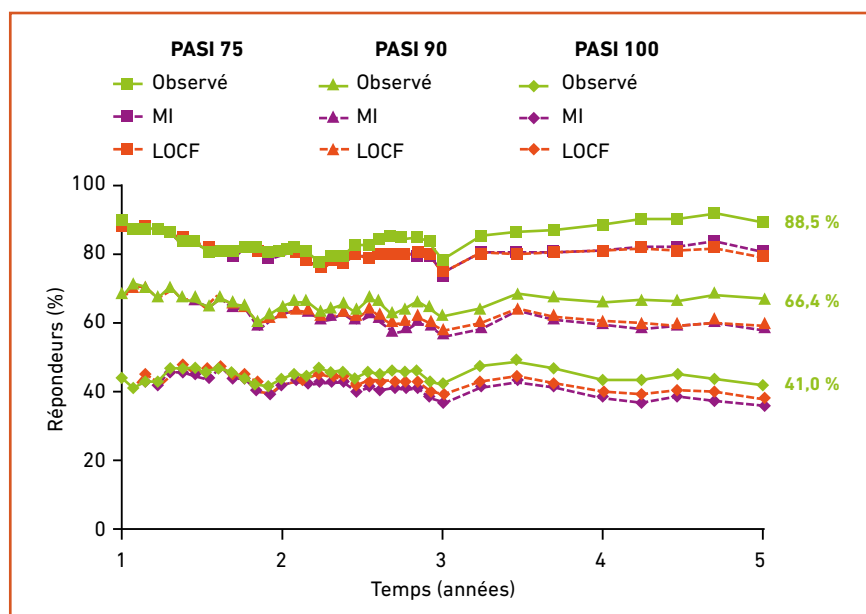


Fig. 3 : Maintien à 5 ans des résultats sous secukinumab.

et l'atteinte unguéale (FUTURE 2). Enfin, il n'existe finalement, après un doute et une polémique initiaux, pas de sur-risque de syndrome anxio-dépressif à 52 semaines chez les malades traités [8].

● Le plus récent de la classe : le brodalumab

Il s'agit cette fois d'un inhibiteur du récepteur de type A de l'IL17, qui a obtenu son AMM en 2017. Celle-ci est pour l'instant limitée au psoriasis cutané pur, les données sont trop récentes pour permettre l'extension à l'atteinte rhumatismale, mais les données préliminaires laissent espérer là encore une extension future.

Les IL-17A, IL-17F et IL-17A/F se lient au même récepteur formé de deux sous-unités IL-17RA et IL-17RC. Ceci est important pour le ciblage de l'IL-17RA par le brodalumab, qui va donc bloquer à la fois les voies pro-inflammatoires médiées, les IL-17A, F et A/F, conférant donc en théorie un pouvoir anti-inflammatoire plus puissant à cette molécule *versus* bloqueurs de l'IL17 seule.

Les résultats sont donc comparables entre les 3 anti-IL17 disponibles, au moins sur l'atteinte cutanée, chez les

patients naïfs de biomédicaments [9]. Là encore, les résultats sont supérieurs à ceux de l'ustekinumab, mais il n'existe pas de comparaison frontale entre les 3 anti-IL17 disponibles (**fig. 4**).

L'histoire de cette molécule est avant tout marquée par un taux de suicides élevé dans les études préliminaires qui avait conduit à un quasi-abandon de la molécule. Puis en reprenant les résultats, les erreurs méthodologiques constatées ont permis de relancer le processus de développement. Les derniers résultats sont plus rassurants : 6 suicides ont été rapportés dans les études AMAGINE-2 et 3, sans différences significatives *versus* sujets contrôles. Par contre, des troubles anxio-dépressifs sont parfois présents et incitent à la vigilance [10]. Les durées d'observation sont plus faibles que pour les 2 autres représentants de la classe, et ces données vont donc se compléter lors de la prochaine revue.

3. Aprémilast

Cette molécule déjà bien installée connaît un certain succès, notamment en ville : elle ne nécessite ni prescription initiale hospitalière ni bilan préalable, et son suivi est simple, sans examens

de surveillance, contrairement au méthotrexate par exemple.

Les données sur les résultats à long terme finissent par nous parvenir. Ainsi, à 2 ans, le PASI 75 se maintient chez 45,9 % des malades (**fig. 5**) [11].

L'efficacité sur les localisations unguéales, le cuir chevelu et le prurit sont identiques à celles de l'étanercept. Nous ne disposons pas de comparaisons avec les autres biologiques.

Les signaux de tolérance sont bons. Nous connaissons tous les effets indésirables gastroentérologiques initiaux (diarrhées++) mais ceux-ci semblent bien s'amender avec le temps.

Si nous étudions là encore les résultats en fonction des sous-groupes et des phénotypes psoriasiques, il existe un intérêt incontestable de la molécule dans les formes palmoplantaires [12], si difficiles à contrôler, et dans le rhumatisme psoriasique. L'effet dans l'arthrite psoriasique est modeste mais bien présent [13]. Les critères ACR 20 et ACR 50 (les équivalents de nos PASI pour les rhumatologues) sont atteints chez près de la moitié des malades inclus.

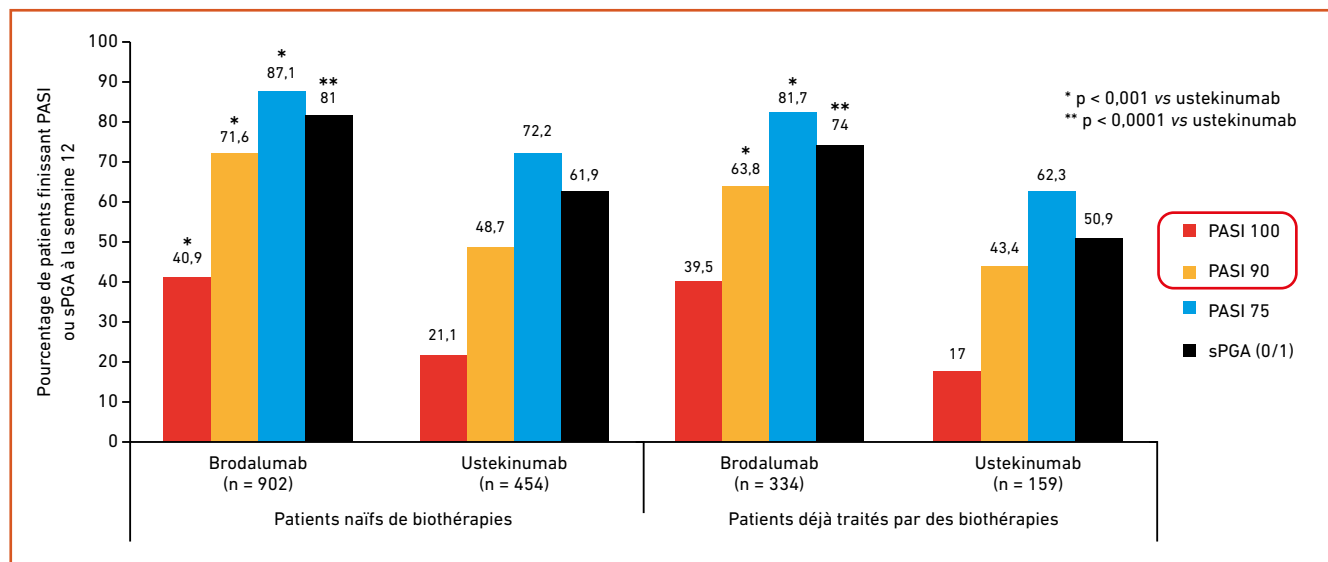


Fig. 4: Résultats de l'étude AMAGINE comparant brodalumab et ustekinumab.

L'Année thérapeutique

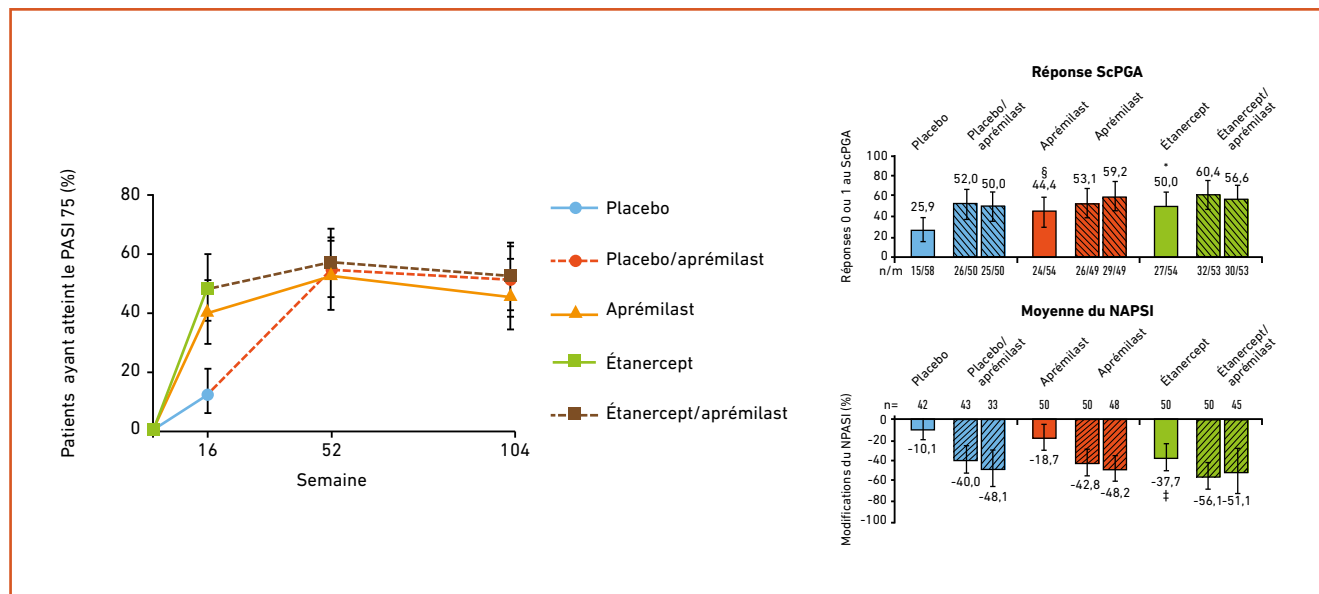


Fig. 5 : Résultats de l'aprémilast sur le maintien à 2 ans et dans les topographies unguéales.

4. Nouveautés chez nos confrères rhumatologues : complexité des voies IL12/IL23

L'ustekinumab (anti-IL12/IL23) et le risankizumab (anti-IL23) sont efficaces, bien que partiellement, dans le rhumatisme psoriasique, notamment dans les spondylopathies, ainsi que dans les maladies inflammatoires digestives. De récents essais randomisés ont par contre montré que ces 2 molécules étaient inefficaces dans les spondylarthrites ankylosantes, qu'elles soient ou non radiologiquement actives.

Cette dissociation avec l'efficacité démontrée dans l'atteinte axiale du rhumatisme psoriasique est très intéressante et souligne bien l'hétérogénéité du spectre des spondylarthrites, et la nécessité de déterminer plus précisément le rôle précis de chaque cytokine pro-inflammatoire [14].

On réalise d'ailleurs de façon générale qu'en termes de rhumatisme psoriasique, les molécules ont rarement un effet parallèle sur les atteintes axiales ou périphériques. La raison en est mal connue, mais la physiopathologie doit

présenter des différences en termes de réseau cytokinique activé dans ces conditions.

5. Les méta-analyses comparatives

La littérature est de plus en plus riche en méta-analyses concernant le psoriasis, qui s'expliquent par l'offre thérapeutique de plus en plus large, l'absence souvent de comparaisons frontales guidant la décision thérapeutique, et donc la nécessité de rechercher des critères discriminants pour nous aider.

Une des plus importantes l'année dernière est celle d'une équipe française ayant inclus plus de 40 000 malades issus de 109 essais, le critère de jugement étant l'obtention d'un PASI 90 entre S12 et S16 [15].

Les données essentielles en sont les suivantes :

- les traitements systémiques sont bien supérieurs au placebo ;
- les anti-TNF, l'ustekinumab, les anti-IL17, les anti-IL23 sont plus efficaces que l'aprémilast ;
- le tofacitinib (que nous n'avons que dans le rhumatisme psoriasique et la PR)

est supérieur au méthotrexate et à la ciclosporine ;

– l'ixekizumab est supérieur au secukinumab, lui-même supérieur au brodalumab, au guselkumab (tout nouvel anti-IL23 disponible), à l'ustekinumab puis aux anti-TNF.

Les données de tolérance sont rassurantes.

Il faut toujours être circonspects devant les méta-analyses : les effectifs ne sont pas toujours comparables, la qualité méthodologique des études peut grandement varier, les effectifs n'ont pas tous la même puissance. D'autres études de ce type vont sortir et peut-être nous guider un peu plus au fil du temps.

6. Comment se maintiennent les biomédicaments dans le temps ?

Une autre grande méta-analyse récente s'est penchée sur la question : la réponse thérapeutique se maintient-elle longtemps chez les patients sous biothérapie ? La base de données de l'Assurance Maladie permet de savoir si les malades ont changé de traitement, dans quel délai, et s'il existe plusieurs lignes de traitement.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**
sur internet la **webconférence**

Pour un changement de la relation entre les dermatologues et leurs patients souffrant de psoriasis



- Comment a évolué la relation entre les dermatologues et leurs patients souffrant de psoriasis ?

Dr Bruno HALIOUA (dermatologue)



- Quels sont les freins à une bonne relation des dermatologues avec leurs patients souffrant de psoriasis ?

Roberte AUBERT (présidente de France Psoriasis)



- Comment améliorer la relation entre les dermatologues et leurs patients souffrant de psoriasis ?

Émilie SOULEZ (coach en communication)

Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://pso3.realites-dermatologiques.com>



La retransmission est strictement réservée au corps médical.
Inscription obligatoire.

Cette webconférence a été organisée avec le soutien institutionnel de



I L'Année thérapeutique

● 16 545 malades ont ainsi été suivis sur 3,6 ans en moyenne [16].

● Arrêt ou *switch* : 39 % à 1 an, 78 % à 5 ans !

Ce résultat est très intéressant et va à l'encontre des idées médicales reçues : nos traitements entraînent plus de résistances qu'espéré par les essais de phase III.

Le taux de maintien à 3 ans des anti-TNF est de 25 à 30 % contre 55 % pour l'ustekinumab. Cela s'explique sans doute par l'immunogénicité connue des anti-TNF. Les facteurs d'un bon maintien sont l'existence d'un rhumatisme psoriasique ou d'une maladie de Crohn. En revanche, un *switch* est favorisé par le sexe féminin, des comorbidités telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'hypertension artérielle (HTA) ou le diabète.

BIBLIOGRAPHIE

1. CLOWSE MEB, SCHEUERLE AE, CHAMBERS C *et al.* Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*, 2018; 70:1399-1407.
2. MATRO R, MARTIN CF, WOLF D *et al.* Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology*, 2018;155:696-704.
3. RAASCHOU P, SÖDERLING J, TURESSON J *et al.* Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients with Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2018;169: 291-295.
4. LEONARDI C, MAARI C, PHILIPP S *et al.* Maintenance of Skin Clearance with Ixekizumab Treatment of Psoriasis: 3-year Results from the Uncover-3 Study. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79:824-830.e2.
5. RYAN C, MENTER A, GUENTHER L *et al.* Efficacy and Safety of Ixekizumab in a Randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIB Study of Patients with Moderate-to-severe Genital Psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018; 179:844-852.
6. BOKOR-BILLMANN T, SHÄKEL K. No Need to Change the Drug Class: Ixekizumab-following Secukinumab-therapy in Psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2018:1-5.
7. BISSONNETTE R, LUGER T, THAÇI D *et al.* Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a favourable Safety Profile in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1507-1514.
8. STROBER BE, LANGLEY RGB, MENTER A *et al.* No Elevated Risk for Depression, Anxiety or Suicidality with Secukinumab in a Pooled analysis data from 10 Clinical Studies in Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018;178:e105-e107.
9. PAPP KA, GORDON KB, LANGLEY RG *et al.* Impact of Previous Biologic Use on the Efficacy of Brodalumab and Ustekinumab in patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: Integrated Analysis of the Randomized Controlled Trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol*, 2018;179:320-328.
10. LEBWOHL MG, PAPP KA, MARANGELL LB *et al.* Psychiatric Adverse Events During Treatment with Brodalumab: Analysis of Psoriasis Clinical Trials. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:81-89.e5.
11. REICH K, GOODERHAN M, BEWLEY A *et al.* Safety and Efficacy of Apremilast through 104 Weeks in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis who Continued on Apremilast or Switched from Etanercept Treatment: Findings from the LIBERATE Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:397-402.
12. BISSONNETTE R, HAYDEY R, ROSOPH LA *et al.* Apremilast for the Treatment of Moderate-to-severe Palmoplantar Psoriasis: Results from a Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:403-410.
13. NASH P, OHSON K, WALSH J *et al.* Early and Sustained Efficacy with Apremilast Monotherapy in Psoriatic Arthritis: a Phase IIIB, Randomized Controlled Trial (ACTIVE). *An Rheum Dis*, 2018;77:690-698.
14. BAETEN D, ØSTERGAARD M, WEI JC *et al.* Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1295-1302.
15. SBIDIAN E, CHAIMANI A, GARCIA-DOVAL I *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;12:CD011535.
16. SBIDIAN E, MEZZAROBBA M, WEILL A *et al.* Persistence of Treatment with Biologics for Patient with Psoriasis: a Real-world Analysis of 16 545 Biologic-naïve Patients from the French National Health Insurance -Database (SNIIRAM). *Br J Dermatol*, 2019;180:86-93.

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



→ E. BEGON

Nouvelles biothérapies du psoriasis

L'innovation thérapeutique se poursuit dans le domaine des biothérapies. Elle est dominée par la mise sur le marché d'une nouvelle classe prometteuse de biologiques ciblant l'IL23. Cette classe de molécules a pour avantage son efficacité, le faible nombre d'injections, son bon profil de tolérance et surtout sa haute capacité de rémanence de blanchiment à l'arrêt des injections.

Une nouvelle biothérapie anti-IL17, le bimekizumab, ainsi que la mise à disposition en dermatologie d'un anti-TNF ancien, le certolizumab, aux indications potentielles chez la femme psoriasique souhaitant procréer, viennent compléter cette année thérapeutique.

1. Nouvelle biothérapie anti-IL17

● *Un nouvel agent anti-IL17 : le bimekizumab*

Le bimekizumab est le 4^e venu de la classe des biologiques ciblant l'IL17. Selon les études de phase II, il ne semble pas être un simple “*me too*” (molécule redondante d'une classe destinée à gagner une part du marché) mais un concurrent sérieux. Il se différencie des 2 autres biologiques anti-IL-17A en ciblant à la fois l'IL-17A et F.

Un essai de phase IIb randomisée, BE ABLE-1, comprenant 5 bras (dont 1 placebo et 4 bras d'étude de dose) a inclus 250 patients psoriasiques [1, 2]. L'efficacité PASI 90 était atteinte à 3 mois à la posologie de 320 mg toutes les 4 semaines par 79 % des patients et 55 % étaient blanchis (PASI 100). La réponse était rapide : près de 80 % des patients étaient nettement améliorés après une seule injection (PASI 75).

Une étude preuve de concept montre également son efficacité dans le rhumatisme psoriasique.

2. Nouvelle classe de biologiques dans le psoriasis : les agents anti-IL23

● *Cibler la cytokine IL23 : avantages par rapport à la biothérapie anti-IL12 et 23 ustekinumab*

La compréhension de la physiopathologie moléculaire nous apprend que l'axe IL23/Th17 est central dans l'inflammation psoriasique. L'IL23 est une cytokine clé car elle conduit à l'expansion et à la différenciation des lymphocytes Th17, sous-type lymphocytaire au cœur de cette dermatose inflammatoire. Les inhibiteurs sélectifs de l'IL23, *via* l'inhibition de la sous-unité p19, possèdent plusieurs avantages comparatifs par rapport à l'ustekinumab qui bloque à la fois les interleukines 12 et 23.

En effet, l'inhibition de la cytokine IL12 n'a pas d'intérêt dans le traitement du

psoriasis. Cette cytokine n'a pas d'implication dans cette dermatose inflammatoire et joue au contraire un rôle dans la surveillance immune antitumorale et l'immunité contre les pathogènes intracellulaires *via* l'interféron γ . La biothérapie anti-IL12/23 la bloque “involontairement” en ciblant la sous-unité p40 commune aux 2 cytokines.

● *Données générales d'efficacité*

Les données des études de phase II et III randomisées ont montré la capacité des agents anti-IL23 à induire un fort taux de réponse quasi complète à complète. À ce jour, 3 biologiques inhibent la cytokine IL23 par le biais de la sous-unité p19 : risankizumab, guselkumab et tildrakizumab. De même mécanisme, ces molécules ont pourtant des taux d'efficacité PASI assez différents. Bien que partageant une cible commune, de petites différences dans la composition d'un anticorps peuvent en modifier l'affinité, la spécificité et la solubilité et ainsi contribuer aux différences d'efficacité.

Un quasi-blanchiment (PASI 90) est obtenu sous guselkumab, tildrakizumab ou risankizumab chez 73,3 %, 39 % et 77 % des patients respectivement tandis qu'un blanchiment (PASI 100) est observé chez 33 %, 14 % et 48 % des patients traités par guselkumab, tildrakizumab et risankizumab, respectivement [3-5].

Les biothérapies anti-IL23 ont une plus grande efficacité que les anti-TNF et l'ustekinumab [6].

● *Efficacité des anti-IL23 dans le rhumatisme psoriasique*

Une étude prospective randomisée contre placebo phase IIa a inclus 149 patients atteints de rhumatisme psoriasique en échec des traitements standard pour recevoir soit le placebo (49 patients), soit le guselkumab 100 mg à S0, S4 puis tous les 2 mois. Le critère

de jugement principal, qui était l'ACR 20 à 24 semaines, était atteint par 58 % des patients traités par guselkumab et 18 % des patients sous placebo. Cette différentielle de 40 points est importante à considérer car la réponse des patients sous placebo dans les études rhumatologiques est généralement beaucoup plus importante que dans les études psoriasis cutané pur [7].

● *Qu'en est-il de la forme axiale ?*

La classe des anti-IL23 n'est toutefois peut-être pas la solution pour les formes axiales à type de spondylarthropathie (SPA) psoriasique. Dans cette étude de dose risankizumab *versus* placebo ayant inclus 159 patients, la réponse jugée à 12 semaines sur un score d'activité propre à la SPA ne différait pas du placebo. Étrangement, la plus petite dose de risankizumab semblait même supérieure à la plus élevée...

Les auteurs concluent que cette classe de biologique n'est sans doute pas prometteuse dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique [8]. À la lumière de cet échec, le guselkumab ne mènera pas d'étude dans la SPA. Cet échec était pour les auteurs inattendu et ils posent la question d'une production indépendante d'IL17 dans le tissu vertébral qui ne serait pas sous la dépendance de l'IL23.

● *Efficacité des anti-IL23 dans la maladie de Crohn*

À la différence des biothérapies anti-IL17 défavorables dans les colites inflammatoires, les biothérapies anti-IL23 pourraient élargir la palette des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Deux essais prospectifs randomisés de phase II ont évalué l'efficacité des anti-IL23 risankizumab et brazikumab dans la colite de Crohn [9, 10]. Les résultats, nécessitant d'être confirmés, sont prometteurs et pourraient offrir une

I L'Année thérapeutique

alternative supplémentaire à nos collègues gastroentérologues.

Des études sont également en cours dans la maladie de Verneuil où l'efficacité des anti-IL23 est suggérée par de petites études ouvertes [11].

● **Maintien de l'efficacité du guselkumab**

Les données à long terme de l'étude VOYAGE 1 montrent un maintien d'efficacité chez les patients traités par guselkumab au long cours [12]. Les données à 3 ans (S 156) montrent une stabilité de la réponse PASI 90 chez environ 83 % des patients et un blanchiment (PASI 100) chez 50 % (700 patients inclus).

● **Le guselkumab est plus efficace que l'adalimumab dans le psoriasis palmoplantaire et du cuir chevelu**

Une étude de l'efficacité dans des zones spécifiques réputées difficiles à traiter a été analysée suite aux essais contrôlés VOYAGE 1 et 2, ayant inclus 1 929 patients et qui visaient initialement à comparer l'efficacité du guselkumab *versus* placebo et adalimumab. Sur le total de cette population, de nombreux patients étaient affectés significativement par un psoriasis du cuir chevelu (86 %), des paumes et plantes (27 %) et des ongles (57 %). L'efficacité était jugée selon des scores spécifiques adaptés à chacune de ces topographies à la semaine 24, l'objectif étant le blanchiment ou quasi-blanchiment (score 0 à 1).

Le guselkumab se montrait supérieur au placebo et à l'adalimumab avec une excellente réponse chez près de 3/4 des patients présentant une atteinte du scalp et palmoplantaire, résultat d'environ 15 à 20 points supérieur à son compétiteur anti-TNF adalimumab. En revanche, les deux biologiques faisaient jeu égal dans le psoriasis des ongles avec une normalisation unguéale obtenue par 27 % des patients en 6 mois pour les deux biologiques [13].

● **Le guselkumab se montre modestement efficace dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire**

La forme pustuleuse acrale du psoriasis (ou psoriasis pustuleux palmoplantaire [PPPP]) est de notoriété bien plus difficile à contrôler que la forme hyperkératosique. Les biologiques anti-TNF et l'ustekinumab ont une efficacité inconsistante dans le PPPP et aucune étude randomisée n'a démontré formellement leur intérêt. Une étude randomisée prospective avait démontré l'efficacité d'un anti-IL17 secukinumab mais les résultats restaient décevants.

Dans cette étude randomisée *versus* placebo ayant inclus 49 patients au Japon, le guselkumab était administré à 200 mg aux semaines 0 et 4 (25 patients) *versus* placebo (24 patients). Les patients étaient suivis jusqu'à la semaine 24. Le guselkumab se montrait supérieur au placebo bien que les résultats invitent encore une fois à la déception. À 4 mois, un blanchiment ou une maladie résiduelle minimale étaient constatés chez 24 % des patients sous guselkumab *versus* 8 % sous placebo. Une amélioration de 50 % d'un score adapté au PPPP et appelé PPPASI-50 était atteinte par 60 % des patients sous anti-IL23 *versus* 24 % sous placebo [14]. Il est à noter que deux injections seulement ont été administrées et on peut supposer de meilleurs résultats avec une stratégie de posologie différente.

Notons d'ailleurs que, dans une série ouverte japonaise, le guselkumab se montre très efficace dans le psoriasis pustuleux généralisé et le psoriasis érythrodermique [15].

● **Efficacité comparée du risankizumab**

Les études ultIMMa-1 et ultIMMa-2 sont deux études de phase III ayant comparé l'efficacité du risankizumab à l'ustekinumab. Ces études ont inclus au total près de 1 000 patients : 598 patients sous risankizumab, 199 sous usteki-

numab et 200 sous placebo initial. À la 16^e semaine, 75 % des patients traités par l'anti-IL23 dans les 2 études ont atteint une réponse PASI 90. Ce taux de réponse était significativement supérieur à celui de l'ustekinumab (42 et 48 % respectivement dans les 2 études).

À 1 an, 56 à 60 % des patients étaient blanchis sous risankizumab (ultIMMa-1 et ultIMMa-2) comparés à 21 à 30 % sous ustekinumab. Le risankizumab montre donc une capacité importante de quasi-blanchiment à blanchiment, objectif actuel désigné d'un traitement biologique [16]. La tolérance en termes de fréquence d'événements indésirables majeurs était similaire à l'ustekinumab. Le risankizumab a montré également sa supériorité d'efficacité face à l'anti-TNF adalimumab.

L'étude IMMven a comparé face à face la biothérapie anti-IL23 risankizumab (301 patients) à l'anti-TNF adalimumab (304 patients) : à 16 semaines, une réponse PASI 90 était obtenue chez 72 % des patients sous risankizumab *versus* 47 % sous adalimumab [17].

Une compilation des 3 grandes études randomisées a étudié l'impact du traitement antérieur sur l'efficacité du risankizumab. Quel que soit le traitement antérieur (échec de 1 ou de 2 biologiques, de 1 ou de 2 anti-TNF) le taux de réponse PASI 90 à la semaine 16 varie peu autour de 70 % [18].

● **Profil de tolérance des anti-IL23**

Dans toutes les études prospectives randomisées ayant concerné les biothérapies anti-IL23, les données de sécurité montrent un profil de tolérance favorable globalement identique au placebo ou aux comparateurs (ustekinumab, adalimumab, étanercept) en termes de complications infectieuses, événements cardiovasculaires ou néoplasies. Il n'existe pas de signal d'alerte en matière de dépression ou de troubles suicidaires [19]. Contrairement aux agents inhibant

Déjà **5 ans** de recul clinique
et plus de **200 000 patients**
traités dans le monde ^{(1,2)*}

ça, c'est Cosentyx®

Cosentyx®
(150 mg en solution injectable)
est indiqué dans le traitement
du psoriasis en plaques modéré
à sévère chez l'adulte qui nécessite
un traitement systémique.

Place dans la stratégie thérapeutique :
Cosentyx® 150 mg est à réserver
au traitement du psoriasis en plaques
de l'adulte, chez les patients ayant
un psoriasis en plaques chronique sévère,
défini par :

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

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

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

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

* Toutes indications confondues.

** Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du
5 octobre 2016.

1. Bissonnette R *et al.* Secukinumab Demonstrates High Sustained
Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to
Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension
Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.14878.

2. Données internes du Laboratoire Novartis.



I L'Année thérapeutique

l'IL17, les biologiques anti-IL23 n'augmentent ni le risque d'infections candidosiques, ni les colites inflammatoires.

● Autres anti-IL23

D'autres molécules anti-IL23 sont en cours de développement. Le mirikizumab a fait l'objet d'une étude de phase III randomisée contre placebo avec étude de dose sur 205 patients au total. L'efficacité PASI 90 à 16 semaines est atteinte par 67 % des patients après seulement 2 doses de 300 mg administrées à J0 et 8 semaines [20].

● Un effet particulier des anti-IL23 : la rémanence d'action

L'étude princeps risankizumab *versus* ustekinumab [3] a permis de mettre en lumière un effet immunologique passionnant des anti-IL23 : la rémanence d'action. En effet, dans cette étude, les patients étaient traités par seulement 3 injections aux semaines 0, 4 et 16 puis simplement surveillés jusqu'à 1 an. Après 3 injections, les 4 premiers mois de risankizumab et l'interruption de tout traitement, la moitié des patients restaient quasiment blanchis à blanchis à 1 an. La médiane de perte de réponse PASI 90 chez plus de 50 % des patients était longue de 231 jours. Un résultat très différent de l'ustekinumab qui perdait graduellement son efficacité après la cessation des injections.

Cette pérennité spectaculaire d'efficacité n'est pas propre à cette étude. Elle existe au cours des autres essais menés avec d'autres anti-IL23 et apparaît comme un effet pharmaco-immunologique particulier à cette classe de biothérapies, bien qu'observée dans une moindre mesure avec la biothérapie anti-IL17 secukinumab [4, 5]. Un quasi-blanchiment est en effet observé chez 40 % des patients 20 semaines après la dernière injection de guselkumab (dernière injection à S28) et chez 95 % des patients 20 semaines après la dernière injection de tildrakizumab (dernière injection à S52).

Cette efficacité pérenne des anti-IL23 suppose qu'ils ne se contentent pas de bloquer un mécanisme physiopathologique délétère mais qu'ils le modifient profondément. Qu'ils le réparent en quelque sorte. Plusieurs pistes fondamentales ont été avancées pour comprendre ce maintien de l'effet thérapeutique après arrêt du traitement : déplétion prolongée pérenne et/ou modification phénotypique de la population lymphocytaire ciblée Th17, modulation du profil d'expression génique lymphocytaire ou augmentation de la population des lymphocytes T régulateurs Treg.

Il existe donc une proportion de patients "super répondeurs" ou "longs répondeurs" qui restent blanchis sans traitement. On ne peut toutefois pas parler de guérison. D'après les données à la semaine 72 de l'étude Voyage 2, 12 % des patients se sont montrés longs répondeurs en gardant un blanchiment 1 an après leur dernière injection de guselkumab. Ont donc perdu leur réponse quasi complète 88 % des patients au fil du temps... Les courbes de réponse PASI 90 tendent inexorablement à rejoindre l'asymptote, la rechute restant la règle [21].

● Pourquoi rechute-t-on ?

La rechute, qui semble à ce jour inexorable dans le psoriasis, est expliquée par un réservoir de cellules pro-inflammatoires dans le derme, notamment une catégorie bien particulière : les cellules T mémoires résidentes (*Tissue resident T cells/memory* ou *T_{rm}*). Ces cellules résidentes, non circulantes, se concentrent dans les tissus barrières et nous confèrent la capacité à répondre rapidement à un agent infectieux déjà rencontré. Il existe d'ailleurs deux fois plus de cellules T mémoires dans la peau que dans le sang. Notre système immunitaire a été bien conçu : il faut toujours que quelqu'un garde la maison...

Ce sous-type de lymphocytes mémoires persiste dans la peau psoriasique même après blanchiment et garde la potentia-

lité de sécréter de l'IL17, de l'IL22 et de l'IFN γ conduisant à la récurrence. La peau n'est ainsi jamais blanchie : elle garde une cicatrice immunologique (*molecular scar*) [22, 23].

● Comparaison anti-IL17 et anti-IL23

L'arsenal des biologiques dans le psoriasis devient très large et il est difficile de dire actuellement quelle molécule est la plus puissante en termes de capacité de blanchiment au long cours. Les biothérapies anti-IL17 récemment commercialisées et la toute nouvelle classe des anti-IL23 n'ont été comparées face à face que dans une seule étude (*cf. infra*). Si l'on compare les données PASI 90 à 12 semaines (*fig. 1 et 2*), en piochant dans les études pour ne retenir de chaque molécule que la donnée la plus favorable, les deux classes font jeu égal. Il semble exister une petite différence en faveur des agents anti-IL23 (hormis le tildrakizumab) à 1 an et en termes de blanchiment total (PASI 100).

Les biothérapies anti-IL23 semblent donc supérieures dans leur capacité de blanchiment à long terme, et offrent l'avantage d'un moins grand nombre d'injections et d'un bon profil de tolérance. Cependant, la rapidité d'action est une marque des anti-IL17 qui tendent à obtenir une réponse significative en un temps plus court. En cas d'association à un rhumatisme, rappelons que les anti-IL17 secukinumab et ixekizumab ont montré leur efficacité et possèdent une AMM alors que les études sont en cours pour les IL23 et que ces derniers sont inefficaces dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique [24, 25].

● Le match attendu : comparaison face à face anti-IL23 et anti-IL17

L'étude ECLIPSE est la première à comparer les 2 nouvelles classes de biologiques du psoriasis. Cette étude randomisée en double aveugle a mis en rivalité le biologique anti-IL23 guselkumab à son concurrent anti-IL17 secukinumab.

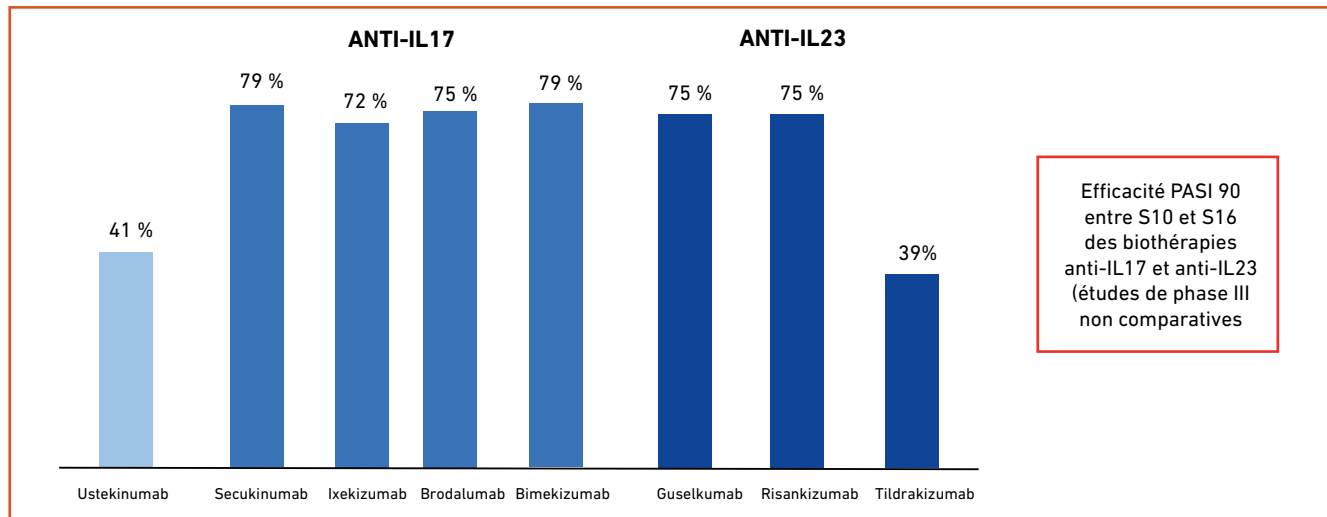


Fig. 1.

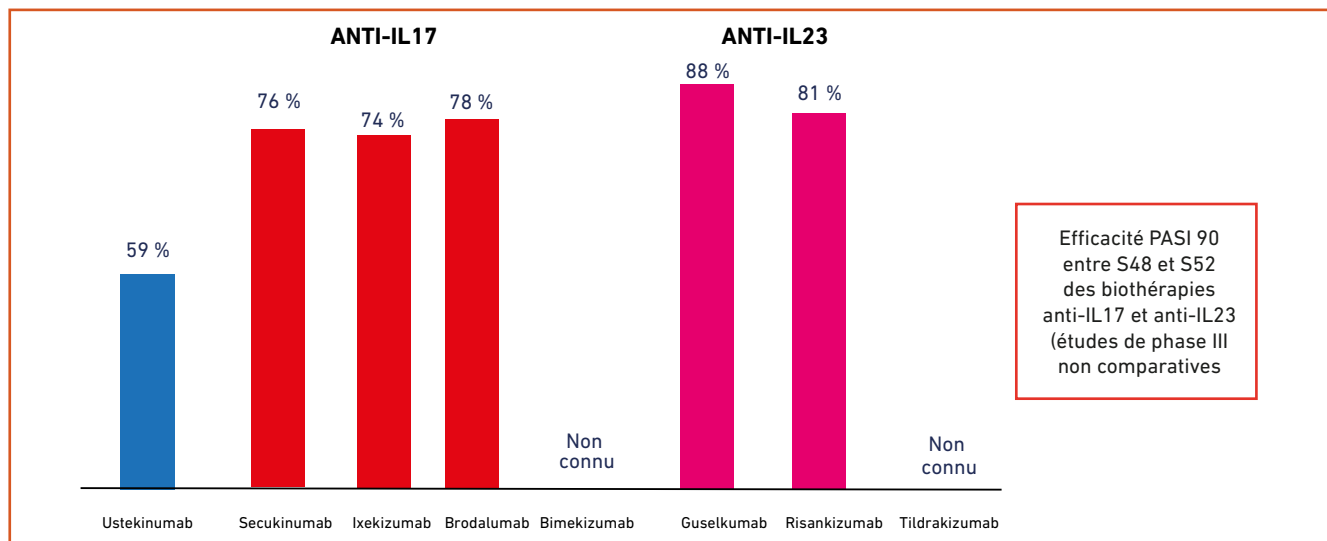


Fig. 2.

L'étude multicentrique a inclus 2 bras : guselkumab 100 mg à S0, S4 puis toutes les 8 semaines (534 patients) et secukinumab 300 mg à S0, S1, S2, S3, S4 puis toutes les 4 semaines (524 patients). Le critère principal était la réponse PASI 90 à la semaine 48.

Dans les 2 groupes, un peu moins de 1/3 des patients avait reçu des biologiques. À S48, le guselkumab se montrait supérieur au secukinumab avec 84 % versus 70 % des patients atteignant une

réponse PASI 90. Il est intéressant de constater que les courbes (**fig. 3**) sont en faveur d'une efficacité plus rapide pour le secukinumab, puis se rejoignent, se croisent et se séparent à la semaine 20, le taux d'efficacité du secukinumab déclinant ensuite lentement, suggérant un mécanisme d'échappement non observé sous guselkumab [26].

Le taux d'effets indésirables infectieux et candidosiques était un peu supérieur dans le bras secukinumab. Trois colites

inflammatoires induites étaient observées sous secukinumab contre aucune sous anti-IL23. Une étude comparative est en cours, comparant cette fois l'autre anti-IL23 risankizumab au secukinumab.

● *Changer nos stratégies de traitement ?*

L'arrivée des nouvelles biothérapies nous invite à reconsidérer nos opinions sur le traitement au long cours d'une maladie chronique telle que le psoriasis. Pourrait-on traiter moins ? Moins longtemps ?

L'Année thérapeutique

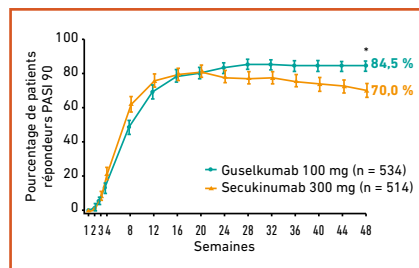


Fig. 3 : Étude ECLIPSE. Comparaison de l'efficacité PASI 90 guselkumab versus secukinumab à S48.

Faut-il traiter plus tôt et plus fort ? Et en cela modifier le cours naturel de la maladie (*treatment modifying disease*) ? L'observation d'une rémanence, de patients longs répondeurs nous interroge sur la possibilité d'allonger les intervalles de traitement, de traiter uniquement à la demande après l'obtention du blanchiment et donc de diminuer l'exposition de nos patients aux molécules.

Des études vont être lancées à ce sujet. Ainsi, l'étude GUIDE analysera le devenir des patients "super répondeurs" sous guselkumab. L'étude STEPIn, quant à elle, teste l'hypothèse qu'un traitement précoce dans le psoriasis *de novo* (moins de 1 an) par un traitement puissant comme le secukinumab, comparé au schéma habituel de progression thérapeutique (UVB), modifierait le cours de l'affection [27].

3. Conclusion

Nous disposons maintenant d'un arsenal thérapeutique large dans le psoriasis modéré à sévère. Les traitements biologiques les plus récents nous permettent une excellente réponse chez 8 patients sur 10.

Au-delà de cette efficacité accrue, leur capacité de rémanence et de modification profonde de l'immunologie cutanée nous invite à repenser nos stratégies thérapeutiques. D'ores et déjà une biothérapie anti-IL23, le guselkumab, est commercialisée sous le nom de Tremfya® (sous-cutané 100 mg à S0, S4 puis tous les 2 mois).

BIBLIOGRAPHIE

1. NATSIS NE, GOTTLIEB A. Bimekizumab for the treatment of psoriatic disease. *Expert Opin Biol Ther*, 2018;18:1193-1197.
2. PAPP KA, MEROLA JF, GOTTLIEB AB *et al*. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:277-286.
3. PAPP KA, BLAUVELT A, BUKHALO M *et al*. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2017;376:1551-1560.
4. 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.
5. REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P *et al*. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis [...] VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:418-431.
6. TONINI A, GUALTIERI B, PANDURI S *et al*. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther*, 2018;18:135-148.
7. DEODHAR A, GOTTLIEB AB, BOEHNCKE WH *et al*. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*, 2018;391:2213-2224.
8. BAETEN D, ØSTERGAARD M, WEI JC *et al*. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1295-1302.
9. MA C, JAIRATH V, KHANNA R *et al*. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials targeting interleukin 23 (IL23) for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018;1-12.
10. FEAGAN BG, PANÉS J, FERRANTE M *et al*. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018;3:671-680.
11. KOVACS M, PODDA M. Guselkumab in the treatment of severe Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e140-e141.
12. GRIFFITHS CEM, PAPP KA, KIMBALL AB *et al*. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:826-832.
13. FOLEY P, GORDON K, GRIFFITHS CEM *et al*. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*, 2018;154:676-683.
14. TERUI T, KOBAYASHI S, OKUBO Y *et al*. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Anti-interleukin 23 Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2018;154:309-316.
15. SANO S, KUBO H, MORISHIMA H *et al*. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *Br J Dermatol*, 2018;45:529-539.
16. GORDON KB, STROBER B, LEBWHOL M *et al*. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*, 2018;392:650-661.
17. REICH C *et al*. Etude IMMven. Poster 1813. EADV congresso, 2018.
18. STROBER B *et al*. Poster P187. EADV congress, Paris 2018.
19. BLAUVELT A, REICH K, PAPP KA *et al*. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2018;179:615-622.
20. REICH K, RICH P, MAARI C *et al*. Efficacy and Safety of Mirikizumab (LY3074828) in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from a Randomised Phase 2 Study. *Br J Dermatol*, 2019. Doi: 10.1111/bjd.17628. [Epub ahead of print]
21. GORDON K *et al*. Late breaker. AAD, 2018.
22. PARK CO, KUPPER TS. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nat Med*, 2015;21:688-697.
23. WU H, LIAO W, LI Q *et al*. Pathogenic role of tissue-resident memory T cells



réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

vous invitent à la retransmission EN DIRECT
sur internet de la 1^{re} édition du

SpeedDI 

Mardi 4 juin 2019 de 21 h00 à 22 h30

Comité scientifique :

Drs Bruno HALIOUA – Mathile KEMULA – Edouard BEGON – Anne-Claire FOUGEROUSSE – Marie BASTIEN – François MACCARI

- ▶ Psoriasis : actualités thérapeutiques
Dr Pierre-André BECHEREL
- ▶ Psoriasis : va t-il falloir changer nos stratégies de traitement ?
Dr Edouard BEGON
- ▶ Verneuil : les enseignements de l'étude EpiVer
Pr Jean-Luc PERROT
- ▶ Quand l'urticaire chronique n'est pas idiopathique
Dr Antoine BADAOU
- ▶ Quand passer à un traitement systémique dans la DA de l'adulte ?
Dr Anne-Claire FOUGEROUSSE
- ▶ ECM : comment les reconnaître et les prendre en charge ?
Dr Bruno HALIOUA
- ▶ Lupus : les antipaludéens de synthèse et après ?
Dr Jean-Benoît MONFORT
- ▶ Quoi de neuf dans la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse ?
Dr Marina ALEXANDRE

Pendant toute la durée de la webconférence vous pourrez
poser EN DIRECT des questions aux experts

et la collaboration de



Cette retransmission sera accessible sur le site :
www.speeddi.realites-dermatologiques.com

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

JANSSEN-CILAG, S.A.S. au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562033068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux. Conformément à l'article L.4113-6 du code de la santé publique, le laboratoire Janssen a transmis pour avis au conseil de l'ordre compétent la présente invitation qui vaut convention. A cette occasion, un repas d'un montant maximum de 60 euros sera proposé aux participants. Le Professionnel de Santé est informé et accepte que JANSSEN-CILAG collecte pour rendre publiques sur le site internet public dédié www.transparence.sante.gouv.fr, les informations relatives à l'identité du Professionnel de Santé, aux avantages en nature ou en espèce et aux rémunérations que le Professionnel de Santé peut percevoir directement ou indirectement, au titre de la législation sur la transparence et selon les modalités fixées par les articles L.1453-1, D.1453-1 et R.1453-24 et suivants du Code de la santé publique. Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite Informatique et Libertés, le Professionnel de Santé dispose d'un droit d'accès, et de rectification sur les données le concernant. Pour exercer ces droits, il convient d'adresser un courriel à l'adresse suivante : janssen-transparence@its.jnj.com. Le droit d'opposition ne s'applique pas au traitement de ces données.

Janssen Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre consentement. Pour exercer vos droits écrire à cette adresse : medisource@its.jnj.com.

■ L'Année thérapeutique

- in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 2018;17:906-911.
24. TONINI A, GUALTIERI B, PANDURI S *et al*. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis : anti IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther*, 2018;18:135-148.
 25. AMIN M, LEE EB, WU JJ. How to choose between IL-17 inhibitors and IL-23 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2018 ;1-2. Doi: 10.1080/09546634.2018.1510174. [Epub ahead of print]
 26. LANGLEY R *et al*. Guselkumab demonstrate superior long term responses to secukinumab at week 48 in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from the ECLIPSE trial. *Third Inflammatory Skin Disease Summit*, 2018.
 27. IVERSEN L, EIDSMO L, AUSTAD J *et al*. Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification - rationale and design of the randomized, multicenter STEPIn study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1930-1939.
 28. MEASE PJ, FLEISCHMANN R, DEODHAR AA *et al*. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*, 2014;73:48-55.
 29. GOOTLIEB AB, BLAUVELT A, THAÇI D *et al*. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:302-314.e6.
 30. LEBWOHL M, BLAUVELT A, PAUL C *et al*. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:266-276.e5.
 31. CAMPANATI A, BENFAREMO D, LUCHETTI MM *et al*. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*, 2017;17:387-394.
 32. MARIETTE X, FÖRGER F, ABRAHAM B *et al*. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:228-233.
 33. AMIN M, NO DJ, EGEGERG A *et al*. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say?. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:1-13.

L'auteur déclare avoir un lien d'intérêt (rémunération pour expertises ou animations de FMC) avec tous les laboratoires cités dans cet article (hormis Almirall).

■ Conclusion

Depuis plusieurs années, le psoriasis n'est plus cette maladie désespérante dont peu de dermatologues voulaient s'occuper compte tenu des faibles possibilités thérapeutiques. Il n'existe quasiment plus de psoriasique que l'on ne puisse soulager correctement. Il convient de traiter les patients à la hauteur des difficultés qu'ils rencontrent dans leur vie.

Si les psoriasis légers restent un peu plus difficiles à traiter, le dernier traitement commercialisé constitue un progrès, d'autres restent à venir. Par ailleurs, le caractère léger doit être revu à l'aune de la gêne et du désir du patient.

La dédramatisation d'un traitement comme le méthotrexate doit, au fil des données rassurantes, permettre son utilisation à dose thérapeutique efficace pour des psoriasis peu étendus mais très gênants. L'aprémilast, occasionnant peu d'effets secondaires graves et nécessitant peu de surveillance, a déjà trouvé une place en dermatologie de ville et des études en "vraie vie" paraîtront probablement dans l'année pour affiner ses indications et son utilisation.

Enfin, les nouvelles molécules biologiques semblent pouvoir modifier en profondeur le cours de la maladie. Nous observons ainsi un groupe de patients longs répondeurs qui restent blanchis de nombreux mois après l'arrêt du traitement. Cette découverte bouscule nos représentations mentales et pose les questions du "traiter tôt" et "traiter peu". Elle va nous contraindre à réfléchir différemment aux modes de prescription des biothérapies.

Les bilans préthérapeutiques et de surveillance des comorbidités font de cette maladie une pathologie complexe et chronophage lors des consultations. Ce fait vient enfin d'être reconnu par les autorités de santé qui ont attribué deux cotations en dehors de l'APC de première consultation – la possibilité de coter MTX pour bilan de maladie complexe et MPB majoration pour biothérapie – afin de rémunérer plus justement ces actes.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en infectiologie cutanée ?



P. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, CHU de MARSEILLE.

Essai randomisé comparant famciclovir et aciclovir dans le traitement du zona [1]

Le valaciclovir a supplanté, par sa plus grande facilité d'administration, l'aciclovir dans le traitement *per os* du zona, l'aciclovir restant la molécule de référence par voie intraveineuse. Les auteurs ont évalué, comparativement à l'aciclovir, l'intérêt du famciclovir dans cette indication.

172 patients ont été inclus et répartis en 2 groupes de traitement : famciclovir 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours *versus* aciclovir 800 mg $\times$ 2 à raison de 5 fois par jour pendant 7 jours. Les critères d'efficacité étaient le délai d'apparition des croûtes et la guérison complète. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 molécules (15 jours en moyenne pour le délai d'apparition des croûtes, 94 % de cures complètes).

Comme le valaciclovir, le famciclovir peut représenter une alternative à

l'aciclovir dans le traitement *per os* du zona non compliqué.

Intérêt du cidofovir topique dans la prise en charge des condylomes géants de l'immunodéprimé

La prise en charge des condylomes géants est souvent difficile, particulièrement chez l'immunodéprimé. Das *et al.* [2] rapportent l'observation d'un enfant transplanté cardiaque présentant un condylome géant multirésistant ayant totalement régressé après 7 mois de cidofovir topique.

Intérêt potentiel d'un traitement adjuvant par probiotiques dans la prise en charge des condylomes

Ceccarelli *et al.* [3] rapportent l'observation d'un homme de 56 ans, séropositif pour le VIH, pris en charge pour des condylomes anaux multiples, positifs pour HPV 18. La biopsie montrait un Bowen péri-anal. L'IRM pelvienne mettait en évidence de multiples adénopathies intra-pelviennes réactionnelles et de larges condylomes intra-anaux. Le Bowen a fait l'objet d'une résection chirurgicale. Un traitement adjuvant de 4 mois avec supplémentation de probiotiques administrés *per os* et en intra-rectal était instauré. À la fin du traitement, les auteurs notaient la disparition des condylomes anaux et des adénopathies pelviennes. HPV18 était cependant toujours détectable. À 6 mois de suivi, les auteurs ne notaient pas de récurrence des condylomes.

Ici encore, ces premières observations, pour intéressantes qu'elles soient, doivent être impérativement complétées par des études incluant un plus grand nombre de patients et, bien sûr, contrôlées.

Nouveaux antiviraux pour le traitement des infections à cytomégalovirus [4]

L'infection par cytomégalovirus (CMV) est une cause majeure de mortalité et de morbidité chez l'immunodéprimé. Les traitements disponibles sont représentés par le ganciclovir (et valganciclovir), le foscarnet, le cidofovir. Ces antiviraux possèdent une toxicité potentielle non négligeable et un risque de développement de résistance en cas d'utilisation prolongée. Frange et Leruez-Ville font le point sur les nouvelles molécules en développement qui pourraient se révéler très intéressantes compte tenu, d'une part, d'un meilleur profil de tolérance et, d'autre part, d'une efficacité sur des CMV résistants aux molécules classiques.

>>> Le maribavir (MBV) est un inhibiteur compétitif de la liaison de l'ATP à la protéine kinase UL97. Cette molécule est administrée *per os* et a une activité spécifique anti-CMV, avec un mécanisme différent de celui des molécules classiques. *In vitro*, le MBV est actif sur les souches de CMV résistantes au cidofovir ou au ganciclovir. MBV est actuellement développé dans la prévention et le traitement des infections à CMV réfractaires. Une étude de phase II a montré que 68 % des patients atteignaient une virémie CMV négative 6 semaines après le début du traitement, avec cependant des effets

I L'Année thérapeutique

secondaires et une récurrence au cours du suivi. Le MBV n'a pas de néphrotoxicité et un profil d'hématotoxicité meilleur que celui du ganciclovir.

>>> Le brincidofovir (BCF) présente un spectre antiviral large *in vitro* contre les herpèsvirus, les polyomavirus les adénovirus, les papillomavirus et le *smallpox* virus. Sa pharmacocinétique permet en outre une administration espacée à 2 fois par semaine. Il est moins néphrotoxique que le cidofovir. BCF est actuellement développé dans la prévention et le traitement des infections à CMV chez les greffés. Une étude de phase II a montré le bon profil de tolérance mais une étude de phase III n'a pas montré de supériorité au placebo dans la prévention des infections à CMV après 24 semaines. D'autres travaux sont nécessaires.

>>> Le letermovir (LTV) possède une activité antivirale et est hautement spécifique du CMV. Le LTV peut être administré par voie orale ou intraveineuse. C'est la molécule la plus active sur le CMV. Elle est actuellement en cours de développement dans la prévention des infections à CMV. La supériorité par rapport au placebo a été démontrée au cours de la phase II. Une étude de phase III confirme ces résultats avec une réduction significative de la mortalité et du nombre des infections à CMV. La tolérance est bonne au plan hématologique et rénal.

Efficacité des traitements antiscabieux : traitement topique vs traitement systémique [5]

L'ivermectine *per os* a permis un progrès très conséquent dans la prise en charge de la gale de l'immunodéprimé. Dans les formes de l'immunocompétent, les traitements topiques ont encore leur place comme le montre cette méta-analyse. Les auteurs ont compilé 52 essais regroupant 9 917 patients. Les principales conclusions sont les suivantes : concernant les traitements topiques,

les perméthrines sont significativement plus efficaces que le lindane, le malathion, le crotamiton et le benzoate de benzyle. L'association perméthrine-ivermectine n'est pas supérieure à la perméthrine seule. L'ivermectine topique donne des résultats satisfaisants. Les auteurs insistent ici encore sur le peu d'études ayant inclus un grand nombre de patients au regard de la fréquence de la pathologie et la nécessité de poursuivre des essais structurés pour mieux définir les recommandations pour la prise en charge de la gale.

Dans la même thématique, citons l'étude ayant compilé les essais qui ont comparé ivermectine et perméthrine [6]. 15 essais randomisés ont été retenus, colligeant 1 896 patients. Ces essais ont comparé perméthrine topique (application unique d'une lotion de 1 à 5 %), ivermectine *per os* (200 µg par kg en prise unique) et ivermectine topique. La perméthrine topique donne des résultats plus rapides que l'ivermectine *per os*, mais à 2 semaines la différence entre les 2 traitements n'est pas significative (idem à 4 semaines). L'ivermectine topique a une efficacité comparable à la perméthrine et à l'ivermectine *per os*.

Les traitements topiques de la gale gardent donc toute leur place dans le traitement de la gale, l'ivermectine *per os*, par sa simplicité, offrant cependant une plus grande garantie de compliance.

Fosravuconazole : un nouvel antifongique

Le fosravuconazole (FZL) est la prodrogue du ravuconazole, nouvel antifongique triazolé. Son positionnement en thérapeutique dermatologique se situe principalement dans la prise en charge des onychomycoses.

Une étude japonaise [7] a comparé FZL 100 mg/j *versus* placebo pendant 12 semaines chez des patients présentant

une onychomycose supérieure à 25 % de la surface unguéale. Le critère d'efficacité était représenté par la cure complète. À 48 semaines de suivi, le pourcentage de cures complètes était significativement supérieur dans le groupe FZL (59,4 %) *versus* 5,8 % pour le placebo.

Le pourcentage de cure mycologique à 48 semaines était de 82 % pour le groupe FZL *versus* 20 % pour le groupe placebo. Aucun effet secondaire sérieux n'a été signalé.

Résistance à la terbinafine : un danger qui pointe [8]

La terbinafine *per os* et topique est une des possibilités de traitement des infections cutanéophanéennes à dermatophytes. Ce traitement est largement utilisé depuis plusieurs années et sa large diffusion expose au risque de résistance qui voit le jour. La cause en est la mutation, chez certains dermatophytes résistants, du gène cible de l'action de la terbinafine, le gène qui code pour la squalène époxidase. Singh *et al.* rapportent 20 cas d'infections à *Trichophyton interdigitale* (TI) résistant à la terbinafine, responsable de dermatophytie profuse. Des mutations géniques ont été observées au sein des 20 espèces de TI étudiées par cette équipe.

La terbinafine a permis un progrès considérable dans la prise en charge des dermatophyties, notamment des onychomycoses, mais ces observations récentes doivent faire rappeler la nécessité de bien respecter les indications de cette molécule, notamment dans la prise en charge des onychomycoses.

Recommandations pour le traitement des infections à *Chlamydia trachomatis*

Les infections à *Chlamydia trachomatis* (CT) sont fréquentes, souvent asymptomatiques chez la femme et sources

de douleurs pelviennes chroniques et d'infertilité. Chez l'homme, le risque de prostatite est grand.

Une étude de type Cochrane [9] a retenu 14 études totalisant 2 715 participants pour faire le point sur les recommandations de prise en charge.

Le risque d'échec bactériologique est plus grand avec l'azithromycine en dose unique *versus* la doxycycline pendant 7 jours chez l'homme mais il n'existe pas de différence significative en termes d'échec clinique. Par ailleurs, cette analyse ne permet pas de montrer une supériorité chez l'homme comme chez la femme de l'ofloxacine par rapport à la doxycycline. Les auteurs insistent sur la nécessité de plus amples études comparatives, bien structurées, finalement peu nombreuses concernant une pathologie pourtant fréquente et source potentielle de morbidité importante.

Intérêt des probiotiques et de la lactoferrine dans la prise en charge des candidoses vulvovaginales récidivantes et des vaginoses bactériennes [10]

Les candidoses vulvovaginales récidivantes (CVVR) sont des motifs de prise en charge pluridisciplinaire complexes et difficiles. Il n'y a pas à ce jour de protocole établi et parfaitement efficace. Cette étude rapporte les résultats de l'intérêt d'un traitement adjuvant par probiotiques et lactoferrine.

48 patientes présentant une CVVR ont été traitées par clotrimazole (phase d'induction) suivi d'un traitement de maintenance de 6 mois (1 capsule d'un mélange de probiotique [*Lactobacillus rhamnosus*] et de lactoferrine ou de placebo 10 jours consécutifs par mois).

À 3 mois et à 6 mois, la proportion de patientes ayant une amélioration significative des symptômes (prurit, leucorrhées) était significativement plus élevée

dans le groupe ayant reçu probiotiques et lactoferrine. Les récurrences étaient très significativement réduites dans le groupe traité (33 % *versus* 91 % dans le groupe placebo à 3 mois, 29 % *versus* 100 % à 6 mois).

La vaginose bactérienne est la cause la plus courante d'inconfort vaginal. Elle est caractérisée par un microbiote vaginal anormal avec une déplétion en lactobacilles et la prédominance de microorganismes anaérobies dont *Gardnerella vaginalis*. Les antibiotiques représentent une solution à court terme mais, à long terme, ils n'évitent pas les récurrences et entraînent des résistances.

Russo *et al.* [11] rapportent les résultats d'une étude en double insu randomisée *versus* placebo évaluant l'intérêt en traitement adjuvant d'une association de *Lactobacillus* et de lactoferrine bovine. 48 patientes ont été incluses. Un traitement par métronidazole pendant 7 jours (500 mg 2 fois par jour) était suivi d'un traitement adjuvant (association *Lactobacillus* et lactoferrine ou placebo) : 2 capsules par jour pendant 5 jours puis 1 capsule par jour pendant 10 jours, puis tous les mois en phase de maintenance pendant 6 mois dès le premier jour des règles.

Les symptômes de vaginose (leucorrhées et prurit) ont été significativement améliorés dans le groupe traité, de même que la fréquence des récurrences.

Des études incluant davantage de patientes, tant pour la CVVR que pour la vaginose, sont nécessaires pour valider ce concept thérapeutique intéressant.

Traitement de la trichomonase vaginale : intérêt d'un traitement minute [12]

Chez la femme, la trichomonase est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Elle est source de

problèmes d'infertilité, de morbidité et amplifie le risque de transmission du VIH. Les auteurs ont comparé 2 schémas posologiques avec le métronidazole. Dans cette étude ouverte, randomisée et comparative, 623 femmes ont été incluses et randomisées en 2 groupes :

- le premier groupe recevait une dose unique de 2 g de métronidazole ;
- le second recevait du métronidazole pendant 7 jours (500 mg matin et soir).

Le nombre de patientes traitées efficacement (absence de trichomonas) était significativement supérieur dans le groupe traité pendant 7 jours ($p < 0,0001$). Il semble donc qu'il faille préférer un traitement de 7 jours par rapport à un traitement minute.

Traitement des infections à *Mycobacterium marinum*

Krooks *et al.* [13] font le point sur le traitement, parfois difficile, des infections cutanées à *Mycobacterium marinum*. Les auteurs indiquent l'absence d'études de forte puissance compte tenu de la relative rareté de la pathologie.

Les infections superficielles répondent à la clarithromycine (500 mg 2 fois par jour), à la doxycycline (100 mg 2 fois par jour), au triméthoprime-sulfaméthoxazole (160/800 mg 2 fois par jour). Les formes plus sévères nécessitent l'association éthambutol-rifampicine, ou clarithromycine-triméthoprime-sulfaméthoxazole. En cas de résistance, une étude de la sensibilité de la souche *in vitro* peut s'avérer nécessaire. La durée du traitement antibiotique est très variable selon les études et ne fait pas l'objet d'un consensus (en moyenne 3,5 mois pouvant aller jusqu'à 25 mois). Il est recommandé de poursuivre l'antibiothérapie 1 à 2 mois après la guérison clinique. La chirurgie est réservée aux cas réfractaires. Des rémissions spontanées peuvent parfois s'observer chez l'immuno-compétent.

I L'Année thérapeutique

I Ivermectine et victoire future sur le paludisme ?

L'ivermectine est indiquée dans le traitement de la gale, de l'onchocercose, des filaires lymphatiques. Cette molécule pourrait s'avérer d'une grande utilité dans la lutte contre le paludisme. En effet, elle est létale pour le moustique. Une dose standard de 150 à 200 µg/kg a une action létale rapide pour le moustique qui se nourrit du sang de l'individu traité par ivermectine.

Smit *et al.* [14] ont conduit une étude randomisée, en double insu *versus* placebo. Des patients atteints de paludisme et traités par pipéraquline ont reçu, selon le groupe, placebo ou ivermectine 300 ou 600 µg/kg par jour. Les échantillons de sang prélevés ont été donnés à des moustiques (Anophèles). La mortalité des moustiques a été analysée pendant 28 jours après le repas. 741 patients ont été inclus. Comparée au placebo, l'ivermectine entraîne une mortalité significativement supérieure chez les moustiques. Cette molécule offre donc de grands espoirs dans l'éradication potentielle du paludisme, en agissant sur le vecteur de transmission qu'est le moustique.

BIBLIOGRAPHIE

1. POTT JUNIOR H, DE OLIVEIRA MFB, GAMBERO S *et al.* Randomized clinical trial of famciclovir or acyclovir for the treatment of herpes zoster in adults. *Int J Infect Dis*, 2018;72:11-15.
2. DAS BB, ANTON K, KNOX L *et al.* Successful treatment of giant condyloma in a pediatric heart transplant recipient with topical cidofovir. *Transpl Infect Dis*, 2018;20:e12989.
3. CECCARELLI G, CAVALLARI EN, SAVINELLI S *et al.* Clearance of human papillomavirus related anal condylomas after oral and endorectal multistrain probiotic supplementation in an HIV positive male: A case report. *Medicine* (Baltimore), 2018;97:e0329.
4. FRANGE P, LERUEZ-VILLE M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med Mal Infect*, 2018;48:495-502.
5. THADANIPON K, ANOTHASINTAWEE T, RATTANASIRI S *et al.* Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.004. [Epub ahead of print]
6. ROSUMECK S, NAST A, DRESSLER C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;4:CD012994.
7. WATANABE S, TSUBOUCHI I, OKUBO A. Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study. *J Dermatol*, 2018;45:1151-1159.
8. SINGH A, MASIH A, KHURANA A *et al.* High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses*, 2018;61:477-484.
9. PÁEZ-CANRO C, ALZATE JP, GONZÁLEZ LM *et al.* Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;1:CD010871.
10. RUSSO R, SUPERTI F, KARADJA E *et al.* Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2018. doi: 10.1111/myc.12883. [Epub ahead of print]
11. RUSSO R, KARADJA E, DE SETA F. Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes*, 2019;10:19-26.
12. KISSINGER P, MUZNY CA, MENA LA *et al.* Single-dose *versus* 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:1251-1259.
13. KROOKS J, WEATHERALL A, MARKOWITZ S. Complete Resolution of Mycobacterium marinum Infection with Clarithromycin and Ethambutol: A Case Report and a Review of the Literature. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2018;11:48-51.
14. SMIT MR, OCHOMO EO, ALJAYYOUSI G *et al.* Safety and mosquitocidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperaquine in Kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:615-626.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?



R. BARAN

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

Pigmentations

● La régression spontanée de la pigmentation unguéale d'un **nævus mélanocytaire** de la matrice unguéale du pouce gauche d'un garçon de 14 ans a fait l'objet d'un article intéressant [1]. Six mois après sa première consultation, un pâlisement important de la bande longitudinale fut suivi, après sa disparition 5 mois plus tard, de la présence dans le repli sus-unguéal de petits globules sombres, brunâtres, visibles au dermoscope, un signe déjà décrit comme annonciateur d'une disparition de la bande longitudinale. Toutefois, la particularité de cette observation réside dans l'existence de ce signe non pas sur la tablette mais dans le repli, contrairement aux cas publiés jusqu'ici dans la littérature.

Les auteurs notent avec justesse que la disparition de la mélanonychie signifie simplement l'arrêt de production de mélanine et non l'absence du **nævus**.

● Décrit en 1992, l'**onychomatricome** est devenu classique et seules ses formes

atypiques font l'objet de publications (**fig. 1**). C'est ainsi que certains cas ont pu faire discuter la possibilité d'un mélanome devant l'existence d'une pigmentation débordant sur un repli latéral et remontant sur le repli proximal, évoquant par conséquent au premier abord un signe de Hutchinson [2].

● Les manifestations cutanéomuqueuses du **Chikungunya** sont maintenant bien connues et surviennent chez 30 à 50 % des victimes de l'infection.

La pigmentation cutanée est une des anomalies les plus fréquentes. L'atteinte unguéale a été signalée par quelques auteurs sous forme de lunule noire, de mélanonychie, d'onychomadèse et d'hémorragies sous-unguéales. Toutefois, l'École de Delhi vient de rapporter une pigmentation isolée des ongles à type de mélanonychie, inconnue jusqu'ici,



Fig. 1 : Onychomatricome pigmenté.

d'aspect diffus, brun-noir avec accentuation le long des crêtes longitudinales [3]. La connaissance de cette présentation bénigne permettra d'éviter des recherches diagnostiques invasives et un traitement agressif.

● La **mélanonychie iatrogène** est causée par une activation mélanocytaire dans la matrice unguéale. Il est banal d'observer une atteinte polydactylique dont la cause principale réside dans la chimiothérapie.

Mais la liste étiologique est longue : antirétroviraux, antimalariques, ibuprofène, métaux (arsenic, thallium, mercure, sels d'or), hydroxycarbamide, minocycline, doxycycline, psoralène et UV, traitements radiothérapeutiques, antifongiques tels que fluconazole, kétoconazole et amorolfine. Il faut maintenant ajouter à cette liste le voriconazole utilisé dans le traitement d'une chromoblastomycose datant de 30 ans et dont la manifestation mélanonychique polydactylique est apparue au bout de 5 mois de traitement chez un patient de 52 ans [4].

Cosmétologie

● Une femme de 35 ans consulte pour des **déboires unguéaux** inattendus. Trois semaines auparavant, elle a perdu tous ses ongles à peu près simultanément. L'interrogatoire apprend qu'elle s'était rendue dans une onglerie où lui fut posé un vernis gel aux multiples propriétés. Deux semaines après sa consultation, les ongles se remirent à pousser. **Il s'agit là du premier cas rapporté d'une chute complète et rapide de tous les ongles suivant l'application d'un vernis gel** [5].

I L'Année thérapeutique

● **Les dermites de contact allergiques** causées par les (meth) acrylates ont été décrites aussi bien chez les professionnels que chez leurs clientes. Les allergènes les plus fréquemment retrouvés étaient le 2-hydroxypropyl methacrylate, le 2-hydroxyethyl methacrylate et le tetra-hydrofurfuryl methacrylate [6]. Huit des femmes interrogées ont pu améliorer leurs conditions de travail en utilisant des gants de nitrile ou des doigts protecteurs.

● **Des peptides spécifiques bioactifs de collagène** stimuleraient la vitesse de la croissance unguéale de 12 % et amélioreraient la fragilité des ongles dans 42 % des cas [7]. Comme disait un chansonnier disparu fort connu, "j'ai des doutes"...

■ Maladies systémiques

● La diminution du réseau capillaire du repli sus-unguéal au cours de la **sclérose systémique** coïncide avec une recrudescence de la mortalité dans cette maladie [8]. L'importance que représente cette diminution s'avère supérieure dans le domaine de la survie à celle que procure la présence des auto-anticorps.

● **L'acroangiodermite** est une maladie caractérisée par des lésions cutanées de pseudo-angiodermite des pieds et des orteils, accompagnées ou non de douleurs et d'ulcérations. Parfois dénommée pseudo-angiome de Kaposi, elle est pourtant bénigne, à type de prolifération capillaire dermique [9]. La maladie survient en présence de malformation congénitale artério-veineuse (syndrome de Stewart-Bluefarb), d'insuffisance veineuse chronique (type Mali), de paralysie des membres inférieurs et de moignons d'amputation. L'hypertension veineuse est une complication pénible de la fistule artério-veineuse par l'hémodialyse et ses manifestations par congestion, œdème, parfois douleurs des avant-bras et, plus rarement, acroangiodermite.

La présence d'un ongle en pince de l'index a déjà été signalée dans des

observations d'hémodialyse avec *shunt* artério-veineux.

● La symptomatologie infectieuse peut être minime, voire absente chez des patients présentant initialement une **neutropénie fébrile**. Le foyer infectieux, qui peut être la cause principale de la fièvre ou une complication de la neutropénie, peut développer une augmentation des neutrophiles au cours de l'évolution clinique d'une neutropénie fébrile.

Dans le cas publié par les auteurs japonais intéressant un homme de 69 ans qui avait subi 8 séances de chimiothérapie avec docétaxel, responsable d'une onycholyse de l'auriculaire gauche et probablement de la neutropénie, l'augmentation des neutrophiles s'est accompagnée du développement d'une paronychie bactérienne responsable de la fièvre ou par complication de la neutropénie. Une incision suivie de drainage de la zone abcédée d'où furent isolés *Streptococcus agalactiae* (groupe B) et *Klebsiella oxytoca* a permis d'obtenir la guérison [10].

■ Psoriasis

● **NAPSI, score américain, et N-NAIL, score franco-hollandais récent**, se sont affrontés dans l'évaluation du psoriasis unguéal des doigts de patients atteints d'une forme en plaque, modérée à importante, au cours d'un traitement par ustekinumab. En comparant la moyenne des scores entre les semaines 0 et 52, le N-NAIL ($p = 04$) s'est avéré supérieur de façon significative au NAPSI ($p = 09$), et le traitement par ustekinumab s'est montré plus rapide et plus efficace principalement sur les hématomes filiformes [11].

● Utilisant une **vieille formule du Suédois Faergeman** à base de propylène glycol, urée et acide lactique, préconisée pour les onychomycoses, les auteurs ont obtenu des résultats intéressants sur le psoriasis unguéal de 34 patients [12].

Après 1 mois de traitement, une amélioration concernant l'épaisseur de la tablette, sa souplesse et la dyschromie est notée chez plus de la moitié des patients. Aucun effet adverse n'est signalé. Devant la rapidité des modifications bénéfiques obtenues, les auteurs insistent sur l'impact psychosocial du produit qui pourrait compléter les traitements modernes du psoriasis.

■ Divers

● **Le syndrome d'Iso-Kikuchi** est une onychodysplasie congénitale des index s'accompagnant le plus souvent d'une anomalie radiologique sous forme de bifurcation en Y sur les clichés de profil. Plus rarement, les modifications osseuses comprennent une brachydactylie, une brachymésophalangie et une brachymétacarpie.

Nous avons personnellement proposé les critères diagnostiques suivants [13] :
– hypoplasie unguéale pouvant aller jusqu'à l'anonychie unie ou bilatérale des index mais également du médus et parfois des orteils ;
– modifications radiographiques précitées des phalanges distales anormales ;
– atteinte congénitale sporadique ou héréditaire (transmission autosomique dominante).

L'intérêt d'une reconnaissance rapide du syndrome permet d'éviter des recherches et des tentatives thérapeutiques inutiles.

● **La médecine ayurvédique** est une des plus vieilles du monde. Elle est originaire de l'Inde où elle est apparue il y a plus de 3 000 ans et subsiste sous forme de "système de santé" dans certaines régions. Une fillette de 9 ans, qui était suivie sans succès dans une clinique dermatologique pour un psoriasis des ongles, revient d'un voyage au Sri Lanka et consulte un médecin pour une sorte d'état léthargique. À la fin d'un long interrogatoire, celui-ci apprend que l'enfant avait absorbé différents

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT** sur internet
de la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**



Le jeudi 20 juin 2019
de 20h45 à 22h00



Acné et contraception orale : regards croisés

Avec la participation des :

- Pr Brigitte DRENO (Dermatologue, Nantes)
- Pr Nathalie CHABBERT-BUFFET (Gynécologue, Paris)
- Dr Sandra LY (Dermatologue, Gradignan)
- Dr Teddy LINET (Gynécologue, Challans)

Pendant toute la durée de la webconférence interactive, vous pourrez poser
EN DIRECT des questions aux experts.

Cette retransmission est accessible sur le site :
www.acne-contraception.com



Inscription obligatoire

I L'Année thérapeutique

médicaments et appliqué divers traitements locaux pendant 1 mois. Des tests effectués dans le sang et les urines à la recherche de métaux lourds révèlent la présence d'un taux élevé de plomb [14].

Un traitement chélateur est immédiatement entrepris avec l'acide dimercaptosuccinique. L'analyse de 193 médications tests pratiquées dans cette médecine ayurvédique a montré la présence de concentrations potentiellement toxiques de métaux lourds : plomb, mercure, arsenic (Saper RB *et al.*, *JAMA*, 2008;300:915-923).

Il faut savoir que l'exposition (à des taux même faibles) au plomb chez l'enfant peut limiter de façon significative l'apprentissage et le développement neurologique.

● **L'utilisation abusive de cocaïne** est un problème brûlant :

Une pustulose aiguë est survenue dans un grand nombre de cas sous forme de petites pustules stériles, non folliculaires sur base érythémato-œdémateuse [15].

Des phénomènes de Raynaud, des ulcères distaux, avec ou sans gangrène, avaient déjà été rapportés. De plus, il est intéressant de rappeler l'existence possible d'une triade à type de pseudo-sclérodémie, de perniose, d'atrophie pulpaire et de griffes unguéales en bec de perroquet (Paynes-James JJ. *J Forensic Leg Med*, 2007;14:65-71).

● **En cas de lésion traumatique du lit unguéal**, suture de celui-ci ou colle au 2-octyl-cyanoacrylate sont inutiles et moins efficaces que le simple rapprochement des lambeaux du lit maintenus par la fixation obtenue par haubannage de la tablette [16].

● **Le granulome pyogénique** est une tumeur vasculaire bénigne commune. Elle peut survenir à tout âge. Les auteurs ont voulu éviter un traitement chirurgical à cet homme de 40 ans présentant

une telle tumeur sous-unguéale depuis 6 mois. L'utilisation topique de timolol maleate sous forme de gel à 0,5 % a guéri le patient en 1 mois [17]. Les premiers succès thérapeutiques selon cette technique remontent à 2014 (mais ils n'ont pas concerné la région sous-unguéale).

● **À côté des complications classiques connues des inhibiteurs de l'EGFR** telles que les éruptions papulo-pustuleuses généralisées, une trichomégalie, des fissures de l'extrémité de la pulpe, une xérose, un prurit et des paronychies, l'erlotinib utilisé contre les métastases des cancers pulmonaires s'est rendu responsable d'une complication inhabituelle : l'apparition de fissures longitudinales bilatérales de l'ongle des pouces en plein centre du lit unguéal, une première en tant qu'effet secondaire de l'erlotinib [18].

● **L'onychomadèse** est une manifestation très rare au cours de la varicelle. Dans l'observation d'auteurs indiens, elle est apparue 5 semaines après l'éruption [19]. Atteignant MG1 et MG3, la chute des ongles digitaux s'est limitée aux pieds à de simples lignes de Beau. Cette complication unguéale contraste avec sa fréquence au cours du syndrome main-pied-bouche et ne laisse aucune séquelle.

● Une fort belle étude multicentrique française sur la prévalence de **l'ongle scabieux (fig. 2)** a montré qu'elle s'élevait à 6,4 %, un taux non négligeable



Fig. 2 : Ongle scabieux (coll. M. Chinazzo).

[20]. La preuve en est fournie par la présentation atypique de l'observation suivante : au cours d'une chimiothérapie pour un lymphome non hodgkinien, un sujet de 55 ans se plaint de modifications de quelques ongles des mains et des pieds, épaissis et dystrophiques. L'examen clinique montre de surcroît qu'ils sont jaunâtres et, pour certains, accompagnés de paronychie. Les recherches mycologiques sont négatives. En revanche, l'examen direct révèle après KOH la présence de plusieurs acares entre les cellules des squames unguéales. Un traitement occlusif permanent de crotamiton permet d'obtenir une amélioration extraordinaire au bout de 3 semaines.

Aucun signe de rechute ne fut observé 6 mois plus tard. Il s'agit donc du premier cas publié de gale unguéale isolée [21].

C'est dire tout l'intérêt d'un nouvel outil dermatologique : la microscopie confocale par réflectance *in vivo*, malheureusement trop peu utilisée [22].

■ Le meilleur

J'ai réservé à nos lecteurs le meilleur pour la bonne bouche !

Deux dermatologistes américains – et non des moindres – se sont attelés à la description **des bienfaits sur l'ongle d'une vitamine appelée indifféremment biotine, vitamine H, vitamine B7, etc.** Nous pensions tout connaître de ses qualités réparatrices sur la tablette unguéale mais elles vont au-delà : action bénéfique sur la fragilité, amélioration de la fermeté et de la dureté, diminution des caractères de la trachyonychie au bout de 180 jours de traitement suivis d'une autre période de 180 jours (!) où la dystrophie diminue encore d'intensité [23]... Les auteurs nous rassurent : il n'y a pas eu d'effet adverse. Même le refoulement maniaque des cuticules a disparu chez l'un des bénéficiaires du traitement. J'allais oublier de vanter le pouvoir de la biotine

sur “l’usure triangulaire” des ongles des femmes qui abusent du confort que procure un bidet – en voie de disparition – et que j’avais malicieusement décrit dans le *British Journal of Dermatology*, il y a longtemps déjà... (1999;140:377).

La même année, dans une publication parue dans le *JAAD*, l’un des auteurs (se seraient-ils désolidarisés ?) écrit 2 pages dans un article qui vaut son pesant d’or : “Rethinking biotin therapy for hair, nail and skin disorders” [24]. Nous apprenons – ce que nous savions, au moins partiellement – que la supplémentation en biotine est probablement inutile pour la plupart des individus, mais d’un coût faible, délivrée sans prescription médicale et encensée par les médias, le tout ayant fini par poser un problème soulevé par la FDA... On s’est aperçu, en effet, que la prise de biotine pouvait produire une fausse évaluation de certains tests de laboratoire : c’est ainsi que des maladies de Basedow auraient été diagnostiquées chez des sujets normaux. Il existe d’autres exemples du même genre...

En conclusion, il est sage de s’enquérir de la prise de biotine avant de faire courir à nos patients le risque d’une interprétation erronée de certains tests de laboratoire !

BIBLIOGRAPHIE

- MADDY AJ, B.A., TOSTI A. Spontaneous regression of a nail matrix melanocytic nevus in a child. *Ped Dermatol*, 2017;34:e254-256.
- ISALES MC, HAUGH AM, BUBLEY J *et al.* Pigmented onychomatricoma: a rare mimic of subungual melanoma. *Clin Exp Dermatol*, 2018;43:623-626.
- SINGAL A, PANDHI D. Isolated nail pigmentation associated with Chikungunya: a hitherto unreported manifestation. *Skin Appendage disord*, 2018;4:312-314.
- CRIADO PR, COSENZA FD, JUNIOR WB *et al.* Longitudinal melanonychia due to voriconazole therapy during treatment of chromoblastomycosis. *Clin Exp Dermatol*, 2018;43:75-76.
- ALWASH N, GUPTA P. A case of complete loss of all fingernails following application of gel nail polish. *Br J Dermatol*, 2018;179 suppl 1:96.
- GATICA-ORTEGA ME, PASTOR-NIETO MA, MERCADER-GARCIA P *et al.* Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in long-lasting nail polish – are we facing a new epidemic in the beauty industry? *Contact Dermatitis*, 2017;77:360-366.
- HEXSEL D, ZAGUE V, SCHUNCK M *et al.* Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosm Dermatol*, 2017;16:520-526.
- TIEU J, HAKENDORF P, WOODMAN RJ *et al.* The role of nailfold capillary dropout on mortality in systemic sclerosis. *Int Med J*, 2018;48:517-523.
- ISHIKAWA T, NISHIZAWA A, SATOH T. Acroangiokeratosis with pincer nail of the finger due to venous hypertension from hemodialysis arteriovenous shunt. *Eur J Dermatol*, 2018;28:247-248.
- HOSONO Y, UENAMI T, YANO Y *et al.* Febrile neutropenia with bacterial paronychia. *Clin Case reports*, 2018;6:543-544.
- KIM BR, YANG S, CHOI CW *et al.* Comparison of NPSI and N-NAIL for evaluation of fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated using ustekinumab. *J Dermatolog Treat*, 2018;1-6. doi: 10.1080/09546634.2018.1476649
- PIRACCINI BM, STARACE M, TOFT A. Rapid cosmetic improvement in nail psoriasis patients treated with K101-03. *Eur J Dermatol*, 2018;28:272-274.
- TIRELLI LL, LUNA PC, CANO R *et al.* Iso-Kikuchi syndrome: Report of 3 pediatric cases. *Actas Dermosifiliogr*, 2018;109:e33-36.
- RAJPOPAT M, ROBINSON J, CHOW Y *et al.* A pediatric case of lead poisoning of Ayurvedic medicine for the treatment of nail psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018;179 suppl 1:73.
- MORENO-ARTERO E, QUEROL-CISNEROS E, TOMAS-VELASQUEZ A *et al.* Mucocutaneous manifestations of cocaine abuse: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1420.
- MATTER-PARRAT V, SEVERAC F, XAVIER F *et al.* Fixation of the nail plate by tension band suture versus 2-octyl-cyanoacrylate gluing for traumatic nail bed injuries reduced without suture: A retrospective study of 27 cases. *Hand Surg Rehabil*, 2018;37:180-185.
- ORMEROD E, MAHON C. Successful treatment of a subungual pyogenic granuloma with topical timolol maleate: A case report. *Br J Dermatol*, 2018;179 suppl 1:89.
- DASANU CA, ARGOTE JA, LIPPMAN SM *et al.* Longitudinal thumbnail fissures due to erlotinib therapy for lung cancer. *J Oncol Pharmacy Practice*, 2018;24:229-231.
- SECHI A, CHessa MA, LEUZZI M *et al.* Onychomadesis: a rare skin sign occurring after chickenpox. *Indian J Dermatol*, 2018;63:272-273.
- CHINAZZO M, DESOUBEUX G, LEDUCQ S *et al.* Prevalence of nail scabies: a French prospective multicentre study. *J Pediatr*, 2018;197:154-157.
- ZOU Y, HU W, ZHENG J *et al.* Nail infestation: an atypical presentation of typical scabies. *Lancet*, 2018;391:2272.
- CINOTTI E, PERROT JL, LABELLE B. Microscopie confocale pour le diagnostic de la gale: questions de faisabilité. *Ann Dermatol Venereol*, 2013;140:215-216.
- LIPNER SR, SCHER RK. Biotin for the treatment of nail disease: what is the evidence? *J. Dermatol Treat*, 2017;29:411-414.
- LIPNER SR. Rethinking Biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:1236-1238.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

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

Hétérogénéité de la dermatite atopique [1, 2]

La dermatite atopique (DA) est une maladie complexe s'exprimant sous la forme de différents phénotypes variant selon l'âge, la chronicité, l'origine ethnique, la présence de mutation de la filaggrine et le taux des IgE. L'endotype est défini comme l'ensemble des mécanismes moléculaires responsables des phénomènes cliniques visibles : le phénotype. L'endotype dépend de l'âge, de l'origine ethnique, des taux de filaggrine et des IgE. On peut ainsi opposer les DA survenant chez les Européens aux DA survenant chez les Asiatiques, les DA de l'enfant aux DA de l'adulte, les DA intrinsèques aux DA extrinsèques et les DA avec ou sans mutation de la filaggrine. Cette hétérogénéité va à l'encontre de l'idée qu'un traitement unique pourrait guérir toutes ces formes. La connaissance de l'endotype va au contraire permettre d'élaborer un traitement à la carte, adapté à chaque forme.

■ DA aiguë versus DA chronique

Les lésions de DA aiguë (dans les 72 heures) sont érythémateuses, suintantes et très inflammatoires. Les lésions chroniques sont sèches, lichénifiées et hyperplasiques. La phase aiguë s'accompagne d'une augmentation des peptides antimicrobiens et des cytokines Th2 et Th22 et, à un moindre degré, des cytokines Th17. L'IL22 croît avec la sévérité. À la phase chronique, il existe une intensification de la réponse Th2 et Th22, une augmentation significative de la réponse Th1 mais pas d'augmentation supplémentaire de la réponse Th17.

■ DA intrinsèque versus DA extrinsèque

Les DA extrinsèques représentent 80 % des DA. Elles sont caractérisées par une augmentation des IgE totales et environnementales, une hyperéosinophilie, des antécédents personnels ou familiaux d'atopie et la présence plus fréquente de mutation de la filaggrine. Les DA intrinsèques représentent 20 % des DA. Elles sont caractérisées par un taux normal d'IgE, une prédominance féminine, un début plus tardif, une fonction barrière épidermique normale, l'absence d'antécédents d'atopie et une augmentation de l'allergie de contact aux métaux.

Dans le sang des patients atteints de DA intrinsèque se produit une augmentation des marqueurs Th1 mais pas Th2 ou Th17. En peau lésionnelle, l'infiltrat inflammatoire (cellules T, cellules myéloïdes dendritiques, cellules de Langerhans) est plus important en peau

lésionnelle dans les DA intrinsèques en comparaison des DA extrinsèques.

Contrairement aux études antérieures, la prédominance Th2 des formes extrinsèques n'est plus retrouvée. En revanche, il existe, dans les DA intrinsèques, une augmentation de la réponse Th1 (IFN γ , CXCL9, CXCL10 et MX-1) et une activation encore plus marquée de Th17/Th22 (IL-17A, CCL20, élafine et IL22) qui est rencontrée également dans le psoriasis. Les marqueurs Th2 au cours des DA extrinsèques sont corrélés positivement à la sévérité et négativement aux agents de la barrière épidermique (filaggrine, loricrine, périplakine). Au cours des DA intrinsèques, les marqueurs Th1 et Th17 sont corrélés à la sévérité.

■ Origine ethnique

La prévalence de la DA est de 3 à 4 % chez les patients adultes d'origine européenne et de 7 à 10 % chez les adultes asiatiques.

Au cours des DA asiatiques, il existe dans le sang et la peau une activation de Th17. Celle-ci est absente dans les DA extrinsèques européennes. Les DA asiatiques japonaises et coréennes présentent une importante hyperplasie épidermique, une parakératose et un relatif respect de la barrière épidermique (filaggrine, loricrine). Les marqueurs Th2 sont similaires chez les Européens et les Asiatiques. Les marqueurs Th1 étaient plus faibles chez les Asiatiques en raison probablement d'une régulation négative par les Th17. L'augmentation des cytokines Th17 (IL17 et IL19) et de l'IL22 (responsable de l'hyperplasie épidermique) fait de la DA

asiatique une entité intermédiaire sur le plan immunologique et sur le plan de la barrière épidermique entre la DA européenne et le psoriasis.

Les DA observées chez les Chinois Han sont remarquables par une hyperplasie épidermique, une importante réponse Th2, Th17 et Th22. La réponse Th1 est plus faible que dans les DA européennes. Il s'agit donc encore d'un endotype Th17/Th22 responsable d'une forme mixte DA/psoriasis qui pourrait bénéficier des traitements habituellement réservés au psoriasis.

La prévalence de la DA est de 19 % chez les patients d'origine africaine. Il s'agit le plus souvent de dermatoses lichénifiées résistantes aux traitements. Dans les premières études, les mutations perte de fonction de la filaggrine fréquemment retrouvées chez les Européens n'avaient pas été retrouvées chez les Africains. Mais des travaux récents ont montré que les mutations de la filaggrine étaient certes moins fréquentes (12,2 %) que chez les Européens mais qu'elles étaient plus variées et différentes de celles rapportées antérieurement dans les populations blanches.

Comme chez les Européens et les Asiatiques, les mutations de la filaggrine sont responsables de DA persistantes. Sur le plan immunologique, on constate une atténuation de la réponse Th1/Th17 mais une augmentation de la réponse Th2/Th22. L'activation principale de Th22 est responsable de la prolifération kératinocytaire, de l'hyperplasie épidermique, de l'hyperkératose et de l'altération de la barrière. Elle explique le phénotype lichénifié. Elle permet d'envisager des traitements ciblant l'IL22 [3].

■ Variation selon l'âge

1. DA de l'enfant

À la naissance, la plupart des lymphocytes T sont naïfs. Leur transformation

progressive en cellules mémoires est accélérée en cas de DA. Dans le sang du cordon des nouveau-nés atteints de DA, il existe un taux bas de Th1 et élevé de Th2. Ce rapport peut varier en faveur d'une réponse Th1 grâce à des facteurs environnementaux (prise d'huile de poissons pendant la grossesse). La réponse Th1 est diminuée ou retardée chez l'enfant atteint de DA par rapport à un adulte atopique. La réponse Th2 est similaire chez l'adulte et l'enfant. Les marqueurs Th17/Th22 et les peptides antimicrobiens sont augmentés en peau saine et à un degré encore plus important en peau lésée, atteignant des niveaux comparables à ceux retrouvés chez des adultes atteints de psoriasis.

Ainsi, comme chez les Asiatiques atteints de DA, les enfants atteints de DA présentent un endotype mixte intermédiaire entre DA européenne et psoriasis de profil Th2/Th17 avec augmentation de l'expression d'IL19. Là encore, ces formes pédiatriques pourraient bénéficier des traitements utilisés dans le psoriasis.

2. DA du sujet âgé

Les DA surviennent chez 1 à 3 % des sujets âgés de plus de 60 ans. La classique lichénification des plis des sujets plus jeunes n'est pas présente. Avec l'âge, la réponse Th2/Th22 diminue mais la réponse Th1/Th17 augmente.

■ DA selon la filaggrine

La DA résulte de l'association d'anomalies immunologiques et d'altérations de la barrière épidermique. Le *primum movens* reste débattu mais il est probable que ce soit l'altération de la barrière épidermique qui en premier facilite la pénétration des allergènes puis la cascade de réactions inflammatoires entraînant l'activation Th2, le *switch* IgE et la recirculation des cellules T dans la peau et les organes menant à la DA et à la marche atopique.

La filaggrine est la principale protéine de structure du *stratum corneum*. Ses produits de dégradation contribuent à l'hydratation de la peau (NMF), au maintien d'un pH acide et à l'intégrité de la barrière épidermique.

Les mutations perte de fonction de la filaggrine ne sont retrouvées que chez 10 à 40 % des patients. Outre les mutations, la filaggrine et d'autres protéines de la barrière (loricrine) peuvent être diminuées par l'IL4, l'IL13, l'IL-17A et l'IL22. Le rôle de la filaggrine est controversé puisque seuls 42 % des patients hétérozygotes pour les mutations de la filaggrine développent une DA. Toutefois, les DA avec mutation de la filaggrine ont un profil caractéristique : altération de la barrière épidermique (mesurée par la perte insensible en eau), augmentation des sensibilisations allergiques (asthme, allergie alimentaire) et des allergies de contact, sévérité plus grande, évolution prolongée et infections fréquentes (notamment *eczema herpeticum*).

La vaseline augmente la synthèse de filaggrine chez les patients avec ou sans DA. Des traitements visant à augmenter la synthèse de filaggrine se sont montrés efficaces. Toutefois, il est probable qu'ils soient plus adaptés pour prévenir la DA et la marche atopique que pour traiter une maladie inflammatoire déjà installée.

■ DA et *Staphylococcus aureus*

La majorité des patients atteints de DA sont colonisés par *Staphylococcus aureus* (SA) dont la résistance à la méticilline est croissante. Ces patients ont un phénotype et un endotype particuliers : maladie plus sévère pour les scores excepté le prurit, altération de la barrière épidermique, augmentation des IgE, des LDH, des éosinophiles et des sensibilisations allergiques, augmentation des marqueurs Th2 (CCL17/thymus et *activation-regulate chemokine*, périost-

I L'Année thérapeutique

tine, CCL26). En revanche, il n'y avait pas d'augmentation des mutations de la filaggrine.

Conséquences thérapeutiques pratiques

Le dupilumab bloque l'IL4 et l'IL13 et cible donc les endotypes DA Th2. Les autres anti-Th2 sont les anti-IL13 (tralokinumab et lebrikizumab) et l'anti-TSLP tezepelumab. Comme il existe une augmentation constante de Th2 dans toutes les DA, ce type de traitement est supposé efficace dans toutes les formes.

Les patients atteints de DA intrinsèque, les enfants et les Asiatiques ont une activation significative de Th17/IL23 et parfois de Th22. L'inhibition spécifique de ces voies pourrait être utile. L'ustekinumab, qui cible la sous-unité p40 de IL12/IL23, a eu des résultats mitigés mais l'analyse des sous-groupes traités n'avait pas été réalisée. L'anti-IL17 secukinumab pourrait être utilisé dans les DA avec activation Th17 : DA intrinsèque, Asiatiques, enfants et sujets âgés. Il pourrait permettre de bloquer l'activation systémique T et de réduire les comorbidités, notamment les maladies cardiovasculaires, l'obésité et les atteintes articulaires. En effet, chez les patients atteints de psoriasis, l'IL17 est incriminée dans la survenue de ces comorbidités.

L'anti-IL22 fezakinumab est plus efficace dans les DA avec augmentation de l'IL22. Un traitement antagoniste de l'IL22 serait particulièrement intéressant chez les Asiatiques, les enfants et les patients atteints de DA intrinsèque qui présentent un endotype mixte psoriasiforme Th17/Th22, mais aussi chez les patients d'origine africaine qui ont une activation Th22 (mais pas Th17).

Malgré des résultats globalement plutôt décevants, l'anti-IgE omalizumab pourrait être bénéfique dans les DA extrinsèques et dans la prévention de la marche atopique chez les enfants.

Nouveautés pathogéniques

1. PXR et pollution [4]

L'augmentation récente de la prévalence de la DA ne peut être expliquée par une modification brutale du patrimoine génétique des populations. Il faut ainsi imaginer le rôle de facteurs environnementaux. De nombreux arguments mettent en évidence la responsabilité des contaminants chimiques aussi appelés xénobiotiques. Il s'agit d'une grande variété de composés chimiques de la vie quotidienne urbaine allant des cosmétiques jusqu'à la pollution atmosphérique. Ces composés pénètrent dans la peau et sont susceptibles de s'y accumuler.

PXR est un facteur de transcription régulant l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques. Un modèle de souris transgénique surexprimant le PXR montre que l'hyperactivation de ce récepteur entraîne des signes de DA : hyperplasie épidermique, augmentation de la perte insensible en eau et du pH, surexpression de cytokines Th2 et Th17. Chez l'homme, une augmentation des cibles d'aval de PXR a été montrée. Tous ces travaux suggèrent que l'hyperactivation de PXR par les xénobiotiques favorise des anomalies trouvées en peau non lésionnelle dans les DA.

Un autre récepteur aux xénobiotiques avait déjà été mis en évidence : l'*aryl hydrocarbon receptor* (AhR). Les souris surexprimant l'AhR développent un tableau de DA comprenant l'altération de la barrière épidermique et la surexpression des cytokines Th2. L'AhR se lierait directement au promoteur de TSLP et de l'IL33 pour entraîner la synthèse des cytokines inflammatoires. Toutefois, l'absence d'AhR ou son défaut d'activation peuvent aussi altérer la barrière épidermique. Il y a donc un équilibre à trouver entre une absence d'activation et une hyperactivation de l'AhR, toutes deux délétères pour l'homéostasie épidermique.

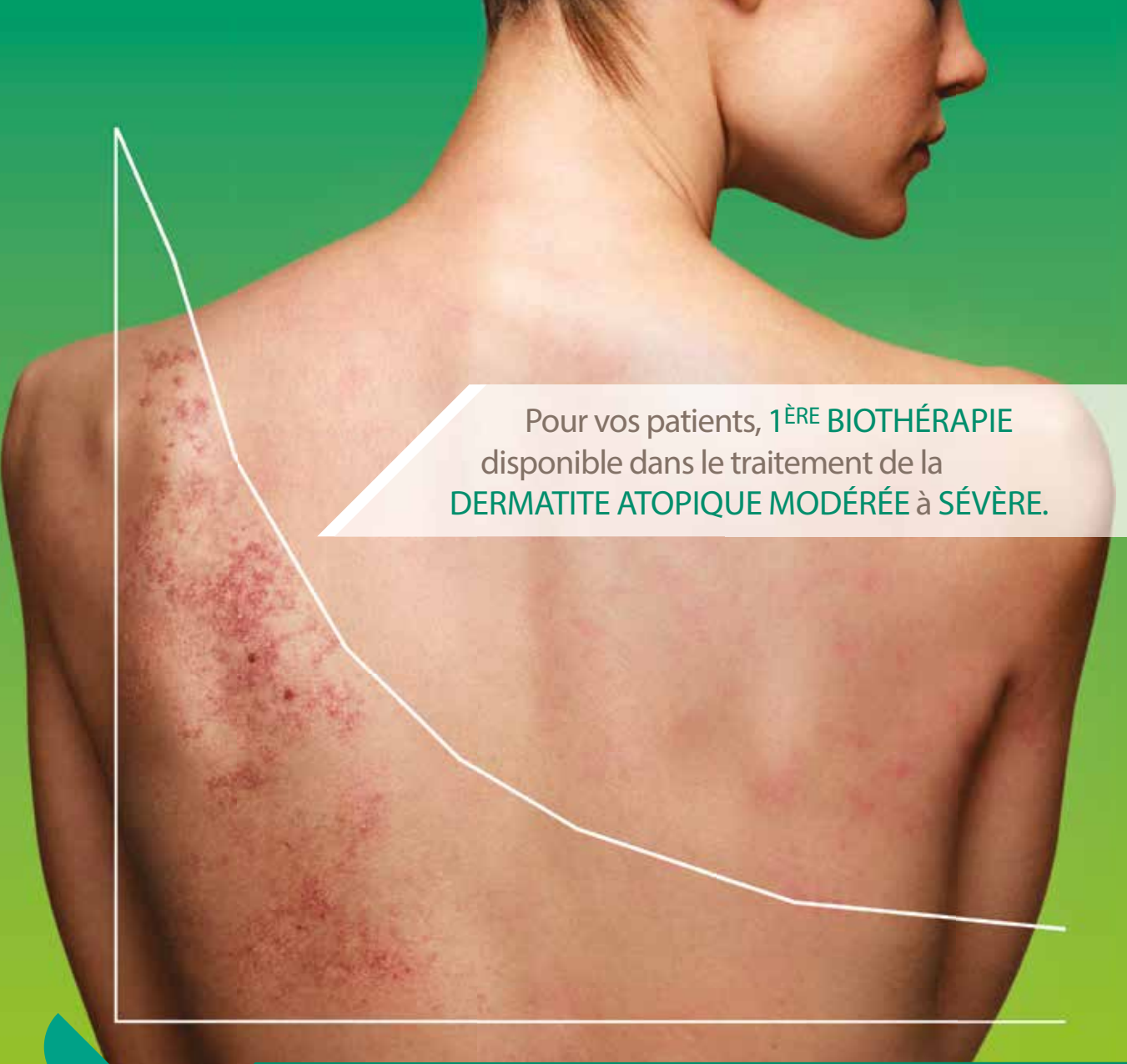
2. Pepducines et PA [5]

Les PAR2 (*Protease-activated receptor-2*) sont des récepteurs couplés aux protéines G. Ils sont exprimés sur les kératinocytes, les mastocytes et les neurones sensitifs. Ils peuvent être activés par des protéases endogènes mais aussi par des protéases exogènes (acariens, micro-organismes). Leur activation a une grande responsabilité dans le prurit de la DA. Elle entraîne l'hyperexpression de la sous-unité p65 de NF-κB et la libération de cytokines inflammatoires : IL4, IL13, IL6, ICAM-1, TNFα et TSLP. Les pepducines sont des lipopeptides pénétrant la membrane cellulaire. Ce sont des inhibiteurs allostériques des récepteurs couplés aux protéines G. La pepducine P2pal-18S vient de montrer une action inhibitrice sur les PAR2.

3. Mutations perte de fonction de CARD14 [6]

CARD14 (*Caspase recruitment domain-containing protein 14*) est une molécule pro-inflammatoire prédominante dans le placenta et les kératinocytes. Elle joue un rôle majeur dans l'immunité innée. Il a récemment été mis en évidence que des mutations de CARD14 avec gain de fonction pouvaient être responsables de psoriasis, notamment pustuleux, et de pityriasis *rubra* pilaire. Ce gain de fonction entraîne une augmentation de *nuclear factor κB* (NF-κB) puis de médiateurs inflammatoires.

Une étude d'association pangénomique (*Genome Wide Association Study* : GWAS) sur une cohorte de patients atteints de DA sévère vient de mettre en évidence chez 4 patients la responsabilité de 2 mutations hétérozygotes perte de fonction de CARD14. Cette perte de fonction est responsable d'une perte d'activité de NF-κB et d'un déficit de peptides antimicrobiens : hBD1, hBD2 et hCCL20. Les peptides antimicrobiens sont non seulement impliqués dans la défense anti-infectieuse mais également dans l'équilibre de l'im-



Pour vos patients, 1^{ÈRE} BIOTHÉRAPIE
disponible dans le traitement de la
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE à SÉVÈRE.

Dupixent® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Dupixent® est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.



DUPIXENT®
(dupilumab) Injection 300mg

Dupixent® 300 mg est une solution injectable en seringue préremplie.

Dupixent® est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe spécifiquement la signalisation de l'IL-4 et IL-13, 2 cytokines majeures dans le mécanisme inflammatoire de la dermatite atopique.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Pour une information complète, se reporter au RCP de Dupixent® disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

Sanofi Genzyme et Regeneron s'engagent dans le programme de développement et de commercialisation de Dupixent®

SANOFI GENZYME 

I L'Année thérapeutique

munité innée et adaptative, et dans la régulation de la différenciation et la prolifération kératinocytaires. Le peptide antimicrobien hCCL20 a aussi une activité virale, notamment contre l'herpès et les poxvirus. Il permet en outre de recruter les cellules inflammatoires en cas d'agression cutanée. Il s'agit donc d'une nouvelle cause de déficit de peptides antimicrobiens au cours de la DA. Des publications plus anciennes avaient montré que les cytokines Th2 pouvaient également diminuer leur expression.

■ Prurit [7]

Le prurit est le symptôme le plus invalidant de la DA. Il aggrave les lésions cutanées et entraîne l'apparition de nouveaux médiateurs inflammatoires pruritogènes qui agissent sur des neurones sensitifs : les pruricepteurs. Les mécanismes et les acteurs du prurit de la DA commencent à être mieux connus.

>>> L'histamine active les récepteurs à l'histamine de type 1 sur les neurones sensitifs. Elle entraîne un prurit aigu. Les taux d'histamine sont élevés en peau lésée. Mais les antihistaminiques de type 1 sont inefficaces pour soulager le prurit de la DA. Les récepteurs à l'histamine de type 4, également présents sur les neurones sensitifs, pourraient être une cible thérapeutique.

>>> L'IL31 est produite par les Th2. Elle excite directement les neurones sensitifs et favorise l'hyperinnervation cutanée des atopiques. L'IL31 agit sur le *nerve growth factor* pour stimuler la sensibilité neuronale et, par voie de conséquence, le prurit. Le nemolizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur A de l'IL31, est efficace dans le prurit de la DA.

>>> Des travaux récents ont montré les interactions étroites entre IL31 et BNP (*Brain-derived natriuretic peptide*). BNP est un important neuropeptide dans la transmission du prurit à l'étage sensitif au niveau de la moelle épinière. Il a été montré que l'IL31 et l'histamine

entraînent la libération de BNP sur la terminaison du neurone sensitif. BNP ainsi libéré favorise la libération par les kératinocytes d'IL-17A, de CXCL10 et de MMP9 et par les cellules dendritiques de CCL20. Cela établit un nouveau lien entre cellules Th2, mastocytes et fibres sensitives périphériques. BNP contribue aussi au prurit central car il est libéré par les neurones primaires afférents à la corne postérieure de la moelle épinière.

>>> Les cytokines d'origine épithéliale, les alarmines TSLP et IL33, sont libérées à la faveur d'une agression kératinocytaire et sont déterminantes dans la réaction de type 2. Ces 2 cytokines pourraient agir directement sur les neurones sensitifs.

>>> Les deux principales cytokines Th2 IL4 et IL13 peuvent agir directement sur les neurones sensitifs, un récepteur IL4Ra y étant exprimé. Contrairement à l'IL31, les injections intradermiques d'IL4 et d'IL13 ne provoquent pas de prurit. Mais elles agissent en augmentant la sensibilité des neurones sensitifs à d'autres pruritogènes : IL31, TSLP ou histamine.

>>> Comme sur les cellules immunitaires, IL4 et IL13 agissent sur les neurones sensitifs *via* des Janus kinases, spécifiquement JAK1. Des mutations avec gain de fonction de JAK1 sont responsables d'une dermatose prurigineuse sévère. Des inhibiteurs de JAK topiques ont un effet antiprurigineux rapide en 24 à 48 heures au cours de la DA.

■ Sécrétions sudorales et DA [8, 9]

La sueur peut avoir un effet favorable au cours de la DA en favorisant l'hydratation. La sueur est riche en sodium, acide lactique et urée. Elle joue également un rôle dans l'immunité innée. Des peptides antimicrobiens sont présents dans la sueur : cathélicidine (LL-37), β -défensine et dermcidine. En plus de leur action antimicrobienne, ils peuvent neutraliser certains allergènes, notamment les protéases des acariens.

Les anomalies de la sueur au cours de la DA sont nombreuses. On constate une diminution des NMF, de la dermcidine et des IgA sécrétoires. Des allergies à la sueur chez l'atopique ont été attribuées à une sensibilisation contre un allergène de *Malassezia globosa*. Un autre mécanisme de prurit à la sueur serait lié à l'effet de la transpiration sur le pH cutané. La sueur, riche en bicarbonate, augmente le pH et contribue à l'irritation cutanée. Le milieu alcalin ainsi provoqué active les sérines protéases qui transmettent un prurit non histaminergique par l'activation des PAR2.

■ Épidémiologie de la DA de l'adulte [10]

Les études épidémiologiques sur la DA concernent avant tout l'enfant. Il y avait peu d'informations sur l'adulte. Une étude internationale a été réalisée sur les données des États-Unis, du Canada, de la France, de l'Allemagne, de l'Italie, du Royaume-Uni et du Japon. Le diagnostic reposait sur les critères du *UK Working Party* modifié pour l'auto-questionnaire/ISAAC et un diagnostic de DA effectué par un médecin. La sévérité était évaluée par le PO-SCORAD (*Patient-oriented SCORAD*), le POEM (*Patient-oriented eczema measure*) et le PGA (*Physician's global assessment*).

Dans la population globale, la prévalence de la DA de l'adulte sur 12 mois était de 4,9 % (IC 95 % : 4,6-5,2 %) aux États-Unis, 3,5 % (IC 95 % : 3,1-3,9 %) au Canada, 4,4 % (IC 95 % : 4,2-4,6 %) en Europe avec des chiffres de 2,2 % (IC 95 % : 1,9-2,5 %) pour l'Allemagne, 3,6 % (IC 95 % : 3,2-4,0 %) pour la France et 8,1 % (IC 95 % : 7,5-8,6 %) pour l'Italie, et 2, % (IC 95 % : 1,8-2,3 %) au Japon. Les pays du Sud (Espagne et Italie) avaient les prévalences les plus fortes. Aux États-Unis, la prévalence la plus faible était constatée dans le Middle West. Il y avait une prédominance féminine dans tous les pays à l'exception du Royaume-Uni où la prévalence était

identique entre les 2 sexes et aux États-Unis où existait une prédominance masculine non significative. La prévalence diminuait avec l'âge : avec un maximum dans les tranches 25-34 ans et 35-44 ans, puis une décroissance dans les tranches 45-54 ans et 55-64 ans. Le signe le plus fréquemment retrouvé était la peau sèche (38,8 %-65,5 %), à l'exception de la France pour laquelle le prurit était le symptôme le plus fréquemment rapporté. La sévérité était le plus souvent légère ou moyenne.

Les formes sévères étaient moins fréquentes quand on les évaluait avec le PGA (2 à 8 %) par rapport au PO-SCORAD (10 %-21 %) et au POEM (8 %-17 %). Les États-Unis étaient le pays où la proportion de formes sévères était la plus importante. Les formes légères étaient observées dans des pays de même latitude avec un ensoleillement uniforme et un climat globalement continental (France, Italie, Espagne et Japon). Les formes moyennes à sévères étaient observées dans des pays plus nordiques (Allemagne, Royaume Uni, Canada) ou dans les pays avec une grande variété de climats et de latitudes (États-Unis). Ces résultats vont dans le sens des données de la littérature qui montraient que l'humidité faible et les températures plus basses des climats nordiques, non seulement fragilisent la barrière cutanée, mais encore augmentent la prévalence et le risque de poussée de DA.

■ Nouvelles formes cliniques

1. Psoriasis dermatitis [11]

Certains enfants présentent un syndrome de chevauchement associant des signes cliniques de psoriasis et de DA. Cette entité avait été décrite en 2012 sous le nom de psoriasis *dermatitis* (PD). Depuis, aucune publication ne s'y était vraiment intéressée.

Une équipe hollandaise, à partir de 15 enfants ayant présenté cette asso-

ciation, en a dressé les principales caractéristiques cliniques et a fait une comparaison avec une cohorte d'enfants atteints de psoriasis classique. Il existait une prédominance féminine (86,7 % vs 57,2 % dans le groupe psoriasis ; $p = 0,030$). L'âge médian de la première consultation était plus jeune (7,4 ans vs 11,1 ; $p = 0,028$). Des antécédents familiaux d'atopie étaient plus souvent retrouvés (53,3 % vs 20,2 % ; $p = 0,007$) alors que les antécédents de psoriasis étaient identiques dans les 2 groupes. Aucun phénomène de Koebner n'était rapporté dans le groupe PD (0,0 % vs 29,1 % ; $p = 0,023$). Il n'y avait pas de différence significative pour le prurit dans les 2 groupes. Il y avait plus souvent des lésions du visage dans le groupe psoriasis *dermatitis* (33,3 % vs 11,1 % ; $p = 0,024$). En revanche, le cuir chevelu était moins souvent atteint (46,7 % vs 76,2 % ; $p = 0,015$). Les lésions unguéales étaient identiques dans les 2 groupes. On trouvait significativement plus de critères d'Hanifin et Rajka dans le groupe psoriasis *dermatitis* (4,0 vs 3,0 ; $p = 0,008$). À l'inverse, le groupe psoriasis *dermatitis* avait moins de critères de psoriasis que le groupe psoriasis (4,0 vs 5,0 ; $p = 0,001$).

La surveillance évolutive a été en moyenne de 1,2 an avec 5 consultations. Pendant cette période, l'ambiguïté a persisté et le clinicien n'a pas pu trancher en faveur d'une DA ou d'un psoriasis à l'exception d'un seul patient au bout de 2 visites en faveur d'une DA. Au cours de cette étude, il n'est pas fait mention d'une analyse immunologique de la réponse inflammatoire qui était probablement Th17.

2. Dermatose en terre sèche [12]

La dermatose en terre sèche (*terra firma-forme dermatosis*) est une dermatose bénigne caractérisée par des amas de macules brunes donnant un aspect sale à la peau. La dermoscopie montre des taches brunes polygonales groupées en mosaïque ou en pavement. La dermatose

résiste à l'eau et au savon mais – fait très caractéristique – s'efface après nettoyage à l'alcool éthylique à 70°. Une étude de 2012 avait montré que 38,7 % des patients atteints de dermatose en terre sèche avaient une DA.

Une équipe italienne, à partir de l'observation de 137 patients vus consécutivement du 1^{er} janvier au 1^{er} février 2017, a étudié l'association dermatose en terre sèche et DA : 44,1 % des patients atteints de DA avaient une dermatose en terre sèche alors que 27 % des patients exempts de DA en souffraient. La topographie était la même dans les 2 groupes : nombril (61,2 %), cou (24,5 %) et cheville (22,4 %). Curieusement, aucun patient n'était conscient de cette dermatose.

3. Pigmentation labiale atopique et DA asiatique [13]

Les causes de pigmentation labiale sont nombreuses. Elles peuvent être physiologiques ou pathologiques, déclenchées par des facteurs endogènes ou exogènes.

Afin d'apprécier leur fréquence au cours de la DA, une équipe coréenne de Séoul a comparé 178 patients atteints de DA à 178 contrôles appariés selon le sexe et l'âge sans DA. Les patients souffrant d'une cause possible d'hyperpigmentation labiale étaient exclus : Peutz-Jeghers, Addison, McCune-Albright, hyperthyroïdie, myxome de l'oreille gauche, syndrome LEOPARD, syndrome de Nelson, inclusion de matériel métallique (plomb, mercure, amalgame) et prise médicamenteuse (arsenic, phénothiazines, minocycline, cotrimoxazole et tétracyclines). Aucune analyse histologique n'a été réalisée.

Les patients avec DA avaient une pigmentation labiale dans 34,3 % des cas (15,2 % dans le groupe contrôle). Le nombre de macules pigmentées labiales était significativement plus important (3,6 vs 1,07). La localisation était différente selon les groupes. Dans le groupe DA, elles siégeaient sur la partie

I L'Année thérapeutique

médiane de la lèvre supérieure. Dans le groupe contrôle, elles se situaient sur la partie moyenne de la lèvre inférieure. Dans le groupe DA, la distribution était surtout multifocale (67,2 %), puis diffuse (18 %) et focale (14,8 %). Dans le groupe contrôle, la distribution était surtout focale (88,9 %), puis multifocale (11,1 %) et jamais diffuse. Elles étaient plus fréquentes en cas de DA de début précoce, d'association à des maladies allergiques et d'IgE totales élevées. Des lésions faciales de DA étaient souvent associées, notamment une xérose, une chéilite et une lichénification du philtrum dans plus de la moitié des cas.

Les causes de cette pigmentation sont inconnues. L'inflammation locale chronique liée à la chéilite et à la lichénification du philtrum ainsi que la friction y contribuent probablement. Le tacrolimus pourrait aussi être en cause : des macules pigmentées mélaniques ont été rapportées après son application.

Traitement

1. Mélatonine [14]

La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale dont le rôle est majeur dans le sommeil et le rythme circadien. Sa sécrétion augmente à la tombée de la nuit, puis est maximale au milieu de la nuit (entre 2 et 4 heures du matin) et enfin décroît dans la deuxième partie de la nuit. Les sources extrapinéales de mélatonine sont nombreuses : peau, lymphocytes, mastocytes, épithélium respiratoire, cerveau, rétine, tube digestif et appareil génital. Une réduction des taux nocturnes de mélatonine, corrélée aux troubles du sommeil et à la sévérité de la maladie, a été montrée chez l'enfant atteint de DA.

Outre son action sur le sommeil, la mélatonine a de nombreuses autres propriétés :

– action antioxydante lui permettant de protéger l'intégrité épidermique, de

maintenir la fonction barrière et d'avoir une action anti-apoptotique ;

– action immunomodulatrice et anti-inflammatoire en augmentant l'IL12.

Un essai en double aveugle contre placebo a été réalisé sur 70 enfants atteints de DA âgés de 6 à 12 ans. Les enfants recevaient soit 6 mg de mélatonine 1 heure avant le coucher, soit un placebo pendant 6 semaines. Au terme de l'étude, on constatait une amélioration significative du SCORAD, du score de qualité de sommeil et des IgE totales (passage de 1957 à 1 859 kU/L). En revanche, aucune amélioration n'était constatée pour le score de prurit, le délai d'endormissement, la durée totale du sommeil et la CRP hypersensible.

2. Fromages [15]

La tolérance immunitaire aux allergènes est liée à la quantité et à la diversité du microbiote digestif. L'alimentation est la principale responsable de cette diversité. PASTURE (*Protection against Allergy – STudy in Rural Environment*) est une étude de cohorte commençant dès la naissance en milieu rural. Elle permet d'évaluer les effets de l'alimentation sur le développement des maladies allergiques. Les produits laitiers fermentés, notamment les fromages traditionnels, contiennent une quantité considérable de bactéries, de levures et de moisissures.

L'impact de la consommation de fromages a été étudié (en fréquence et en diversité) à 18 mois sur l'apparition de maladies allergiques (DA, allergie alimentaire, rhinite, asthme) à l'âge de 6 ans. Cinq pays participaient à l'étude : Autriche, Suisse, France, Allemagne et Finlande. La consommation de fromage à 18 mois réduisait significativement à 6 ans le risque de DA (OR : 0,51 ; 0,29-0,90 ; $p = 0,02$) et d'allergie alimentaire (OR : 0,32 ; 0,15-0,71 ; $p = 0,004$), mais n'avait pas d'effet significatif sur l'asthme, la rhinite allergique et la sensibilisation atopique.

Les résultats étaient encore meilleurs lorsque le nombre de fromages consommés était plus important. Les petits Français étaient ceux qui consommaient la plus grande variété de fromages. L'effet protecteur des fromages était toujours significatif même après ajustement des autres variables connues pour avoir également un effet protecteur : diversification alimentaire avant l'âge de 1 an, consommation de lait cru et de yoghourt, contact de la mère avec des animaux de ferme pendant la grossesse.

3. DA des paupières améliorée par le calcitriol topique [16]

Le patient est le premier auteur du "case report". Il s'agit d'un homme de 36 ans souffrant depuis 10 ans d'une DA apparemment confinée aux paupières. La dermatose satisfaisait aux critères de Hanifin et Rajka. Selon les auteurs, il n'y avait aucun argument en faveur d'une allergie de contact sur la foi d'une absence d'utilisation de cosmétiques ou de produits pour les yeux. La vitamine D était basse (22,4 ng/mL). Un traitement initial par une crème au pimecrolimus n'avait eu aucun effet. Le tacrolimus en pommade à 0,1 % était efficace mais la dermatose récidivait 1 à 2 semaines après l'arrêt. Finalement, le calcitriol en crème à 0,6 µg a été appliqué matin et soir pendant 10 jours. L'amélioration a été progressive et considérable, et a persisté 8 semaines. L'excipient de la crème n'avait eu aucune efficacité.

Les dérivés topiques de la vitamine D ne sont pas des traitements classiques de la DA. Au contraire, une poussée déclenchée par des applications de calcipotriol a été rapportée chez un enfant de 2 ans atteint de DA pour lequel un diagnostic de psoriasis avait été formulé primitivement. Le calcitriol et le calcipotriol induisent l'expression par les kératinocytes d'IL4 et de TSLP, cytokines susceptibles d'aggraver la DA. L'explication de l'effet positif du calcitriol dans cette observation n'est donc pas très claire (à moins que le diagnostic ne soit plus

une blépharite atopique mais une blépharite psoriasique?).

4. Goudrons et tapinarof [17, 18]

Les goudrons sont utilisés depuis plus de 2 000 ans pour traiter de nombreuses dermatoses, notamment l'eczéma et le psoriasis. Des travaux récents ont permis de comprendre leur mode d'action. Le *coal tar* active l'aryl hydrocarbon receptor (AHR), ce qui entraîne une différenciation épidermique, une restauration de la filaggrine et une diminution de la réponse Th2.

Le tapinarof est un polyphénol d'origine bactérienne modulateur de l'AHR. Il a aussi une action intrinsèque antioxydante grâce à l'activation d'un facteur nucléaire *erythroid 2-like 2*. Il a été utilisé dans le cadre d'une étude contrôlée pour traiter des patients âgés de 12 à 65 ans atteints de DA modérée à sévère. La concentration à 1 % matin et soir avait un taux de succès de 53 % (24 % pour le véhicule). Des effets secondaires étaient rapportés dans 56 % des cas, le plus souvent légers à modérés : nasopharyngite le plus fréquemment puis, par ordre décroissant, folliculites, aggravation de la DA, infections des voies aériennes supérieures, acné et impétigo.

■ Anticorps monoclonaux

1. Dupilumab [19-21]

Le dupilumab est un anticorps monoclonal se fixant sur la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 4. Il inhibe l'IL4 et l'IL13. L'HAS a déclaré que "*le service médical rendu par DUPIXENT, solution injectable en seringue préremplie, est important dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine*". De nombreuses études ont montré son efficacité. Une méta-analyse a été réalisée sur 6 études. Les doses de dupilu-

mab étaient de 600 mg en dose de charge, puis de 300 mg toutes les semaines ou tous les 15 jours. Sur 2 447 patients, une amélioration significative a été constatée pour le score EASI (*Eczema area and severity index*), la surface corporelle atteinte, le score de prurit, l'IGE et le DLQI (*Dermatology life quality index*).

Le dupilumab n'entraîne pas seulement une amélioration de la voie Th2 (IL13, IL31, CCL17, CCL18 et CCL26) mais également une régression de l'hyperplasie épidermique (kératine 16 et MKi67), des cellules T, des cellules dendritiques (ICOS, CD11c et CTLA4) et des Th17/Th22 (IL-17A, IL22 et S100As). Les marqueurs de différenciation épidermique sont parallèlement augmentés : filaggrine, loricrine, claudine et ELOVL3.

2. Effets secondaires du dupilumab

● Conjonctivite [22-24]

La conjonctivite au cours du dupilumab touchait 8 % des patients dans les premières séries. Dans les études plus longues, la fréquence atteignait 14 %. Elle monte même à 50 % pour certains auteurs.

Sa pathogénie reste obscure. Le *demo-dex* a été incriminé. Il entraînerait une inflammation IL1-dépendante analogue à une rosacée oculaire. Mais cette hypothèse est peu probable car le dupilumab inhibe entre autres l'IL17. Pour d'autres auteurs, le blocage de l'IL4 et de l'IL13 pourrait augmenter l'activité de ligands spécifiques impliqués dans la kératoconjonctivite atopique, notamment OX40.

Une dernière hypothèse fait intervenir les cellules à gobelet. Les cellules à gobelet conjonctivales sont des cellules à mucus. Chez la souris, il a été montré que l'IL13 stimule la prolifération des cellules à gobelet et leur sécrétion de mucus. En bloquant l'IL13, le dupilumab diminuerait l'activité des cellules à gobelet conjonctivales avec pour conséquence

une diminution du mucus, une instabilité du film lacrymal et une altération de la barrière conjonctivale menant à une conjonctivite. Dans le sens de cette hypothèse, des biopsies de patients atteints de DA sous dupilumab ont montré une chute des cellules à gobelet (3,3 cellules par mm vs 32,3 chez les contrôles).

Cliniquement, ces conjonctivites sont d'intensité modérée à sévère. Elles surviennent en moyenne après 16 semaines de traitement. Le signe le plus visible est une rougeur de la conjonctive des 2 yeux. Chez la plupart des patients, on constatait prurit, brûlure, picotements, sensation de corps étranger et parfois baisse de l'acuité visuelle. L'examen ophtalmologique montrait une atteinte prédominante de la conjonctive avec une hyperémie du limbe et, dans les cas les plus sévères, des nodules conjonctivaux limbiques. Le plus souvent, il n'y avait pas d'antécédent de conjonctivite. Une blépharite récente était souvent associée.

Les collyres antihistaminiques et les larmes artificielles sont inefficaces. Wollenberg *et al.* proposent deux possibilités thérapeutiques :

- le collyre à la fluorométholone 0,1 % est un bon traitement des inflammations de la chambre antérieure de l'œil. Il a l'avantage de ne pas diffuser dans la chambre antérieure et ainsi de ne pas générer de glaucome ou de cataracte ;
- une préparation magistrale ophtalmologique au tacrolimus à 0,03 % n'induit pas de glaucome ni de cataracte et se montre efficace. Mais le tacrolimus n'a pas d'AMM dans cette indication.

Les autres corticoïdes oculaires (dexaméthasone, hydrocortisone), en raison de leur risque sur les yeux (hypertension oculaire, cataracte) en cas d'utilisation prolongée, ne doivent pas être utilisés dans les conjonctivites du dupilumab.

● Flush à l'alcool [25]

Une jeune femme caucasienne de 19 ans atteinte de DA a été traitée par

L'Année thérapeutique

dupilumab en raison d'une résistance aux inhibiteurs de la calcineurine et aux corticoïdes locaux. Au bout de 16 semaines de traitement, elle présentait 3 à 4 minutes après l'ingestion d'alcool un érythème du visage et à un moindre degré du décolleté disparaissant en 30 minutes. Elle n'avait pas eu de *flush* à l'alcool sous tacrolimus. Elle n'était pas d'origine est-asiatique et n'était donc pas susceptible d'avoir un déficit en aldéhyde déshydrogénase 2.

● Insuffisance surrénale [26]

Ce n'est pas un effet secondaire du dupilumab mais sa révélation est la rançon de son efficacité. Un homme de 50 ans, atteint d'une DA sévère en échec ou intolérance de la cyclosporine, de l'azathioprine et du mycophénolate, était traité par corticoïdes systémiques et locaux. Pour participer à un essai dupilumab, il a dû stopper les corticoïdes systémiques 24 semaines avant le début du traitement. L'efficacité du dupilumab lui a permis d'arrêter les corticoïdes locaux. Deux semaines après cet arrêt, il a présenté un tableau d'insuffisance surrénale : syndrome pseudo-grippal, vertiges, douleurs articulaires et musculaires, anorexie et fatigue. L'insuffisance surrénale a été confirmée par la chute de la cortisolémie matinale.

Cette observation permet de rappeler que les patients atteints de DA sévère, gros consommateurs de corticoïdes locaux, sont à risque de développer une insuffisance surrénale. Il est donc judicieux de rechercher chez ceux-ci une insuffisance surrénale en dosant le cortisol du matin.

3. Autres anticorps monoclonaux

>>> Le tralokinumab [27] est un anticorps humain dirigé contre IL13. Une étude de phase IIb a montré son efficacité dans les DA pour le SCORAD, le prurit et le DLQI. Les infections des voies aériennes supérieures étaient l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté.

>>> Le lebrikizumab [28] est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL13. Dans une étude de phase II, la proportion de patients ayant obtenu un EASI 50 était supérieure au placebo.

>>> Le nemolizumab [29] est un anticorps monoclonal anti-IL31 surtout efficace sur le prurit mais aussi sur le score EASI.

>>> Le fezakinumab [30] est un anticorps anti-IL22. Il est efficace sur les voies Th1, Th2, Th17 et Th22 seulement dans le groupe avec taux élevé d'IL22. Dans une étude randomisée en double aveugle, il s'est révélé plus efficace que le placebo sur le SCORAD, la surface atteinte et l'IGA [31].

BIBLIOGRAPHIE

1. CZARNOWICKI T, HE H, KRUEGER JG *et al.* Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:1-11.
2. NOMURA T, HONDA T, KABASHIMA K. Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers. *Int Immunol*, 2018;30:419-428.
3. MARGOLIS DJ, MITRA N, GOCHNAUER H *et al.* Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1501-1506.
4. OETJEN LK, TRIER AM, KIM BS. PXR: A New Player in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2018;138:8-10.
5. LEE MS, LERNER EA. Targeting PAR2 with Pepducins. *J Invest Dermatol*, 2019;139:282-284.
6. PELED A, SARIG O, SUN G *et al.* Loss-of-function mutations in caspase recruitment domain-containing protein 14 (CARD14) are associated with a severe variant of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:173-181.
7. TRIER AM, KIM BS. Cytokine modulation of atopic itch. *Curr Opin Immunol*, 2018;54:7-12. MENG J, MORIYAMA M, FELD M *et al.* New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141:1677-1689.
8. SHIOHARA T, MIZUKAWA Y, SHIMODA-KOMATSU Y *et al.* Sweat is a most efficient natural moisturizer providing protective immunity at points of allergen entry. *Allergol Int*, 2018;67:442-447.
9. HENDRICKS AJ, VAUGHN AR, CLARK AK *et al.* Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 2018;89:105-111.
10. BARBAROT S, AUZIERE S, GADKARI A *et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*, 2018;73:1284-1293.
11. KOUWENHOVEN TA, BRONCKERS IMGJ, VAN DE KERKHOF PCM *et al.* Psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e74-e76.
12. NERI I, SAVOIA F, TENGATTINI V *et al.* Terra firma-forme dermatosis is underestimated in children and is associated with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:e421-e422.
13. KANG IH, JEONG KH, LEE MH *et al.* Atopic labial pigmentation: a new diagnostic feature in Asian patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, 2018;57:817-821.
14. TAGHAVI ARDAKANI A, FARREHI M, SHARIF MR *et al.* The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018;29:834-840.
15. NICKLAUS S, DIVARET-CHAUVEAU A, CHARDON ML *et al.* Pasture Study Group. The protective effect of cheese consumption at 18 months on allergic diseases in the first 6 years. *Allergy*, 2019;74:788-798.
16. TUKAJ S, ZILLIKENS D, KASPERKIEWICZ M. Topically applied low-dose calcitriol ameliorates atopic eyelid dermatitis. *JAAD Case Rep*, 2018;5:5-6.
17. HEYMANN WR. "Tar smarts" may have a new meaning for atopic dermatitis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:56-57.
18. PEPPERS J, PALLER AS, MAEDA-CHUBACHI T *et al.* A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:89-98.
19. GUTTMAN-YASSKY E, BISSONNETTE R, UNGAR B *et al.* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:155-172.
20. WANG FP, TANG XJ, WEI CQ *et al.* Dupilumab treatment in moder-

- ate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*, 2018;90:190-198.
21. GOODERHAM MJ, HONG HC, ESHTIAGHI P *et al.* Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78(3 Suppl 1): S28-S36.
 22. WOLLENBERG A, ARIENS L, THURAU S *et al.* Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1778-1780.
 23. TREISTER AD, KRAFF-COOPER C, LIO PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1208-1211.
 24. BAKKER DS, ARIENS LFM, VAN LUIJK C *et al.* Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/bjd.17538. [Epub ahead of print]
 25. HERZ S, PETRI M, SONDERMANN W. New alcohol flushing in a patient with atopic dermatitis under therapy with dupilumab. *Dermatol Ther*, 2019;32:e12762.
 26. ARIENS LFM, VAN DER SCHAFT J, STADES AME *et al.* Successful Treatment with Dupilumab in a Patient with Severe, Difficult to Treat Atopic Dermatitis: Beware of Symptomatic Adrenal Insufficiency due to Abrupt Discontinuation of Potent Topical Corticosteroids. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:601-602.
 27. WOLLENBERG A, HOWELL MD, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:135-141.
 28. SIMPSON EL, FLOHR C, EICHENFIELD LF *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:863-871.
 29. KABASHIMA K, FURUE M, HANIFIN JM *et al.* Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;142:1121-1130.
 30. BRUNNER PM, PAVEL AB, KHATTRI S *et al.* Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratified tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:142-154.
 31. GUTTMAN-YASSKY E, BRUNNER PM, NEUMANN AU *et al.* Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:872-881.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ oui, je m'abonne à *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilosébacé, dont l'origine est multifactorielle. Cette année, des études biochimiques et génomiques ont permis de préciser le rôle de *P. acnes* (renommé *Cutibacterium acnes*), les interactions du microbiome cutané et l'impact de l'environnement sur l'acné.

Nouveautés en physiopathogénie

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique de l'appareil pilosébacé. Sa physiopathogénie, de mieux en mieux comprise, comprend l'altération de la kératinisation folliculaire, l'hypersécrétion sébacée et une colonisation cutanée par *P. acnes*, qui vient d'être renommé *C. acnes*.

De plus, on observe un déséquilibre du microbiome cutané, appelé dysbiose, conduisant à une activation de l'immunité innée et à une inflammation cutanée.

Enfin, certains facteurs environnementaux provoquent une inflammation et la formation de différents types de lésions

acnéiques : on parle alors de l'influence de l'exposome.

1. Rôle de *P. acnes*/*C. acnes*

À la surface cutanée, les 4 espèces dominantes de bactéries résidentes sont les Actinobactéries (dont fait partie *P. acnes*), les Protéobactéries (*Hemophilus*, *Campylobacter*), les Firmicutes (*Staphylococcus* et *Streptococcus*) et les Bactéroïdètes (*Prevotella*).

P. acnes est un des acteurs du microbiome cutané dont le rôle est reconnu dans la pathogénie de l'acné. Depuis sa découverte, *P. acnes* a subi différents changements de nom.

Récemment, des études génomiques ont permis de définir un nouveau genre de bactéries cutanées lipophiles : le genre *Cutibacterium*, présentant des gènes spécifiques codant pour des lipases capables de dégrader les lipides du sébum, alors que d'autres gènes ont disparu par délétion. Cette année, tenant compte de ces changements génomiques adaptatifs, une reclassification taxonomique a été proposée dans laquelle *P. acnes* est renommé *Cutibacterium acnes* [1]. 82 souches de *C. acnes* ont été isolées de la peau acnéique et de la peau saine. Les analyses génomiques ont permis de catégoriser plusieurs phylotypes : IA1, IA2, IB, II et III. *C. acnes* coexiste à la surface de la peau et dans le follicule pilosébacé avec d'autres *Cutibacterium* : *C. avidum*, *C. granulosum* mais aussi des *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et des champignons commensaux tels que *Malassezia*.

Contrairement à ce que l'on pensait initialement, l'acné n'est pas liée à une

prolifération excessive de *C. acnes* mais serait liée à une sélection de sous-types de *C. acnes*, favorisée par un environnement hyperséborrhéique.

Des études biochimiques et transcriptomiques ont démontré que les phylotypes de *C. acnes* avaient des potentiels inflammatoires variés et exprimaient des facteurs de virulence différents. Cela peut expliquer leur implication différente dans l'acné.

Le phylotype IA1 semble être le phylotype dominant des patients acnéiques caucasiens.

Le travail de Dagnelie *et al.* a comparé les sous-groupes de *C. acnes* sur le visage et le dos de patients acnéiques sévères et de sujets sains. Chez 71,4 % des patients acnéiques sévères, les phylotypes de *C. acnes* étaient identiques sur le visage et le dos, alors que ce n'était le cas que chez 45,5 % des sujets sains. Les sujets sains étaient porteurs des phylotypes IA1 (39,1 %) et II (43,4 %), alors que, dans le groupe acné, il existait une nette prédominance de IA1 (84,4 %), surtout sur le dos (95,6 %). Les auteurs concluent que la sévérité de l'acné du dos serait liée à une perte de diversité des phylotypes de *C. acnes* avec une prédominance de IA1. Ce déséquilibre des sous-groupes de *C. acnes* pourrait être un facteur inducteur d'activation de l'immunité innée, générateur de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et donc d'inflammation cutanée [2].

2. Dysbiose

• Dysbiose cutanée

Des études récentes montrent que *S. epidermidis* et *C. acnes* interagissent



EPIDUO® 0,3% / 2,5%, gel

adapalène / peroxyde de benzoyle

1

CONCENTRATION UNIQUE

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

TRIPLE ACTION

Anti-inflammatoire, anti-bactérienne, anti-rétentionnelle

EFFICACITÉ RAPIDE

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

APPLICATION PAR JOUR

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



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

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

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

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

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

I L'Année thérapeutique

et jouent un rôle dans l'homéostasie cutanée.

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

Dans l'acné, les altérations quantitatives et qualitatives du sébum pourraient avoir un effet sur la composition du microbiome cutané, entraînant un déséquilibre entre les différentes espèces cutanées. Cet effet est appelé dysbiose. Une modification du profil des phylotypes de *C. acnes* et une augmentation de *S. epidermidis* sont observées. Cette dysbiose entraîne l'activation de l'immunité innée conduisant à l'inflammation cutanée [3].

Ainsi, dans l'acné, la dysbiose est associée à une dyséborrhée et à une modification du profil des phylotypes de *C. acnes*. Un des piliers du traitement de l'acné est donc de restaurer l'équilibre du microbiome cutané.

● Dysbiose intestinale

Cette année, deux études cliniques (études d'échantillons de selles) ont comparé la composition du microbiote intestinal chez des patients acnéiques et chez des patients sains témoins.

>>> L'étude chinoise de Yan *et al.* comparait le microbiote intestinal de 31 patients atteints d'acné modérée à sévère et celui de 31 témoins. Les deux populations prédominantes de l'intestin sont significativement différentes dans les 2 groupes :

- diminution des Actinobactéries : 0,89 % chez les acnéiques et 2,84 % chez les témoins ($p = 0,004$);
- augmentation des Protéobactéries : 8,35 % chez les acnéiques et 7,01 % chez les témoins ($p = 0,031$).

Cela fait discuter le lien entre modification du microbiote intestinal et risque de développement d'une acné.

Par ailleurs, les auteurs constatent une sous-représentation des *Bifidobacterium*, *Butyricicoccus*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus* et *Allobaculum* chez les patients acnéiques et font discuter la possibilité de traitement par probiotiques [4].

>>> L'étude de Deng *et al.* portait sur 43 patients acnéiques (10 très graves, 9 graves, 12 modérés, 12 légers) et 43 témoins. Les résultats montraient une diminution de la diversité du microbiote intestinal avec une augmentation de la proportion de Bactéroïdètes et une diminution des Firmicutes. Cela confirme l'existence d'une dysbiose intestinale chez les patients acnéiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser et comprendre le rôle du microbiote intestinal dans la pathogénie de l'acné [5].

3. Rôle de l'exposome

L'exposome définit la somme des facteurs environnementaux à laquelle est soumis un individu au cours de sa vie. Dans l'acné, l'exposome correspond à l'ensemble des facteurs influençant la survenue, la durée, la sévérité et la réponse au traitement. Il comprend l'alimentation, les traitements hormonaux, les cosmétiques, les facteurs mécaniques, la pollution atmosphérique et/ou individuelle (tabagisme, consommation de cannabis), le climat (chaleur, humidité, UV) ainsi que les facteurs psychosociaux et comportementaux (stress, insomnie, mode de vie...).

Ces facteurs agissent sur la barrière cutanée et le microbiote cutané, entraînant une augmentation de la production de sébum et une activation de l'immunité innée responsables de l'aggravation de l'acné [6].

Concernant l'alimentation, l'article de Claudel *et al.* fait le point sur les mythes

et les connaissances concernant le lien avec l'acné. Les facteurs aggravants identifiés sont :

- les produits laitiers, par la présence de médiateurs hormonaux induisant une augmentation d'IGF1. Le lait industriel contient des stéroïdes anabolisants, des facteurs de croissance et des précurseurs de progestérone et de testostérone. Parmi les types de lait (entier, écrémé ou demi-écrémé), il apparaît que le lait écrémé serait plus inducteur d'acné car, en comparaison avec le lait entier, il contient moins d'estrogènes;
- les aliments hyperglycémiques : en effet, l'hyperglycémie active une cascade hormonale, dont l'augmentation de l'IGF1 qui est un facteur de croissance stimulant le follicule pileux et conduisant potentiellement à l'acné [7].

Il n'y a pas de lien démontré entre café et acné. Les polyphénols du thé vert pourraient avoir un effet bénéfique sur l'acné en réduisant la sécrétion de sébum et certaines propriétés antimicrobiennes. Les données sur le lien chocolat-acné sont controversées. En effet, le chocolat contient aussi du sucre et du lait qui jouent un rôle inducteur d'acné.

■ Nouveautés en clinique

1. Acné de la femme adulte

Il en existe 3 sous-types :

- acné persistante correspondant à la poursuite d'une acné présente à l'adolescence;
- rechute, à l'âge adulte, d'une acné présente à l'adolescence et qui avait régressé;
- acné tardive apparaissant à l'âge adulte (20 % des cas).

Cliniquement, cette acné de la femme adulte diffère de l'acné de l'adolescent. Il s'agit d'une acné du bas du visage, le plus souvent à prédominance inflammatoire (*fig. 1*). Il existe fréquemment des nodules, des hyperpigmentations post-inflammatoires et des excoriations.



Fig. 1 : Acné de la femme adulte.

L'impact psychologique de cette acné est important. Outre la prise en charge médicale, une prise en charge de la patiente dans son ensemble, en tenant compte de son mode de vie (stress professionnel, anxiété, sommeil, nutrition, tabagisme) est nécessaire [8].

Une étude en microscopie confocale a été réalisée chez 15 patientes adultes acnéiques comparées à un groupe contrôle de 15 femmes sans acné. Chez les patientes acnéiques, le diamètre des follicules est plus large, les parois sont plus épaisses et l'hyperkératose est plus marquée. Les bouchons cornés sont plus nombreux [9]. Cela est particulièrement observé en zone mandibulaire par rapport à la région frontale.

De multiples traitements peuvent être discutés pour l'acné de la femme adulte (traitements topiques, zinc, antibiotiques, traitements hormonaux, isotrétinoïne). Cependant, après un traitement d'attaque, un traitement d'entretien est utile pour minimiser les risques de récurrences [10].

2. Acné conglobata

Cette année, l'article de J. Revuz et F. Poli individualise les particularités cliniques de l'acné *conglobata* : atteinte de la nuque, présence de kystes, d'abcès, de cicatrices en pont ou en corde, association à une cellulite disséquante du cuir chevelu et/ou à des lésions de maladie de Verneuil.

L'acné *conglobata* constitue une entité particulière et appartient à la tétrade folliculaire (acné *conglobata*, folliculite disséquante, maladie de Verneuil, sinus pilonidal). N'étant pas une acné classique, elle ne doit donc pas être traitée comme telle [11].

3. Acné et hidradénite suppurée

Une analyse transversale de Wertenteil *et al.*, à partir de données colligées sur 55 millions de patients, a permis de déterminer la prévalence de l'acné chez des patients présentant une hidradénite suppurée (HS). Cette prévalence était de 15,2 %, comparée à 2,9 % chez les patients sans HS ($p < 0,001$). La prévalence d'acné était plus importante parmi les patients présentant une HS et qui étaient de sexe féminin, âgées de 18-44 ans, de phototype foncé, obèses et présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Les patients ayant une HS avaient 4,51 fois plus de risques d'avoir de l'acné. Mais la présence d'une acné n'était pas associée à une HS plus sévère [12].

Dans une seconde étude, danoise cette fois, sur 302 patients d'âge moyen 39,4 ans consultant pour une HS, la prévalence de l'acné était de 21,2 %. Les patients présentant une HS et de l'acné avaient un âge moyen plus faible et un âge de début de l'HS plus précoce par rapport aux patients ayant une HS sans acné associée [13].

Par ailleurs, J. Revuz et F. Poli rapportent 4 cas de patients ayant présenté une aggravation d'acné sous isotrétinoïne et pour lesquels le diagnostic d'hidradénite suppurée était finalement posé. Ces patients étaient de jeunes hommes avec une acné sévère mais atypique : atteinte de la nuque, des cicatrices en U et des lésions en corde [14].

Dans ces cas, il est important de penser à questionner sur la présence de nodules douloureux des plis, car les patients n'en parlent pas spontanément.

■ Nouveautés en thérapeutique

1. Rétinoïdes topiques : nouvelles recommandations

L'effet tératogène des rétinoïdes par voie orale est connu et la grossesse est une contre-indication absolue lorsqu'ils sont utilisés sous cette forme. Afin d'harmoniser l'information sur les risques de l'ensemble des rétinoïdes, lorsqu'ils sont administrés par voie cutanée ou orale, l'Agence européenne du médicament a conduit un travail de réévaluation de leur rapport bénéfice/risque et a publié ses conclusions en juin 2018.

La principale mesure préconisée par cette réévaluation porte sur le risque tératogène associé aux rétinoïdes administrés par voie cutanée. En effet, bien qu'un passage dans la circulation sanguine des rétinoïdes à travers la peau semble négligeable dans les conditions habituelles de traitement, il ne peut être totalement exclu. Ainsi, les rétinoïdes topiques (trétinoïne, isotrétinoïne, adapalène, tazarotène) sont désormais contre-indiqués chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse et plus largement chez toutes les femmes en âge de procréer sans contraception efficace [15].

2. Traitement topique : association adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 %

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

L'association adapalène (A) et peroxyde de benzoyle (BPO) existe avec 2 concentrations d'adapalène : 0,1 % ou 0,3 %. Adapalène (ADA) 0,3 %/peroxyde de benzoyle (BPO) 2,5 % est un traitement efficace des acnés modérées à sévères qui, en traitant les lésions d'acné, prévient la formation des cicatrices.

I L'Année thérapeutique

Une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle contre placebo, avec comparaison intra-individuelle, chez 67 patients présentant une acné du visage modérée à sévère avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'association ADA 0,3 % et BPO 2,5 % sur les cicatrices atrophiques. Celle-ci conclut que ADA 0,3 %/BPO 2,5 % prévient la formation des cicatrices et réduit significativement leur nombre après 24 semaines de traitement [16]. Cela pourrait s'expliquer par la concentration plus importante d'ADA permettant un remodelage de la matrice dermique et ainsi une régression plus rapide des cicatrices transitoires.

3. Nouveau rétinol : le trifarotène

Le trifarotène est le premier rétinol de 4^e génération. Il est un agoniste des RARs (récepteur des rétinoïdes) mais cible sélectivement le RAR γ . Il exerce son action dans les régions riches en follicules pilosébacés. Il est comédolytique et possède également une forte activité anti-inflammatoire. Sa dégradation est rapide dans les microsomes hépatiques, ce qui lui confère une certaine sécurité d'utilisation. Il aurait une action dépigmentante. Il constitue donc une nouvelle approche thérapeutique topique à confirmer dans l'acné mais aussi dans les ichtyoses [17].

4. Traitement antibiotique

● Problème des résistances bactériennes et risques de l'antibiothérapie prolongée

Les antibiotiques sont utilisés dans le traitement de l'acné depuis plus de 40 ans, essentiellement pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Cependant, l'utilisation prolongée ou répétée des antibiotiques conduit à des pressions de sélection et à des résistances. Depuis 20 ans, on constate une augmentation du nombre de souches de *C. acnes* résistantes aux antibiotiques. Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotiques oraux est associée à une modification de la flore cutanée et

intestinale ainsi qu'à une augmentation des proportions d'infections des voies aériennes supérieures et pharyngées.

Cette année, une étude montre qu'il y aurait une association entre l'utilisation prolongée d'antibiotiques et le risque de développement d'adénome colique, lésion précurseur de cancer du côlon [18]. Il est donc important de limiter l'utilisation d'antibiotiques dans l'acné et d'envisager de nouvelles alternatives thérapeutiques [19].

● Sarécyclines

Il s'agit d'un nouvel antibiotique, dérivé des tétracyclines, ayant des propriétés anti-inflammatoires. Il a un spectre d'activité étroit avec une activité antibactérienne ciblée sur *C. acnes* et une activité moins importante sur les bactéries Gram négatif du tube digestif. Par ailleurs, la sarécycline affiche moins de risques de développement de souches résistantes de *C. acnes* [20].

Elle est administrée *per os* 1 fois par jour. À la dose de 1,5 mg/kg et 3 mg/kg, elle diminue significativement le nombre de lésions inflammatoires comparativement au placebo. Dans une étude de phase II, il n'y avait pas de différence significative concernant les lésions non inflammatoires. Les effets secondaires décrits étaient l'hypoesthésie, l'augmentation des CPK et la leucopénie. La sarécycline pourrait donc représenter un nouveau traitement pour les acnés modérées à sévères avec un moindre risque de pression de sélection sur le microbiome digestif et moins de risques d'antibiorésistance [21].

5. Isotrétinoïne : quoi de neuf ?

● Effets sur le cycle pileux

Une étude évaluait l'effet de l'isotrétinoïne à 0,5 mg/kg sur les paramètres de croissance des cheveux, grâce une analyse par TrichoScan, avant et après 3 mois de traitement. Les résultats mon-

traient que l'isotrétinoïne n'affectait pas les paramètres de croissance des cheveux à court terme. Les effets secondaires observés étaient un effluvium télogène et un affinement des cheveux. Une étude à la fin du traitement par isotrétinoïne serait intéressante à mener [22].

● Allergie à la cacahuète

Dans sa notice, il est écrit que le Roaccutane contient de l'huile de soja et du sorbitol et est donc contre-indiqué chez les patients présentant une allergie aux arachides et/ou au soja. Alors qu'il est largement prescrit, les réactions allergiques à l'isotrétinoïne sont exceptionnelles : 3 cas d'angioedème rapportés dans la littérature sans lien avec une allergie à la cacahuète.

L'équipe de Nantes rapporte le cas d'un jeune garçon de 13 ans présentant une allergie prouvée à la cacahuète et une acné sévère justifiant un traitement par isotrétinoïne. Après réalisation de *prick tests* à la cacahuète (positifs) et à l'isotrétinoïne (négative), l'isotrétinoïne était introduite sous surveillance en milieu hospitalier et aucune complication n'était observée [23].

6. Spironolactone

Elle est de plus en plus utilisée dans le traitement de l'acné, notamment chez la femme adulte. Elle agit comme antagoniste non sélectif du récepteur aux minéralocorticoïdes avec une affinité modérée pour les récepteurs à la progestérone et aux androgènes. Son effet sur la réduction du sébum est lié à l'inhibition de la liaison de la DHT aux récepteurs des androgènes situés sur les sébocytes et à l'inhibition de la prolifération des sébocytes normalement induite par les androgènes.

Cette année, une étude intéressante a comparé l'efficacité de la spironolactone à celle des tétracyclines. Il s'agissait d'une étude rétrospective comparant la fréquence de "switch" vers un autre traitement systémique anti-acnéique

Oedien®

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ

œstrogène + dienogest

Bailleul
LABORATOIRES



Prise en continu :
28 comprimés

DOUBLE
INDICATION⁽¹⁾

LABORATOIRES BAILLEUL :
PLUS DE 25 ANNÉES D'EXPERTISE
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ*

- Contraception orale.
- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).⁽¹⁾

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Pour les CHC contenant du diénogest comme dans Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2^e génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site www.ansm.sante.fr.

Pour une information complète, consultez le RCP d'Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé.

*Commercialisation de l'Erythromycine Bailleul en 1991.

VOTRE VIE, NOTRE ESSENTIEL : LE BIEN-ÊTRE DES FEMMES

I L'Année thérapeutique

au cours de la première année de traitement de patientes adultes acnéiques soit par spironolactone, soit par cyclines. Le pourcentage de changement étaient comparable dans les 2 groupes (14,4 % dans le groupe de femmes acnéiques traitées par spironolactone et 13,4 % dans le groupe traité par tétracyclines; OR: 1,07).

La spironolactone constitue donc une alternative thérapeutique aux traitements par tétracyclines chez les patientes adultes présentant une acné modérée à sévère. Cela est moins évident chez les adolescentes acnéiques [24].

7. Androcur

L'ANSM a publié en octobre 2018 des recommandations à destination des professionnels de santé relatives à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) pour encadrer le risque de méningiome [25].

● Recommandations générales :

- les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire;
- l'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée;
- la prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel et de l'évolution des symptômes;
- la posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée;
- les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire (effet dose cumulée avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois et risque multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement à la posologie de 50 mg/j sur un cycle).

● Surveillance radiologique dans le cadre du traitement :

- une imagerie cérébrale par IRM doit être réalisée en début de traitement pour toutes les patientes;

- en cas de poursuite de traitement, l'IRM sera renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale;
- il est demandé aux médecins de contacter leurs patients actuellement traités par Androcur ou génériques pour réévaluer la nécessité de poursuivre leur traitement et envisager un contrôle par IRM si la poursuite du traitement est décidée;
- chez les patients ayant arrêté le traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique;
- en cas de découverte de méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement. Un avis neurochirurgical est recommandé; les méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice (non chirurgicale) est souvent possible. Celle-ci devra être discutée avec le neurochirurgien.

8. Contraception hormonale et acné

Actuellement, les femmes souhaitent de moins en moins de contraception hormonale. Les bénéfices non contraceptifs deviennent le moteur de la prescription. Ainsi, chez une patiente acnéique, le choix et l'observance de la contraception seront motivés par l'effet positif sur l'acné.

En 2018, deux nouvelles pilules estroprogestatives contenant du diénogest (progestatif dérivé de la nortestostérone ayant une activité anti-androgénique) ont été mises sur le marché. Il s'agit de :
– Oedien (Laboratoire Bailleur) : 28 comprimés en prise continue ;
– Misolfa (Laboratoire CCD) : 21 comprimés et 7 jours d'arrêt.

Leur indication est le traitement de l'acné modérée après échec des traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adapté chez les femmes optant pour un contraceptif oral. Néanmoins, leur risque thromboembolique n'est pas encore connu et des études sont en cours.

Elles pourraient donc être proposées en 2^e intention, après les contraceptions contenant du lévonorgestrel ou du norgestimate. Elles ne sont pas remboursables par l'Assurance Maladie.

9. Les cicatrices : nouveautés concernant leur formation et leurs traitements

Les cicatrices d'acné peuvent être soit atrophiques (80-90 % des cas) (**fig. 2**), soit hypertrophiques. Quel que soit leur type, elles peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie et représenter un handicap dans la vie sociale et professionnelle des patients atteints.

Une étude récente montre que la réponse immunitaire adaptative dans les papules de patients à risque de cicatrices atrophiques peut persister plus de 3 semaines. Chez ces patients, l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire entraînent des dommages dermiques et une altération profonde des glandes sébacées expliquant la formation de cicatrices atrophiques. Par ailleurs, un nouvel acteur est identifié : les lymphocytes B. En effet, dans les lésions d'acné anciennes, on observe un afflux de lym-



Fig. 2 : Cicatrices atrophiques d'acné.

phocytes B qui, par leur production de cytokines et leur rôle dans la régulation de la synthèse de collagène par les fibroblastes, peuvent contribuer au processus cicatriciel [26].

La prise en charge des cicatrices d'acné est complexe et nécessite parfois des procédures invasives comme la dermabrasion, le laser *resurfacing*, les fillers. Cette année, une revue de la littérature conclut que la combinaison laser fractionné et injection de filler permanent tel que le polyméthacrylate de méthyl (PMMA) permet une amélioration quasi complète des cicatrices d'acné.

Concernant les lasers, les lasers CO₂ et Er:YAG sont les plus efficaces sur les cicatrices sévères, alors que les lasers 1550 nm, 1540 nm et 755 nm peuvent être proposés chez les patients présentant des cicatrices d'acné plus modérées [27].

10. L'intelligence artificielle pour classer les patients acnéiques

L'évaluation clinique de l'acné selon des échelles de sévérité est subjective. Elle varie d'un clinicien à un autre et est donc peu reproductible. Une étude portant sur 479 patients de 3 ethnies différentes et présentant une acné de minime à sévère a montré que l'intelligence artificielle est capable de classer les patients selon l'échelle d'évaluation (IGA en 4 stades) avec une bonne précision, sans intervention humaine et sans comptage des lésions [28].

11. Perspectives thérapeutiques : la vaccination ?

Une étude récente de Wang *et al.* a montré que *C. acnes* sécrète le facteur CAMP (Christie-Atkins-Munch-Petersen) dans des cultures anaérobies. Chez des sou-

ris, une mutation de ce facteur diminue significativement la colonisation par *C. acnes* et l'inflammation. Cela montre donc le rôle essentiel du facteur CAMP dans la cytotoxicité de *C. acnes*. Par ailleurs, la vaccination de souris avec le facteur CAMP réduit significativement la croissance de *C. acnes*. L'établissement d'un modèle *ex vivo* avec incubation d'explants de peau acnéique avec un anticorps monoclonal anti-CAMP diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et donc diminue la réaction inflammatoire dans l'acné. Cela supporte le concept d'immunothérapie dans l'acné et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques [29].

■ Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges théra-

RUBOZINC

Gluconate de zinc

15 mg

Indications

Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne
Acrodermatite entéropathique

Acné : recommandations de bonne pratique et place dans la stratégie thérapeutique

Traitement de deuxième intention en cas de contre-indication, d'efficacité insuffisante ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux dans les formes inflammatoires mineures à modérées.

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr



Boîte de 30 gélules

4,49 €

Remb. Séc. Soc. 30% - Collect.

Boîte de 60 gélules

7,22 €

Remb. Séc. Soc. 30% - Collect.

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

Pour toute déclaration d'un cas de pharmacovigilance, veuillez nous contacter au 01 46 54 27 92

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>



AP RBZ-T 320/01-2018/00 18/01/63270308/PM/001

Laboratoire **LABCATAL**

L'Année thérapeutique

peutiques consistent à rééquilibrer le microbiome cutané afin de restaurer la barrière cutanée et de limiter la prolifération de *C. acnes* sans induire de résistance. Mais la prise en charge est parfois difficile en raison d'une mauvaise compliance au traitement. De nouvelles perspectives thérapeutiques (nouveau rétinoïde, nouvelle cycline, vaccination) pourront peut-être prochainement améliorer la prise en charge des patients acnéiques.

BIBLIOGRAPHIE

- DRÉNO B, PECASTAINGS S, CORVEC S *et al.* Cutibacterium acnes (propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:5-14.
- DAGNELIE MA, CORVEC S, SAINT-JEAN M *et al.* Decrease in Diversity of Propionibacterium acnes Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol*, 2018;7:28:262-267.
- O'NEILL AM, GALLO RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 2018;6:177.
- YAN HM, ZHAO HJ, GUO DY *et al.* Gut Microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*, 2018;45:1166-1171.
- DENG Y, WANG H, ZHOU J, MOU Y *et al.* Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. *Acta Derm Venereol*, 2018;29:783-790.
- DRÉNO B, BETTOLI V, ARAVIISKIJA *et al.* The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:812-819.
- CLAUDEL JP, AUFFRET N, LECCIA MT *et al.* Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1631-1637.
- DRÉNO B, BAGATIN E, BLUME-PEYTAU U *et al.* Female type of adult acne: physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018;16:1185-1194.
- MUGUET GUENOT L, VOUREH JOURDAIN M, SAINT-JEAN M *et al.* Confocal microscopy in adult women with acne. *Int J Dermatol*, 2018;57:278-283.
- TAN AU, SCHLOSSER BJ, PALLER AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol*, 2017;4:56-71.
- REVUZ J, POLI F. Acne conglobata: fact or fiction? *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:1-3.
- WERTENTIL S, STRUK A, GARG A. Overall and subgroup prevalence of acne vulgaris among patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2018. [Epub ahead of print]
- RAVN JØRGENSEN AH, RING HC, THOMSEN SF. Acne vulgaris in patients with hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2018. pii: S0190-9622(18)32911-6. [Epub ahead of print]
- REVUZ J, POLI F. Acne flare on isotretinoin: a pointer to diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:4-8.
- Nouvelle contre-indication pendant la grossesse pour les rétinoïdes utilisés par voie cutanée dans le traitement de l'acné (25/10/2018)- ANSM- Point d'information.
- DRÉNO B, BISSONNETTE R, GAGNE-HENLEY A *et al.* Prevention and reduction of atrophic acne scars with adapalene 0.3%/benzoyl Peroxid 2.5% gel in subjects with moderate or severe facial acne: results of a 6-month randomized, vehicle-controlled trial using intra-individual comparison. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:275-286.
- AUBERT J, PIWNICA D, BERTINO B *et al.* Non clinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoid acid receptor-g agonist trifarotene. *Br J Dermatol*, 2018;179:442-456.
- CAO Y, WU K, MEHTA R *et al.* Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut*, 2018;67:672-678.
- BARBIERI JS, SPACCARELLI N, MARGOLIS DJ *et al.* Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light treatments. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:538-549.
- ZHANEL G, CRITCHLEY I, LIN LY *et al.* Microbiological Profile of Sarecycline: a novel targeted spectrum tetracycline for the treatment of acne vulgaris. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018;63:e01297-012918.
- LEYDEN JJ, SNIUKIENE V, BERK DR *et al.* Efficacy and safety of sarecycline, a novel, once-daily, narrow spectrum antibiotic for the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris: results of a phase 2, dose-ranging study. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:333-338.
- ISLAMOGLU ZGK, ALTINYAZAR HC. Effects of isotretinoin on the hair cycle. *J Cosmet Dermatol*, 2019;18:647-651.
- PAUGAM C, SAINT-JEAN M, COLAS L *et al.* Isotretinoin treatment and peanut allergy: a new case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:e341-e343.
- BARBIERI JS, CHOI JK, MITRA N *et al.* Frequency of Treatment Switching for Spironolactone Compared to Oral Tetracycline-Class Antibiotics for Women With Acne: A Retrospective Cohort Study 2010-2016. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:632-638.
- Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome: l'ANSM publie des recommandations pour la prise en charge des patients - Point d'information (08/10/2018).
- CARLAVAN I, BERTINO B, RIVIER M *et al.* Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands. *Br J Dermatol*, 2018;179:906-917.
- SADICK NS, CARDONA A. Laser treatment for facial acne scars: A review. *J Cosmet Laser Ther*, 2018;20:424-435.
- MELINA A, DINH NN, TAFURI B *et al.* Artificial intelligence for the objective evaluation of acne investigator global assessment. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:1006-1009.
- 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.

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 cuir chevelu ?



P. REYGAGNE
Centre de santé Sabouraud, PARIS.

En 2018, beaucoup de nouvelles du côté de la pelade. Même si, aux États-Unis, certains experts les prescrivent exceptionnellement hors AMM et achetés par les patients eux-mêmes sans remboursement, les anti-JAK (inhibiteurs de Janus kinase) *per os* ne bénéficient pas d'AMM car leur balance bénéfice/risque reste discutable dans cette indication. Le développement du ruxolutinib est actuellement stoppé, y compris sous forme topique. En revanche, le tofacitinib et d'autres anti-JAK sont actuellement en développement *per os* mais également sous forme topique pour la pelade comme pour le psoriasis et leur emploi en sera peut-être plus facile, mais pour l'instant rien de disponible dans l'indication pelade. L'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans les pelades sévères, avec ou sans prednisone associée, est totalement terminée et les analyses sont en cours. Les résultats devraient être connus cette année.

L'étude en double aveugle évaluant l'efficacité de l'interleukine 2 (IL2) à faibles doses *versus* placebo est encore en cours.

Le traitement de l'alopecie androgénique (AAG) repose toujours sur le finastéride et le minoxidil. Le finastéride a été attaqué et deux communiqués de l'ANSM repris par la Société française de dermatologie (SFD) ont rappelé que des effets secondaires d'ordre sexuel sont possibles et qu'une surveillance est en cours pour de possibles cas d'anxiété ou de dépression, plus rarement de suicides, mais actuellement ceux-ci ne semblent pas plus fréquents que dans la population générale.

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

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

Enfin, l'étude française SAFE sur le microbiote associé à la folliculite décalvante de Quinquaud vient d'être publiée.

Cycle pileaire, génétique, et physiopathologie de l'alopecie androgénique

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

et induire la phase anagène, et sa régulation va probablement faire l'objet de futurs traitements de l'alopecie androgénique mais sans molécule actuellement disponible.

L'élévation de la PGD2 et de la PGD2 synthase au cours des alopecies androgéniques masculines (AAGM) est déjà connue. Sur culture de cellules papillaires PGD2 *via* PGD2-*Receptor* 2 stimule l'expression du récepteur aux androgènes et des facteurs associés : TGF β 1, protéine kinase B, LEF1 et IGF1 [1].

Les analogues des prostaglandines F2a (PGF2 a) s'opposent à l'action de la PGD2 mais ils ne sont toujours pas disponibles pour traiter les alopecies androgéniques ou les alopecies induites par la chimiothérapie

Concernant le latanoprost, seule une petite étude compare latanoprost à 0,005 %, valérate de bétaméthasone à 0,05 % et minoxidil à 5 % dans la pelade, concluant à une action peu différente de ces 3 traitements topiques mais sans présence d'un bras placebo [2]. Aucune étude publiée du latanoprost dans l'AAGM et aucune en cours sur clinicaltrials.gov. Le latanoprost n'est pas disponible en produit fini en lotion capillaire mais il est employé par certains en préparations magistrales.

Une étude indienne ouverte analyse les résultats d'une association de facteurs de croissance vasculaires (VEGF), fibroblastiques (BFGF), kératinocytaires (KGF) et d'insuline-like GF en intradermique. 75 % des patients sont satisfaits après 8 sessions à 3 semaines d'intervalle, mais sans groupe contrôle il est difficile

I L'Année thérapeutique

de savoir si cette association est prometteuse ou non [3].

■ Finastéride à long terme

Une étude rétrospective coréenne bicentrique a mesuré l'efficacité et la tolérance à long terme du finastéride à 1 mg chez 126 hommes âgés en moyenne de 44 ans et traités au minimum 5 ans [4]. 85,7 % (108/126) étaient satisfaits du résultat. 4 patients ont ressenti une baisse de libido, 3 des problèmes d'érection, 3 une réduction du volume du sperme, 1 une gynécomastie et 1 une élévation des transaminases. Le traitement a été arrêté 2 fois pour effets secondaires d'ordre sexuel avec régression des symptômes après l'arrêt.

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

Cette année, l'ANSM a mis en garde 2 fois contre la possibilité de dépression ou d'idées suicidaires chez des hommes traités pour AAGM à la dose de 1 mg par jour ou pour hypertrophie bénigne de la prostate à 5 mg/jour. Cette mise en garde a été reprise par la Société française de dermatologie en mars 2019. Tout changement d'humeur doit conduire à une interruption du traitement et à une surveillance. Le syndrome post-finastéride (SPF) – c'est-à-dire la persistance d'effets secondaires sexuels, de xérose cutanée, d'asthénie, de perte de poids, de troubles cognitifs, de syndrome dépressif, d'attaques de panique, d'insomnies, de douleurs musculaires, d'idées suicidaires, de sensation de diminution de volume du pénis et de maladie de Lapeyronie – après arrêt du finastéride reste discuté et les données actuelles sont à ce jour insuffisantes pour établir un lien de causalité.

Romain, un jeune de 25 ans s'est suicidé le 7 juin 2016, 3 ans après l'arrêt du finastéride, dans un tableau d'asthénie et de syndrome dépressif rapporté au finasté-

ride. Sa maman a fondé une association appelée "Aide aux victimes du finastéride" pour informer patients, médecins, ANSM et journalistes, et pour tenter une action en justice contre MSD avec un avocat déjà impliqué dans l'affaire du Mediator, lequel a déposé 3 dossiers qui passeront en commission le 4 juin 2019.

La pharmacovigilance de l'ANSM a recensé en 20 ans 1 cas de suicide et plusieurs cas de troubles cognitifs ou du comportement pour 33 000 patients traités par an pour AAGM et un total de 660 000 années de traitement en 20 ans. Ces déclarations sont à rapporter à un taux de suicide en France de 16 pour 100 000 habitants par an en France et même de 25 pour 100 000 habitants par an si nous ne nous intéressons qu'aux hommes.

Les effets secondaires d'ordre sexuel sont connus depuis le lancement de la molécule en 1994. Une méta-analyse a compilé les résultats de 15 études en double aveugle *versus* placebo impliquant 4 495 patients traités par le finastéride à 1 mg/jour (11 études) ou par le dutastéride à 0,5 mg/jour (4 études) [5]. Le risque relatif d'effet secondaire d'ordre sexuel est de 1,66 comparé au placebo (IC 95 % : 1,20-2,30).

Une étude épidémiologique anglaise portant sur 77 732 patients et 11 333 contrôles ne met pas en évidence de surrisque de dépression traitée chez les hommes recevant du dutastéride ou du finastéride pour hypertrophie bénigne prostatique *versus* ceux traités par alphabloquant (OR : 0,94 ; IC 95 % : 0,85-1,04) [6]. Dans cette population de patients traités pour hypertrophie bénigne prostatique par 5-ARI ou par alphabloquant, le risque de dépression augmente avec l'âge dans les 2 groupes quels que soient les traitements.

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

■ L'acétate de cyprotérone n'est pas un bon traitement de l'alopécie androgénétique féminine

L'ANSM puis le Centre de preuves de la Société française de dermatologie (SFD) ont attiré l'attention sur le risque de méningiome et surtout de méningiomes multiples associé à la prise d'acétate de cyprotérone [7]. Le risque est multiplié par 20 pour un traitement de 5 ans à 50 mg/jour ou de 10 ans à 25 mg/jour. La SFD rappelle que l'acétate de cyprotérone n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'alopécie androgénétique et que sa seule indication actuelle chez la femme est l'hirsutisme majeur non tumoral avec retentissement psychoaffectif ou social important [7].

Dans cette indication, une RMN (résonance magnétique nucléaire) cérébrale doit vérifier l'absence de méningiome avant toute prescription, une RMN de contrôle est nécessaire à 5 ans puis tous les 2 ans si le traitement est poursuivi. Face à une alopécie androgénétique féminine (AAGF) avec acné et hyper-séborrhée, nous pouvons proposer une pillule de 3^e génération efficace dans l'acné et sans surrisque de maladie thromboembolique, type Belara ou Triafemi, éventuellement associée à une petite dose de spironolactone (75 à 100 mg par exemple).

■ Finastéride, dutastéride et alopécie androgénétique féminine : rien de nouveau

Finastéride et dutastéride n'ont toujours pas d'AMM reconnue pour le traitement de l'AAGF. Quand l'un de ces deux traitements est prescrit, il semble nécessaire de maintenir le traitement plus de 1 an, 3 ans dans certaines études, pour bien pouvoir juger de l'efficacité. Un antécédent de cancer du sein ou des facteurs de risque familiaux sont des contre-indications. De plus, ces médicaments étant tératogènes, ils sont contre-indiqués en

cas de grossesse ou de grossesse possible. Actuellement, nous ne pouvons les recommander qu'en cas d'échec documenté des traitements classiques ou dans le cadre d'études cliniques bien répertoriées.

Le finastéride topique a-t-il un avenir ?

Certains experts préconisent le finastéride en solution topique à 0,25 %. Actuellement, il existe de très nombreuses galéniques de finastéride topique en solution, en gel, avec des nanovésicules, des liposomes, des niosomes, du propylène glycol, du transcutol, etc. [8].

Une revue de la littérature a identifié 7 articles avec une réduction de la chute, un gain en densité et une réduction des taux de DHT au niveau du cuir chevelu mais également au niveau plasmatique [9]. Les auteurs concluent que ces résultats sont encourageants mais trop limités actuellement pour recommander le finastéride topique.

Il est difficile de délivrer le finastéride à forte concentration au niveau du bulbe sans diffusion vasculaire et le fait qu'il s'agit d'une petite molécule de structure stéroïdienne lui permet de diffuser à travers la peau et de garder un effet systémique. Pour cette raison et compte tenu des données insuffisantes, nous ne pouvons recommander actuellement le finastéride en forme topique.

Une étude en double aveugle compare l'efficacité et la tolérance d'une lotion associant minoxidil à 3 % et finastéride à 0,25 % *versus* minoxidil à 3 % seul chez des hommes ayant une AAGM [10] avec une supériorité en termes de densité, de diamètre des cheveux et d'amélioration photographique globale pour l'association minoxidil et finastéride avec, dans cette étude, une réduction minime de la DHT circulante (-5 %). Ces résultats sont à confirmer.

Minoxidil topique et nouvelles galéniques

Des progrès galéniques vont peut-être nous permettre de disposer d'un minoxidil plus agréable d'emploi et/ou plus efficace. Des recherches sont en cours avec des solvants moins gras et moins irritants que le propylène glycol et avec des nanoparticules pénétrant le follicule pileux, ce qui permettrait une meilleure délivrance locale du minoxidil [11]. Certains utilisent des lasers fractionnés et des micro-aiguilles pour faciliter la délivrance du minoxidil ou d'autres produits, mais ces techniques nécessitent plus de données de sécurité et d'efficacité [12]. Rappelons que le minoxidil à 2 % des laboratoires Pierre Fabre Dermatologie (Alopexy 2 %) ne contient pas de propylène glycol mais des gammadextrines. La mousse de minoxidil (Alostil 5 % mousse) est également dépourvue de propylène glycol.

PRP et alopecie androgénique : toujours difficile à recommander

Le PRP, ou plasma riche en plaquettes, est obtenu par centrifugation du sang du patient dans un système fermé. Le PRP et les plaquettes qu'il contient sont riches en facteurs de croissance stimulant l'angiogenèse (VEGF, PDGF) et les mitoses cellulaires (EGF, TGF, FGF, THF...). Initialement utilisées en rhumatologie ou pour la cicatrisation des plaies chroniques, les injections de PRP sont de plus en plus utilisées dans le traitement de l'alopecie aux États-Unis, dans les pays de l'Est, en Italie, en Espagne mais aussi en France même si cela est légalement interdit.

Le PRP est utilisé dans les pelades en plaques, dans l'AAG et dans les effluviums télogènes, mais sans preuve d'efficacité formelle. Une méta-analyse retrouvant 8 études et 194 patients est plutôt positive mais prudente [13]. Une autre revue de la littérature portant sur 12 études et 295 patients est également positive [14].

Une équipe espagnole a revu l'histoire, les résultats et les différentes techniques utilisées en listant les noms des kits de centrifugation actuellement utilisés [15]. Pour les auteurs, sur 12 études disponibles, 6 sont positives mais leurs principaux reproches reposent sur le fait que les techniques d'injection ne sont pas standardisées : volumes et concentrations du PRP variables, quantités injectées variables, plaquettes préalablement activées ou non par de la thrombine ou du chlorure de calcium ou du gluconate de calcium, nombre et espacement des séances variables...

La conclusion est qu'actuellement nous n'avons pas de preuve suffisamment convaincante de l'efficacité du PRP pour l'intégrer dans un schéma thérapeutique standardisé pour l'AAG et encore moins pour la pelade. Il faut attendre des études contrôlées standardisées de plus grande ampleur avant de pouvoir recommander cette technique. Les auteurs conseillent pour ces études à venir une double centrifugation à 1 600 tours/min 6 à 10 minutes, puis une seconde à 2 500 tours/min 10 à 15 minutes, une activation des plaquettes par chlorure ou gluconate de calcium (bien que cette nécessité soit actuellement controversée), un volume total injecté de 3 à 12 mL en fonction de la surface traitée, et des injections entre 1,5 et 2,5 mm de profondeur selon des lignes séparées de 1 cm, et enfin 3 sessions minimum à 1 mois d'écart [16].

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

LED et AAG : pas encore de traitement standart

Le premier article évoquant les effets positifs des lasers de base énergie (*Low Level Laser Therapy* ou *LLLT*) sur la repousse des cheveux date de 1967. La LLLT ou la lumière LED (*Light*

I L'Année thérapeutique

Emitting Diode) rouge à 650 nm sont très en vogue aux États-Unis pour traiter l'AAG et de nombreux systèmes existent sous forme de peigne, de brosse, de casque ou de casquette avec lampes LED intégrées. On parle également de photobiostimulation. Les fabricants recommandent des irradiations entre 2 et 7 fois par semaine pendant 2 à 30 minutes. Ces systèmes peuvent être approuvés par la FDA pour leur innocuité, ce qui ne signifie pas pour autant qu'ils soient efficaces. Tous les prix existent, des peignes à 20 € aux casques à 900 €. Certains casques intègrent même des écouteurs...

Une méta-analyse a retrouvé 8 études randomisées et contrôlées testant l'efficacité de la LLLT comme traitement de l'AAG chez l'adulte [17]. Un gain en densité est mis en évidence avec une différence moyenne standardisée pour les patients traités par LLLT *versus* placebo de 1,31 (DMS 1,316 ; IC 95 : 0,993-1,639). L'efficacité est retrouvée chez l'homme et chez la femme, avec des peignes ou des casques, aussi bien à court qu'à long terme. L'efficacité est plus importante à faibles fréquences qu'à des fréquences élevées.

Très récemment, une étude thaïlandaise utilisant un nouveau casque utilisé à domicile est également positive chez 10 hommes et 9 femmes, traités 24 semaines, 20 minutes 3 fois par semaine par le casque avec LLLT (660 nm) *versus* 9 hommes et 8 femmes traités par le casque sans les irradiations [18]. Le gain en nombre de cheveux par cm² est de 6,26/cm² avec une amélioration photographique modérée chez 6 patients sur 19 *versus* 0 dans le groupe témoin. Une étude taïwanaise sur 24 semaines est également positive [19].

Cependant, même si cette revue et si ces 2 dernières études sont positives, les schémas thérapeutiques différents, les faibles effectifs et le manque de photographies standardisées dans de nombreuses études ne permettent pas

de comparer les différents régimes de traitement entre eux et encore moins avec les traitements classiques que sont le minoxidil et le finastéride. Certains résultats sont étonnamment positifs, bien au-delà de l'efficacité du minoxidil et du finastéride mais publiés dans des revues de faible qualité, sans comité de lecture. Les travaux sont le plus souvent sponsorisés par les sociétés commercialisant les appareils testés, les résultats des études sont extrêmement hétérogènes, ce qui doit mettre en doute leur qualité [20]. Enfin, de nombreuses études signalées sur le site américain des études cliniques sont non publiées, ce qui incite à rester critique.

Une régulation de la voie Wint pourrait être un des mécanismes d'action de la lumière LED [21].

Un effet trichogène initial est probable, secondaire à l'inflammation périfolliculaire et à la vasodilatation induite, et peut-être aussi à la synthèse d'ATP, mais il faudrait des études plus rigoureuses, avec différentes modalités, un groupe contrôle et une année complète pour évaluer vraiment l'intérêt de la lumière LED rouge dans le traitement des chutes de cheveux et de l'AAG. Pour l'instant, cette technique, tout comme le PRP, n'a pas prouvé son efficacité de façon suffisamment certaine pour être intégrée aux recommandations classiques et elle n'a pas été comparée aux traitements classiques.

Une toute petite étude iranienne suggère que l'association minoxidil 5 % 2 fois par jour et LLLT (2 à 3 fois 20 min/semaine à 780 nm) serait plus efficace que le minoxidil 5 % seul sur le compte de cheveux et les diamètres, avec 23/23 patients très satisfaits à 12 mois *versus* 1/21 dans le groupe minoxidil seul [22]. Les résultats sont cependant curieux, avec une baisse de densité de plus de 20 % dans les 2 groupes en 3 mois, puis des gains d'environ 80 % et 60 % peu crédibles à 12 mois.

Toxine botulique et alopecie androgénétique masculine : une nouvelle étude pilote

Après une étude indienne ouverte l'an dernier, une nouvelle étude ouverte chinoise est en faveur de l'efficacité de faibles doses de toxine botulique chez des patients atteints d'AAGM [23]. L'action de la toxine botulique pourrait passer par un relâchement musculaire et une amélioration de la vascularisation. En l'absence de groupe comparatif, attendons encore des études complémentaires...

La dermoscopie : utile pour les alopecies post-irradiation et les pelades

Les alopecies temporaires réversibles après irradiation lors du traitement de lésions vasculaires intracrâniennes sous surveillance radioscopique sont bien connues et ressemblent à des pelades en plaques. La dermoscopie met en évidence des points jaunes, des points noirs, des cheveux duvets courts et des cheveux coudés sténosés à leur extrémité proximale tout comme dans la pelade [24].

La transition des cheveux blancs qui pigmentent depuis la base lors de la repousse d'une pelade diffuse peut aider à différencier une pelade diffuse d'un effluvium télogène [25].

La dermoscopie est sensible et spécifique pour le diagnostic de teigne

Nous pouvons décrire des manchons pérépilaires, des cheveux en zig-zag, des cheveux en virgule, des cheveux en tire-bouchon, des cheveux en code morse. Yannis Bourezane avait déjà bien décrit ces signes dermoscopiques dans les *Annales de dermatologie* en 2017. Cette année, une étude multicentrique française met en évidence un pouvoir

prédictif positif de la trichoscopie de 92 % et un pouvoir prédictif négatif de 88 %, avec une sensibilité de 94 % (IC [88 %-100 %]) et une spécificité de 83 % (IC [72 %-94 %]) [26]. Les cheveux en virgule sont plus présents dans un contexte de teigne trichophytique, et les cheveux en zig-zag et en code morse dans le cas de teigne microsporique [26].

Évaluation et suivi de la sévérité d'une alopecie androgénétique : logiciels TrichoScale et TrichoScan

Actuellement, un nouveau logiciel distribué en France par Vienne Médical et dénommé TrichoScale™ concurrence le classique TrichoScan™ pour la réalisation de phototrichogrammes automatiques sous épiluminescence, en permettant des diagnostics d'AAG plus précoces et plus précis. Il permet de calculer librement le nombre total de cheveux, le nombre de cheveux anagènes, les diamètres moyens, le nombre de cheveux fins et le nombre d'unités folliculaires sur une surface un peu plus grande que le TrichoScan™.

Ce logiciel permet également de faire des images standard et des images de dermoscopie à fort grossissement sans rasage. Ces images, prises sur plusieurs topographies, peuvent être envoyées par internet à un groupe d'experts en pathologies du cuir chevelu qui portera un diagnostic dermoscopique à distance et rendra un rapport normalisé en quelques jours. Ce service est facturable et peut rendre des services importants aux médecins équipés de ce logiciel et n'ayant pas le temps ou les compétences nécessaires pour une interprétation complète des images dermoscopiques du cuir chevelu. Le rapport imprimable accompagné des photos peut être rendu aux patients avec les commentaires du médecin prescripteur.

Cette année, une nouvelle version pour la recherche permet de faire des tricho-

grammes avec des points de repérage par tatouage virtuel, le logiciel permettant alors de localiser toujours la même zone pour le comptage. Ce système de repérage automatique de la zone étudiée par analyse d'image en temps réel est un grand progrès car il permet d'étudier l'efficacité de nouveaux produits cosmétiques sans méthode invasive ni points de tatouage.

Les limites de ces logiciels automatiques mises en évidence par une étude comparant le TrichoScan HD Pro 1.0 et une lecture manuelle sont une sous-estimation des cheveux fins duvets (-38,9 %), des erreurs aux croisements de cheveux sous-estimant la longueur et surestimant le pourcentage de cheveux télogènes [27].

Histologie : intérêt des coupes horizontales

L'analyse retrospective de 228 biopsies du cuir chevelu confirme de nouveau l'intérêt des coupes horizontales spécialement pour le diagnostic des alopecies diffuses non cicatricielles. La réalisation de 2 biopsies au punch – une pour coupe horizontale et une pour coupe verticale – permet une meilleure efficacité diagnostique [28].

Pelade : après les anti-TNF, induction par l'ustekinumab, le dupilumab et les anti-PD1, et pas d'efficacité du secukinumab.

La pelade affecte au cours de la vie 2,1 % de la population. C'est une maladie auto-immune cytotoxique médiée par des lymphocytes T avec une réponse immune de type Th 1 (IL2, IL8, TNF α) dans les lésions actives de pelade alors que les cytokines Th2 sont davantage associées aux pelades chroniques ou persistantes (IL5, IL10). Les lymphocytes *T-helper* 17 (Th17) sont élevés dans le sang circulant et dans le cuir chevelu,

surtout si la pelade est active. IL17, IL22 et BAFF sont significativement élevés dans le sérum et/ou dans le cuir chevelu des patients peladiques par rapport à des témoins et il existe une corrélation entre les taux tissulaires d'IL17 et de BAFF.

Des inhibiteurs de BAFF ou de l'IL17 pourraient être efficaces en théorie dans le traitement de la pelade. Cependant, une petite étude pilote avec le secukinumab ne confirme pas le rôle de la voie Th17 dans la pelade : sur 7 patients, un seul améliore son score SALT de moins de 50 % à 24 semaines et un autre au contraire le dégrade, les 5 autres et les 5 patients traités par placebo ne modifiant par leur score SALT [29].

D'un autre côté, des pelades ont été associées aux anti-TNF, à l'ustekinumab, et plus récemment au dupilumab prescrit pour la dermatite atopique [30] et plus logiquement au nivolumab, pembrolizumab et autres anti-PD1 ou anti-PD-L1 prescrits pour le mélanome métastase ou autre cancer avancé [31]. Ces pelades associées ou induites répondent bien si elles sont limitées à un traitement corticoïde topique et intralésionnel sans interruption du traitement incriminé [31, 32]. De plus, la survenue de ces pelades semble associée à une meilleure efficacité antitumorale du traitement [32].

Pelade : traitements classiques

On sait déjà que la qualité de vie est atteinte en cas de pelade, mais ce qui est nouvellement décrit c'est que cela concerne aussi la famille des patients atteints, notamment les parents lorsqu'un enfant est atteint [33].

L'immunothérapie de contact à la diphencyprone ou diphenylcyclopropénone (DPCP) et à l'acide squaric dibutylester (SADBE) et autrefois au dinitrochlorobenzène (DNCB) sont des traitements topiques modérément efficaces des pelades sévères. Une revue rétrospective de 252 patients

I L'Année thérapeutique

traités entre 1978 et 2016 en Italie met en évidence une repousse de plus de 50 % dans 44 % des cas chez des patients ayant des pelades en plaques de plus de 30 % du cuir chevelu ($n = 140$), des pelades totales (PT) ($n = 68$) ou universelles (PU) ($n = 44$) [34]. 51 ont été traités par DNCB, 140 par SADBE, 61 par DPCP. Avec le DPCP, une repousse de plus de 50 % est observée dans 34 % des cas. L'extension de l'alopecie et la durée d'évolution sont comme toujours des facteurs de mauvais pronostic avec des repousses dans 55 % des cas pour les pelades en plaques, 38 % pour les PT et 18 % pour les PU.

Par ailleurs, une revue systématique avec méta-analyse de la littérature retrouve 44 études et 2 227 patients traités par immunothérapie de contact. Le taux de repousse complète est de 32 % pour les pelades en plaques et les pelades totales ou universelles [35]. Les résultats sont moins bons pour les patients avec un score SALT supérieur à 50 et pour les patients dont les ongles sont atteints. Le taux de rechute est de 38 % chez les patients poursuivant un traitement d'entretien et de 49 % chez ceux n'en recevant pas. Chez les patients n'ayant pas de bonne repousse, la prise en charge régulière pour les applications aide la majorité d'entre eux à mieux vivre progressivement avec leur maladie et à envisager une pause ou un arrêt dans leur traitement.

Une étude rétrospective de l'efficacité du dithranol en thérapie par contact bref met en évidence des résultats comparables avec SALT 50 dans 37 % des cas ($n = 11/30$) en per protocole et dans 28 % des cas ($n = 11/30$) en ITT [36]. Le dithranol a été appliqué quotidiennement à 0,5 ou 1 % avec augmentation du temps de pose jusqu'à une irritation modérée de 24 heures, et ce pendant au minimum 6 mois. Il faut prévenir les patients de la pigmentation habituelle et il faut noter dans cette étude que 9 patients ont arrêté le traitement pour irritation excessive.

La grande étude multicentrique française en double aveugle, coordonnée par le Professeur Pascal Joly, s'est terminée en 2018 et nous devrions avoir en fin d'année des résultats fiables sur l'intérêt du méthotrexate seul ou associé à de la prednisone dans les pelades sévères.

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

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

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

Depuis 2014, les nouveaux espoirs thérapeutiques dans la pelade reposent sur les inhibiteurs de Janus kinase (anti-JAK). Les récepteurs JAK activés activent un facteur de transcription STAT qui active dans le noyau de la cellule des gènes responsables d'une production d'IL15 et d'interféron γ . L'IL15 active les lymphocytes T CD8+ NKG2D+ qui jouent un rôle majeur dans le déclenchement de la pelade et que l'on retrouve en majorité dans l'infiltrat périlbulbaire en phase aiguë. Les anti-JAK inhibent la production d'IL15, d'interféron γ et d'autres cytokines incluant IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, IL12, IL13, IL21 et IL23 qui sont associées au développement et à l'activité des lymphocytes T. En phase aiguë, les anti-JAK réduisent l'infiltrat lymphocytaire périlbulbaire et les inhibiteurs de JAK sont efficaces pour traiter la pelade sur modèle animal. Les études en immunohistochimie mettent en évidence que JAK 3 est plus exprimé que JAK 1 et JAK 2.

Actuellement, le tofacitinib est utilisé pour la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique, et son AMM a été refusée aux États-Unis pour le psoriasis. Le ruxolutinib est utilisé pour la maladie de Vaquez et la myélofibrose avec une prescription réservée aux hématologues. Quant au baricitinib, il est utilisé uniquement pour la polyarthrite rhumatoïde. Trois articles récents compilent les résultats des anti-JAK dans leurs potentielles indications dermatologiques : psoriasis, vitiligo, réaction du greffon contre l'hôte (GVH), dermatite atopique, lupus, lymphome T cutané, et surtout pelade... [37-39].

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

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

>>> Le tofacitinib a été testé dans 2 études prospectives ouvertes, 3 études rétrospectives et 2 cas cliniques isolés [37, 40].

Le tofacitinib 5 mg $\times$ 2/jour pendant 3 mois améliore le score SALT de 50 à 100 % chez 32 % des patients (**SALT 50 = 32 %**). L'augmentation des doses à 10 mg $\times$ 2/jour améliore les résultats avec un **SALT 50 = 66 %**, sans augmentation des effets secondaires. Des doses de 5 mg $\times$ 2/jour sont recommandées

chez les adolescents à partir de 40 kg et une repousse totale en 3 et 6 mois est rapportée chez 2 enfants sur 4 âgés de 8 à 10 ans, avec une repousse de 38 % pour le 3^e et absence de repousse pour le 4^e [41]. Deux études sont actuellement en cours chez des enfants de 2 à 18 ans atteints de polyarthrite juvénile (NCT02592434 et NCT 01500551).

Les PT et PU ne répondent pas moins bien au tofacitinib que les pelades en plaques [42]. Cependant, nous savons d'une étude antérieure que les repousses sont plus rares en cas de PT ou de PU depuis plus de 10 ans (**SALT 90 = 20 %**). Des bolus mensuels de prednisone permettent d'augmenter les résultats du tofacitinib dans les pelades résistantes, un peu comme la prednisone peut augmenter l'efficacité possible du méthotrexate même si certains auteurs se demandent si les résultats ne sont alors pas secondaires uniquement à la prednisone [43]. La rechute est habituelle dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Chez les adolescents, les résultats sont très positifs : **SALT 90 = 100 %** en cas de pelade en plaques et **SALT 90 = 43 %** si PT/PU.

La repousse totale des sourcils et des cils dans des pelades sévères traitées par tofacitinib est observée dans 34 % (n = 41/119) et 39 % (n = 46/119) des cas en 6 mois, parfois sans repousse valable du cuir chevelu, et cela même en cas d'atteinte supérieure à 10 ans [44]. Chez 3 enfants taiwanais de plus de 12 ans, on observe à la dose de 2,5 mg × 2/jour une repousse de 94, 60 et 50 % [45].

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

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

À la dose de 20 mg × 2/jour pendant 3 à 6 mois, il semble plus efficace avec **SALT 90 = 75 %**. La rechute est la règle

3 semaines après l'arrêt du traitement. Il est aussi efficace sur la barbe que sur le cuir chevelu [46].

Tofacitinib 5 mg × 2/jour et ruxolutinib 20 mg × 2/jour ont la même efficacité en 6 mois sur des pelades sévères de plus de 30 % du cuir chevelu, avec une amélioration du score SALT de 93,8 % pour le tofacitinib et de 95,2 % pour le ruxolutinib [47]. L'amélioration est plus rapide avec le ruxolutinib. 2 patients sur 3 récidivent dans les 2 groupes en moins de 3 mois après l'arrêt des traitements.

Cependant, les effets secondaires systémiques des anti-JAK en limitent l'utilisation *per os* : céphalées, nausées, hypertension artérielle (HTA) dose-dépendante, tuberculose, infections opportunistes, rhinopharyngites, sinusites, infections respiratoires hautes, pneumonies, herpès, zona, baisse de l'hémoglobine, des neutrophiles ou des lymphocytes, élévation des transaminases, élévation de la créatinine et dyslipidémies dose-dépendantes. Ces effets secondaires rendent difficile l'approbation de ces produits par voie systémique dans la pelade.

Les formes topiques déjà développées pour le psoriasis sont peut-être une bonne alternative. Une patiente ayant une pelade universelle a été traitée avec succès par du ruxolutinib en crème à 0,6 %, 2 fois par jour, avec une repousse complète des sourcils en 12 semaines sans toxicité systémique mais sans repousse significative du cuir chevelu (10 %...). Depuis, des concentrations de 1 et 2 % ont été testées en formulation classique ou liposomiale, cette dernière semblant plus efficace [37].

Une étude du tofacitinib en crème à 2 % 2 fois par jour pendant 24 semaines chez 10 adultes est décevante avec une repousse supérieure à 50 % chez un seul patient, une irritation du cuir chevelu 4 fois et une folliculite 1 fois [48]. Le tofacitinib à 2 %, également en formulation liposomiale, semble décevant chez les

enfants avec seulement 3 repousses cosmétiques sur une petite série de 11 enfants âgés de 4 à 16 ans [49]. Deux études topiques sont en cours chez l'adulte.

Une étude pilote de 90 patients traités par le ruxolutinib en crème *versus* placebo pendant 24 semaines n'est pas encore publiée (NCT02553330) mais elle semble également décevante et le développement du ruxolutinib en crème est arrêté pour l'instant.

Des études restent en cours dans le vitiligo avec des formulations topiques mais l'impression globale pour la pelade est actuellement négative.

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

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

Les formes topiques sont pour l'instant décevantes.

D'autres anti-JAK sont en cours de développement : le PF-06651600 (anti-JAK3) et le PF-06700841 (anti-JAK1 et anti-TYK2) ont été testés *versus* placebo sur 142 pelades de plus de 50 % depuis plus de 6 mois. En 24 semaines, un score

I L'Année thérapeutique

SALT 50 était obtenu respectivement chez 37,5 % et 48,9 % des patients traités avec quelques cas d'infections des voies respiratoires, quelques cas de diarrhée et 2 rhabdomyolyses dans le 2^e groupe [50].

Interleukine 2 (IL2) à faible dose et pelade

Les taux sériques d'IL2 chez des patients ayant une pelade (n = 60) sont discrètement élevés par rapport à ceux des patients témoins ($22,2 \pm 1,19$ vs $21,1 \pm 2,68$ pg/mL ; significatif $p = 0,05$) mais, contrairement à des études antérieures, il n'y a pas de corrélation avec la sévérité de la pelade [51]. Le rôle de l'IL2 reste controversé dans la pelade : à faible dose, l'IL2 est capable de faciliter le recrutement des lymphocytes T régulateurs, ce qui en fait un candidat au traitement de nombreuses maladies auto-immunes.

Pas de nouveauté cette année concernant l'intérêt potentiel de l'IL2 à faible dose dans le traitement de la pelade. Nous attendons les résultats de l'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo pilotée par Thierry Passeron pour confirmer ou infirmer l'efficacité de l'IL2. L'IL2 nécessite cependant des administrations en perfusions répétées 5 jours par semaine 1 semaine sur 3, et cela ne sera envisageable que si ce protocole permet des rémissions importantes et durables, ce qui n'est pas acquis.

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

Le diagnostic de kératose actinique est clinique. Le traitement systématique reste discuté mais s'il existe des récidives, ou plusieurs kératoses actiniques sur une même zone insolaée, et/ou un antécédant de carcinome spinocellulaire, le traitement du champ de kératinisation est de plus en plus conseillé [52].

Les alopecies chez les femmes d'ascendance africaine [53]

Les alopecies chez les femmes noires ont un retentissement très important sur la qualité de vie, spécialement chez les femmes jeunes [54]. Une revue américaine compile les stratégies thérapeutiques à leur proposer [53].

>>> L'alopecie androgénétique féminine est la plus fréquente des alopecies non cicatricielles. Elle doit être traitée par du minoxidil topique à 2 ou à 5 % en lotion, en mousse ou en préparation magistrale avec du glycérol. En 2^e intention, les auteurs proposent spironolactone 100 à 200 mg par jour, finastéride 1 à 5 mg par jour ou dutastéride 0,5 mg par jour (uniquement chez les femmes non susceptibles d'être enceintes pour ces 2 derniers produits).

>>> L'alopecie de traction débute par une folliculite et évolue vers une alopecie cicatricielle. Celle-ci est plus sévère si des défrisages sont associés. Le traitement comprend l'arrêt des tractions et des défrisages, des cyclines *per os* s'il existe une inflammation, avec des injections intralésionnelles (IL) de corticoïdes et du minoxidil à 2 %.

>>> La trichorrhexie nouvelle acquise secondaire à une altération de la cuticule induit des fractures transversales multiples et distales ; elle est secondaire à des agressions externes. Il faut garder les cheveux au naturel pendant 1 an avec une hydratation quotidienne utilisant des produits à base de silicone.

>>> L'alopecie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) est la première étiologie d'alopecie cicatricielle chez la femme noire et sa prévalence est plus élevée (autour de 5,6 % à 16,2 %) chez les femmes afro-américaines que chez les femmes africaines. L'ACCCV représente également 12 % des alopecies cicatricielles à Taïwan [55]. Histologiquement, cette alopecie est cicatricielle avec une dense fibrose

périfolliculaire, un infiltrat lymphocytaire inconstant, des fragments de tige pileuse nue dans 26 % des cas [56], parfois des fusions de follicules avec image en lunettes et une dégénérescence prématurée de la gaine épithéliale interne, évocatrice bien que non spécifique. En dermoscopie, il existe un halo clair blanc-gris périfolliculaire, parfois inflammatoire, correspondant à la fibrose entourant la gaine épithéliale externe.

Le traitement reste peu codifié mais repose en phase inflammatoire sur une corticothérapie locale forte ou très forte, des injections mensuelles de corticoïdes *in situ*, de la doxycycline *per os* pour son action anti-inflammatoire ou de la minocycline *per os* pour les Américains (interdite en France dans cette indication) et certains ont utilisé l'hydroxychloroquine.

Sur une maladie stabilisée, ils conseillent une corticothérapie forte ou modérée et/ou des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus ou pimecrolimus, seul le tacrolimus étant disponible en France). Minoxidil topique et shampooings anti-pelliculaires peuvent aussi être utiles. Des microgreffes capillaires sont possibles après 9 à 12 mois sans inflammation clinique et après une biopsie test non inflammatoire précédant les greffes.

>>> L'alopecie frontale fibrosante débute plus tôt chez les femmes d'ascendance africaine (moyenne d'âge au début : 40 à 42 ans) avec plus d'associations au lichen pigmentogène du visage et une série récente de 7 cas [57]. Les traitements proposés sont les mêmes que chez les femmes d'origine européenne : corticothérapie locale et en injection, doxycycline *per os*, minocycline non disponible en France dans cette indication et hydroxychloroquine qui n'est pas efficace dans notre expérience. Finastéride et dutastéride semblent également ralentir l'évolution [57].

SOOLANTRA®

Traitement topique des lésions inflammatoires
(papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte



Se révéler maintenant

- Soolantra 10 mg/g Crème
- 1 application par jour⁽¹⁾
- Conditionnements 30 gr et 15 gr



soolantra®
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

(1) Soolantra (ivermectine) 10 mg/g crème. Résumé des caractéristiques du produit.

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

18/07/6944281/PM/001 - S00061F

I L'Année thérapeutique

■ Lichen plan pilaire

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

Un revue systématique des différents traitements permet de les classer selon leur niveau de preuve d'efficacité [58] :

- niveau II pour méthotrexate 15 mg/j avec une efficacité dans 87 % des cas ;
- niveau II pour l'hydroxychloroquine avec une efficacité dans 51 % des cas.

Les autres traitements incluent corticothérapie locale forte ou très forte, injections *in situ*, corticothérapie générale de blocage, doxycycline, tétracycline, ciclosporine et mycophénolate mofétil. LPP et AFF peuvent s'associer à des pelades, vitiligo, problèmes thyroïdiens et lichen plan cutané ou lichen plan vulvaire, exceptionnellement à une hépatite C.

La naltrexone est un traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants. La posologie de naltrexone recommandée chez l'adulte dans cette indication est de 50 mg par jour. Cette posologie peut entraîner des troubles de la vigilance. La naltrexone à petites doses a des propriétés anti-inflammatoires et a été proposée dans le traitement de la fibromyalgie, de la pelade [59] et d'autres maladies auto-immunes. Depuis une petite série ouverte de 4 cas traités par 3 mg par jour sans compte de cheveux et sans mention de l'évolution à long terme l'an dernier, il n'y a pas de nouvelles données cette année.

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

Les immunomodulateurs biologiques font partie des traitements proposés dans le LPP mais ils ne sont pas encore

validés. L'ustekinumab et l'adalimumab ne sont pas efficaces. Une étude récente retrouve une expression excessive de JAK1 et surtout de JAK3 dans le lichen tout comme dans le psoriasis, ce qui peut suggérer dans le futur une efficacité des inhibiteurs de JAK3 [60].

Les signes histologiques du LPP et de l'AFF sont peu différents. L'infiltrat inflammatoire péri-pilaire sévère est plus fréquent au cours du LPP (29,4 % LPP *versus* 4,6 % AFF) et la fibrose péri-folliculaire concentrique également (85,3 % LPP *versus* 63,6 % AFF). En revanche, le pourcentage de cheveux télogènes est plus élevé au cours des AFF (50 % AFF *versus* 23,5 % LPP). Au total, aux dires même des auteurs, ces différences sont trop faibles pour distinguer histologiquement ces deux pathologies sans corrélation anatomoclinique [61].

Alopécie frontale fibrosante : toujours pas de traitement validé

Cette entité reste en progression et de plus en plus d'articles lui sont consacrés avec 2 revues de la littérature cette année [62, 63]. Tous les continents sont concernés et une série de 18 cas londoniens chez des femmes originaires d'Asie du Sud-Est le confirme [64]. Les femmes noires sont également atteintes et sont souvent plus jeunes que les femmes européennes, avec une association fréquente au lichen plan pigmentogène [65]. La qualité de vie est altérée : 18 % et 6 % des patientes ont des scores d'anxiété ou de dépression élevés [66]. Les cas familiaux font suspecter une étiologie génétique associée peut-être à une étiologie environnementale. Les crèmes solaires et les crèmes de soins incluant pour beaucoup des photoprotecteurs sont de plus en plus suspectées.

Une nouvelle étude australienne est en faveur du rôle des crèmes solaires avec une utilisation quotidienne chez 88 % des femmes ayant une AFF (n = 130)

versus 29 % des témoins avec AAGF (n = 130) [67]. Ce même auteur rapporte le cas d'une repousse spontanée d'une AFF avec simplement l'arrêt des crèmes solaires [67].

Vincent Descamps a le premier mis en évidence au cours des AFF des nanoparticules de dioxyde de titane dans les gaines périfolliculaires de cheveux extraits par arrachage en bordure de zone atteinte [68]. Ces particules pourraient être responsables d'une réaction lichénienne et leur petite taille (40 nm) explique leur pénétration transfolliculaire, notamment dans les cheveux duvets.

Un autre article met en évidence ces nanoparticules, toujours au niveau des gaines épithéliales, chez 17 femmes ayant une AFF mais également chez 3 femmes ayant une AAGF sans AFF. Cela met en évidence le côté ubiquitaire des particules de dioxyde de titane et le fait que leur présence ne suffise pas actuellement à retenir leur rôle dans l'AFF [69, 70].

Par ailleurs, l'AFF est une maladie générale qui atteint aussi les membres, les aisselles et le pubis. Il faudrait donc imaginer que les particules de dioxyde de titane initient une réaction lichénoïde et sensibilisent ainsi l'organisme à un antigène folliculaire, ce qui expliquerait l'atteinte secondaire des poils des membres, et surtout des poils pubiens et axillaires peu exposés aux crèmes solaires.

Enfin, des AFF sont décrites chez des femmes n'utilisant pas de crèmes solaires. Au total, nous n'avons pas assez d'arguments actuellement pour retenir formellement le rôle causal des crèmes solaires dans le déclenchement des AFF.

Une série de la Mayo Clinic analyse 148 patientes ayant consulté entre 1992 et 2016 [71]. La moyenne d'âge est de 62 ans avec une atteinte des sourcils dans 60,1 % des cas. La perte des sourcils, la perte des cils et les papules du visage sont

associées à une plus grande sévérité et à une absence d'efficacité des traitements.

Le finastéride est recommandé comme traitement de l'AFF, associé à une corticothérapie locale, dans de nombreux articles, mais sans preuve formelle de son efficacité [62, 72]. Le finastéride à 2,5 ou 5 mg par jour pourrait stabiliser ou limiter l'extension chez certains patients mais le niveau de preuve est faible, idem pour le dutastéride à 0,5 mg par jour [73].

Le minoxidil, à 2 % 2 fois par jour ou en mousse à 5 % une seule fois par jour, peut être utile. Le minoxidil, par son action anti-lysis hydroxylase a des propriétés antifibrosantes : il est encore plus efficace en cas d'AAG associée.

Des séances de laser Excimer sur les zones actives réduisent l'érythème péri-pilaire et l'hyperkératose péri-pilaire.

Dans notre expérience, une forte corticothérapie locale est nécessaire en traitement d'attaque sous forme de propionate de clobétasol 2 fois par jour pendant 15 jours, puis une seule fois par jour 15 jours de plus et ensuite à la demande selon l'inflammation locale.

Pour les sourcils, l'acétate de triamcinolone dosé de 2,5 à 5 mg/mL en intralésionnel peut être répété toutes les 6 semaines. Corticothérapie locale forte, tacrolimus et bimatoprost topiques peuvent être essayés. Certains on pu proposer l'hydroxychloroquine, non efficace dans notre expérience. Les traitements en étude comprennent la naltrexone, le tofacitinib efficace dans 2 cas [74], le laser Excimer et seuls les progrès sur la physiopathologie de cette maladie vont nous permettre de trouver des traitements plus ciblés.

Les papules faciales sont secondaires à une rétention sébacée au niveau de follicules duvets du visage inflammatoires et atteints par le processus lichénien. L'isotrétinoïne *per os* peut les diminuer à la dose de 20 mg/jour [75].

Folliculite décalvante : résultats de l'étude française SAFE

La physiopathologie de la folliculite décalvante (FD) fait intervenir l'immunité innée. Une activation de l'inflammasome est mise en évidence au cours d'une belle étude bordelaise *versus* LPP et contrôles. En immunomarquage sur coupe histologique, NALP1, NALP3 et IL-1 β sont surexprimés et cela conduira peut-être à de nouvelles pistes thérapeutiques comme l'utilisation d'anti-IL-1 β [76].

Une première étude sur la qualité de vie montre une altération importante au cours de cette maladie [77]. Il n'y a pas de traitement standardisé de la FD et, dans notre expérience, dans la revue de la littérature et dans 2 revues rétrospectives – espagnole de 82 cas et canadienne de 23 cas – le traitement de 1^{re} intention repose sur une antibiothérapie *per os* : doxycycline, tétracycline, minocycline ou céphalexine. En 2^e intention, la ciprofloxacine, la clarithromycine, la dapsone ou l'association clindamycine et rifampicine sont possibles. Il faut parfois plusieurs années avant de pouvoir diminuer puis arrêter les antibiotiques, et des rechutes sont fréquemment observées après l'arrêt des antibiotiques [78]. Une corticothérapie locale par clobétasol en lotion ou acétonide de triamcinolone en intralésionnel est conseillée dans les lésions chroniques fibrosantes ou hyperkératosiques.

Une petite étude turque rétrospective faite par téléphone est en faveur d'une efficacité de l'isotrétinoïne *per os* avec une meilleure efficacité pour des doses supérieures à 0,4 mg/kg de poids et des durées de plus de 3 mois [79]. Ces résultats sont surprenants, et l'existence de repousse dans 84 % des cas et l'absence de biopsie pour le diagnostic peuvent faire penser que certains de ces cas sont des folliculites chroniques non cicatricielles pour lesquelles l'isotrétinoïne est un bon traitement.

La photothérapie dynamique (PTD) a été rapportée comme intéressante dans des formes limitées en raison de son action anti-inflammatoire et antibactérienne (MAL-PDT : Metvix® 3 heures sous occlusion et lumière rouge 630 nm, 37 J/cm², avec répétition de 4 sessions à 1 mois d'intervalle). Ces résultats sont toutefois controversés et la PDT n'est ni un traitement constamment efficace ni un traitement curateur de la FD. La PTD systémique avec du sodium de porphyrine administré par voie intraveineuse permet de délivrer de plus hautes concentrations de photosensibilisateur dans le derme et le tissu sous-cutané avec moins de douleur. Une série de 4 traitements à M0, M4, M6 et M17 avec une irradiation UV de 110 à 140 J/cm² a permis une rémission complète prolongée 8 mois après la dernière séance [80]. Ces résultats restent à confirmer avant de pouvoir être vraiment proposés à nos patients.

Les résultats de l'étude française SAFE (*Staphylococcus Aureus Folliculite Epilante*), qui a bénéficié d'un PHRC, viennent d'être publiés par Bruno Matard [81]. Ils mettent en évidence chez 20 patients que *Staphylococcus aureus* (SA), lorsqu'il est retrouvé en surface, colonise réellement la totalité du follicule pileux puisqu'il est retrouvé en culture et en génomique bactérienne sur les biopsies profondes dans 90 % des cas ; SA colonise également le cuir chevelu sain dans 80 % des cas. Il s'agit dans tous les cas de SA banals sans toxine particulière et sans toxine super antigénique dans 31 % des cas. Chez 20 témoins sains, cette étude a confirmé que la flore superficielle du cuir chevelu est dominée par les staphylocoques coagulase négatifs (SCN) et que la flore folliculaire profonde est constituée d'un mélange de *C. acnes* et de SCN dont *S. capitis*.

Un traitement par rifampicine et dapsone a amélioré la majorité des patients avec disparition du SA en surface et en profondeur, mais avec persistance d'une petite inflammation clinique péri-pilaire.

I L'Année thérapeutique

Après traitement, les prélèvements de surface et en profondeur peuvent être négatifs ou mettre en évidence une flore transitoire, ou encore une recolonisation par *C. acnes* et des SCN. Cette recolonisation pourrait alors assurer une stabilité plus durable du microbiote folliculaire et limiter plus durablement les récurrences. L'avenir réside possiblement dans la destruction de la flore pathogène associée à la restauration d'un microbiote folliculaire et cutané physiologique auto- ou hétérotransplanté [82].

Alopécie toxique aux cucurbitacées

Les alopecies toxiques, secondaires à des ingestions de plantes, sont bien connues mais exceptionnelles. Cette année, Philippe Assouly a rapporté 2 cas d'alopecie brutale par effluvium anagène toxique après consommation d'une soupe à la citrouille, d'une part, et d'une courge, d'autre part. Dans les 2 cas, un goût amer a été rapporté par les patientes.

Une cucurbitacine contenue plutôt dans les courges sauvages mais possiblement dans toutes les cucurbitacées peut être responsable d'une intoxication aiguë avec nausées, vomissements, diarrhée débutant dans l'heure suivant le repas et pouvant durer 24 heures. La chute de cheveux est brutale et diffuse 1 à 3 semaines plus tard, et plus ou moins intense en fonction de la quantité de toxine ingérée [83].

Cette intoxication est plus fréquente si les légumes sont cueillis bien mûrs et consommés rapidement car, à température ambiante, la concentration en cucurbitacine diminue avec le temps après la cueillette. De même, les contaminations sont plus fréquentes si le légume provient de petites parcelles plus facilement contaminées *via* la pollinisation par des souches de courges sauvages. Un goût amer doit alerter et faire cesser la consommation.

BIBLIOGRAPHIE

1. JEONG KH, JUNG JH, KIM JE *et al.* Prostaglandin D2-Mediated DP2 and AKT Signal Regulate the Activation of Androgen Receptors in Human Dermal Papilla Cells. *Int J Mol Sci*, 2018;19. pii:E556. doi:10.3390/ijms19020556.
2. EL-ASHMAWY AA, EL-MAADAWY IH, EL-MAGHRABY GM. Efficacy of topical latanoprost *versus* minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata. *J Dermatolog Treat*, 2018;29:55-64.
3. KAPOOR R, SHOME D. Intradermal injections of a hair growth factor formulation for enhancement of human hair regrowth — safety and efficacy evaluation in a first-in-man pilot clinical study. *J Cosmet Laser Ther*, 2018;20:369-379.
4. SHIN JW, CHUNG EH, KIM MB *et al.* Evaluation of long-term efficacy of finasteride in Korean men with androgenetic alopecia using the basic and specific classification system. *J Dermatol*, 2019;46:139-143.
5. LEE S, LEE YB, CHOE SJ *et al.* Adverse Sexual Effects of Treatment with Finasteride or Dutasteride for Male Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:12-17.
6. HAGBERG KW, DIVAN HA, NICKEL JC *et al.* Risk of Incident Antidepressant-Treated Depression Associated with Use of 5- α -Reductase Inhibitors Compared with Use of β -Blockers in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Population-Based Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacotherapy*, 2017;37:517-527.
7. PHAM AD, GUILLOT B, BEYLOT-BARRY M *et al.* The place of Androcur® in the treatment of diffuse female pattern hair loss. *Ann Dermatol Venereol*, 2019 Mar 26. pii: S0151-9638 (19) 30081-X. doi: 10.1016/j.annder.2019.02.008. [Epub ahead of print].
8. KHAN MZU, KHAN SA, UBAID M *et al.* Finasteride topical delivery systems for androgenetic alopecia. *Curr Drug Deliv*, 2018;15:1100-1111.
9. LEE SW, JUHASZ M, MOBASHER P *et al.* A systematic review of topical finasteride in the treatment of androgenic alopecia in men and women. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:457-463.
10. SUCHONWANIT P, SRIRUWANWATTANA P, CHALERMROJ N *et al.* A randomized, double-blind controlled study of the efficacy and safety of topical solution of 0,25 % finasteride admixed with 3 % minoxidil vs. 3 % minoxidil solution in the treatment of male androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:2257-2263.
11. TAKEUCHI I, HIDA Y, MAKINO K. Minoxidil-encapsulated poly (L-lactide-co-glycolide) nanoparticles with hair follicle delivery properties prepared using W/O/W solvent evaporation and sonication. *Biomed Mater Eng*, 2018;29:217-228.
12. SERRANO-CASTAÑEDA P, ESCOBAR-CHAVEZ JJ, RODRIGUEZ-CRUZ IM *et al.* Microneedles as Enhancer of Drug Absorption Through the Skin and Applications in Medicine and Cosmetology. *J Pharm Pharm Sci*, 2018;21:73-93.
13. GIORDANO S, ROMEO M, DI SUMMA P *et al.* A Meta-analysis On Evidence Of Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia. *Int J Trichology*, 2018;10:1-10.
14. CERVANTES J, PERPER M, WONG LL *et al.* Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:1-11.
15. ALVES R, GRIMALT R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:18-24.
16. ALVES R, GRIMALT R. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study on the Use of Platelet-Rich Plasma in Women With Female Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg*, 2018;44:132-133.
17. LIU KH, LIU D, CHEN YT *et al.* Comparative effectiveness of low-level laser therapy for adult androgenic alopecia: a system review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci*, 2019 Jan 31. doi: 10.1007/s10103-019-02723-6. [Epub ahead of print].
18. SUCHONWANIT P, CHALERMROJ N, KHUNKHET S. Low-level laser therapy for the treatment of androgenetic alopecia in Thai men and women: a 24-week, randomized, double-blind, sham device-controlled trial. *Lasers Med Sci*, 2018 Dec 19. doi: 10.1007/s10103-018-02699-9. [Epub ahead of print].
19. MAI-YI FAN S, CHENG YP, LEE MY *et al.* Efficacy and Safety of a Low-Level Light Therapy for Androgenetic Alopecia: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Self-Comparison, Sham Device-Controlled Trial. *Dermatol Surg*, 2018;44:1411-1420.
20. GUPTA AK, MAYS RR, DOTZERT MS *et al.* Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia: a systematic

- review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32: 2112-2125.
21. HAN L, LIU B, CHEN X *et al*. Activation of Wnt/ β -catenin signaling is involved in hair growth-promoting effect of 655-nm red light and LED in *in vitro* culture model. *Lasers Med Sci*, 2018;33:637-645.
 22. FAGHIHI G, MOZAFARPOOR S, ASILIAN A *et al*. The effectiveness of adding low-level light therapy to minoxidil 5 % solution in the treatment of patients with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018;84:547-553.
 23. ZHANG L, YU Q, WANG Y *et al*. A small dose of botulinum toxin A is effective for treating androgenetic alopecia in Chinese patients. *Dermatol Ther*, 2018:e12785. doi: 10.1111/dth.12785. [Epub ahead of print]
 24. SEOL JE, KIM DH, PARK SH *et al*. Three Cases of Radiation-induced Temporary Alopecia with Hair Microscopic Examination: "Coudability Hair" Might Not be Specific for Alopecia Areata. *Int J Trichology*, 2018;10:40-43.
 25. KINOSHITA-ISE M, FUKUYAMA M, OHYAMA M. Color-transition sign: A useful trichoscopic finding for differentiating alopecia areata incognita from telogen effluvium. *J Dermatol*, 2018;45:e224-e225.
 26. DHAILLE F, DILLIES AS, DESSIRIER F *et al*. A single typical trichoscopic feature is predictive of tinea capitis – a prospective multicenter study. *Br J Dermatol*, 2019 Mar 7. doi: 10.1111/bjd.17866. [Epub ahead of print].
 27. BILGIÇ TEMEL A, GÜLKESEN KH, DİCLE Ö. Automated digital image analysis (TrichoScan) in male patients with androgenetic alopecia; comparison with manual marking of hairs on trichoscopic images. *Skin Res Technol*, 2018;24:515-516.
 28. PALO S, BILIGI DS. Utility of horizontal and vertical sections of scalp biopsies in various forms of primary alopecias. *J Lab Physicians*, 2018;10:95-100.
 29. GUTTMAN-YASSKY E, NIA JK, HASHIM PW *et al*. Efficacy and safety of secukinumab treatment in adults with extensive alopecia areata. *Arch Dermatol Res*, 2018;310:607-614.
 30. MITCHELL K, LEVITT J. Alopecia areata after dupilumab for atopic dermatitis. *JAAD Case Rep*, 2018;4:143-144.
 31. SHEN J, CHANG J, MENDENHALL M *et al*. Diverse cutaneous adverse eruptions caused by anti-programmed cell death-1 (PD-1) and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapies: clinical features and management. *Ther Adv Med Oncol*, 2018;10:1758834017751634.
 32. LAKHMIRI M, CAVELIER-BALLOY B, LACOSTE C *et al*. Nivolumab-induced alopecia areata: A reversible factor of good prognosis? *JAAD Case Rep*, 2018;4:761-765.
 33. LIU LY, KING BA, CRAIGLOW BG. Alopecia Areata is associated with impaired health-related quality of life: a survey of affected adults and children, and their families. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:556-558.
 34. ZERBINATI N, ESPOSITO C, D'ESTE E *et al*. Topical Immunotherapy of Alopecia Areata: A Large Retrospective Study. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2018;8:101-110.
 35. LEE S, KIM BJ, LEE YB *et al*. Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1145-1151.
 36. DAUNTON A, HARRIES M. Efficacy of topical dithranol (Dithrocream®) in the treatment of alopecia areata: a retrospective case series. *Br J Dermatol*, 2018 Dec 10. doi: 10.1111/bjd.17515. [Epub ahead of print].
 37. IORIZZO M, TOSTI A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018;26:1-5.
 38. LIU LY, KING BA. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2018;19:S18-S20.
 39. CROWLEY EL, FINE SC, KATIPUNAN KK *et al*. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Alopecia Areata: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*, 2019;1203475418824079. doi: 10.1177/1203475418824079. [Epub ahead of print].
 40. PATEL NU, OUSSEDIK E, GRAMMENOS A *et al*. A Case Report Highlighting the Effective Treatment of Alopecia Universalis With Tofacitinib in an Adolescent and Adult Patient. *J Cutan Med Surg*, 2018;22:439-442.
 41. CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:568-570.
 42. JABBARI A, SANSARIQ F, CERISE J *et al*. An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch Type Alopecia Areata, Totalis and Universalis. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1539-1545.
 43. RUNCIE H, KRAVVAS G. Reply to: "Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants". *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:e41.
 44. LIU LY, KING BA. Response to tofacitinib therapy of eyebrows and eyelashes in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2018 Nov 28. pii: S0190-9622 (18) 32963-3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.037. [Epub ahead of print].
 45. DAI YX, CHEN CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80: 1164-1166.
 46. RAMOT Y, ZLOTOGORSKI A. Complete Regrowth of Beard Hair with Ruxolitinib in an Alopecia Universalis Patient. *Skin Appendage Disord*, 2018; 4:122-124.
 47. ALMUTAIRI N, NOUR TM, HUSSAIN NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. *Dermatology*, 2019;235:130-136.
 48. LIU LY, CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib 2 % ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: A pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:403-404.
 49. PUTTERMAN E, CASTELO-SOCCIO L. Topical 2 % tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:1207-1209.e1.
 50. PEEVA E, CRAIGLOWB, BANERJEE A *et al*. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate efficacy and safety of Janus Kinase inhibitor PF-06651600 et PF-06700841 in alopecia areata: 24 weeks results. *EADV* 2018.
 51. KASUMAGIĆ-HALILOVIĆ E, CAVALJUGA S, OVCINA-KURTOVIĆ N *et al*. Serum Levels of Interleukin-2 in Patients with Alopecia Areata: Relationship with Clinical Type and Duration of the Disease. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:286-290.
 52. REYGAGNE P, ROSTAIN G. Beyond actinic keratoses: Field cancerization of the skin. *Ann Dermatol Venereol*, 2018; 145:587-592.
 53. OKEREKE UR, SIMMONS A, CALLENDER VD. Current and emerging treatment strategies for hair loss in women of color. *Int J Womens Dermatol*, 2019;5:37-45.
 54. DAVIS DS, CALLENDER VD. Review of quality of life studies in women with alopecia. *Int J Womens Dermatol*, 2018;4:18-22.
 55. SU HJ, CHENG AY, LIU CH *et al*. Primary scarring alopecia: A retrospective study of 89 patients in Taiwan. *J Dermatol*, 2018;45:450-455.
 56. DOYTCHIEVA K, TAN T, GUITART J *et al*. Naked Hair Shafts as a Marker

L'Année thérapeutique

- of Cicatricial Alopecia. *Am J Dermatopathol*, 2018;40:498-501.
57. UWAKWE LN, CARDWELL LA, DOTHARD EH *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia and Concomitant Lichen Planus Pigmentosus: A Case Series of Seven African American Women. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:397-400.
 58. ERRICHETTI E, FIGINI M, CROATTO M *et al.* Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A, Blume-Peytavi U.* Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:11-22.
 59. ATANASKOVA MESINKOVSKA N. Emerging Unconventional Therapies for Alopecia Areata. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2018;19:S32-S33.
 60. IORIZZO M, TOSTI A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018;26:1-5.
 61. GÁLVEZ-CANSECO A, SPERLING L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. *J Cutan Pathol*, 2018;45:313-317.
 62. PHOTIOU L, NIXON RL, TAM M *et al.* An update of the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia: What does the current evidence tell us? *Australas J Dermatol*, 2018 Oct 25. doi: 10.1111/ajd.12945. [Epub ahead of print].
 63. IORIZZO M, TOSTI A. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2019 Jan 19. doi: 10.1007/s40257-019-00424-y. [Epub ahead of print].
 64. PETROF G, CUELL A, RAJKOMAR VV *et al.* Retrospective review of 18 British South Asian women with frontal fibrosing alopecia. *Int J Dermatol*, 2018;57:490-491.
 65. UWAKWE LN, CARDWELL LA, DOTHARD EH *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia and Concomitant Lichen Planus Pigmentosus: A Case Series of Seven African American Women. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:397-400.
 66. SACEDA-CORRALO D, PINDADO-ORTEGA C, MORENO-ARRONES ÓM *et al.* Health-Related Quality of Life in Patients With Frontal Fibrosing Alopecia. *JAMA Dermatol*, 2018;154:479-480.
 67. CRANWELL WC, SINCLAIR R. Sunscreen and facial skincare products in frontal fibrosing alopecia: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2019;180:943-944.
 68. CRANWELL WC, SINCLAIR R. Frontal fibrosing alopecia: Regrowth following cessation of sunscreen on the forehead. *Australas J Dermatol*, 2019;60:60-61.
 69. BRUNET-POSSENTI F, DESCHAMPS L, COLBOC H *et al.* Detection of titanium nanoparticles in the hair shafts of a patient with frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:e442-e443.
 70. THOMPSON CT, CHEN ZQ, KOLIVRAS A *et al.* Identification of titanium dioxide on the hair shaft of patients with and without frontal fibrosing alopecia: A pilot study of 20 patients. *Br J Dermatol*, 2019 Jan 16. doi: 10.1111/bjd.17639. [Epub ahead of print].
 71. AERTS O, BRACKE A, GOOSSENS A *et al.* Titanium dioxide nanoparticles and frontal fibrosing alopecia: cause or consequence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e45-e46.
 72. IMHOF RL, CHAUDHRY HM, LARKIN SC *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia in Women: The Mayo Clinic Experience With 148 Patients, 1992-2016. *Mayo Clin Proc*, 2018;93:1581-1588.
 73. MURAD A, BERGFELD W. 5 alpha-reductase inhibitor treatment for frontal fibrosing alopecia: An evidence-based treatment update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018 Mar 10. doi: 10.1111/jdv.14930. [Epub ahead of print].
 74. YANG CC, KHANNA T, SALLEE B *et al.* Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther*, 2018;31:e12656.
 75. FLORES-TERRY MÁ, GARCÍA-ARPA M, FRANCO-MUNÓZ M *et al.* Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia: Good Response to Isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr*, 2018;109:831-833.
 76. EYRAUD A, MILPIED B, THIOLAT D *et al.* Inflammasome Activation Characterizes Lesional Skin of Folliculitis Decalvans. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:570-575.
 77. PINDADO-ORTEGA C, SACEDA-CORRALO D, MIGUEL-GÓMEZ L *et al.* Impact of Folliculitis Decalvans on Quality of Life and Subjective Perception of Disease. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:34-36.
 78. SAHUQUILLO-TORRALBA A, ESCUTIA-MUNOZ B, RODRÍGUEZ-SERNA M *et al.* Folliculitis Decalvans Caused by Bacterial Superinfection Secondary to Erlotinib. *Actas Dermosifiliogr*, 2018;109:363-364.
 79. RAMBHIA PH, CONIC RRZ, MURAD A *et al.* Updates in therapeutics for folliculitis decalvans: A systematic review with evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:794-801.e1.
 80. AKSOY B, HAPA A, MUTLU E. Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study. *Int J Dermatol*, 2018;57:250-253.
 81. COLLIER NJ, ALLAN D, DIAZ PESANTES F *et al.* Systemic photodynamic therapy in folliculitis decalvans. *Clin Exp Dermatol*, 2018;43:46-49.
 82. MATARD B, DONAY JL, RESCHE-RIGON M *et al.* Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal sub-epidermal microbiota. *Exp Dermatol*, 2019 Mar 25. doi: 10.1111/exd.13916. [Epub ahead of print].
 83. ASSOULY P. Hair Loss Associated With Cucurbit Poisoning. *JAMA Dermatol*, 2018;154:617-618.

L'auteur a déclaré avoir été investigateur ou speaker ou membre d'un board pour les laboratoires suivants: Pierre Fabre Dermatologie, L'Oréal Recherche, Ducray, Vichy, LEO Pharma, Expanscience.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER

Service de Dermatologie et Onco-dermatologie, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

Après le changement de paradigme que constitue l'immunothérapie, qui ne cible plus la cellule cancéreuse (pour la détruire) mais le système immunitaire (pour le renforcer), nous assistons, dans le mélanome, à l'abandon progressif du diktat chirurgical. Au fil du temps, les marges d'exérèse se sont réduites, le curage post-ganglion sentinelle est abandonné et la chirurgie des stades III va possiblement être "encadrée" par des traitements systémiques (stratégie néoadjuvante).

Il est plus crucial que jamais de préciser le pronostic de chaque mélanome, non seulement au stade III, car ils vont bénéficier de traitements adjuvants réellement protecteurs, mais peut-être aussi pour les mélanomes de stades IIB et IIC, dont le pronostic est inférieur à certains mélanomes de stade IIIA.

Nous avançons dans la connaissance du maniement des immunothérapies dans des populations particulières :

mélanomes muqueux, desmoplastiques, personnes âgées, immunodéprimées, etc. Et nous assistons avec satisfaction à l'extension des anti-PD1 aux autres tumeurs cutanées : Merkel, carcinomes épidermoïdes, voire peut-être basocellulaires ?

Mélanomes

1. BAP1 : c'est grave, docteur ?

La description du syndrome de prédisposition génétique associé à la mutation germinale *BAP1* (*BRCA-associated protein-1*, gène suppresseur de tumeur) remonte à 2011. On y observe une incidence élevée de mésothéliomes, cancers rénaux, mélanomes uvéaux ou cutanés, ainsi que des tumeurs mélanocytaires bénignes avec perte de *BAP1* (parfois appelées BAP-omes). De plus, ces cancers surviendraient à un âge plus jeune qu'habituellement.

En cas de nævus avec perte de *BAP1*, si l'on retrouve un antécédent personnel ou familial de cancer sus-cité, une consultation génétique peut être proposée.

Pour un patient atteint de mélanome uvéal (MU), la recherche de mutation *BAP1* peut être proposée si l'âge de survenue est jeune (< 30 ans), en cas de MU multifocal, en cas de MU multiples familiaux, ou bien en cas d'antécédent familial des autres cancers sus-cités [1]. En cas de mutation *BAP1* prouvée, il n'existe pas de consensus sur le mode de suivi des patients porteurs, mais des recommandations australiennes ont été publiées en 2018 [2]. Le dermatologue de ville peut être confronté à cette entité

lors du diagnostic de nævus avec perte de *BAP1* posé par le pathologiste, et doit savoir informer et orienter le patient de façon appropriée.

2. Le mélanome, pionnier dans le traitement adjuvant ? Malgré des résultats très positifs, des traitements toujours non financés en France

L'oncodermatologie possède encore un peu d'avance sur les autres tumeurs en matière de thérapeutiques innovantes, en particulier en situation adjuvante, où 3 traitements sont maintenant approuvés dans le mélanome : l'association dabrafenib-trametinib, mais également le nivolumab et le pembrolizumab. En France, malgré une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) en août et une AMM en septembre 2018, la mise à disposition concrète pour le patient est toujours en attente d'une publication du prix au *Journal Officiel* (en date de la soumission de cet article, 15/2/2019).

En 2018, c'est le pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines pendant 1 an) qui a montré son intérêt *versus* placebo comme traitement adjuvant chez plus de 1 000 patients atteints de mélanomes de stade IIIA (atteinte du ganglion sentinelle > 1 mm) à IIIC (métastases en transit exclues), avec curage préalable obligatoire [3]. La population était assez proche de celle de l'essai COMBI-AD (dabrafenib + trametinib), avec un peu moins de stades IIIA (15 %) mais sensiblement le même pourcentage de stades IIB (46 %) et IIIC (39 %). Avec un suivi médian de 15 mois, on observe en intention de traiter une différence significative de survie sans récurrence à 1 an en faveur du pembrolizumab : 75,4 % contre 61 % pour

I L'Année thérapeutique

le bras placebo, soit une diminution du risque de récurrence de 43 % (HR : 0,57 ; $p < 0,001$).

Le point fort de ce traitement reste sa bonne tolérance : la fréquence des effets indésirables (EI) sévères (grade 3-5) liés au traitement était de 14,7 % pour le pembrolizumab contre 3,4 % pour le placebo. La fréquence d'arrêt du pembrolizumab pour EI était de 13,8 %. À noter que des dysthyroïdies de grade 1-2 étaient observées chez 1 patient sur 5, avec seulement 9 EI endocrinologiques graves (hypophysite, diabète ou insuffisance surrénalienne). Un patient était par contre décédé d'une myosite sous pembrolizumab.

3. COMBI-AD : données à 4 ans de la bithérapie ciblée en adjuvant

C'est avec l'association dabrafenib (D) + tramétinib (T) que nous disposons du plus long recul, avec des données à 4 ans de l'essai adjuvant COMBI-AD. 870 patients atteints de mélanomes stade III opérés étaient traités pendant 1 an, soit par la bithérapie ciblée D + T, soit par placebo, en double aveugle [4]. On observait une différence significative de survie sans récurrence sous D + T (54 % contre 38 % sous placebo), soit une diminution du risque de récurrence de 51 % (HR = 0,49 ; IC 95 % : 0,40-0,59). Il existait également un bénéfice en termes de survie sans récurrence à distance (HR = 0,53 ; IC 95 % : 0,42-0,67).

Nous ne disposons malheureusement d'aucune donnée sur l'efficacité ultérieure de ces thérapies ciblées en cas de récurrence. En attendant la publication au JO, des patients peuvent être traités dans un essai de phase IV de mise à disposition : l'essai COMBI-A Plus.

4. Stratégies néoadjuvantes : utiliser la masse tumorale pour potentialiser le traitement systémique ?

Qu'elle soit abandonnée (curage post-ganglion sentinelle) ou "retardée" (situation néoadjuvante), la chirurgie n'a

décidément pas le vent en poupe dans le mélanome. Après leurs succès en adjuvants dans le mélanome, les traitements innovants sont désormais testés avant la chirurgie, faisant le pari que la libération d'antigènes tumoraux potentialisera le traitement systémique. Trois essais adjuvants publiés en 2018 ont montré des résultats intéressants établissant une preuve de concept, mais au prix d'une toxicité pour l'instant limitante.

>>> Le 1^{er} essai (Combi-Neo) comparait la prise de dabrafenib (D) + tramétinib (T) pendant 8 semaines, suivie d'une chirurgie *versus* chirurgie d'emblée chez des mélanomes avec mutation *BRAF* stades III palpables et des stades IV oligométastatiques [5]. L'étude a été arrêtée prématurément pour des raisons éthiques, montrant une meilleure survie sans événement dans le bras néoadjuvant (14 patients) par rapport au bras "standard" (7 patients) : 19,7 mois *versus* 2,9 mois (HR = 0,016 ; IC 95 % : 0,00012-0,14). À noter que 36 % des patients en néoadjuvant avaient dû arrêter le traitement pour toxicité.

>>> Le 2^e essai comparait du nivolumab (4 cures) à la combinaison ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg (3 cures) avant chirurgie de mélanomes stade III ou IV oligométastatiques [6]. Chez 23 patients, on observait une réponse plus modeste avec le nivolumab seul (taux de réponse radiologique ORR 25 %, taux de réponse pathologique complète pCR 25 %) qu'avec la combinaison (ORR 73 %, pCR 45 %). Comme attendu, la toxicité sévère était plus élevée avec la combinaison (75 % d'EI de grade 3-4) qu'avec la monothérapie nivolumab (8 %).

>>> Le 3^e essai (OpACIN) comparait la combinaison ipilimumab + nivolumab (dose AMM) en néoadjuvant *versus* ipi + nivo en adjuvant chez 20 mélanomes de stade III palpables (IIIB et IIIC) [7]. Dans le bras néoadjuvant, les patients recevaient 2 cures d'ipi + nivo avant et 2 cures après la chirurgie. Avec un suivi

médian de 25 mois, 2/10 patients dans le bras néoadjuvant ont récidivé (correspondant aux 2 patients non répondeurs en histologie), contre 4/10 dans le bras adjuvant. En néoadjuvant, le taux de réponse anatomopathologique était de 78 % (donc après seulement 2 cycles) et on notait plus d'expansion de clones T circulants, à la fois les clones existants à la *baseline* mais aussi de nouveaux clones T que dans le bras adjuvant. Malheureusement, seulement 1 patient sur 10 dans les 2 bras a pu recevoir la totalité du schéma prévu et 90 % des patients ont subi des EI de grade 3-4 dans les 2 bras, rendant cette stratégie irréaliste à ces doses.

>>> Dans un nouvel essai (OpACIN-neo) présenté à l'ESMO 2018, 3 schémas de combinaison ipi + nivo ont été testés avant chirurgie de mélanomes stade III palpables. Le schéma composé de 2 cycles d'ipi 1 mg/kg + nivo 3 mg/kg était le schéma ayant montré le meilleur profil de tolérance (seulement 20 % d'EI sévères), tout en conservant à la fois une bonne réponse histologique (77 %) et radiologique.

5. Faut-il prescrire une immunothérapie aux personnes âgées ? OUI !

L'incidence des mélanomes chez les plus de 75 ans a plus que quadruplé depuis 1975. La mortalité par mélanome dans cette catégorie de patients reste élevée et en augmentation. La remarquable bonne tolérance des anti-PD1 est un élément très rassurant, mais l'immunothérapie est-elle aussi efficace dans un système immunitaire sénescence ? En 2018, plusieurs études tendent à montrer une bonne efficacité des anti-PD1 chez les personnes âgées. Dans une cohorte de 538 patients traités par pembrolizumab dans 7 pays différents, la probabilité de réponse au pembrolizumab augmentait avec l'âge, indépendamment du traitement antérieur par thérapie ciblée [8].

Dans une étude rétrospective monocentrique française ayant porté sur

99 patients de plus de 75 ans (âge moyen de 80 ans) traités par nivolumab ou pembrolizumab ou ipilimumab, les chiffres de survie étaient plus que satisfaisants [9]. Les taux d'EI de grade 3-4 liés au traitement étaient de 24 à 37 % pour les anti-PD1 et 62 % pour l'ipilimumab.

6. Transplantés, VIH positifs ou patients atteints d'hépatites virales : peut-on les traiter par anti-PD1 ?

Du fait de leur exclusion systématique des essais thérapeutiques, nous disposons de peu de données sur l'efficacité et l'innocuité des anti-PD1 chez les greffés d'organe, les patients VIH positifs ou atteints d'hépatites B ou C. Un recueil rétrospectif réalisé dans 16 centres de différents pays permet d'obtenir des informations sur 46 patients (dont 72 % de mélanomes) dans ces situations particulières [10].

Sur les 6 patients transplantés (tous sous immunosuppresseurs), 2 ont eu un rejet de greffe, dont un rejet hépatique rapide entraînant la mort. Deux patients sur 6 (33 %) ont eu une réponse partielle, 2 ont progressé et 1 patient est décédé de toxicité.

Sur 12 patients VIH positifs (dont 11 sous antirétroviraux), aucun n'a eu d'augmentation de la charge virale. 42 % ont développé au moins un EI immun, mais seulement un grade 3, une colite sous ipi + nivo. Le taux de réponse était de 33 %.

Sur 14 patients VHB positifs, aucun n'a augmenté sa charge virale. 36 % ont développé un EI de grade 1-2 (aucun EI hépatique). Trois patients (21 %) ont eu une réponse objective.

Sur 14 VHC, aucun n'a augmenté sa charge virale. 36 % ont eu un EI, 21 % un EI de grade 3. Un patient seulement a fait une toxicité hépatique de grade 3. Le taux de réponse était de 21 %.

En résumé, pour les infections virales, on observe des taux de toxicité assez simi-

laire à la population générale, des taux de réponse tumorale non négligeables et pas de signe d'aggravation de la maladie virale, voire même des diminutions de charge virale. Le risque de rejet et le pronostic des patients transplantés sous inhibiteurs de *checkpoints* semblent par contre plus sombres. Les auteurs concluent que, dans les cas où le rejet de greffe ne peut être envisagé (greffes cœur, poumon, foie), d'autres traitements doivent être utilisés en priorité.

7. Un rôle favorable de l'obésité dans le mélanome métastatique ?

Des données suggèrent que l'obésité est associée à une augmentation du risque de mélanome chez les hommes, une épaisseur supérieure et un pronostic plus défavorable (mais dans une population de mélanomes opérés). Aucune donnée n'est disponible sur un éventuel rôle "protecteur" ou "péjoratif" de l'obésité dans le mélanome métastatique à l'heure des thérapies innovantes.

Dans une étude rétrospective de patients atteints de mélanomes métastatiques traités par thérapie ciblée, immunothérapie ou chimiothérapie entre 2006 et 2016, l'association entre la survie et l'indice de masse corporelle (IMC) a été étudiée [11]. Chez plus de 1 900 patients, en grande majorité issus d'essais thérapeutiques, et après exclusion des patients en sous-poids, l'obésité (IMC > 30) était associée à une amélioration à la fois de la survie sans progression et de la survie globale (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,58-0,95) *versus* les patients de poids normal, et ce, indépendamment des facteurs pronostiques habituels ou de la tolérance. Cet "avantage" du facteur obésité n'était retrouvé qu'en cas de thérapie ciblée (HR : 0,60) ou d'immunothérapie (HR : 0,64), mais pas pour la chimiothérapie, et seulement pour les hommes (HR : 0,53) mais pas pour les femmes (HR : 0,85).

Bien que déjà décrits dans quelques autres cancers, ces résultats inattendus peuvent sembler paradoxaux : augmen-

tation du risque de mélanome en cas d'obésité, mais association à un meilleur pronostic au stade avancé ? Les mécanismes impliqués ainsi que la différence entre les sexes restent à élucider.

8. Mélanomes desmoplastiques : oui à l'immunothérapie !

Les mélanomes desmoplastiques sont rares (< 4 %), généralement non porteurs de mutations accessibles à un traitement ciblé et plus souvent associés à des dommages UV induits. Une série rétrospective de 60 mélanomes desmoplastiques traités par anti-PD1/PDL1 entre 2011 et 2016 [12] montre un taux de réponse de 70 % (dont 32 % de réponses complètes), dans une population plutôt sévèrement atteinte : 62 % de stades M1C, 70 % de patients ayant déjà reçu un autre traitement systémique mais seulement 20 % de LDH élevés. La survie globale à 2 ans était de 75 %. Dans l'échantillon de 17 patients où une analyse de type "whole exome" a pu être réalisée, on relevait une forte charge mutationnelle et une fréquence élevée de mutations *NF1*. Dans ces cas rares de mélanome aux caractéristiques particulières, les anti-PD1 ont donc toute leur place.

9. Mélanomes muqueux et anti-PD1 : efficacité moindre, mais faute de mieux...

Les mélanomes muqueux sont eux aussi rarement porteurs de mutation *BRAF* et globalement de moins bon pronostic que les mélanomes cutanés. Une analyse *post hoc* de tous les mélanomes muqueux traités par pembrolizumab dans les essais thérapeutiques KEYNOTE 001, 002 et 006 (soit 84 patients) confirme des taux de réponse moins bons que pour les mélanomes cutanés [13] : ORR de 22 % chez les patients naïfs d'ipilimumab et de 15 % pour les patients ayant reçu de l'ipilimumab. La durée médiane de réponse était de 27 mois et la médiane de survie globale était de 11,3 mois. Même si l'on obtient des taux de réponse inférieurs aux formes cutanées, l'anti-PD1

L'Année thérapeutique

reste un traitement acceptable, faute d'alternative plus efficace.

10. La combinaison ipilimumab + nivolumab est efficace dans les métastases cérébrales, mais toujours non accessible aux patients français depuis mars 2018

L'atteinte cérébrale est un facteur pronostique très péjoratif justifiant l'exclusion des patients dans les essais thérapeutiques. Toutefois, depuis 2012, des essais spécifiques ont permis de mieux comprendre l'apport des thérapies inno-

vantes en cas de métastases cérébrales (**tableau I**). Deux essais présentés en 2017 à l'ASCO ont été publiés en 2018 sur l'efficacité de la combinaison ipilimumab + nivolumab dans les métastases cérébrales (MC) de mélanome.

Le premier (CheckMate 204) est un essai de phase II en ouvert, multicentrique, américain, incluant des patients atteints de MC ayant au moins une lésion comprise entre 0,5 et 3 cm, asymptomatique et non traitée [14]. Ils recevaient la combinaison ipi + nivo à la dose de l'AMM (4 cures d'ipi 3 mg/kg + nivo 1 mg/kg puis

entretien par nivolumab 3 mg/kg jusqu'à 2 ans). L'objectif principal était le bénéfice clinique intracrânien défini par le pourcentage de patients ayant soit une réponse complète (RC), soit une réponse partielle (RP) ou une stabilité d'au moins 6 mois.

Sur les 94 patients traités ayant eu un suivi médian de 14 mois, le bénéfice clinique intracrânien était de 57 % (RC : 26 % ; RP : 30 % ; maladie stable au moins 6 mois : 2 %). Le bénéfice extracrânien était de 56 %. Le taux d'EI sévères (grade 3-4) était attendu : 56 % (dont 7 % d'EI sévères neurologiques).

Référence	Type d'étude	Population étudiée	Traitement	Réponse cérébrale (%)	Survie globale (mois)	Survie sans progression (SSP) (mois)	Suivi médian (mois)
Long et al.	BREAK-MB (phase II)	Cohorte A : pas de traitement local antérieur	Dabrafenib	Cohorte A : 39	Plus de 31 semaines	Plus de 16 semaines	Non disponible
		Cohorte B : traitement local antérieur		Cohorte B : 31			
Davies et al.	COMBI-MB (phase III)	Cohorte A : BRAF V600-E, asymptomatique, pas de traitement local antérieur	Dabrafenib + trametinib	Cohorte A : 58	Cohorte A : 10,8	Cohorte A : 5,6	8,5
		Cohorte B : BRAF V600-E asymptomatique, avec traitement local antérieur		Cohorte B : 56	Cohorte B : 24,3	Cohorte B : 7,2	
		Cohorte C : BRAF V600D/K/R, asymptomatique, avec ou sans traitement local cérébral antérieur		Cohorte C : 44	Cohorte C : 10,1	Cohorte C : 4,2	
		Cohorte D : BRAF V600D/E/K/R symptomatique, avec ou sans traitement local cérébral antérieur		Cohorte D : 59	Cohorte D : 11,5	Cohorte D : 5,5	
Margolin et al.	BMS-734016 (phase II)	Cohorte A : asymptomatique, sans corticostéroïdes	Ipilimumab	Cohorte A : 16	Cohorte A : 7,0	Cohorte A : 2,7	Non disponible
		Cohorte B : symptomatique, avec des doses stables de corticostéroïdes		Cohorte B : 5	Cohorte B : 3,7	Cohorte B : 1,3	
Di Giacomo et al.	NIBIT-M1 (phase II)	Asymptomatique	Ipilimumab + fotemustine	40	12,7	3,0	39,9
Goldberg et al.	Small (phase II)	Asymptomatique, non traitée	Pembrolizumab	22	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Long et al.	ABC (phase II)	Cohortes A et B : asymptomatique, pas de traitement local antérieur	Cohorte A : ipilimumab + nivolumab	Cohorte A : 44	Survie à 6 mois		Non disponible
					Cohorte A : 76 %	Cohorte A : 50 %	
		Cohorte C : progression après traitement local, ou symptomatique	Cohorte B : nivolumab	Cohorte B : 20	Cohorte B : 59 %	Cohorte B : 29 %	
			Cohorte C : nivolumab	Cohorte C : 6	Cohorte C : 44 %	Cohorte C : 0	
Tawbi et al.	CheckMate 204 (phase II)	Asymptomatique	Ipilimumab et nivolumab	55	Non disponible	Non atteint	6,3

Long et al. *Lancet Oncol*, 2012 ; Davies et al. *Lancet Oncol*, 2017 ; Margolin et al. *Lancet Oncol*, 2012 ; Di Giacomo et al. *Lancet Oncol*, 2012 ; Goldberg et al. *Lancet Oncol*, 2016 ; Long et al. *Lancet Oncol*, 2018 ; Tawbi et al. *NEJM*, 2018.

Tableau I : Revue des principaux essais cliniques de traitements systémiques dans les métastases cérébrales de mélanome (d'après Tawbi et al., 2018 ASCO Educational Book, asco.org)

À noter un décès par myocardite immune. Ces chiffres de réponse intracrânienne sont proches de ceux obtenus dans l'étude COMBI-MB, évaluant l'association dabrafenib + trametinib publiée en 2017. Toutefois, il est encore trop tôt pour mesurer la durabilité de la réponse, qui reste particulièrement cruciale en cas de maladie cérébrale.

Des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude, australienne cette fois, où 79 patients atteints de MC de mélanome étaient répartis en 3 cohortes [15]. Les patients naïfs de traitement cérébral et asymptomatiques étaient randomisés soit en ipi + nivo (cohorte A), soit en nivolumab seul (cohorte B). Les patients symptomatiques ou en échec d'un traitement local cérébral étaient traités par nivolumab (cohorte C). Avec un suivi médian de 17 mois, la survie sans progression à 6 mois était de 53 % dans la cohorte A (ipi + nivo) et de 20 % dans la cohorte B (nivo). Le taux de réponse objective était de 46 % dans la cohorte A contre 20 % dans la cohorte B.

Malgré le progrès incontestable que constituent les traitements innovants dans la prise en charge du mélanome, nous nous heurtons trop souvent à l'absence durable de contrôle de la maladie cérébrale, souvent rapidement fatale. Il s'agit actuellement d'un besoin non couvert qui impacte très directement la mortalité et où toutes les avancées sont les bienvenues.

11. Qu'attendre de la nouvelle bithérapie ciblée encorafenib + binimetinib ?

L'association BRAF inhibiteur + MEK inhibiteur est le traitement de référence des mélanomes métastatiques avec mutation *BRAF*. Deux associations sont actuellement sur le marché, montrant des résultats très similaires mais avec des effets indésirables légèrement différents (notamment photosensibilité pour le vemurafenib et fièvre pour le dabrafenib). Une 3^e association encorafenib (ENCO)

+ binimetinib (BINI) a fait l'objet d'une étude de phase III appelée COLUMBUS. Dans la partie 1 (seule publiée à ce stade), la COMBO450 (ENCO450 mg + BINI45 mg) était comparée au vemurafenib et à ENCO300 mg chez 577 patients métastatiques naïfs ou ayant reçu au maximum une ligne d'immunothérapie [16]. Avec un suivi médian de 36 mois, on observait une supériorité de la COMBO450 sur la monothérapie vemurafenib :

- SSP médiane de 14,9 mois pour COMBO450 vs 7,3 pour vemurafenib ;
- survie médiane de 33,6 mois pour COMBO450 vs 16,9 pour vemurafenib (HR : 0,61 ; IC 95 % ; $p < 0,0001$).

La différence de survie globale entre COMBO450 et ENCO300 (23,5 mois) n'était pas significative. L'efficacité en revue centralisée indépendante montrait une réponse objective de 64 % (dont 11 % de RC) pour COMBO450, 52 % pour ENCO300 et 41 % pour le vemurafenib. À noter que, suivant les bras, entre 42 et 62 % des patients avaient ensuite reçu un autre traitement, le plus souvent un anti-PD1.

Le taux d'arrêt de traitement pour EI n'était pas très différent suivant les bras : 15 % pour COMBO450 et ENCO300 et 17 % pour le vemurafenib. On notait 64 % d'EI de grade 3-4 pour COMBO450. Les types d'EI étaient ceux attendus pour des thérapies ciblées, mais contrairement aux autres BRAFi, on ne notait quasiment pas de photosensibilité et très peu de fièvre (18 % tous grades), mais des nausées fréquentes (42 %).

Cette 3^e association BRAFi + MEKi montre donc des résultats d'efficacité similaires aux 2 combinaisons existantes : SSP médiane de 14,9 mois contre 11 mois pour COMBI-D (dabra + trame) et 12,3 mois pour coBRIM (vemu + cob); ORR de 64 % contre 69 % pour COMBI-D et 70 % pour coBRIM. À noter toutefois que le taux de LDH élevé était un peu plus bas dans COLUMBUS (29 %) que dans COMBI-D (37 %) et coBRIM (46 %).

À la demande de la FDA, une 2^e partie a été ajoutée à cette étude, comparant la COMBO300 (ENCO300 + BINI45) à la monothérapie ENCO300 (présentation à l'ESMO 2017). Sur la base de tous ces résultats, la combinaison 450 (BRAFTOVI + MEKTOVI) a été approuvée aux États-Unis et en Europe en 2018. Elle a fait l'objet d'une ATU nominative en France jusqu'au 17 décembre 2018 et nous attendons actuellement un prix de remboursement pour qu'elle puisse être à nouveau disponible en France. Contrairement au dabra + trame, le traitement peut être ingéré au moment des repas. Le nombre total de gélules/comprimés par jour est de 12 pour enco + bini, 11 pour vemu + cob et 5 pour dabra + trame.

12. Et l'argent dans tout ça ?

L'enthousiasme des progrès thérapeutiques réalisés dans le mélanome métastatique depuis 2011 ne doit pas masquer une réalité inquiétante : comment la collectivité pourra-t-elle supporter le coût direct et indirect de ces thérapies innovantes qui sont souvent prolongées ? Des informations intéressantes sur le coût de ces traitements en France nous sont fournies par l'intermédiaire de la cohorte MelBase [17].

MelBase est une cohorte prospective de patients atteints de mélanomes métastatiques traités dans 26 hôpitaux français, responsables au total de la prise en charge de 65 % des mélanomes métastatiques. Sur la base des tarifs de l'Assurance Maladie française, cette analyse a porté sur plus de 900 patients traités entre 2013 et 2017 et disposant d'un recul minimum. Le coût total moyen par patient métastatique pour 5 ans s'élevait à 269 682 €, dont 80 % sont liés au coût des médicaments seuls (soit 215 150 €/patient) et 16 % seulement pour les coûts d'hospitalisation (44 165 €). La prolongation de la survie (23,6 mois en moyenne) et l'accès à des thérapies innovantes de 2^e ligne et plus (pour plus de 58 % des patients) contribuent à

I L'Année thérapeutique

expliquer l'augmentation de ces coûts. À noter qu'il existe un risque de sous-estimation des coûts indirects, notamment des toxicités gérées en ambulatoire.

■ Carcinomes

1. Que sait-on des carcinomes épidermoïdes cutanés avancés ?

L'incidence du carcinome épidermoïde cutané (CEC) est difficile à évaluer avec précision, il s'agit cependant du 2^e cancer cutané non mélanique le plus fréquent. Bien que sa mortalité soit très inférieure à celle du mélanome, le nombre de décès liés au CEC est proche du nombre de décès par mélanome aux États-Unis. Le carcinome épidermoïde avancé (CECa) est généralement défini en concertation multidisciplinaire comme ne pouvant relever d'un traitement chirurgical ou d'une radiothérapie.

À l'heure où la première immunothérapie vient d'être approuvée dans le CECa, une étude rétrospective "en vraie vie" nous apporte de précieux renseignements épidémiologiques [18]. Il s'agissait d'une population non exposée à l'immunothérapie de 190 patients avec CECa diagnostiqués entre 2010 et 2011 dans 24 centres hospitaliers ou cabinets allemands et autrichiens, répartis en 40 % de CEC localement avancés (CEC-la) et 60 % de CEC métastatiques (CEC-m, ganglionnaires ou à distance).

Parmi les 114 CEC-m, 91 % n'avaient pas de métastases à distance. La moyenne d'âge au diagnostic était de 78 ans. 13 % étaient immunodéprimés. L'état général lors du diagnostic était généralement bon (83 % d'ECOG PS 0/1). Seulement 41 % des CEC-la se voyaient proposer un traitement, contre 92 % des CEC-m. Moins de 17 % des patients avaient reçu un traitement systémique, le plus souvent un anti-EGFR. La moitié des patients n'avait pu recevoir la totalité du traitement systémique prévu pour cause de progression ou de toxicité.

Dans un contexte de vieillissement de la population, et comme cela avait été le cas avec les inhibiteurs de Hedgehog pour les basocellulaires, parions que l'arrivée de l'immunothérapie va se solder par une recrudescence des CECa dans nos consultations.

2. Cemiplimab, le premier anti-PD1 en ATU dans le carcinome épidermoïde cutané

En peu de temps, nous assistons à l'extension de l'immunothérapie anti-PD1/PDL1 aux autres tumeurs que le mélanome, avec désormais 6 molécules approuvées dans diverses indications (poumon, tête et cou, vessie, etc.). Il n'est pas étonnant que les anti-PD1 aient été évalués dans les CEC qui ont une charge mutationnelle très élevée (accumulation de mutations UV induites) et où l'immunosuppression est un facteur pronostique crucial. La molécule la plus avancée dans cette indication, le cemiplimab (LIBTAYO), a été approuvée en septembre 2018 par la FDA dans le CEC avancé, sur la base des résultats de 2 essais en ouvert incluant d'une part 26 patients CEC-la et CEC-m (cohorte d'expansion de phase I) et 59 patients CEC-m (régional ou à distance, phase II) [19]. L'évaluation radiologique indépendante était réalisée toutes les 8 semaines.

Dans la cohorte de 26 patients avec CEC-la et CEC-m inclus en phase I, l'âge moyen était de 73 ans, 58 % avaient reçu antérieurement un traitement systémique et 77 % une radiothérapie. Avec un suivi médian de 11 mois, le taux de réponse était de 50 %. Le taux de contrôle durable de la maladie était de 65 %. Dans la cohorte de 59 patients CEC-m de la phase II, l'âge moyen était de 71 ans, 56 % avaient reçu un traitement systémique antérieur et 85 % une radiothérapie. Le taux de réponse était de 47 %. Le taux de contrôle durable de la maladie était de 61 %. L'analyse de sous-groupes ne montrait pas de différence d'efficacité entre CEC-la (43 %) et CEC-m (49 %). La fréquence des EI de grade ≥ 3 était de 43 %, mais 29 % pour les EI jugés sévères et le taux d'arrêt de traitement pour EI était de 7-8 % seulement. Les EI les plus fréquents étaient : fatigue, troubles digestifs (diarrhée, nausées, constipation, perte d'appétit, rash cutané).

Le cemiplimab est disponible dans le cadre d'une ATU nominative en France depuis juin 2018, avec un avis favorable pour une ATU de cohorte en octobre 2018. Les critères d'octroi sont résumés dans la **figure 1** et disponibles sur le site de l'ANSM (<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU>).

- Carcinome épidermoïde cutané (CEC) localement avancé ou métastatique, considéré en impasse thérapeutique, non éligible à la chirurgie et non éligible à une radiothérapie
 - à partir de la 2^e ligne de traitement
 - ou inéligible au platine
- Patient adulte
- ECOG 0 ou 1
- Patients ne présentant pas les contre-indications suivantes :
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - traitement antérieur par idélalisib (ZYDELIG)
 - allergie connue à la tétracycline ou à la doxycycline

Posologie : 3 mg/kg en monothérapie, en perfusion intraveineuse, toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Fig. 1 : Critères d'octroi de l'ATU du cemiplimab.

3. Immunothérapie anti-PD1 : quelques données dans le carcinome basocellulaire avancé (CBC-la)

En cas de résistances primaires ou secondaires aux inhibiteurs de Hedgehog (vismodegib, sonidegib) dans les CBC-la, nous sommes très démunis. En effet, ces patients sont souvent âgés et ont, pour la plupart, déjà été irradiés. Compte tenu de l'expérience dans les autres cancers cutanés, l'immunothérapie pourrait être une alternative, comme le suggèrent quelques cas cliniques favorables.

Une petite série de 16 patients atteints de CBC-la (non randomisés) traités par pembrolizumab (dont 7 en association à du vismodegib) rapporte un taux de réponse RECIST de 38 % à la semaine 18 [20].

Le taux de réponse sous pembrolizumab seul était de 44 % et de 29 % pour les patients sous pembrolizumab et vismodegib. La durée moyenne de réponse pour les 6 répondeurs était de 16 mois. Le taux de tumeurs exprimant PDL1 était de 29 %. Les auteurs n'ont pas relevé de toxicité majeure ou inattendue.

4. "AcSé Nivolumab" : un accès aux anti-PD1 pour les cancers cutanés rares en France

Bien que nous disposions encore de peu de données sur le profil mutationnel de ces CBC "particuliers", rappelons qu'un programme d'accès sécurisé au nivolumab pour des cancers rares promu par Unifrance permet l'inclusion de cancers cutanés rares, comme les CBC

résistants aux inhibiteurs de Hedgehog et les carcinomes annexiels, à condition qu'ils respectent les critères d'inclusion/exclusion (**tableau II**) et soient discutés en RCP nationale CARADERM. Cette RCP bimestrielle est accessible en conférence téléphonique après enregistrement préalable du cas (voir modalités précises et calendrier des RCP sur <http://www.caraderm.org/caraderm-rcp.php>).

BIBLIOGRAPHIE

1. MASOOMIAN B, SHIELDS JA, SHIELDS CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol*, 2018;30:102-109.
2. STAR P, GOODWIN A, KAPOOR R *et al*. Germline BAP1 -positive patients: the dilemmas of cancer surveillance and a proposed interdisciplinary consensus monitoring strategy. *Eur J Cancer*, 2018;92:48-53.
3. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al*. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018;378:1789-1801.
4. HAUSCHILD A, DUMMER R, SCHADENDORF D *et al*. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*, 2018;36:3441-3449.
5. AMARIA RN, PRIETO PA, TETZLAFF MT *et al*. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:181-193.
6. AMARIA RN, REDDY SM, TAWBI HA *et al*. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*, 2018;24:1649-1654.
7. BLANK CU, ROZEMAN EA, FANCHI LF *et al*. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*, 2018;24:1655-1661.
8. KUGEL CH, DOUGLASS SM, WEBSTER MR *et al*. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res*, 2018;24:5347-5356.

Critères d'inclusion

- Cancer rare de la peau : carcinome annexiel, carcinome basocellulaire résistant au vismodegib/sonidegib
- Maladie métastatique ou localement avancée, non résécable, résistante ou réfractaire au traitement standard, ou pour laquelle il n'existe pas de traitement standard adapté
- Âge ≥ 18 ans
- Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1
- Biopsie FFPE d'un site métastatique ou de la tumeur primitive disponible
- Toutes les toxicités liées à un précédent traitement anticancéreux systémique et/ou à de la radiothérapie doivent être résolues, c'est-à-dire de grade ≤ 1
- Fonctions hématologique, rénale, hépatique adéquates; 11. Créatinine > 1,5 x LSN ou débit de filtration glomérulaire < 50 mL/min
- ECOG PS ≤ 1
- Espérance de vie estimée ≥ 90 jours
- Utilisation d'une méthode de contraception médicalement reconnue

Critères de non-inclusion

- Traitement antérieur avec un anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1
- Éligible et disposé à participer à un essai clinique ouvert à l'inclusion en France
- Traitement stéroïdien concomitant à une dose > 10 mg/jour de prednisone
- Maladie auto-immune active nécessitant un traitement systémique dans les 2 dernières années, hors thérapies substitutives
- Antécédent de pneumonie (non infectieuse) nécessitant des stéroïdes
- Radiothérapie (sauf du cerveau et des extrémités) dans les 21 jours avant la première administration du produit d'investigation
- Traitement avec un autre médicament expérimental dans les 21 jours avant la première administration du produit d'investigation
- Métastases symptomatiques du système central nerveux
- Antécédent de méningite carcinomateuse ou de maladie leptoméningée
- Autre maladie maligne dans les 5 dernières années sauf cancer basocellulaire de la peau ou carcinome du col utérin *in situ*
- Infection grave active surtout si elle nécessite un traitement antibiotique ou antimicrobien systémique
- Hépatite B ou hépatite C active ou chronique et/ou infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (anticorps VIH 1/2), ou antécédent de *Tuberculosis bacillus* actif

Tableau II : Critères AcSé Nivolumab pour les cancers cutanés rares (PROTOCOLE N° UC-0105/1611).

I L'Année thérapeutique

9. IBRAHIM T, MATEUS C, BAZ M *et al.* Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. *Cancer Immunol Immunother*, 2018;67:1571-1578.
10. TIO M, RAI R, EZEIKE OM *et al.* Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *Eur J Cancer*, 2018;104:137-144.
11. MCQUADE JL, DANIEL CR, HESS KR *et al.* Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol*, 2018;19:310-322.
12. EROGLU Z, ZARETSKY JM, HU-LIESKOVAN S *et al.* High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*, 2018;553:347-350.
13. HAMID O, ROBERT C, RIBAS A *et al.* Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*, 2018;119:670-674.
14. TAWBI HA, FORSYTH PA, ALGAZI A *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*, 2018;379:722-730.
15. LONG GV, ATKINSON V, LO S *et al.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018;19:672-681.
16. DUMMER R, ASCIERTO PA, GOGAS HJ *et al.* Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1315-1327.
17. KANDEL M, ALLAYOUS C, DALLE S *et al.* Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *Eur J Cancer*, 2018;105:33-40.
18. HILLEN U, LEITER U, HAASE S *et al.* Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*, 2018;96:34-43.
19. MIGDEN MR, RISCHIN D, SCHMULTS CD *et al.* PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018;379:341-351.
20. CHANG ALS, TRAN DC, CANNON JGD *et al.* Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:564-566.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: BMS, ROCHE (consultant); BMS, ROCHE, GSK/Novartis, MSD, Pierre Fabre (support for travel/congress); BMS, ROCHE-Genentech, Amgen, GSK/Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca (clinical trials).

en partenariat avec



janssen  Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

vous invitent à la retransmission EN DIRECT sur internet de la 1^{re} édition du

SpeedDI 

Mardi 4 juin 2019 de 21 h00 à 22 h 30



Cette retransmission sera accessible sur le site :
www.speeddi.realites-dermatologiques.com

Cette retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

et la collaboration de

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

EM-04355 01/2019

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Ce “Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique” est une sélection des articles parus en 2018 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique.

Dermatite atopique

Deux études publiées en 2014 [1, 2] ont montré que l'application d'émollient en prévention primaire chez les nouveau-nés et nourrissons à risque permettait de retarder l'apparition de la dermatite atopique (DA) tant que le traitement émollient était appliqué. Les auteurs de cette étude cherchent à savoir :

- d'une part, si l'application d'émollient en prévention primaire diminue globalement le risque de survenue d'une DA même après la phase active du traitement ou ne fait que décaler le début de la maladie ;
- d'autre part, si l'application d'émollient en prévention primaire diminue le risque de sensibilisation.

Dans cette étude australienne PEBBLES [3], un émollient à base de céramides était appliqué 2 fois par jour de la naissance à 6 mois chez des enfants à risque de DA avec des antécédents familiaux d'atopie. L'impact sur la survenue d'une DA était évalué à l'âge de 12 mois ainsi que la fonction barrière cutanée par la mesure de la perte en eau trans-épidermique. Les auteurs montrent une “tendance” à une réduction du risque de DA et d'allergies alimentaires (blanc d'œuf, arachide et lait de vache) à 12 mois, sans toutefois pouvoir l'affirmer. Par ailleurs, il n'y avait pas de modifications de la fonction barrière de la peau.

Une autre étude BEEP de plus grande envergure est en cours en Angleterre. Elle a pour objectif d'étudier l'impact d'une application quotidienne d'émollient pendant 1 an sur 1 400 enfants avec un suivi de 2 ans [4].

Enfin, l'utilisation d'additifs émollissants dans le bain ne semble pas avoir d'intérêt dans la prise en charge de la dermatite atopique [5].

En 2018, des recommandations européennes sur la prise en charge de la DA ont été publiées. Les recommandations sur la prise en charge de la DA sévère de l'enfant nous donnent des indications sur quel traitement systémique débiter mais peu d'informations sur quand débiter un traitement systémique.

Pour la prise de décision, le clinicien peut s'aider des recommandations de l'International Eczema Council publiées dans le JAAD en 2017 [6] et des recommandations européennes pour le traite-

ment de la dermatite atopique publiées dans le JEADV en juin 2018 (**fig. 1**) [7].

Avant de débiter un traitement systémique chez l'enfant, il convient d'optimiser le traitement local et l'adhésion thérapeutique, d'adresser l'enfant à un programme d'éducation thérapeutique, de rechercher des facteurs aggravants (eczéma de contact, infections).

Les recommandations européennes nous indiquent que, lorsque l'eczéma est persistant malgré les étapes précédentes et/ou que le SCORAD est > 50, un traitement systémique est indiqué chez l'enfant avec, en première ligne, la ciclosporine puis le méthotrexate.

Ces recommandations n'intègrent pas les scores de qualité de vie. Elles seront bientôt à mettre à jour avec les nouvelles données du dupilumab chez l'adolescent qui ont été présentées au congrès de l'EADV 2018 par E. Simpson.

Le dupilumab ayant fait la preuve de son efficacité chez l'adulte, les résultats de cette étude chez l'adolescent étaient très attendus, ils ne sont pas encore publiés. Cette étude de phase III a inclus 251 adolescents de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (IGA ≥ 3, EASI ≥ 16, EVA prurit ≥ 4, BSA ≥ 10). Les patients étaient randomisés dans 3 bras : placebo (n = 85), dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines (n = 84), dupilumab toutes les 2 semaines avec une dose adaptée au poids (300 mg pour les enfants de plus de 60 kg, 200 mg pour les enfants de moins de 60 kg ; n = 82). Les adolescents avaient un score moyen EASI plus élevé au départ (35,5/35,8/35,3 respectivement pour chaque bras) comparé au

L'Année thérapeutique

- Pour chaque phase, proposition d'une option de traitement supplémentaire à considérer
- Ajouter antiseptique/antibiotique en cas de surinfection
- En cas d'échec thérapeutique, reconsidérer le diagnostic et l'adhésion au traitement
- Se référer aux texte des recommandations concernant les restrictions d'utilisation, particulièrement pour les traitements marqués par ¹
- Les traitements ayant l'AMM sont marqués par ², les traitements hors AMM sont marqués par ³

Sévère :
SCORAD > 50 ou
eczéma persistant

Hospitalisation, traitement immunosuppresseur, cyclosporine A³, méthotrexate³, azathioprine³, mycophénolate mofétil^{1,3}

Modérée :
SCORAD 25-50
ou eczéma récurrent

Traitement proactif par tacrolimus topique² ou dermocorticoïdes de classe II ou III, bandages humides, photothérapie (UVB 311 nm)¹, soutien psychologique

Légère :
SCORAD < 25
ou eczéma transitoire

Traitement réactif avec les dermocorticoïdes de classe II ou les inhibiteurs de la calcineurine topique

Pour tous les patients

Éducation thérapeutique, émollients, huile lavante, éviction des allergènes avec pertinence clinique (après bilan allergologique)

Fig. 1 : Recommandations de traitement pour les enfants atteints de DA.

score EASI moyen retrouvé dans l'étude de phase III chez l'adulte.

À la semaine 16, 17,9 % des patients obtenaient un IGA 0 ou 1 dans le bras 300 mg/4 sem et 24,4 % dans le bras 200 ou 300 mg/2 sem, *versus* 2,4 % dans le bras placebo. 38,1 % des patients avaient une réduction de 75 % du score EASI dans le bras 300 mg/4 sem et 41,5 % dans le bras 200 ou 300 mg/2 sem, *versus* 8,2 % dans le bras placebo. Ces résultats ne sont pas vraiment modifiés lorsque sont inclus dans l'analyse les patients ayant utilisé des dermocorticoïdes pendant l'étude.

Le profil de tolérance est le même que chez l'adulte, avec notamment environ 10 % de conjonctivites chez les patients traités.

En résumé, le dupilumab est efficace pour le traitement de la DA de l'adolescent, avec un meilleur profil de réponse

lorsque les injections sont réalisées tous les 15 jours ainsi qu'un bon profil de tolérance.

■ Psoriasis de l'enfant

Afin d'explorer la prise en charge du psoriasis en France, les auteurs de cette étude ont adressé par mail un questionnaire à des médecins généralistes (n = 2 067), des pédiatres (n = 717) et des dermatologues (n = 426) [8]. 51,3 % des médecins généralistes, 49,8 % des pédiatres et 83,3 % des dermatologues interrogés avaient vu un enfant atteint de psoriasis au cours des 3 derniers mois. Moins de 5 % des médecins traitants et des pédiatres prescrivent un traitement systémique aux enfants atteints de psoriasis *versus* 32,4 % des dermatologues. 2,9 % des dermatologues utilisaient les 4 traitements systémiques suivants : acitrétine, méthotrexate, étanercept et ciclosporine. 23,7 % des dermatologues

utilisaient des scores de sévérité pour le psoriasis de l'enfant. Cette étude laisse à penser que des progrès restent à faire dans la prise en charge de cette pathologie.

Le psoriasis est associé à un risque cardiovasculaire augmenté chez l'adulte mais les données chez l'enfant sont contradictoires. Cette revue de la littérature à propos de 16 articles sélectionnés montre une augmentation significative du surpoids et de l'obésité chez les enfants atteints de psoriasis [9]. En revanche, il n'y avait pas d'augmentation des autres comorbidités telles que hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, syndrome métabolique et événements cardiovasculaires sévères. Par ailleurs, 2 études en particulier suggèrent qu'un début pédiatrique du psoriasis n'augmente pas le risque de survenue de ces comorbidités à l'âge adulte.

Une étude à propos de 15 enfants présentant une éruption papulo-squameuse

associée à une mutation hétérozygote de *CARD14* précise le phénotype : les enfants ont souvent une atteinte des joues, des oreilles et du menton. Cette éruption associe des éléments de psoriasis mais aussi de pityriasis *rubra* pilaire [10]. On retrouve bien sûr souvent une histoire familiale. Enfin, cette éruption papulo-squameuse est mal soulagée par les traitements systémiques habituels (méthotrexate, anti-TNF). Les auteurs rapportent 6 cas de bonne réponse à l'ustekinumab.

Durant les JDP 2018, une étude rétrospective a été présentée à propos du taux de maintien des biothérapies chez l'enfant (C. Phan, CO077). Trois biothérapies sont autorisées dans la prise en charge du psoriasis de l'enfant : adalimumab, étanercept et ustekinumab. Les données à propos de 135 enfants atteints de psoriasis traités par biothérapies ont été recueillies. Les PASI moyens étaient de 14,5. L'âge moyen du début de la biothérapie était de 13,2 ans. La biothérapie la plus prescrite était l'étanercept, suivie de l'adalimumab puis de l'ustekinumab. Le taux de maintien sur 2 ans était significativement meilleur pour l'ustekinumab *versus* l'étanercept et l'adalimumab. Dans cette étude, 8 enfants ont eu des effets indésirables graves (grippe sévère, varicelle, poussée de psoriasis, prise de poids, zona). Ces effets étaient similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

■ Malformations vasculaires

Les connaissances génétiques dans le domaine des anomalies vasculaires sont en plein essor.

Il existe un spectre entre malformation et tumeur vasculaire, avec des présentations cliniques et des évolutions variables. Depuis plusieurs années sont identifiées des anomalies génétiques germinales ou somatiques à l'origine de ces anomalies et reliées au phénotype, permettant une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique et

l'identification de nouvelles thérapies. On connaît par exemple les mutations *TEK* (= *TIE2*) dans les malformations veineuses, *PIK3CA* dans les malformations lymphatiques, *HRAS* dans les granulomes pyogéniques ou botryomycome, et *GNAQ* dans les hémangiomes congénitaux.

Des auteurs espagnols de l'équipe de Barcelone ont rapporté la description d'une nouvelle entité d'anomalie vasculaire avec un phénotype entre la malformation et la tumeur vasculaire [10]. Ils décrivent dans cet article une lésion se présentant initialement par une macule érythémateuse comme une malformation capillaire, avec évolution secondairement hypertrophique, apparition d'une coloration bleutée/violacée et aggravation à la puberté. L'histologie n'est ni celle d'un botryomycome, ni celle d'un hémangiome congénital. L'imagerie met en évidence une lésion hypervascularisée, avec un drainage veineux lent et une absence de signe de malformation artério-veineuse. Une analyse génétique a mis en évidence une mutation *GNAQ* (comme dans les hémangiomes congénitaux ou les Sturge-Weber) et une mutation *HRAS* (comme dans les granulomes pyogéniques). L'évolution était favorable sous sirolimus.

Dans une seconde étude anglaise, l'équipe du Pr Kinsler rapporte l'identification de nouvelles mutations dans le domaine des malformations artério-veineuses (MAV) [11]. Les auteurs se sont intéressés au cas de patients atteints de MAV (n = 25) et de malformation vasculaire à flux lent (MV) (n = 135) pour lesquels aucune anomalie génétique n'avait été mise en évidence. Grâce à l'utilisation de nouvelles techniques d'analyse génétique (*deep NGS*), les auteurs ont mis en évidence l'identification de variant *RAS*/*MAPK* chez 9 des 25 MAV (mutation des gènes *KRAS*, *BRAF* et *MAP2K1*) et chez 5 des 135 MV (*KRAS* et *NRAS*). Un modèle de *zebrafish* a été développé ; les auteurs mettent en évidence l'efficacité du vemurafenib qui est un inhibiteur de *BRAF* utilisé en cancérologie sur ce modèle.

Ainsi, il existe 2 grands modèles d'anomalie génétique à l'origine des malformations vasculaires :

- des mutations germinales peu pathogènes qui nécessitent la survenue d'une seconde mutation somatique (*second hit*) à l'origine de la malformation : *TEK* ou glomuline pour les MV ; *RASA1*, *EPHB4*, *PTEN*, *CCVR1*, *ENG* pour les MAV ;
- des mutations plus sévères somatiques conduisant à l'apparition de la malformation directement : *TEK*, *AKT1*, *PIK3CA*, *GNAQ*, *GNA11*, *MAP3K3* pour les MV ; *MAP2K1* et les mutations *KRAS* et *BRAF* décrites dans cet article.

Ainsi, grâce à l'évolution des connaissances, le génotypage des anomalies vasculaires permet d'adapter et de cibler la prise en charge thérapeutique.

Cette étude, publiée par une équipe française dans *Nature* en 2018, est la démonstration de cette évolution [12]. Les auteurs rapportent 19 cas de patients atteints de PROS (*PIK3CA related overgrowth syndrome*) traités par BYL719 qui est un inhibiteur de *PIK3CA* développé en oncologie. Alors que le sirolimus était moyennement efficace dans cette indication, le BYL719 a été à l'origine d'une amélioration de la symptomatologie chez tous les patients avec une diminution des malformations vasculaires, une réduction de l'hémihypertrophie et une amélioration de la fonction cardiaque, avec un bon profil de tolérance. Ces données sont à confirmer sur une étude de plus grande envergure.

Le sirolimus a été de plus en plus utilisé ces dernières années pour la prise en charge des malformations vasculaires de bas débit. Un PHRC (PERFORMUS) a été mené en France par le professeur Maruani dont les résultats sont en attente. La forme topique du sirolimus est de plus en plus utilisée et son efficacité a été rapportée sur quelques cas, notamment à propos de lymphangiectasies. Cette étude [13] rapporte l'utilisation de sirolimus topique 0,1 % chez 6 enfants âgés

I L'Année thérapeutique

de 6 à 17 ans atteints de malformations lymphatiques macro- ou microkystiques ($n = 3$), d'une malformation veineuse, d'un angiokératome et d'un hémangiome infantile. Le taux plasmatique de sirolimus était mesuré à S1, M1 et M3. Une réponse n'a été mise en évidence que dans les cas de malformations lymphatiques. Le dosage de sirolimus plasmatique était indétectable chez tous les enfants. Il n'y a pas eu d'effet indésirable en dehors de quelques cas d'irritation.

Les résultats de l'étude CONAPE ont été publiés en 2018. Cette étude avait pour objectif d'analyser les caractéristiques cliniques ou hémodynamiques associées à une anomalie de longueur des membres inférieurs chez les enfants atteints de malformations capillaires des membres inférieurs [14]. 96 enfants âgés en moyenne de 5,6 ans étaient inclus. 32 avaient une anomalie veineuse associée, 13 une anomalie lymphatique, 1 un Parkes-Weber. Une différence de longueur des membres inférieurs (DLMI) était jugée significative quand elle était $\geq 2\%$. Une augmentation du diamètre au-dessus du genou était associée à une DLMI. Enfin, une différence de débit artériel $\geq 50\%$ était plus souvent retrouvée chez les enfants avec une DLMI : 33 % (4/12) versus 9 % (6/67) ($p = 0,04$).

■ Hémangiomes infantiles

L'efficacité du propranolol dans la prise en charge des hémangiomes infantiles (HI) est maintenant bien établie. L'AMM pour l'introduction du traitement est de 5 semaines à 5 mois pour une durée de 6 mois. Cette étude rapporte l'intérêt du traitement prolongé après l'âge de 6 mois jusqu'à l'âge de 12 mois chez les enfants avec des HI à risque ($n = 45$) (de taille importante ou avec un risque fonctionnel), avec un profil de tolérance identique. Cette attitude est déjà bien souvent réalisée en pratique, mais il est plus confortable de pouvoir la justifier par des études publiées [15].

Concernant la sécurité d'utilisation du propranolol, de nouvelles études ont été publiées en 2018. Tout d'abord une étude française de pharmacovigilance réalisée à partir de la base de données de l'Assurance Maladie : 1 753 enfants de moins de 3 ans traités par au moins 2 prises d'Hémangirol. Chez les enfants sans antécédents particuliers ($n = 1 484$), 2 événements cardiovasculaires étaient rapportés, 51 événements respiratoires (avec plus de bronchiolites hospitalisées par rapport à la population générale) et 3 événements métaboliques. Chez les enfants porteurs de comorbidités étaient identifiés 11 événements cardiovasculaires (essentiellement chez des enfants avec des malformations cardiaques congénitales). Cette étude confirme le bon profil de tolérance du traitement [16], avec des effets secondaires connus, notamment respiratoires.

Par ailleurs, le propranolol traversant la barrière hémato-encéphalique, des interrogations sur le retentissement neurologique de ce traitement ont été soulevées. Dans cette étude évaluant le développement de l'enfant au moyen de questionnaires standardisés envoyés aux parents d'enfants traités par propranolol pendant au moins 3 mois durant la première année de vie ($n = 162$), il a été montré que les scores de développement moteur étaient significativement plus bas chez les 10-24 mois ; chez les 9 enfants ayant un retard plus important, 6 avaient un développement normal 3 mois plus tard lors d'une évaluation pédiatrique, 2 avaient un léger retard persistant à 17 et 18 mois, 1 était perdu de vue. Il n'y avait pas de différence pour les enfants plus âgés. Il n'y avait pas non plus de différence pour les scores émotionnels quel que soit l'âge. Ainsi, cette étude suggère que le propranolol peut induire un retard transitoire des acquisitions motrices [17].

Par ailleurs, il n'est pas toujours évident de savoir s'il convient ou non de débiter le traitement par Hémangirol. Un score de sévérité a été publié pour aider le méde-

cin à la prise de décision : l'*Hemangioma Severity Scale* [18]. Dans cette étude, les auteurs ont pour objectif de déterminer des valeurs seuils [19]. Un score HSS < 6 paraît être associé à l'absence de nécessité de débiter un traitement, un score > 11 est associé à la nécessité de débiter un traitement par Hémangirol. Entre ces deux valeurs, il faut prendre en considération l'âge de l'enfant, le type d'HI et la préférence des parents.

Concernant la forme topique (timolol), de nombreuses études ont été publiées, certaines suggérant une efficacité surtout pour les HI peu épais et une bonne tolérance. D'autres études ont suggéré un passage systémique non nul du produit avec un effet du timolol beaucoup plus puissant que le propranolol et donc un risque d'effet secondaire.

Cette étude prospective à propos de 26 enfants a étudié l'efficacité et la tolérance du timolol topique. Pour les lésions de diamètre < 2 cm une goutte de timolol gel 0,5 % était appliquée 2 fois par jour, et 2 gouttes si la lésion avait un diamètre > 2 cm. 40 % des enfants ont eu une réponse significative à 16 semaines. 20 enfants ont eu des dosages plasmatiques, 38 % avaient un taux plasmatique compris entre 0,3 et 1,6 ng/mL. le taux plasmatique n'était pas corrélé avec la réponse clinique au traitement, il n'y avait pas d'effet secondaire rapporté et le taux plasmatique était significativement plus important quand l'HI était situé sur le scalp, suggérant une absorption transcutanée plus importante sur cette localisation [20].

■ Génomatoses

Les descriptions des caractéristiques génétiques des syndromes cardio-facio-cutanés sont hétérogènes dans la littérature. Dans cette étude française à propos de 45 patients atteints de syndromes cardio-facio-cutanés, syndromes de Noonan et Costello, l'équipe de Bessis *et al.* rapporte les caractéristiques der-

matologiques de ces différents syndromes [21]. Les anomalies des cheveux étaient systématiques ; une rareté ou une absence de cheveux, des cheveux ondulés ou bouclés étaient retrouvés chez 73 et 69 % des patients respectivement. Une kératose pilaire, un ulérythème ophryogène, une kératodermie palmoplantaire et des nævus mélanocytaires multiples étaient retrouvés chez 82 %, 44 %, 27 % et 29 % respectivement.

Une rareté ou une absence de sourcils, l'association d'une kératodermie palmoplantaire et d'un ulérythème ophryogène, une kératose pilaire diffuse et des nævus mélanocytaires multiples semblent être des signes cliniques pertinents retrouvés plus souvent dans le syndrome cardio-facio-cutané. Sur le plan thérapeutique, l'acitrétine était efficace pour le traitement de la kératodermie palmoplantaire, le sirolimus topique ne semblait pas efficace pour le traitement de l'ulérythème ophryogène.

La progéria de Hutchinson-Girford est un syndrome de vieillissement précoce pour lequel il n'y a pas de traitement à ce jour. La mortalité est liée le plus souvent à une insuffisance cardiaque. Cette étude rapporte les cas de 258 patients atteints de cette maladie et compare le pronostic des patients traités *versus* ceux non traités parmi la cohorte de patients (données rétrospectives). Le traitement utilisé est le lonafarnib qui est un inhibiteur de la protéine farnésyltransférase. Il y avait une diminution significative de la mortalité observée chez les patients traités après une durée moyenne de traitement de 2,2 ans [22].

La dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à l'X est associée à un déficit en ectodysplasine A, à l'origine d'une absence de développement des glandes sudorales et leur altération définitive avec un risque important d'hyperthermie. Dans cette étude, les auteurs rapportent le traitement lors de la vie fœtale de 3 enfants par injection dans le liquide amniotique d'une pro-

téine comprenant le site de liaison au récepteur de cette protéine [23]. Ce traitement permet un développement normal des glandes sudorales. Les enfants traités avaient à la naissance une sudation normale et n'ont pas développé la pathologie à 14 et 22 mois. Un effet positif était également retrouvé sur la dentition, les glandes de Meibomius et la densité des cheveux.

Sclérodémie cutanée de l'enfant

La sclérodémie cutanée de l'enfant est une dermatose parfois sévère avec un risque de séquelles esthétiques et fonctionnelles. Dans cette étude rétrospective avec revue de la littérature, les auteurs analysent 133 cas de sclérodémie cutanée de l'enfant. La sévérité de la pathologie était évaluée par l'échelle LoSCAT (*Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool*) et la thermographie.

Dans cette étude, 12,5 % des patients avaient une maladie toujours active à 10 ans : il s'agissait d'une sclérodémie linéaire dans tous les cas. 22,2 % des patients avaient rechuté, en moyenne 20 mois après l'arrêt du traitement, 19,8 % gardaient des séquelles fonctionnelles, 27,8 % des patients avaient une forme avec atteinte sévère d'emblée sur une courte période. Surtout, les auteurs rapportent que le délai à l'initiation du traitement est corrélé à une évolution plus longue et à un taux de rechute plus important [24]. Le traitement de référence était le méthotrexate associé le plus souvent à une corticothérapie orale les 3 premiers mois.

Pelade

Il s'agit d'une série de patients traités par tofacitinib topique 2 % montrant une amélioration dans 8 cas et une rechute dans 2 cas pendant le traitement. Il n'y avait pas d'effet indésirable [25].

Déficit immunitaire primitif et granulome

Une étude multicentrique apporte de nouvelles données sur l'hypothèse du rôle pathogène du virus atténué de la rubéole présent dans les vaccins dans la formation des granulomes chez les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) [26]. Des études antérieures avaient montré la présence du virus dans les granulomes des enfants atteints de DIP lié à une anomalie de réparation de l'ADN. De nouveaux patients ont été inclus avec des DIP différents, parfois moins sévères et diagnostiqués plus tardivement après la vaccination. Dans les cas des enfants ayant été traités par greffe de moelle osseuse, les granulomes régressaient.

BIBLIOGRAPHIE

1. HORIMUKAI K, MORITA K, NARITA M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.e6.
2. SIMPSON EL, CHALMERS JR, HANIFIN JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
3. LOWE AJ, SU JC, ALLEN KJ *et al.* A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol*, 2018;178:e19-21.
4. CHALMERS JR, HAINES RH, MITCHELL EJ *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2017;18:343.
5. 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 Winch Engl*, 2018;22:1-116.
6. SIMPSON EL, BRUIN-WELLER M, FLOHR C *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel

L'Année thérapeutique

- of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:623-633.
7. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*, 2018;32:850-878.
 8. MAHÉ E, BURSZEJN AC, PHAN A *et al.* Management of childhood psoriasis in France. A national survey among general practitioners, pediatricians, and dermatologists. *Dermatol Ther*, 2018;31.
 9. BADAOUI A, TOUNIAN P, MAHÉ E. Psoriasis and metabolic and cardiovascular comorbidities in children: A systematic review. *Arch Pediatr*, 2019;26:86-94.
 10. CASTEL P, BAGUÉ S, GRANELL E *et al.* A novel vascular tumour characterized by coexisting HRAS and GNAQ activating mutations. *Br J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/bjd.17393. [Epub ahead of print]
 11. AL-OLABI L, POLUBOTHU S, DOWSETT K *et al.* Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest*, 2018;128:5185.
 12. VENOT Q, BLANC T, RABIA SH *et al.* Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*, 2018;558:540-546.
 13. LE SAGE S, DAVID M, DUBOIS J *et al.* Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: A case series. *Pediatr Dermatol*, 2018;35:472-477.
 14. SAMIMI M, DURIEUX-VERDE M, CAILLE A *et al.* Clinical and haemodynamic risk factors associated with discrepancies in lower limb length with capillary malformations: data from the national paediatric French cohort CONAPE. *Br J Dermatol*, 2018;178:520-526.
 15. BASELGA E, DEMBOWSKA-BAGINSKA B, PRZEWRAŁ P *et al.* Efficacy of Propranolol Between 6 and 12 Months of Age in High-Risk Infantile Hemangioma. *Pediatrics*, 2018;142.
 16. DROITCOURT C, KERBRAT S, RAULT C *et al.* Safety of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. *Pediatrics*, 2018;141.
 17. MAHON C, HERON G, PERKINS D *et al.* Oral propranolol for infantile haemangioma may be associated with transient gross motor delay. *Br J Dermatol*, 2018;178:1443-1444.
 18. HAGGSTROM AN, BEAUMONT JL, LAI JS *et al.* Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Arch Dermatol*, 2012;148:197-202.
 19. MOYAKINE AV, HERWEGEN B, VAN DER VLEUTEN CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:868-873.
 20. BOROK J, GANGAR P, ADMANI S *et al.* Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: a prospective trial. *Br J Dermatol*, 2018; 178:e51-52.
 21. BESSIS D, MORICE-PICARD F, BOURRAT E *et al.* Dermatological manifestations in cardiofaciocutaneous syndrome: a prospective multicentric study of 45 mutation-positive patients. *Br J Dermatol*, 2019;180:172-180.
 22. GORDON LB, SHAPPELL H, MASSARO J *et al.* Association of Lofarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA*, 2018; 319: 1687-1695.
 23. SCHNEIDER H, FASCHINGBAUER F, SCHUEPBACH-MALLEPEL S *et al.* Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *N Engl J Med*, 2018;378:1604-1610.
 24. MARTINI G, FADANELLI G, AGAZZI A *et al.* Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review. *Autoimmun Rev*, 2018;17:727-734.
 25. PUTTERMAN E, CASTELO-SOCCIO L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:1207-1209.e1.
 26. BUCHBINDER D, HAUCK F, ALBERT MH *et al.* Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol*, 2019;39:81-89.

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

18^e Journée de Sabouraud

Samedi 22 juin 2019 de 8 h 30 à 18 h

Journée d'actualité et d'enseignement consacrée à la pathologie du cuir chevelu

La 18^e Journée de Sabouraud réunit tous les dermatologues francophones intéressés par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu.

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

Hôtel Crowne Plaza
Place de la République – 75011 Paris

Pour tout renseignement, veuillez contacter Mme Faroudja Boutiche Chebrek
Tél.: 01 42 49 39 37 – Fax : 01 42 06 94 95
f.chebrek@centresabouraud.fr ou www.centresabouraud.fr

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



C. BEYLOT

Professeur émérite de Dermatologie de l'Université de BORDEAUX.

Cette année encore, l'actualité est dominée par les fillers et leur technique d'utilisation. La myomodulation par les fillers est une approche innovante proposée et théorisée par De Maio qui souligne à quel point il est important, dans la correction du vieillissement facial, de rétablir les volumes pour avoir une action douce et bénéfique sur les muscles peauciers. Les publications de Braz, de Belhaouari et de Carruthers insistent sur la nécessité de disposer de bonnes connaissances anatomiques pour l'utilisation efficace et sans risque des fillers au niveau des poches malaïres, du contour du visage et du remodelage du front.

Les accidents thérapeutiques et la façon de les éviter figurent toujours en bonne place dans les publications récentes. Beleznay actualise en 2019 sa grande revue de 2015 sur le risque de cécité compliquant les injections de fillers dont elle relève 48 nouveaux cas, surtout en Asie.

Avec la hyaluronidase, le protocole de prévention des nécroses cutanées liées aux fillers s'est simplifié puisque, selon DeLorenzi, sa grande efficacité lui permet d'agir seule. La hyaluronidase est indiquée également dans les accidents oculaires, mais il faut agir dans les 30 minutes pour espérer éviter la cécité, ce qui est très rarement réalisé.

Des accidents il y en a d'autres, avec l'acide déoxycholique s'il y a embolisation vasculaire, avec la toxine botulique en utilisation cosmétique, surtout si les doses sont excessives (pas moins de 86 cas de botulisme ont été signalés en Chine). Un cas de perte de la vision lentement réversible a aussi été décrit après une injection de toxine botulique dans les masséters.

Et puis, sur le plan thérapeutique, il existe quelques pistes intéressantes – à confirmer cependant – telles que la correction d'une hypovitaminose D (fréquente chez les patients ayant des cicatrices hypertrophiques) qui pourrait prévenir la récédive si l'on en fait l'excision chirurgicale.

Enfin, la prise orale d'acide hyaluronique (AH), qui semble avoir un effet bénéfique modeste mais indéniable sur l'effacement des rides, ne remplacera pas les injections mais pourrait être un traitement complémentaire ou de relais.

Myomodulation par les fillers : une approche innovante [1]

Traditionnellement, dans le dogme et la pratique, les rôles sont bien répartis entre les fillers (destinés au comblement

des rides statiques et à la correction volumétrique) et la toxine botulique (pour la réduction de l'hypertonie musculaire : rides dynamiques, asymétries). Pourtant, l'observation de patients traités exclusivement par les fillers montre qu'ils sont capables à eux seuls d'agir sur l'activité musculaire en la modulant et en l'équilibrant de façon esthétique, car la balance des muscles élévateurs/abaisseurs est conditionnée par la qualité de leur support osseux, adipeux et cutané, lequel s'altère avec le vieillissement.

Dans son article, De Maio formalise ce concept dans ce schéma très expressif (**fig. 1**). Chez le sujet jeune, les muscles élévateurs (E) du visage, plus actifs que les muscles déprimeurs (D), ont une forme convexe et un point d'ancrage en situation normale. Chez le sujet âgé, il y a une ptôse cutanéograsseuse avec une diminution du support adipeux, le point d'ancrage se déplace et s'abaisse, les muscles élévateurs s'aplatissent et deviennent moins efficaces et actifs que les muscles déprimeurs. Mais la balance élévateurs/abaisseurs peut être corrigée par une injection de filler placée sous le muscle élévateur qui retrouve sa convexité, son support d'ancrage et son activité. Et inversement, on peut affaiblir un muscle déprimeur trop actif par un bolus superficiel placé au-dessus du muscle ou dans le muscle.

De Maio donne l'exemple de plusieurs patients. J'en ai choisi deux qui auraient pu relever de la toxine botulique mais qui n'ont reçu que des fillers : la correction d'un sourire asymétrique (**fig. 2**) et la correction d'un sourire gingival (**fig. 3**). L'auteur pense qu'il est pos-

L'Année thérapeutique

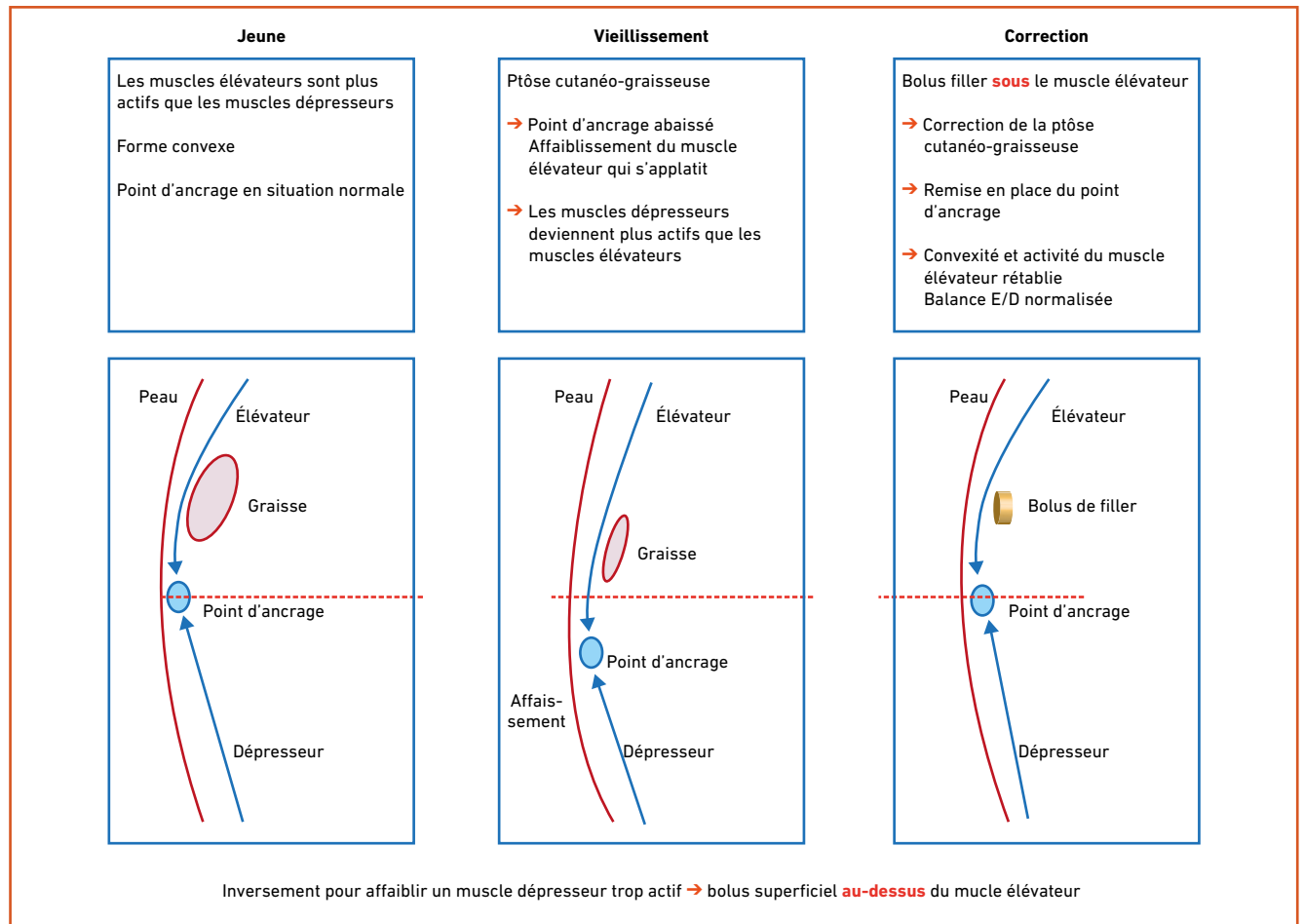


Fig. 1 : Schéma de De Maio montrant l'influence du point d'ancrage sur l'activité des muscles élévateurs et déprimeurs, chez le sujet jeune, avec le vieillissement et la correction de la balance élévateurs/déprimeurs par les fillers.

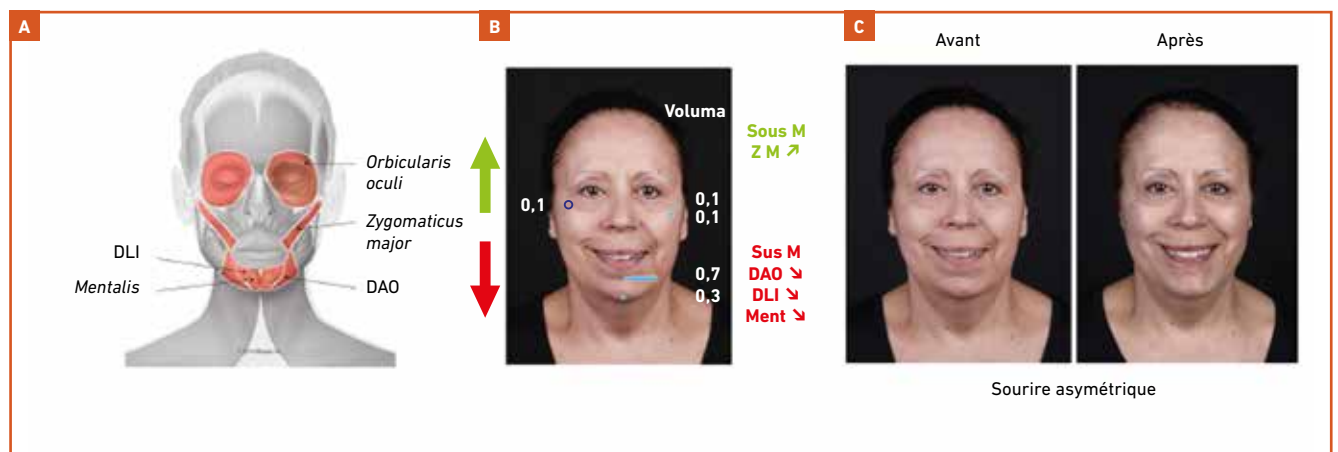


Fig. 2 : Photos de De Maio [1]. Amélioration d'un sourire asymétrique lié à la myomodulation par les fillers. **A :** les muscles en cause ; **B :** l'action élévatrice du *Zygomaticus major* (ZM) est augmentée (à gauche plus qu'à droite) par une injection de Voluma sous le muscle. L'activité des muscles déprimeurs (*Depressor anguli oris* [DAO], du *Depressor labii inferioris* [DLI], du *Mentalis* est diminuée par des injections sur le muscle (DAO, DLI) et dans le muscle (*Mentalis*) ; **C et D :** résultat : la correction est incomplète, mais le sourire est moins asymétrique et la balance E/D mieux équilibrée.

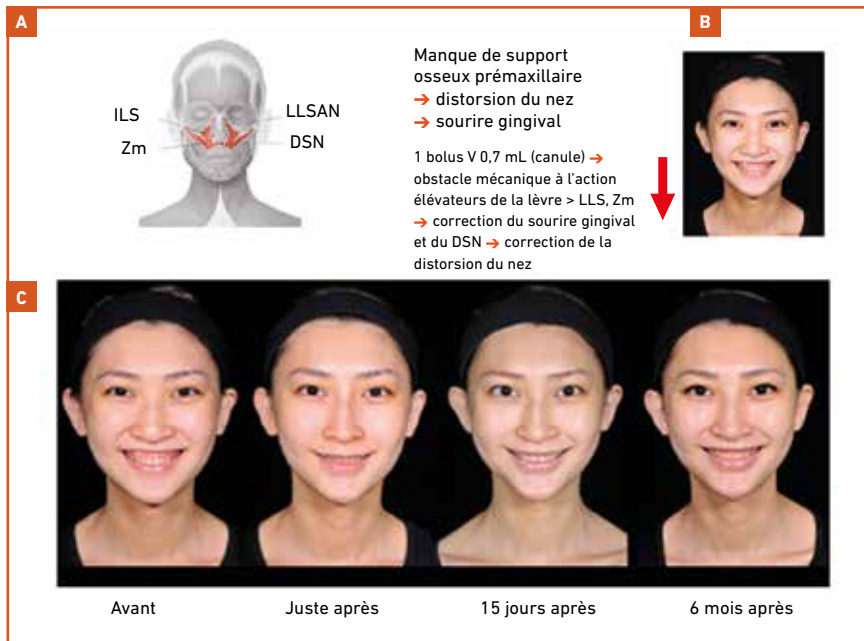


Fig. 3 : Photos de De Maio [1]. Myomodulation par filler. Correction d'un sourire gingival par manque de support osseux prémaxillaire (entraînant aussi une distorsion du nez visible sur le profil.). **A :** les muscles éleveurs en cause: *Levator labii superioris* et *alaque nasi* (LLSAN superficiel), *Levator labii superioris* (LLS profond), *Zygomaticus minor* (Zm), *Depressor septum nasi* (DSN); **B :** 1 bolus, unique, profond, au contact de l'os, à la canule, de 0,7 mL a créé un obstacle mécanique s'opposant à l'action des muscles éleveurs de la lèvre supérieure; **C :** très bon résultat persistant encore 6 mois après.

sible aussi pour un opérateur chevronné d'utiliser la myomodulation par fillers dans des cas plus complexes de paralysie faciale.

Alors, les fillers pourraient-ils remplacer la toxine botulique? Non, mais la myomodulation par filler est un outil supplémentaire, parfois plus adapté que la toxine botulique. La toxine botulique corrige la balance E/D en diminuant l'activité des muscles dépresseurs. Elle peut réduire l'activité d'un muscle mais pas l'augmenter. Son action est puissante, d'une durée de 4 à 6 mois. Elle agit peu sur la ptôse cutanée et grasseuse. Sa technique est bien codifiée.

Les fillers, quant à eux, améliorent la ptôse cutanée et grasseuse. Ils peuvent diminuer ou augmenter l'activité des muscles. Leur action, corrigeant le point d'ancrage des muscles et rééquilibrant par myomodulation la balance E/D, est douce mais plus durable (6 à 12 mois).

C'est une approche novatrice qui nécessite une bonne analyse de la dynamique faciale. Il ne faut donc pas opposer toxine et fillers, mais utiliser leur complémentarité et souvent les associer.

Ce très intéressant article de De Maio a encore besoin d'être confirmé par d'autres auteurs. C'est une opinion d'expert que l'auteur lui-même classe en niveau de preuve V. À noter qu'il est sévèrement critiqué par Kane [2], chirurgien plasticien commentateur invité de la revue *Aesthetic Plastic Surgery*. Si celui-ci est d'accord sur le fait que les fillers bien placés pourraient, en restaurant les structures, améliorer le jeu musculaire, il juge que la théorie de l'élongation musculaire liée au vieillissement n'est pas prouvée et qu'il n'est pas certain qu'un filler placé sous le muscle puisse le renforcer et que, placé sur le muscle, il puisse l'affaiblir. Il conteste même les cas cliniques qui paraissent pourtant assez convaincants.

Données anatomiques et utilisation des fillers

1. Poches malaies : une solution efficace et moins invasive que la chirurgie [3]

Les poches malaies, relief mollasse et disgracieux en regard de la zone zygomatique, siègent dans le triangle limité au-dessus par la partie externe du cerne et au-dessous par la partie inférieure de la vallée des larmes (sillon médio-jugal).

Leur cause, discutée, est multifactorielle : perte du support structural par vieillissement de la zone prézygomatique, atrophie de la graisse périorbitaire, résorption osseuse malaie, glissement vers le bas des tissus relâchés car le muscle orbiculaire est affaibli et fenêtré, et les *retaining ligaments* (*orbicularis* et *zygomatico cutaneous*) distendus.

Traiter les poches malaies est difficile ! La chirurgie est considérée comme le traitement le plus fiable, mais Braz rapporte une technique efficace, bien plus simple et moins invasive, par injection d'acide hyaluronique à condition de bien placer les bolus.

Le repérage de la zone à injecter est important mais toujours un peu compliqué dans les publications de Braz. Il faut d'abord définir (**fig 4A et B**) un point AB qui se trouve à l'intersection des 2 lignes blanches dont l'une va du canthus externe à la commissure labiale et l'autre du milieu du tragus jusqu'à la partie supérieure de l'aile du nez. Depuis AB, on trace une ligne concave juste au-dessous de la partie interne du cerne (ligne marron supérieure). Toujours depuis AB, on définit un point C en traçant vers le bas et oblique en arrière une ligne verte assez courte qui va jusqu'au bord inférieur de l'os malaie. Une ligne convexe marron unissant les lignes verte et marron supérieures marque la limite inféro-antérieure de la perte de volume. La surface comprise entre les

I L'Année thérapeutique



Fig. 4 : Photos de Braz [3]. Correction des poches malaires par injection de filler; **A :** repérage de la zone à traiter. Injections profondes; **B :** injections superficielles; **C :** dissection sur cadavre montrant le filler coloré en bleu-vert en profondeur dans le SOOF (*Sub orbicularis oculi fat*) et coloré en jaune-vert dans le coussinet graisseux superficiel.

2 lignes marron et la ligne verte correspondent au coussinet adipeux superficiel et plus profondément au SOOF (*Suborbicularis oculi fat*). On prolonge enfin par 2 lignes rouges l'arche zygomatique jusqu'à la ligne jaune virtuelle partant de la queue du sourcil et suivant la direction de la partie externe du rebord orbitaire. La surface ainsi délimitée correspond en profondeur à la limite externe du SOOF.

L'injection est réalisée à la canule de 25 G en entrant par le point C. On commence par le plan profond, le SOOF, avec 2 bolus dans la partie médiane (cercles

bleus), puis 2 bolus dans la partie externe (cercles mauves). Il peut rester un sillon visible et il est utile de compléter par des injections dans le coussinet graisseux superficiel (4 plus petits bolus [en vert et jaune]). On injecte aussi en éventail dans la zone rouge sous-jacente correspondant au ZCL (*Zygomaticocutaneous ligament*).

La dissection sur un cadavre ainsi injecté (**fig. 4C**) montre que les dépôts d'AH injectés sont bien en place aux niveaux souhaités, profonds colorés en bleu dans le SOOF et superficiels (en vert-jaune) dans le coussinet graisseux de surface.

Le résultat clinique sur le cas donné en exemple est très satisfaisant (**fig. 5**).

En apportant du volume profond et superficiel à cette zone prézygomatique médiane et externe, son aspect distendu disparaît; elle retrouve son tonus et sa convexité. Dans leur article cependant, les auteurs n'indiquent pas l'acide hyaluronique choisi, les doses injectées, la durabilité du résultat ni le nombre de cas ainsi traités.

2. Horizontal ou vertical ? [4]

Il est classique, pour analyser le vieillissement du visage, de le diviser horizontalement en 3 étages, car les altérations et les traitements à proposer ne sont pas les mêmes à ces différents niveaux.

>>> Le tiers inférieur est surtout marqué par la ptôse du tissu adipeux superficiel, mobile, venant du tiers moyen (**fig. 6A**). Pour mieux l'analyser et savoir comment la corriger, L. Belhaouari propose de diviser ce tiers inférieur verticalement en 3 parties, entre lesquelles existe un différentiel de ptôse (**fig. 6B**). En effet, la proface (en avant) et la métaface (en arrière) ne se ptôsent pratiquement pas car la peau et le tissu sous-cutané sont adhérents au plan profond, alors qu'au niveau de la mésiface (zone intermédiaire), où il n'y a pas cette adhérence, la graisse se ptôse nettement, altérant l'ovale et dessinant les bajoues (**fig. 6A**). Cette segmentation verticale permet de mieux comprendre le visage, avec ses plans de glissement, sa dynamique d'expression et son évolution dans le temps.

>>> Le relief des bajoues est souligné par deux encoches qui s'expliquent par le différentiel de ptôse : en arrière, à la limite métaface et mésiface et, en avant, à la limite mésiface et proface où l'encoche est ancrée par le *retaining ligament* mandibulaire. Pour retrouver l'harmonie de l'ovale, l'injection profonde de fillers doit se limiter aux encoches et respecter la bajoue de façon à ne pas alourdir davantage la ligne mandibulaire.



Fig. 5 : Photos de Braz [3]. Très bon résultat avec disparition du relief inesthétique des poches malaires.

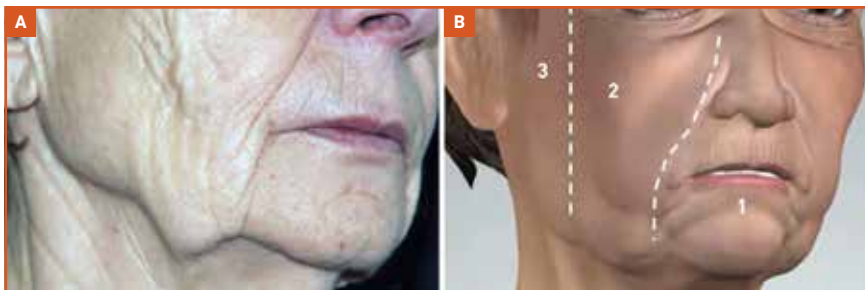


Fig. 6 : Photos de Belhaouari [4]. Vieillesse du tiers inférieur du visage. **A** : il est caractérisé par un différentiel de ptôse important entre la zone intermédiaire où la graisse, venue du tiers moyen, se ptôse beaucoup, entraînant la peau et formant des bajoues, et les parties antérieures et postérieures qui se ptôsent peu ; **B** : pour mieux en tenir compte dans la correction esthétique de cette région et du contour de l'ovale, Belhaouari propose, au lieu de la division horizontale classique, une division verticale avec, en 1, la proface et, en 3, la métaface qui ne se ptôsent pas ou très peu et, en 2, la mésiface, zone intermédiaire qui se ptôse beaucoup.

>>> Pour ce qui est de l'encoche postérieure, L. Belhaouari propose d'injecter de l'acide hyaluronique (0,6 mL par côté) en 2 ou 3 bolus profonds à la partie postérieure de la branche horizontale de la mandibule, juste au-dessus de son rebord inférieur, dans l'insertion osseuse du masséter dont on repère bien le bord antérieur en faisant serrer les mâchoires. À ce niveau, l'injection est sans risque car elle est postérieure à la veine faciale, profonde par rapport à la parotide à l'angle de la mâchoire et au-dessus du nerf mentonnier (fig. 7). Cette injection profonde donne un support stable, non susceptible de se ptôser. L'injection dans le masséter ne perturbe pas sa fonction et pourrait même, en cas de bruxisme, l'améliorer par myomodulation.

Belhaouari propose de compléter par une injection en nappage superficiel qui peut se limiter au différentiel méta/mésiface, mais que l'on peut élargir si l'on veut redessiner l'ovale avec un produit moyennement volumateur qui aura aussi un effet *skin booster*. Ces 2 injections permettent d'avoir un effet lifting avec des résultats très convaincants dans l'expérience de l'auteur, même dans des cas où un lifting chirurgical aurait pu être indiqué (fig. 8).

>>> Pour l'encoche antérieure (*prejowl*), c'est le même protocole avec une injection profonde complétée éventuellement d'une injection superficielle. Au-dessus, il faut combler le sillon nasogénien, nasolabial et le pli d'amertume qui soulignent la démarcation entre la graisse ptôlée de la mésiface et la fixité de celle de la proface.

>>> On peut aussi améliorer la projection du menton en cas de rétrusion par 2 ou 3 bolus d'AH au niveau du pogonion si l'on veut un effet d'allongement. Outre le remodelage du menton et son influence sur la pente du cou, l'injection dans le *mentalis* a un effet myomodulateur sur sa dynamique en cas d'hypertonie de repos avec aspect de peau d'orange.

L'Année thérapeutique

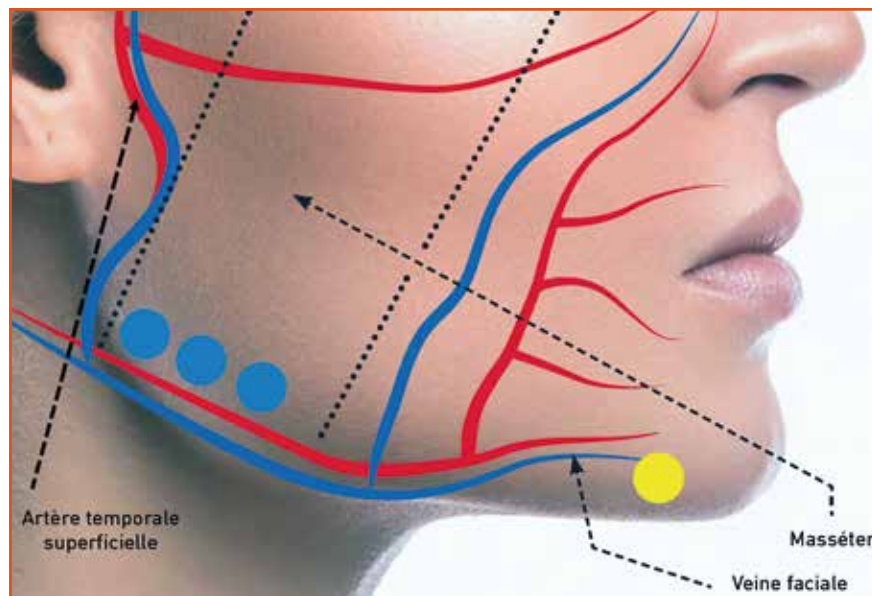


Fig. 7 : Photos de Belhaouari [4]. Correction de l'ovale en injectant un filler seulement dans les 2 encoches séparant en arrière métasface et mésoface (en bleu) et en avant le prejowl qui sépare mésoface et profasce (en jaune). La bajoue elle-même ne doit pas être injectée. Ces points profonds sont situés dans le masséter juste au-dessus de son insertion mandibulaire pour l'encoche postérieure. Les points d'injection sont assez éloignés des structures vasculaires et du nerf moteur mandibulaire.



Fig. 8 : Photos de Belhaouari [4]. Très bon résultat avec cette technique non invasive, même chez cette patiente pour laquelle un lifting chirurgical aurait pu être envisagé.

3. Bien connaître l'anatomie vasculaire et privilégier l'injection sous-galéale d'AH dilué pour le remodelage sans risque de la région frontale [5]

Avec le vieillissement apparaît souvent une dépression frontale transversale inesthétique liée à la perte osseuse et à celle du tissu adipeux. Il est donc souhaitable de rétablir les volumes par injection de filler. On sait toutefois que le front est une région à risque pour l'injection intra-artérielle accidentelle de filler avec embolisation, diffusant peu dans le sens du flux artériel avec possibilité de nécrose cutanée en aval ou, beaucoup

plus grave, embolisation rétrograde à distance, vers l'artère ophtalmique et les artères rétinienne, et cécité.

Pour éviter de tels accidents, il faut connaître parfaitement le trajet des artères supra-trochléaires (ST) et supra-orbitaires (SO) (fig. 9A). Ce sont des artères paires, branches de l'artère ophtalmique, qui émergent en avant puis passent au-dessus du rebord orbitaire pour monter vers le front, la ST, plus interne au-dessous de la tête du sourcil, et la SO, plus externe au-dessous de la partie médiane du sourcil. Au rebord orbi-

taire, ces artères sont profondes, pré-périostées tandis qu'au front, elles le restent à la partie inférieure de leur trajet, mais elles deviennent progressivement superficielles et même sous-cutanées dans la moitié supérieure du front (fig. 9B), puis s'épanouissent en un bouquet d'artérioles collatérales.

Il est donc logique d'injecter en profondeur, sous la galéa, dans la partie supérieure du front, ce qui évite de blesser les artères qui sont superficielles à cet endroit (fig. 9B).

On injecte en 3 à 5 points, répartis assez haut entre les arborescences artériolaires (fig. 9A). Pour les 3 premiers points, le point médian se situe entre les arborescences artérielles des 2 AST, les 2 autres points, entre les arborescences de la ST et de la SO, à gauche et à droite. On ajoute souvent 2 autres points, à gauche et à droite entre les arborescences de la SO et les branches superficielles de l'artère temporale.

L'AH injecté est du Juvéderm Voluma 1 mL réparti en 2 seringues verrouillées avec connecteur, et dilué à 50 % avec du sérum physiologique (0,45 mL) et 0,05 mL de lidocaïne à 2 % et 1/200 000 d'adrénaline. Après une 2^e adjonction de sérum physiologique, l'AH à injecter est dilué à 40 %, ce qui permet un meilleur étalement.

L'AH ainsi dilué est injecté avec une aiguille ou une canule de 27/28 G dont le calibre facilite le dépôt du bolus. Pour entrer la canule dans le plan sous-galéal, il faut élever la peau avec la main non dominante (fig. 10A). On aspire avant d'injecter. La surélévation du bolus est visible sous la peau (fig. 10B). On fait ensuite un massage doux pour le répartir (fig. 10C). Ils s'aplatissent en quelques minutes (fig. 10D).

Le comblement volumétrique ainsi réalisé persistera pendant 6 à 9 mois, parfois davantage. La dépression frontale transversale disparaît et les rides s'atténuent.

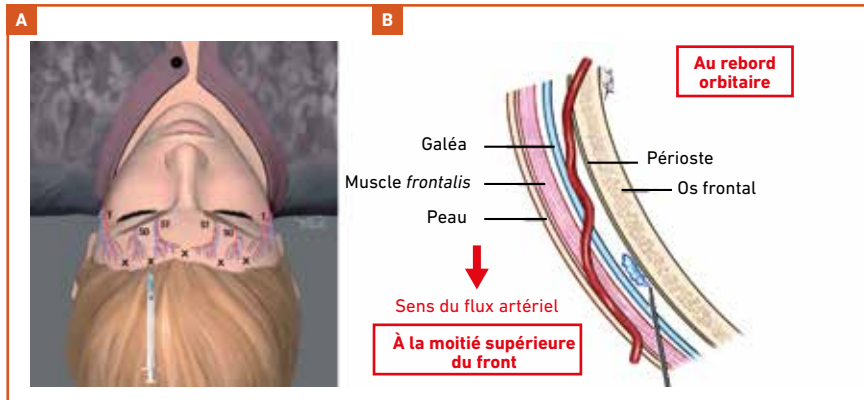


Fig. 9 : Schémas de J. Carruthers [5]. Comblement de la dépression transversale frontale. **A :** il faut éviter les artères supra-trochléaires (ST) et supra-orbitaires (SO) ainsi que la temporale superficielle (T). On injecte entre l'arborescence des artérioles en 5 points marqués par X, l'aiguille ou la canule presque horizontales pour aller sous la galéa ; **B :** la coupe sagittale montre que les artères ST et SO sont profondes quand elles passent au-dessus du rebord orbitaire et qu'elles deviennent de plus en plus superficielles à la moitié supérieure du front, où l'aiguille (ou la canule) doit être introduite pour aller sous la galéa.



Fig. 10 : J. Carruthers [5]. Technique d'injection pour le comblement de la dépression frontale. **A :** position de l'aiguille (ou de la canule) presque horizontale, la peau étant attirée vers le haut par la main non dominante, elle s'incline un peu vers le plan profond pour aller sous la galéa ; **B :** on voit le relief du bolus d'AH ; **C :** massage doux ; **D :** disparition du relief du bolus en quelques minutes.

Dans leur expérience, les auteurs n'ont jamais constaté d'accidents vasculaires avec cette technique.

Par ailleurs, un comblement temporal est effectué préalablement chez ces patients avec de l'AH dilué à 30 %. Un traitement par toxine botulique peut être associé au niveau glabellaire pour améliorer la position des sourcils et le résultat final.

Les auteurs, comme beaucoup de médecins et de chirurgiens plasticiens, examinent et traitent leurs patients installés en position demi-assise, la tête assez verticalisée. On voit, sur les photos, la position et l'inclinaison de l'aiguille ou de la canule, l'opérateur étant placé derrière le patient (*fig. 10*).

■ Accidents thérapeutiques

1. Actualisation de l'article de Belezny sur cécité et fillers. 48 nouveaux cas dans la littérature de janvier 2015 à septembre 2018 [6]

En 2015, Belezny et l'équipe de Carruthers avaient publié un article de synthèse remarquable sur les atteintes oculaires liées à l'injection de fillers. 98 cas retrouvés dans la littérature mondiale de 1906 à 2015 étaient ainsi analysés. Avec l'augmentation exponentielle des injections de fillers et malgré toutes les précautions conseillées pour éviter ces accidents très graves, leur nombre n'a pas diminué, bien au contraire, puisqu'en 3 ans et 9 mois, Belezny relève 48 nouveaux cas.

Y a-t-il des différences avec les cas publiés précédemment ?

>>> Le point d'injection du filler (*fig. 11A*) se situe le plus fréquemment, non pas à la glabella comme dans la publication précédente, mais dans la région nasale (56,3 % ; n = 27) où la demande des patientes pour européaniser la forme du nez est très fréquente en Asie. Ensuite, c'est la glabella (27,1 % ;

I L'Année thérapeutique

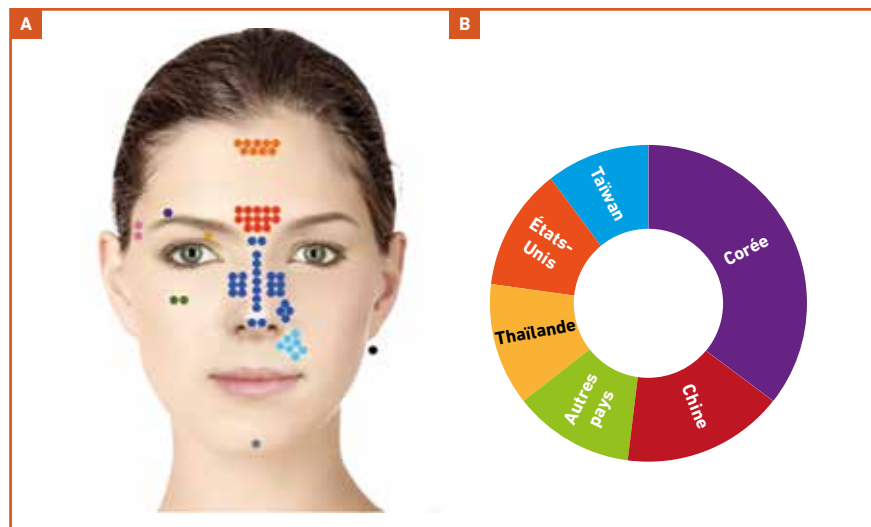


Fig. 11 : Schémas de Belezny [6]. **A :** répartition des points d'injection pour les 48 nouveaux cas de complications oculaires relevés en 3 ans et 9 mois par K. Belezny. La région nasale est devenue plus fréquente que la glabella. Il y a plus de 48 points sur le schéma car plusieurs patients ont été injectés en plusieurs points; **B :** incidence des accidents oculaires selon les pays. Forte prédominance des cas observés en Asie.

n = 13), le front (18,8 % ; n = 9), le pli nasolabial (14,6 % ; n = 7). Les sites d'injection les moins fréquents sont la tempe (n = 2), la joue (n = 2), le menton (n = 1), la paupière supérieure (n = 1). Dans 1 cas, le site n'est pas précisé. On obtient un total supérieur à 48 car, dans plusieurs cas, plusieurs sites d'injection ont été intéressés au cours de la même séance.

>>> L'acide hyaluronique est le filler le plus souvent en cause (81,3 % des cas ; n = 39), alors qu'il ne l'était que dans un peu plus de 20 % des cas dans la publication précédente. Mais le fait que l'AH soit maintenant le plus utilisé des fillers explique cette différence.

>>> La répartition géographique confirme la prédominance écrasante des cas en Asie (**fig. 11B**) : Corée (n = 17), Chine (n = 8), Thaïlande (n = 8), Taïwan (n = 5). Il existe 6 cas aux États-Unis, 1 cas dans chacun des pays suivants : Pologne, Israël, Italie, Australie, Malaisie, Japon. Il y a probablement sous-déclaration en Europe, notamment en France.

>>> Concernant les signes et symptômes, dans 26 cas (54,2 %) on note une perte complète de la vision, alors

qu'elle est partielle dans les autres cas. L'ophtalmoplégie est rapportée dans 26 cas (52,1 %) et un ptosis est retrouvé dans 25 cas (52,1 %), mais cela régresse complètement. Chez 25 patients persiste une perte complète de la vision de l'œil atteint, 10 (20,8 %) récupèrent complètement la vision et 8 (17,7 %) de façon partielle. Dans 5 cas, l'évolution est mal précisée.

Dans 27 cas, la douleur est l'un des signes initiaux (décrite comme périorbitaire, orbitaire, oculaire ou céphalée).

Dans 21 cas (43,8 %), des modifications cutanées sont associées (érythème, aspect violacé réticulé, nécrose).

Dans 9 cas, on retrouve une atteinte du système nerveux central (convulsions, hémiparésie, infarctus cérébral à l'imagerie).

>>> Les traitements ont été très divers et il est difficile d'évaluer leur éventuelle efficacité sur la récupération de la vision : hyaluronidase quand le filler était de l'AH injecté en sous-cutané autour des artères supra-trochléaires et supra-orbitaires (2 cas pour lesquels l'injection

a été faite immédiatement et la vision récupérée), massages oculaires, médications pour abaisser la tension oculaire, corticoïdes IV, thrombolytiques IV). Une injection rétrobulbaire de hyaluronidase a été effectuée dans 3 cas, dont celui de Chestnut [7] où elle a pu être réalisée très rapidement (moins de 20 minutes) et où l'on peut affirmer que la restauration complète de la vision a bien été liée à ce geste. Dans les 2 autres cas, où il y a eu tout de même une récupération partielle de la vision, l'injection a été beaucoup plus tardive.

2. Hyaluronidase à hautes doses pulsées : plus simple et plus efficace pour le traitement d'urgence de l'embolisation artérielle accidentelle d'acide hyaluronique [8]

DeLorenzi a déjà beaucoup apporté sur ce sujet, en démontrant expérimentalement l'absorption de la hyaluronidase à travers la paroi de l'artère, donc la possibilité de faire une injection péri-artérielle plutôt qu'intra-artérielle dans ces accidents d'embolisation par l'AH. Il estime désormais dans ce nouveau protocole que le traitement peut se résumer à la hyaluronidase seule administrée immédiatement, dès l'apparition des premiers signes ischémiques (*vascular compromise*) sans attendre la nécrose, à hautes doses variant de 500 à 1 500 U selon le volume du tissu ischémique, répétées toutes les heures en fonction de l'évolution. Plus l'AH injecté est réticulé, plus les doses sont importantes pour l'hydrolyser. Avec ces hautes doses pulsées de hyaluronidase, il serait inutile d'ajouter un des nombreux traitements proposés (vasodilatateurs, héparine de bas poids moléculaire, dérivés nitrés topiques, oxygène hyperbare...).

La hyaluronidase est donc injectée autour du vaisseau obstrué par l'AH. Elle traverse la paroi et arrive dans la lumière du vaisseau où elle dissout l'AH (**fig. 12 A**).

Ces fortes doses sont nécessaires car l'espace périvasculaire doit être noyé dans la

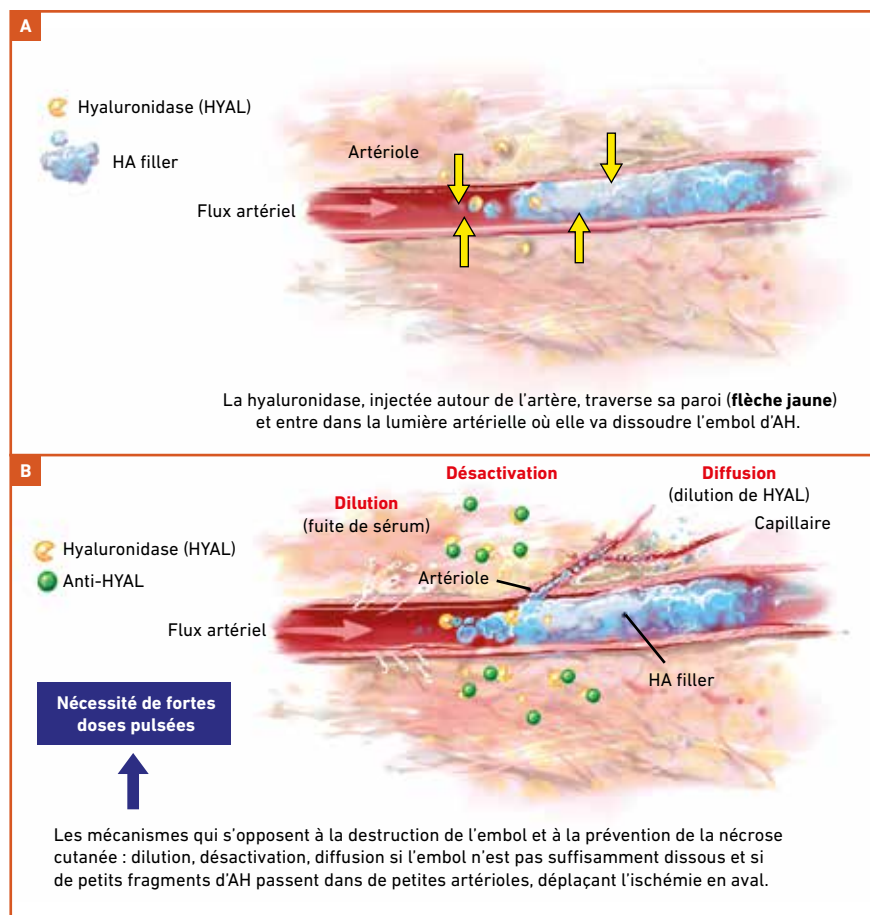


Fig. 12: Schémas d'après DeLorenzi [8]. **A:** mode d'action de la hyaluronidase dans les embolies artérielles de filler. La hyaluronidase est injectée autour du vaisseau et passe à travers sa paroi pour venir dissoudre l'embol d'AH; **B:** pourquoi de fortes doses pulsées de hyaluronidase sont nécessaires (dilution, destruction par anti-hyaluronidases, doses insuffisantes de hyaluronidase pour dissoudre l'embol d'AH).

hyaluronidase pour obtenir la dissolution de l'embol. En cas de doses insuffisantes, l'embol n'est pas dissout en totalité et des petits fragments peuvent s'en détacher, diffuser vers les capillaires d'aval et déplacer la zone d'ischémie (**fig. 12 B**).

Il faut répéter les injections de façon pulsée, toutes les heures, pour maintenir une forte concentration car la hyaluronidase se dilue dans l'espace périvasculaire où elle est désactivée par des systèmes anti-hyaluronidase.

Les résultats obtenus avec ce nouveau protocole sont excellents, avec résolution complète des signes ischémiques. Avec l'avènement de la hyaluronidase

et sa mise à disposition encore récente en France dans cette indication, les traitements traditionnels deviennent obsoletés et pourraient être abandonnés.

3. Accident inédit : perte aiguë de vision après injection de toxine botulique dans le masséter (récupération lente) [9]

Une femme de 43 ans reçoit une injection de toxine botulique dans les masséters (75 U par côté). Quatre heures après, elle perd totalement la vision de l'œil droit. L'IRM de l'artère ophtalmique est toutefois normale.

La patiente n'est référée en ophtalmologie que 5 jours après et l'on constate

en effet une diminution importante de l'acuité visuelle de l'œil droit qui n'est qu'à 20/800. Le champ visuel met en évidence un défaut altitudinal gauche inférieur. Les potentiels évoqués montrent une diminution d'amplitude mais une latence normale. Au fond d'œil, il n'y a pas d'œdème rétinien ni d'embolie. L'angiographie ne montre pas d'occlusion artérielle, mais un retard circulaire: 18 s (N: 9-15 s) dans une branche de l'artère rétinienne.

La patiente reçoit une corticothérapie générale, avec un bolus de 500 mg de prednisone pendant 3 jours, puis 50 mg *per os* pendant 7 jours. Une semaine après, on note une amélioration de l'acuité visuelle (20/100) mais avec persistance du défaut altitudinal. À 3 semaines, l'amélioration de la vision se poursuit (20/30) mais avec une quadranopsie gauche au niveau de cet œil droit. Enfin, 2 mois après, on constate une récupération totale de l'acuité visuelle de l'œil droit (20/20), mais avec un petit scotome paracentral.

Il s'agit du premier cas publié dans la littérature.

Il y a eu probablement une occlusion transitoire d'une branche de l'artère rétinienne, dont témoigne le retard circulaire constaté au premier examen ophtalmologique. Les chances de récupération de la vision après ischémie seraient meilleures lorsqu'il n'y a pas d'atteinte cilio-rétinienne. Les corticoïdes ont sans doute contribué à cette récupération. Les auteurs se posent la question d'un éventuel effet prothrombotique de la TB, dont certains effets à distance ont déjà été décrits (infarctus myocardique).

4. En Chine, 86 cas de botulisme en 4 ans après injection de toxine botulique dans un but esthétique ! [10]

Dans de nombreux cas, il s'agissait de doses importantes sur plusieurs localisations et/ou d'injections répétées

I L'Année thérapeutique

Dosage en IU	Nombre de cas	%
≤ 100	14	16,28
101-200	28	32,56
201-300	18	20,93
301-400	7	8,14
401-500	2	2,33
> 500	2	2,33
Inconnu	15	17,44

Tableau I.

et rapprochées, parfois pratiquées par un opérateur non médecin. Mais dans 14 cas, la dose était raisonnable, inférieure à 100 U (**tableau I**). D'après les auteurs, il n'y avait pourtant pas de parallélisme entre les doses et les symptômes.

Les signes de botulisme apparaissent le plus souvent entre 2 et 6 jours après l'injection mais ils peuvent être plus tardifs (jusqu'à 36 jours).

Les symptômes résumés dans le **tableau II** sont variés. Tout dépend de leur groupement, qui n'est pas précisé dans l'article. Certains peuvent paraître assez anodins (céphalées, insomnie, fatigue, anxiété, constipation...) et, s'ils ne sont pas associés à des signes plus spécifiques, on peut se demander si le diagnostic de botulisme n'est pas excessif. D'autres sont plus inquiétants (difficulté à soulever les paupières, troubles de l'élocution, rejet des liquides, alimentation par sonde nasale, atteinte sévère...) et le diagnostic de botulisme apparaît alors indiscutable.

Le traitement est symptomatique : sonde nasale ou alimentation parentérale en cas de dysphagie, intubation trachéale et ventilation si les muscles respiratoires sont paralysés. Du sérum antitoxine botulique intramusculaire a été utilisé : 10000 IU par injection, 30000 à 50000 IU au total peuvent être administrées. En France, Botulinum Antitoxin Behring est disponible en milieu hospitalier en flacon de 250 mL pour la perfusion IV.

Symptômes	Nombre de cas	%
Céphalées	18	20,93
Vertiges	68	79,07
Insomnie	33	38,37
Fatigue	74	86,05
Troubles de la vue	72	83,72
Difficulté à soulever les paupières	62	72,09
Difficulté d'élocution	37	43,02
Dysphagie	61	70,93
Rejet des liquides	35	40,70
Constipation	15	17,44
Anxiété	36	41,86
Alimentation par sonde nasale	21	24,42
Atteinte sévère	26	30,23

Tableau II.

5. Dommage vasculaire par injection d'acide déoxycholique pour réduction de la graisse sous-mentonnière : premiers cas publiés [11]

Les auteurs rapportent 2 cas :

>>> Le premier est celui d'une femme de 20 ans souhaitant la réduction de la graisse sous-mentonnière par injection d'acide déoxycholique (ADC). La patiente est allongée et sa tête est positionnée sur l'appui-tête de façon à avoir une extension du cou minimale. La procédure habituelle est utilisée : après délimitation du bord inférieur de la mandibule, utilisation d'une grille de points d'injection espacés de 1 cm, injection après pincement de la peau et du tissu adipeux sous-jacent de 0,2 mL d'ADC par point dans la graisse préplatysmale. Quelques points d'injection supplémentaires hors AMM sont réalisés sans incident au niveau des bajoues.

Tout se passe bien jusqu'à ce que, au moment d'une injection sous-mentonnière au niveau de la ligne médiane, la patiente ressent une douleur brutale, avec blanchiment cutané s'étendant du cou jusqu'à la muqueuse de la lèvre inférieure suivi en quelques minutes d'une large plage violacée, réticulée

sur le cou, en zone sous-mentonnière et à droite le long du bord inférieur droit de la mandibule (**fig. 13A**), le tout accompagné d'un œdème non ecchymotique de la lèvre inférieure, surtout à gauche (**fig. 13B**). Des compresses tièdes sont appliquées et un massage doux est effectué. Après une trentaine de minutes, la coloration violacée s'atténue. Le jour suivant, on ajoute une corticothérapie générale en raison de l'œdème et tout disparaît en quelques jours.

>>> Le second cas est celui d'une femme de 40 ans ayant reçu, 1 heure avant sa 2^e séance de réduction de la graisse sous-mentonnière par ADC, un anti-inflammatoire et un anti-histaminique. La patiente est installée sur un fauteuil d'intervention, avec une légère extension du menton pour accéder à la zone sous-mentonnière. La procédure utilisée est la même que celle employée pour la patiente précédente : repérage des points sur la grille standardisée, puis injection de 0,2 mL d'ADC par point. En fin d'intervention, la patiente ressent une douleur au niveau du cou, sous le menton à gauche, irradiant vers la lèvre inférieure du même côté et aux dents, suivie d'une coloration violacée réticulée.



Fig. 13: Photos de McKay [11]. **A:** jeune femme de 20 ans. Douleur brutale, bref blanchiment ischémique, suivi d'une large plage de coloration violacée, réticulée, après injection sous-mentonnaire d'acide déoxycholique; **B:** œdème controlatéral de l'hémilèvre gauche.



Fig. 14: Photo de McKay [11]. Femme de 40 ans, photographiée 3 jours après injection d'acide déoxycholique pour réduction du double menton. Aspect violacé très réticulé, avec petites croûtelles témoignant de mini-nécroses.

La patiente est immédiatement traitée par application de pâte à la nitroglycérine et de compresses tièdes avec amélioration. Une corticothérapie générale par voie orale, associée à de la

doxycycline, est entreprise. Les photos prises au 3^e jour montrent encore un aspect purpurique réticulé sur toute cette zone, avec quelques petites croûtelles, reliquat de vésicules hémorragiques (**fig. 14**); son sourire est asymétrique. Un dermocorticoïde est ajouté. Deux semaines plus tard, le purpura a complètement disparu de même que la parésie du nerf moteur mandibulaire.

Les auteurs pensent que chez ces 2 patientes, l'injection vasculaire accidentelle d'ADC a causé une cytolysé des cellules endothéliales, d'où un vasospasme expliquant le blanchiment cutané temporaire. L'altération de la paroi du vaisseau associée au vasospasme peut entraîner une ischémie et une nécrose au-delà de la zone d'injection comme dans le cas de ces 2 patientes. En effet, l'artère mandibulaire, après son trajet sous le rebord de la mandibule, remonte en la précroisant et s'anastomose avec les artères de la lèvre inférieure et du menton.

Les auteurs insistent à titre préventif sur l'importance de la position opératoire de la patiente, évitant une hyperextension du cou, laquelle pourrait entraîner une distorsion anatomique exposant trop les structures vasculo-nerveuses sous-mandibulaires et favorisant ces accidents. Ensuite, la procédure habituelle d'injection doit être respectée, ce qui a été le cas chez ces 2 patientes. Malgré ces précautions, comme le prouvent ces observations, une injection intravasculaire d'ADC reste possible bien que cet accident soit probablement exceptionnel. Les auteurs pensent qu'il est prudent d'aspirer avant d'injecter pour s'assurer que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau, bien que cette précaution ne soit pas complètement fiable, avec les aiguilles fines utilisées et la densité de l'ADC. Si une douleur à l'injection et des signes d'ischémie surviennent, un traitement symptomatique doit être immédiatement instauré.

Divers

1. La correction d'un déficit en vitamine D pourrait améliorer les résultats de la correction chirurgicale des cicatrices hypertrophiques [12]

L'association d'un déficit en vitamine D, défini comme un taux sérique inférieur à 25 ng/mL, n'avait jamais été mise en évidence chez des patients présentant des cicatrices hypertrophiques. Elle semble cependant assez fréquente puisque les auteurs ont rencontré cette association chez 84 patients recrutés à leur consultation entre 2013 et 2016 (45 hommes et 39 femmes), dont la moyenne d'âge était de 28,6 ans et le taux moyen de vitamine D de 16,6 ng/mL.

Cinquante patients ont ensuite été sélectionnés (en tenant compte de l'exclusion de pathologies associées) pour participer à l'étude. Ils étaient âgés en moyenne de 29,9 ans et leur taux moyen de vitamine D était de 15,4 ng/mL. Dans cette étude réalisée en Turquie, les patients étaient de phototype IV dans 16 cas et de phototype III dans 34 cas. Ils avaient une cicatrice hypertrophique linéaire post-traumatique datant d'au moins 1 an. Ces patients ont été répartis en 3 groupes:

- dans le groupe 1 : 12 patients n'acceptant aucun traitement médical ou chirurgical;
- dans le groupe 2 : 19 patients recevant une supplémentation en vitamine D (2 000 U/jour);
- dans le groupe 3 : 19 patients ayant une supplémentation en vitamine D pendant 1 mois puis une exérèse chirurgicale de la cicatrice après vérification du taux sérique de vitamine D qui devait être supérieur à 25 ng/mL.

L'intervention était pratiquée par le même chirurgien dans tous les cas et la suture intradermique réalisée par monofilament résorbable 3/0 ou 4/0, sans procédure supplémentaire. Les patients étaient évalués 1 an en moyenne après l'intervention.

I L'Année thérapeutique

Le taux de vitamine D sérique a été mesuré avant, puis à 3, 6 et 12 mois. L'évaluation s'est faite sur photographies soumises à 3 chirurgiens plasticiens qui ont attribué un score en aveugle de la randomisation, par la mesure de la largeur de la cicatrice avant et après traitement, puis par l'étude statistique, une valeur de $p < 0,05$ étant considérée comme significative.

Il n'y a aucune modification, comme on pouvait s'y attendre dans le groupe 1 témoin et il est un peu décevant de constater que la supplémentation en vitamine D à elle seule n'améliore pas non plus les cicatrices chez ces patients qui, avant traitement, étaient pourtant nettement carencés en vitamine D. En revanche, chez les patients du groupe 3, la supplémentation en vitamine D semble améliorer de façon significative les résultats que l'on pouvait espérer de la chirurgie (fig. 15). Il est probable que

le résultat n'est pas toujours aussi spectaculaire que celui du patient dont les photographies illustrent l'article car, sur le tableau de résultat global, on voit que seule la diminution de la largeur de la cicatrice – qui passe de 1,6 à 1,2 cm – est significative, alors que les scores attribués par les chirurgiens évaluateurs ne diminuent que de 18 à 16 et ne sont donc pas significatifs.

Les auteurs attribuent l'amélioration des résultats chirurgicaux par la supplémentation en vitamine D à son effet immunomodulateur. Il serait donc utile de vérifier systématiquement le taux de vitamine D chez les patients pour lesquels on envisage une révision chirurgicale de cicatrice hypertrophique et, s'ils ont une hypovitaminose, de les supplémenter en vitamine D au moins 1 mois avant l'intervention.

2. L'administration orale d'acide hyaluronique : des résultats modestes mais indéniables [13]

C'est Wollina qui, dans sa revue annuelle de 2018, "*Aesthetic Dermatology: what's*

new, what's true?" [14], attire l'attention sur ce sujet.

Deux études asiatiques, portant sur un faible effectif de patientes (Kim en 2007 et Watanabe en 2015), avaient montré contre placebo une diminution des rides de la patte d'oie après traitement d'AH *per os* pendant 8 semaines.

Deux autres études récentes parues en 2017 apportent des résultats plus précis :

>>> Oe, au Japon, a étudié 60 patientes réparties en 3 groupes et traitées pendant 12 semaines : 16 par AH 2 k, 16 par AH 300 k, 18 par placebo. 50 patientes ont été évaluables. Cette évaluation a été réalisée par macrophotos, analyse d'empreintes et sur les résultats d'un questionnaire aux patientes portant sur les rides, le lustre et la souplesse de la peau. Les auteurs constatent une diminution de la profondeur des rides dans les 2 groupes traités par AH, meilleure dans le groupe AH 300 k.

>>> L'étude Allemande de Göllner a été réalisée avec un supplément alimentaire



Fig. 15 : Photos d'Ince [12]. Efficacité de la vitamine D pour prévenir la récurrence d'une cicatrice hypertrophique après excision chirurgicale. **A :** cicatrice hypertrophique chez un patient ayant une hypovitaminose D ; **B :** 1 an après supplémentation en vitamine D rétablissant un taux normal, puis excision chirurgicale de la cicatrice dont le caractère hypertrophique n'est pas réapparu.



Fig. 16 : Photos de Göllner [13]. Avant et après traitement de 40 jours par acide hyaluronique par voie orale. Amélioration modeste, mais incontestable : rides et surtout ridules moins marquées, qualité de la peau cliniquement améliorée et confirmation par des mesures de l'augmentation de l'hydratation cutanée et de l'élasticité, de la diminution de sa rugosité et de la profondeur des rides.

(Regulatpro Hyaluron) associant à un AH d'origine biotechnique de poids moléculaire ≥ 1 MDa de la biotine, de la vitamine C, du cuivre et du zinc. 20 femmes de 45 à 60 ans ont été traitées pendant 40 jours.

L'évaluation a été réalisée par un dermatologue qui a constaté l'amélioration de l'état de la peau et la diminution de la profondeur des rides, cliniquement (**fig. 16**) et par des mesures objectives prouvant cette amélioration significative ($p < 0,001$) pour toutes les mesures : augmentation de l'hydratation cutanée mesurée au cornéomètre, de l'élasticité (cutomètre), diminution de la rugosité et de la profondeur des rides mesurées par projection de franges. En ce qui concerne l'avis des patientes, 70 % sont satisfaites et recommandent le produit, 60 % souhaiteraient l'acheter. Enfin, 50 % trouvent leur chevelure plus vigoureuse et leurs ongles plus solides, mais cet effet est peut-être lié davantage à la biotine qu'à l'AH.

Alors, si l'on retient ces résultats positifs malgré un temps de traitement assez court, quelle pourrait être la place de l'AH oral dans la correction des rides ? Si les injections d'AH sont irremplaçables, la voie orale pourrait être un traitement d'appoint ou de relais.

Certaines questions se posent encore. Comment se fait l'absorption ? Y a-t-il destruction de l'AH par le suc gastrique ?

Quelles sont les doses adéquates ? Des études expérimentales chez le rat montrent la réalité de l'absorption et du transfert à la peau. La clinique montre une efficacité en pathologie articulaire. L'association de l'AH à la biotine, à la vitamine C, au cuivre et au zinc augmenterait son absorption de 31,5 %.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE MAIO M. Myomodulation with Injectable Fillers: An Innovative Approach to Addressing Facial Muscle Movement. *Aesthetic Plast Surg*, 2018;42:798-814.
2. KANE MAC. Commentary on Myomodulation with Injectable Fillers: An Innovative Approach to Addressing Facial Muscle Movement. *Aesthetic Plast Surg*, 2018;42:1360-1363.
3. BRAZ AV, BLACK JM, PIRMEZ R *et al*. Treatment of Malar Mounds with Hyaluronic Acid Fillers: An Anatomical Approach. *Dermatol Surg*, 2018;44(Suppl 1):S56-S60.
4. BELHAOUARI L, QUINODOZ P, BELHAOUARI C *et al*. Improvement and Rejuvenation of the facial contour. Proposing a new vertical classification system. *Prime (International J Aesth and Anti-Ageing Med)*, 2018;8:36-46.
5. CARRUTHERS JDA, CARRUTHERS JA. Appreciation of the Vascular Anatomy of Aesthetic Forehead Reflation. *Dermatol Surg*, 2018;44(Suppl 1):S2-S4.
6. BELEZNAY K, CARRUTHERS JDA, HUMPHREY S *et al*. Update on Avoiding and Treating Blindness from Fillers: A Recent Review of the World Literature. *Aesthet Surg J*, 2019 [Epub ahead of print]
7. CHESTNUT C. Restoration of visual loss with retrobulbar Hyaluronidase Injection After Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg*, 2018;44:435-437.
8. DELORENZI C. New high Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid filler vascular Adverse Events. *Aesthet Surg J*, 2017;37:814-825.
9. CHUN BY, KIM SY. Acute visual loss after botulinum toxin A injection in the masseter muscle. *Int Ophthalmol*, 2018;38:1339-1342.
10. BAI L, PENG X, LIU Y *et al*. Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT). *Medicine (Baltimore)*, 2018;97:e10659.
11. MCKAY C. Vascular Injury After Deoxycholic Acid injection. *Dermatol Surg*, 2019;45:306-309.
12. INCE B, UYAR I, DADACI M. Effect of Vitamin D Deficiency on hypertrophic Scarring. *Dermatol Surg*, 2019;45:274-279.
13. GÖLLNER I, VOSS W, VON HEHN U *et al*. Ingestion of an Oral Hyaluronan Solution Improves Skin Hydration, Wrinkle Reduction, Elasticity, and Skin Roughness : Results of a clinical study. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2017;22:816-823.
14. WOLLINA U, BRZEZINSKI P. Aesthetic dermatology: What's new, what's true? *Dermatologic Therapy*, 2018:e12623. [Epub ahead of print]

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en laser ?



M. JOURDAN, N. SCHARTZ, J.-M. MAZER
Centre Laser International de la Peau, PARIS.

■ Lasers vasculaires

>>> Peu de nouveautés en matériels, si ce n'est l'arrivée d'un nouveau laser à colorant pulsé chez Candela (le dernier modèle était sorti en 2005 !) : le VBeam Prima. Ses paramètres (longueur d'onde, durée d'impulsion) n'ont pas changé, mais il offre une puissance très élevée permettant d'utiliser, avec une fluence suffisamment élevée pour être efficace, des spots de grand calibre, jusqu'à 15 mm de diamètre. Or, une étude de Lin *et al.* [1] montre que l'utilisation de grands impacts, avec une fluence pourtant inférieure, pouvait améliorer le traitement des angiomes plans. De plus, l'emploi d'impacts de plus grand diamètre devrait logiquement nous aider non seulement à raccourcir la durée de traitement, mais surtout à obtenir des résultats plus homogènes, sans résille, lorsqu'on traite une érythrose.

>>> Un article de Boixeda [2] nous rappelle que le recours à l'anesthésie générale n'est en fait que très rarement

nécessaire lorsqu'on traite pour angiome plan un nouveau-né ou un enfant en bas âge. Encore faut-il savoir ne pas négliger les crèmes anesthésiques (Emla, Anesderm...), faire des séances pas trop longues en privilégiant des lasers "rapides" (ce qui renvoie à l'intérêt d'avoir de gros impacts, à condition que la fluence utilisable soit suffisante) et surtout un système de refroidissement épidermique de qualité. Par ailleurs, et nous partageons ce point de vue, le traitement d'un enfant de moins de 1 an est plus facile et plus efficace que s'il est réalisé plus tard, la peau étant plus fine, plus claire, et les surfaces angiomateuses réduites par la petite taille de l'enfant. On insistera donc une nouvelle fois sur l'intérêt du traitement des angiomes plans le plus précoce possible.

>>> Plusieurs études ont tenté de mettre en évidence l'efficacité des topiques de type inhibiteurs de la néoangiogénèse lorsqu'on les associe au traitement laser des angiomes plans. Il s'agit de la rapamycine, du timolol (un bêtabloquant) et de l'imiquimod. Nous savons qu'il s'agit là d'un grand espoir pour améliorer ce traitement : il est devenu difficile d'améliorer encore les lasers dont nous disposons, le laser à colorant pulsé restant plus que jamais le "gold standard". L'hypothèse récente est d'associer au laser un traitement à visée anti-néoangiogénèse afin de réduire le nombre de vaisseaux récidivant, ou en tout cas apparaissant, dans les suites du traitement. Et, évidemment, il paraît plus simple de les prescrire localement, sous forme topique, plutôt que par voie orale.

Malheureusement, ces essais se révèlent décevants, probablement en raison d'une mauvaise pénétration et

d'un effet trop court dans le temps [3]. La rapamycine pénètre peu sous forme topique, du moins avec les formulations actuellement testées, ce qui pourrait expliquer sa faible efficacité, alors que l'action anti-angiogénèse de l'imiquimod et du timolol sont peut-être tout simplement trop faibles pour être visiblement efficaces.

Par ailleurs, leur efficacité dépend logiquement de l'importance de cette néoangiogénèse : plus celle-ci est importante, plus l'intérêt est réel. Il n'est cependant pas prouvé, et il est même peu probable, que celle-ci ne soit pas très variable d'un patient à un autre. Il est d'ailleurs possible que des facteurs génétiques déterminent son importance.

En tout cas, il semble donc que l'on doive plutôt se tourner vers des traitements administrés *per os*, à partir du moment où la tolérance de cette voie d'administration reste bonne, ce qui peut sembler envisageable avec des posologies modérées de rapamycine, par exemple sur une durée de quelques semaines. Mais il reste du travail (des études, donc) à faire...

■ Cicatrices et cicatrisation

Les études consacrées à l'utilisation des lasers sur les cicatrices anciennes, mais aussi dès la phase précoce de cicatrisation, se multiplient grandement et permettent de formuler aujourd'hui des recommandations consensuelles. Elles mettent en avant l'intérêt respectif de 3 types de laser : les lasers vasculaires de type lasers à colorant pulsé (LCP), les lasers fractionnés non ablatifs et les lasers fractionnés ablatifs, sans oublier

bien sûr les autres traitements (injections de corticoïdes, LED, massages, pansements siliconés, etc.).

Le principe “d’attendre plus de 1 an” avant d’envisager une correction a volé en éclats et **dorénavant les lasers se discutent précocement**, dès le 6^e mois, voire très rapidement après le début de la cicatrisation, afin cette fois non pas de corriger mais bien d’optimiser la qualité finale de la cicatrisation.

Ces articles étant très nombreux, le lecteur pourra se tourner vers la plateforme bibliographique du Groupe Laser où des articles sont commentés, ou encore vers le livret de bibliographie du Groupe Laser. Rappelons que cette cellule bibliographique fonctionne grâce à l’aide des laboratoires A-Derma et Cellfina/Merz.

Retenons que les **lasers vasculaires, en particulier le laser à colorant pulsé**, sont indiqués sur les cicatrices hypertrophiques, les cicatrices érythémateuses en général, à un stade tardif, mais aussi précocement en cas d’érythème intense au 3^e mois. Pour beaucoup, il pourrait, s’il est pratiqué encore plus tôt, dès les premières semaines – donc de façon systématique – optimiser la cicatrisation.

Les lasers fractionnés se discutent eux aussi très précocement, par exemple dès l’exérèse des fils de suture, pour gommer les marques secondaires à la suture, ou bien plus tardivement pour améliorer la texture et les anomalies de relief, en excès ou au contraire à type de dépressions. Les lasers fractionnés ablatifs semblent un peu plus efficaces que les lasers non ablatifs, mais leurs suites sont plus lourdes, alors que les lasers non ablatifs peuvent être utilisés sur tous les phototypes et toutes les régions du corps, avec des suites plus simples et une grande possibilité de répétition des séances. S’ils sont un peu moins efficaces, en comparaison des fractionnés, ils sont surtout en pra-

tique complémentaires dans la mesure où certains d’entre eux sont capables d’agir très profondément (plus de 1,2 mm de profondeur) tout en conservant des suites simples et sans risques. Les lasers ablatifs apportent plus d’effet de lissage, mais leur utilisation en profondeur devient vite problématique, imposant une diminution de la densité retenue pour traiter, donc une moindre efficacité. Les deux types de fractionnés – ablatif et non ablatif – sont donc avant tout complémentaires : les lasers non ablatifs sont retenus pour leur action en profondeur (améliorant les signes fonctionnels et la souplesse de la cicatrice) et les ablatifs sont utilisés pour leur meilleur effet de lissage superficiel, pour “gommer” les anomalies de relief superficielles.

Hyperhidrose axillaire : un traitement réellement définitif

Le traitement par micro-ondes courtes est encore peu connu, bien que nous le proposons à nos patients gênés par une transpiration excessive axillaire depuis près de 3 ans. Il s’agit pourtant du seul traitement thermique pour lequel on peut affirmer qu’il est plus que durable, c’est-à-dire définitif, efficace dès le lendemain, et ce, en une seule, parfois (20 % des cas) deux séances. Bref, ce qui ferait rêver n’importe quel laseriste, pour qui l’école de la patience s’impose !

Son indication exclusive est le traitement de l’hyperhidrose axillaire. Trois études [4-6] viennent confirmer sa remarquable efficacité, tout en insistant sur son caractère permanent (d’ailleurs la FDA a donné son accord sur l’emploi du mot “permanent”, ce qui se traduit par “définitif” en anglais). Cela l’oppose à l’autre traitement : les injections de toxine botulinique, toujours beaucoup pratiquées en France malgré leur caractère incomplet sur le plan de l’efficacité et devant, contrairement au MiraDry, être renouvelées (la toxine freine les glandes sudorales et apocrines, alors que le MiraDry les détruit). Ce caractère définitif s’explique par le fait que la peau, contrairement aux autres annexes, est incapable de refaire des glandes sudorales si celles-ci ont été détruites. C’est une observation habituelle quand on regarde l’évolution des plaies chez les grands brûlés...

■ Silhouette

>>> Deux études de Bernstein et Bloom pour l’une [7] et de Suh *et al.* pour l’autre [8] insistent une nouvelle fois sur **l’efficacité de la cryolipolyse CoolSculpting dans le traitement du double menton**. Celle-ci est réellement optimale, ce qui n’est pas si étonnant : la cryolipolyse est surtout efficace sur de petits bourrelets, or un double menton est typiquement (surtout comparé à l’abdomen !) un stéatome limité et de taille réduite (**fig. 1**).



Fig. 1 : Résultat avant puis 3 mois après une session de cryolipolyse CoolSculpting. On note que l’effet de lipolyse par apoptose adipocytaire s’accompagne d’une bonne rétraction tissulaire, donc sans laxité secondaire, contrairement à une liposuccion. L’hypochromie visible sur la joue est secondaire à une dermabrasion réalisée une douzaine d’années auparavant dans le cadre d’un traitement d’angiofibromes.

I L'Année thérapeutique

C'est clairement la fin de la chirurgie qui ne présente que des inconvénients comparée à la cryolipolyse :

- suites plus lourdes ;
- risque chirurgical ;
- risque de laxité que l'on n'observe pas avec la cryolipolyse, au cours de laquelle il existe une authentique néocollagénèse source de rétraction ;
- coût plus faible.

La chirurgie ne reste raisonnablement indiquée qu'en cas d'excès très important de graisse sous-mentale.

>>> La cellulite est l'un des problèmes de silhouette les plus courants. Les méthodes non chirurgicales pour améliorer ses effets sont le plus souvent des traitements indirects de l'aspect gondolé de la peau. On peut par exemple proposer de retendre la peau ou de diminuer la masse graisseuse ou les deux combinés à l'aide de radiofréquences, d'ultrasons, de cryolipolyse, de laser YAG long-pulse (SculpSure).

Depuis 2 ans, une méthode visant à traiter la cause des cellulites fibreuses à capitons est proposée en France. Il s'agit d'un dispositif permettant la fameuse subcision des septas fibreux dans des conditions de sécurité et de reproductibilité satisfaisantes. Après un marquage des capitons au feutre puis une anesthésie locale consciencieuse, il s'agit de poser sur la peau un petit *vacuum* qui va aspirer et stabiliser une zone précise avant l'introduction d'une lame qui va venir sectionner les septa fibreux à une profondeur prédéfinie de 6 mm. Bien que la peau s'en retrouve instantanément lissée, le véritable résultat sera visible après la résorption de l'œdème à 1 mois. Une étude montrait, chez 55 patientes, 85 % de satisfaction à 3 mois puis 94 % à 1 an [9].

Le Cellfina est agréé FDA et CE dans le traitement de la cellulite des cuisses et des fesses, à l'exception de la zone sous-fessière et du dessus des genoux. Il est proposé seul pour traiter les capitons et obtenir un aspect de peau plus lisse tout

en respectant les volumes, mais il peut aussi être proposé en traitement adjuvant après une lipoaspiration. Une seule séance est nécessaire pour traiter les capitons des fesses et des cuisses de la femme adulte, mais il n'y a aucune incidence sur la laxité cutanée ou le volume graisseux.

>>> Pour un traitement plus global sur la graisse et le relâchement cutané, on a vu apparaître cette année un appareil émettant dans les micro-ondes (Onda, Deka). Les ondes générées sont de 2,45 GHz. Elles sont préférentiellement absorbées par les cellules graisseuses puisqu'a priori 80 % des ondes se concentreront dans la graisse et 20 % à la surface cutanée. L'augmentation thermique des adipocytes induit d'abord une purge adipocytaire (par augmentation de son métabolisme), c'est-à-dire que les cellules graisseuses se vident et réduisent leur taille d'origine. Puis, le stress oxydatif prenant le dessus en cas de purge intense et rapide, la membrane de nombreux adipocytes se rompt, entraînant une adipocytolyse. La graisse libérée est progressivement absorbée par les macrophages qui sont à leur tour éliminés dans les canaux lymphatiques.

En pratique, on détermine une zone de traitement d'environ 15 cm sur 15 cm et on applique de la vaseline afin d'assurer un bon contact avec la pièce à main. On choisit parmi les 2 pièces à main (profonde ou surface) selon qu'on cible surtout l'amas graisseux ou le relâchement cutané. La pièce à main navigue pendant environ 10 min sur toute la surface en mouvement circulaire ou de va-et-vient et maintient un gradient inversé de température par un système de refroidissement au contact. L'effet thermique, moindre mais existant dans le derme, provoque une contraction collagénique suivie de néocollagénèse, avec à la clé un phénomène de retension cutanée associé à la lipolyse. Les résultats sont visibles après 1 ou 2 traitements. Il conviendra de s'assurer pour cette méthode que l'effet de purge n'est pas prédominant afin de prévenir

une certaine déception relative à un résultat certes remarquable mais qui se révélerait alors peu durable.

>>> En fait, les traitements de la silhouette sont souvent associés à une prise en charge plus globale visant à faire le point sur les habitudes alimentaires et l'activité physique des patients. En effet, la masse musculaire va définir en profondeur l'aspect des formes du corps. Et justement, l'utilisation d'une nouvelle technologie par énergie électromagnétique focalisée de haute intensité (Emsculpt, de BTL, et bientôt un appareil proposé par Zimmer) entraîne des contractions supra-maximales (dont l'intensité dépasse la contraction volontaire) des muscles ciblés. Le dispositif, agréé par la FDA, est utilisé pour raffermir le ventre et pour tonifier (remonter) les fesses. D'après une étude de novembre 2018 interrogeant 75 patients, 85 % étaient satisfaits de l'aspect de leurs fesses après 4 traitements de cette zone [10]. L'étude la plus récente de janvier 2019 montre chez 22 patients, après 4 séances réparties sur 2 semaines, une augmentation de la masse musculaire de 15,4 %, une diminution de l'épaisseur de la couche graisseuse sous-cutanée de 18,6 % et une diminution du tour de taille de 3,8 cm. Les résultats sont plus probants chez les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) est normal [11].

On attend donc d'autres études pour confirmer ces impressions... Après la mise en tension de la peau, puis la fonte graisseuse, il paraît logique que l'on s'attelle au plan musculaire car, comme pour le visage, chaque couche et sous-couche joue un rôle dans l'aspect global du corps et concourt à sa silhouette, à ses formes et à sa tonicité.

Gynécologie : traitements de la région intime

L'amélioration du plaisir sexuel a pendant longtemps préoccupé la sphère

médico-chirurgico-esthétique, mais elle évolue désormais quasiment dans le sillage de la libération des mœurs. Il est d'ailleurs assez amusant de constater que l'ouverture de ce domaine en interventionnel laser s'est associée à de nombreuses publications traitant de la pénoplastie médicale cette année.

>>> Le laser dans ce domaine est une extension de technologies déjà utilisées en dermatologie depuis plus de 20 ans. Par exemple, le laser CO₂ fractionné est connu pour améliorer la trophicité cutanée pour le traitement des rides et des cicatrices, il paraît donc logique d'utiliser cette technologie pour améliorer les troubles trophiques vulvo-vaginaux.

Et justement, 40 % des femmes ménopausées souffrent d'atrophie vulvo-vaginale s'accompagnant de sécheresse, dysurie et dyspareunie. Dès 2014, les études histologiques confirment l'activation fibroblastique, un épaississement de l'épithélium et une normalisation du pH vaginal par relargage de glycogène (substrat essentiel du *Lactobacillus*) [12]. Eten parallèle, on établit un protocole de 3 séances de laser CO₂ à 1 mois d'intervalle montrant une amélioration significative des sensations de sécheresse et des dyspareunies 1 mois après la 3^e séance [13].

Toutes les études suivantes ont permis d'asseoir cette indication laser avec une amélioration de la qualité de vie sexuelle et une amélioration des signes urinaires (diminution du nombre de mictions et d'urgentes). Les résultats semblaient similaires chez des patientes ayant un antécédent de cancer du sein et souffrant d'atrophie vulvo-vaginale induite par une ménopause iatrogénique (chimiothérapie, hormonothérapie) leur contre-indiquant tout traitement hormonal substitutif par la suite.

Une étude de fin 2017 rapportait d'ailleurs un suivi à long terme de patientes ayant reçu 3 séances de laser CO₂ fractionné [13]. L'atrophie vulvo-vaginale

s'exprimait dans le cadre d'une ménopause physiologique chez 128 patientes et dans le cadre d'un cancer du sein traité ou en cours de traitement chez 56 patientes. Les patientes satisfaites ou très satisfaites représentaient 95,4 % à 1 mois de la fin du traitement, 92 % à 6 mois, 72 % à 1 an, 63 % à 18 mois, 25 % à 24 mois (plus que 16 patientes avaient répondu à cette date), à savoir que la proportion de patientes satisfaites était chaque fois plus importante dans le groupe des patientes ayant eu un cancer du sein. On voit ici l'intérêt d'informer nos confrères oncologues qui pourront proposer à leurs patientes le laser CO₂ fractionné vulvo-vaginal au sein de leur parcours de soins.

>>> La radiofréquence a elle aussi fait ses preuves depuis 15 ans en médecine esthétique pour la retension cutanée qu'elle provoque. Il paraissait logique de s'intéresser à son action sur le plan vulvo-vaginal et on sait maintenant depuis longtemps que les effets histologiques sont comparables, témoins d'une activation fibroblastique avec néocollagénèse jusque dans la *muscularis*, et se poursuivent pendant 6 mois [14-16].

Le resserrement vaginal induit par la radiofréquence s'accompagne dans les études d'une nette amélioration de la laxité vulvo-vaginale et des dysfonctions sexuelles secondaires au post-partum. Millheiser notait même en 2010 cette amélioration chez 87 % des patientes traitées [15]. La béance vaginale constitue un ensemble de gênes comprenant parfois la sensation même de l'élargissement, la moindre perception du sexe du partenaire avec une difficulté à atteindre l'orgasme, des bruits comme des "gaz vaginaux", une sensation d'écoulement liquidien après un bain (signe de la piscine). Les consultations sont assez longues puisqu'il faut faire la part des troubles périnéaux, et respecter la part psychologique du retentissement sur la vie sexuelle et donc affective.

Les études cliniques montrent un effet "tightening" [15] vulvaire avec rétrac-

tion des petites lèvres ainsi qu'une meilleure lubrification, une augmentation du plaisir féminin [16] et une amélioration des petites impériosités urinaires ou incontinences d'effort. Une dernière étude multicentrique [18] de mars 2018 a été réalisée entre le Canada, l'Espagne, l'Italie et le Japon, répartissant 108 patientes entre un groupe traité et un groupe placebo. Elle a montré une supériorité significative de satisfaction dans le groupe traité. Les études qui ont suivi confirment l'efficacité et l'innocuité du traitement à 6 mois.

■ Home devices

En épilation, un tout récent *screening* de la littérature aura montré qu'un *home device* IPL à très faible fluence pouvait – s'il est utilisé très régulièrement et pendant longtemps – maintenir une miniaturisation des poils à plus de 1 an après l'arrêt de l'utilisation [17].

Il ne s'agit pas de faire l'apologie de tout matériel vendu au grand public, on a bien compris que le marquage CE n'était pas un gage d'efficacité : chaque appareil est différent et doit faire l'objet d'une étude attentive de ce qu'il offre en puissance et en durée d'impulsion. Mais il ne s'agit pas non plus de dénigrer tout outil susceptible de trouver sa place en complément d'un traitement laser. Ce dernier nécessiterait peut-être moins de séances et pourrait s'avérer alors rentable pour la patientèle. Quoiqu'il en soit, le dermatologue ne peut ignorer l'émergence de ces *home devices* au sujet desquels ses patients risquent de l'interroger...

■ Épilation laser

Le laser alexandrite est le standard en termes de laser épilatoire. Mais il présente certains inconvénients, dominés par la dispersion dans l'air de particules fines liées à la vaporisation du poil, et la douleur, acceptable certes, mais que

I L'Année thérapeutique

l'on souhaite toujours atténuer dans la mesure du possible. La baisse de la fluence limite les douleurs mais expose au risque d'inefficacité. Or, une génération de lasers alexandrite, utilisant des durées d'impulsion plus longues avec des fluences plus faibles, a vu le jour. D'emblée, il est apparu qu'ils étaient beaucoup plus confortables et limitaient la vaporisation du poil, donc l'émission de particules susceptibles d'être respirées. Toutefois, une question demeure : l'efficacité est-elle aussi bonne ?

C'est tout le mérite de cette étude ouverte [18] : réalisée en Italie et aux États-Unis, portant sur le traitement de 49 patients, elle a confirmé que ce laser gardait une efficacité de bonne qualité et une réduction de l'émission de particules fines, probablement liées à la fois aux durées d'impulsion plus longues et à l'utilisation d'un gel sur lequel se déplace le saphir de refroidissement épidermique. Cela est donc rassurant et on espère pour bientôt la réalisation d'études comparatives entre alexandrite "short pulse" – le *gold standard* actuel – et longues impulsions, à l'évidence plus confortables.

Risques des crèmes anesthésiantes

L'utilisation de crèmes anesthésiques expose à certains risques qu'il ne faut pas oublier si on ne respecte pas certaines normes de sécurité parfaitement claires. Ainsi, on ne doit jamais dépasser l'utilisation de 60 g (12 tubes de 5 g) chez un adulte (moins chez l'enfant) et sur une surface toujours inférieure à 600 cm². De même, il faut tenir compte que, sur certaines régions (cou, décolleté, organes génitaux), la pénétration percutanée est plus importante. En effet, le passage sanguin de xylocaïne n'est pas nul, puisqu'il est fonction de la surface traitée, de la quantité de crème appliquée et de la finesse de la peau. Ce qui passe dans le sang peut provoquer principalement 2 types de problèmes : diminution du rendement de la pompe cardiaque avec

hypotension et méthémoglobinémie, source de cyanose avec troubles cardiorespiratoires. On lira la publication de Caré [21], qui rapporte 3 cas de surdosage sanguin après l'utilisation locale d'une crème à base de xylocaïne, pour comprendre l'importance du respect de ces mesures de précaution !

BIBLIOGRAPHIE

1. YU W, YIN H, CHEN Y *et al.* In vivo investigation of the safety and efficacy of pulsed dye laser with two spot sizes in port-wine stain treatment: a prospective side-by-side comparison. *Photomed Laser Surg.* 2017;35:465-471.
2. ALEGRE-SÁNCHEZ A, PÉREZ-GARCÍA B, BOIXEDA P. PDL treatment of Port wine stain in children; useful tips to avoid general anesthesia. *Pediatric Dermatol.* 2017;34:619-621.
3. LIPNER S. Topical adjuncts to PDL for treatment of port wine stains; review of literature. *Dermatol Surg.* 2018;44:796-802.
4. HSU TH, CHEN YT, TU YK *et al.* A systematic review of microwave-based therapy for axillary hyperhidrosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19:275-282.
5. NASR MW, JABBOUR SF, HABER RN *et al.* Comparison of microwave ablation, botulinum toxin injection, and liposuction-curettage in the treatment of axillary hyperhidrosis: A systematic review. *Cosmet Laser Ther.* 2017;19:36-42.
6. SÁNCHEZ-CARPINTERO I, MARTÍN-GORGOJO A, RUÍZ-RODRIGUEZ R. I Microwave Treatment for Axillary Hyperhidrosis and Bromhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:418-422.
7. BERNSTEIN EF, BLOOM JD. Safety and Efficacy of bilateral Submental Cryolipolysis With Quantified 3-Dimensional Imaging of Fat Reduction and Skin Tightening. *JAMA Facial Plast Surg.* 2017;19:350-357.
8. SUH DH, PARK JH, JUNG HK *et al.* Cryolipolysis for submental fat reduction in Asians. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20:24-27.
9. KAMINER MS, COLEMAN WP, WEISS RA *et al.* Multicenter pivotal study of vacuum-assisted precise tissue release for the treatment of cellulite. *Dermatol Surg.* 2015;41:336-347.
10. JACOB C, KINNEY B, BUSSO M *et al.* High Intensity Focused Electro-Magnetic Technology (HIFEM) for Non-Invasive Buttock Lifting and Toning of Gluteal Muscles: A Multi-Center Efficacy and Safety Study. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:1229-1232.
11. KINNEY BM, LOZANOVA P. High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: Safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping. *Lasers Surg Med.* 2019;51:40-46.
12. SALVATORE S, LEONE ROBERTI MAGGIORE U, ATHANASIOU S *et al.* Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an *ex vivo* study. *Menopause.* 2015;22:845-849.
13. SALVATORE S, NAPPI RE, ZERBINATI N *et al.* A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric.* 2014;17:363-369.
14. COAD J, VOS J. Nonsurgical radiofrequency tightening of the vaginal introitus: A histological study using the sheep vagina Model. *J Sex Med.* 2010;7:131-132.
15. MILLHEISER LS, PAULS RN, HERBST SJ *et al.* Radiofrequency treatment of vaginal laxity after vaginal delivery: nonsurgical vaginal tightening. *J Sex Med.* 2010;7:3088-3095.
16. ALINSOD R. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency for Orgasmic Dysfunction. *Lasers Surg Med.* 2016;48:641-645.
17. TOWN G, BOTCHKAREVA NV, UZUNBAJAKAVANE *et al.* Light-based home-use devices for hair removal: Why do they work and how effective they are? *Lasers Surg Med.* 2019. doi: 10.1002/lsm.23061. [Epub ahead of print]
18. NISTICO, DEL DUCA E, FARNETANI F *et al.* Removal of unwanted hair: efficacy, tolerability, and safety of long-pulsed 755-nm alexandrite laser equipped with a sapphire handpiece. *Lasers Med Sci.* 2018;33:1479-1483.
19. CARÉ W, LARABI IA, LANGRAND J *et al.* Poisoning associated with inappropriate use of a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine before laser assisted hair removal: about 3 cases. *Int J Legal Med.* 2018. doi: 10.1007/s00414-018-1858-9. [Epub ahead of print]

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 chirurgicale ?



R. PRUD'HOMME

Service de Dermatologie-vénéréologie,
CHU Dupuytren, LIMOGES.
Cabinet de Dermatologie, MAISONS-ALFORT.

Le cru 2018 de la littérature chirurgicale en dermatologie a été riche et varié, s'adaptant également aux nouveaux outils technologiques qui émergent.

Cicatrisation

En chirurgie dermatologique, la qualité d'un acte chirurgical se juge par la radicalité de l'exérèse mais aussi par la rançon cicatricielle induite, enjeu majeur de tout chirurgien dans un souci de perfection de l'acte. Beaucoup de publications se sont intéressées cette année à cet aspect de l'acte.

1. De manière générale

• Une intervention par laser précoce : une piste pour améliorer nos rançons cicatricielles ?

Une équipe danoise rapporte un travail sur l'intérêt d'un traitement précoce

par laser ablatif non fractionné (NAFL) Erbium:Glass 1540 nm pour améliorer la rançon cicatricielle. Pour cela, ils ont effectué 10 biopsies sur chacun des 16 volontaires pour l'étude au niveau des fesses. Une des 10 zones biopsiées servait de contrôle tandis que les 9 autres étaient traitées respectivement la veille, le jour même et 2 semaines après l'intervention à 3 fluences différentes (30, 50 et 70 mJ/microBeam). Une amélioration clinique et histologique notable de la rançon cicatricielle à 3 mois a été rapportée sur les biopsies traitées précocement par laser en comparaison aux biopsies témoins [1].

Ces résultats viennent confirmer ceux d'une autre étude danoise rapportant l'efficacité d'un laser non ablatif fractionné Erbium:Glass 1540 nm pour le traitement de cicatrices de brûlures [2] et d'une étude sud-coréenne montrant l'efficacité de ce même laser pour le traitement des cicatrices de thyroïdectomie avec notamment des résultats plus probants si le traitement était effectué précocement (3 semaines post-chirurgie) [3].

Cette même équipe a également réalisé une revue de la littérature portant sur 930 articles concluant qu'un traitement par laser dans les 3 mois suivant l'intervention chirurgicale améliorait significativement la rançon cicatricielle [4].

F. Will préconise quant à lui, dans un article paru dans *Réalités thérapeutiques* (n° 276) en novembre 2018, un protocole simple pour améliorer la rançon cicatricielle des chirurgies du visage. Il associe dans la même séance un laser LCP 595 nm 10 mm 6 ms 7 J avec du laser CO₂ ablatif densités 5-10 % pour

70 à 150 mJ selon le schéma suivant : 3 séances à débiter à l'ablation des fils puis 2 séances espacées de 1 mois [5].

• Espacement des points de suture : à vous de voir...

Une étude californienne randomisée [6] s'est récemment intéressée à l'impact esthétique de l'espacement entre nos points lors des sutures, sujet sur lequel aucune étude ne s'était alors penchée jusqu'ici. Il semble en effet y avoir quelques divergences d'avis entre les chirurgiens. Certains préfèrent les points rapprochés, pensant qu'ils permettent un meilleur affrontement des berges et une meilleure mise à niveau de celles-ci. D'autres pensent que des sutures rapprochées prolongent inutilement la durée opératoire et entraînent des traumatismes tissulaires supplémentaires avec davantage de corps étrangers dans la plaie.

Cinquante patients (71 ans d'âge moyen, 86 % d'hommes, 100 % de phototypes clairs) présentant une perte de substance fusiforme sur le visage ou le cou nécessitant des sutures d'au moins 3 cm de long ont été recrutés. Chaque moitié de cicatrice était suturée avec un espacement de 2 mm et l'autre moitié avec 5 mm. À 3 mois, les patients et 2 examinateurs indépendants ont évalué les cicatrices avec le score POSAS (*Patient and Observer Scar Assessment Scale*). Étaient alors évalués :

- l'apparence esthétique en tant que critère principal ;
- l'incidence d'hématomes, d'abcès, de nécroses, de déhiscence et la largeur de la cicatrice en tant que critères secondaires.

I L'Année thérapeutique

La conclusion de cette étude est qu'il n'existe pas de différence significative en termes d'apparence cosmétique ni d'effets secondaires. C'est donc aux chirurgiens de juger si le temps supplémentaire destiné à la réalisation d'un plus grand nombre de points (car plus proches) en vaut réellement la peine.

2. Quoi de neuf dans le traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes ?

● Cryothérapie intralésionnelle des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes.

Une étude originale tirée de la session "Pearls from the Posters" de l'AAD 2018 montrait l'intérêt de la cryothérapie intralésionnelle sur les cicatrices hypertrophiques dans une série de 446 cicatrices datant de plus de 6 mois chez 380 patients caucasiens. La cryothérapie intralésionnelle était alors réalisée à l'aide d'une aiguille connectée à une bonbonne d'azote liquide [7]. Après 18 mois de suivi, le volume cicatriciel s'était réduit de 67 % sur les oreilles, 50 % sur le thorax et 60 % sur le dos et les épaules après 1 seule session.

Seulement 3 % des cicatrices n'ont pas répondu au traitement et aucune cicatrice ne s'est aggravée ni compliquée.

● Les effets des injections intralésionnelles de corticostéroïdes dans la prévention des chéloïdes récurrentes du lobe de l'oreille : une étude rétrospective multi-spécialité [8]

Une étude rétrospective américaine [8] portant sur une série de 184 cicatrices chéloïdes du lobe de l'oreille opérées dans des services de dermatologie, ORL et chirurgie plastique montrait un moindre risque de récurrence si la chirurgie était suivie par des injections intralésionnelles d'acétonide de triamcinolone (40 mg/mL) juste après le geste chirurgical et répétées à intervalles réguliers (S0, 1, 2, 4, 6, 10, 14). Ce risque de

récurrence était également diminué si les injections avaient eu lieu dans un service de dermatologie.

● Toxine botulinique et cicatrices hypertrophiques et chéloïdes

Le rôle de la toxine botulinique sur les cicatrices hypertrophiques et les chéloïdes n'est pas encore parfaitement expliqué. On connaissait déjà son effet de diminution des tensions musculaires sur les berges cicatricielles via le blocage de la libération de neurotransmetteurs (acétylcholine) par les nerfs périphériques. Il a récemment été démontré que cette dernière modulait également l'activité fibroblastique en modifiant les voies apoptotique, migratoire et fibrotique. En effet, la toxine botulinique régulerait à la baisse l'expression du TGFβ, diminuerait la prolifération des fibroblastes, module l'activité du collagène dans la cicatrisation pathologique et inhiberait la libération de substance P impliquée dans la régulation des métalloprotéases matricielles [9].

Deux études ont mis en évidence l'amélioration de l'aspect des cicatrices chéloïdes ou hypertrophiques à 6 mois grâce à l'utilisation de toxine botulinique.

>>> La première concernait des cicatrices frontales bénéficiant d'injections de toxine coréenne (Nabota®) dans les 5 jours suivant la suture de la plaie. Une différence significative était alors constatée à 6 mois en comparaison des sujets ne bénéficiant pas d'injection de toxine selon l'échelle de Vancouver [10].

>>> La seconde était un essai clinique prospectif, randomisé, contrôlé versus placebo, en double insu, ayant montré une amélioration significative des cicatrices médio-thoraciques de sternotomie chez 19 patients après injection de 5 UI de toxine botulinique de type A (Botox®, Allergan®). Les injections étaient réalisées tous les centimètres à une distance de 1 cm de la suture avec une dose

moyenne de 58,2 UI (50-70) dans les 9,1 jours suivant l'intervention [11].

Les limites de son utilisation sont le coût élevé avec la répétition des injections et le risque de paralysie des muscles environnants.

● 5-FU et délivrance assistée par laser

Une revue systématique de la littérature s'est intéressée à l'intérêt du 5-FU intra-lésionnel à délivrance assistée par laser et a conclu avec un bon niveau de preuve à une efficacité dans le traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes [12].

3. Quoi de neuf dans le traitement des cicatrices hypopigmentées ?

L'effet du tacrolimus sur la prolifération mélanocytaire et la mélanogenèse a récemment été étudié par plusieurs équipes [13, 14]. Dans un article s'intéressant à la prise en charge des cicatrices hypopigmentées, il a été suggéré qu'une stimulation par le tacrolimus 0,1 % 2 fois par jour jusqu'à repigmentation puis 2 fois par semaine par la suite pourrait donner de bons résultats [15].

Un mot sur les effets secondaires induits par nos actes chirurgicaux

Qu'elles soient fréquentes ou non, certaines complications post-interventionnelles sont à connaître afin d'anticiper et gérer les suites de nos actes chirurgicaux. Trois publications ont retenu mon attention à ce sujet.

La névralgie intercostobrachiale est une complication peu décrite mais à connaître devant toute chirurgie axillaire [16]. Elle est due à une lésion peropératoire du nerf intercostobrachial, branche du 2^e nerf intercostal (**fig. 1**). Ce nerf traverse le muscle dentelé antérieur pour arriver dans la région axillaire dans lequel il devient très superficiel (**fig. 2**) et en y laissant une branche

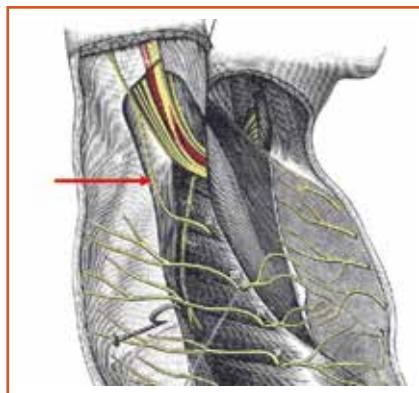


Fig. 1 : Nerf intercostobrachial (flèche rouge). Gray's anatomy.



Fig. 2 : Nerf intercostobrachial dans la région axillaire. D'après Olivera et al. *Dermatol Surg.*

axillaire pour arriver à la face interne du bras. Il est donc responsable de la sensibilité de la face médiale du bras, de l'aisselle et de la paroi thoracique. Ce nerf est le plus souvent lésé dans les chirurgies des ganglions axillaires dans les cancers du sein [17], provoquant une dyesthésie de la moitié proximale de la face interne du bras immédiatement après la chirurgie.

Une publication s'est intéressée à une série de 2 cas rapportant cette complication après prise en charge chirurgicale d'une maladie de Verneuil dans la région

axillaire [16]. La symptomatologie est apparue immédiatement après la chirurgie et a été résolutive sous gabapentine (600 à 900 mg/j) après 4 à 12 mois de traitement.

Nos actes chirurgicaux peuvent aussi être déclencheurs de dermatose bulleuse auto-immune comme le montrent 2 cas publiés cette année :

- le premier [18] est celui d'une pemphigoïde bulleuse localisée à la jambe se développant presque 50 ans après une reconstruction chirurgicale par lambeau d'une perte de substance de la jambe (fig. 3) et résolutive sous corticothérapie locale ;
- le second cas [19] est celui d'un pemphigus foliacé se développant 2 semaines après l'intervention chirurgicale sur la greffe et la prise de greffe post-chirurgie micrographique de Mohs (fig. 4).

La physiopathologie de ces complications n'est pas complètement élucidée mais pourrait être en lien avec l'exposition des antigènes cutanés lors de l'in-



Fig. 3 : Pemphigoïde bulleuse localisée sur lambeau cutané (d'après [18]).



Fig. 4 : Pemphigus foliacé sur greffe et prise de greffe.

tervention chirurgicale ou du processus de cicatrisation à l'origine d'une réaction dysimmunitaire.

Ces complications sont à connaître afin de ne pas les confondre avec une récurrence tumorale, une surinfection du site opératoire ou une allergie de contact.

Quoi de neuf dans la chirurgie micrographique de Mohs (CMM) ?

1. Le risque hémorragique : attention aux nouveaux anticoagulants oraux !

Souvent redouté dans le cadre des chirurgies micrographiques, une étude rétrospective a évalué le risque de complications hémorragiques post-opératoires chez les patients anticoagulés après une chirurgie micrographique de Mohs [20]. Cette étude américaine a référencé au total 1 800 chirurgies micrographiques de Mohs chez des patients sous anticoagulants oraux. Seuls 26 patients (1,4 %) ont présenté des complications hémorragiques.

La perte de substance était significativement plus importante chez les patients ayant présenté une complication hémorragique ($p = 0,016$). Les réparations par lambeau plutôt que par suture directe (OR: 5,31 ; $p = 0,016$) étaient également associées à un surrisque hémorragique,

I L'Année thérapeutique

y compris après ajustement sur l'âge, la taille de la perte de substance et le type d'anticoagulant. Les patients sous nouveaux anticoagulants oraux avaient 7 fois plus de risques de complications hémorragiques que ceux sous anticoagulants oraux traditionnels ($p = 0,037$).

2. CMM et carcinomes de Merkel

Fait étonnant, la chirurgie micrographique de Mohs (CMM) n'est pas plus efficace sur la survie globale que les exérèses larges dans les carcinomes de Merkel stades I et II. C'est en tout cas ce que montre une étude menée sur 1 795 carcinomes de Merkel stade I ou II issus de la base nationale des cancers aux États-Unis (NCDB) traités par chirurgie large (strictement supérieure à 1 cm) (WLE) (1 685 patients) ou chirurgie micrographique de Mohs (CMM) (110 patients). Aucune différence significative n'a été retrouvée sur la survie globale à 3 ans (65,1 % dans le groupe WLE *versus* 68,1 % dans le groupe CMM; $p = 0,841$). En analyse multivariée, après ajustement de toutes les caractéristiques démographiques, cliniques et histologiques, il n'y avait également aucune différence significative sur la survie globale entre le groupe WLE et CMM (HR ajusté de 1,02; IC 95 % : 0,72-1,45; $p = 0,897$) [21].

3. CMM et fluorescence

La délimitation préopératoire d'une maladie de Paget reste un exercice difficile. Une équipe chinoise s'est intéressée à la délimitation par fluorescence préalable d'une maladie de Paget extra-mammaire : une étape indispensable pour améliorer l'efficacité de la chirurgie micrographique de Mohs [22]. Pour cela, une étude menée sur une cohorte de 21 patients ayant une maladie de Paget extra-mammaire prouvée histologiquement et naïfs de tout traitement a été menée entre juillet 2009 et janvier 2014. Une crème à base de 20 % d'acide aminolévulinique (ALA) était appliquée sous occlusion avec une marge de 6 cm autour de la lésion. Une illumination à



Fig. 5 : Délimitation après fluorescence d'une maladie de Paget extra-mammaire.

la lumière de Wood (350 à 410 nm) était effectuée 3 h 30 plus tard pour observer une fluorescence rouge de la tumeur riche en porphyrine que l'on délimitait ensuite au feutre chirurgical (fig. 5).

Deux groupes de patients ont été définis en fonction du type de délimitation des marges chirurgicales réalisé. Le premier groupe (10 patients) bénéficiait d'une marge d'exérèse de 6 mm au-delà de la zone fluorescente. Le second groupe (9 patients), quant à lui, bénéficiait en plus de multiples biopsies cutanées pré-interventionnelles effectuées sur la bordure fluorescente (biopsie 1) et à 2 mm en dehors de celle-ci (biopsie 2). Si les biopsies 1 et 2 revenaient négatives, la marge chirurgicale était tracée à 2 mm en dehors de la zone fluorescente. Si la biopsie 1 était positive et la biopsie 2 négative, la marge chirurgicale était tracée à 2 mm, en passant en dehors de la biopsie 2. Si les biopsies 1 et 2 revenaient positives, une marge supplémentaire de

3 mm était ajoutée pour la délimitation de la tumeur (soit à 5 mm de la bordure fluorescente) (fig. 6).

Au total, sur les 117 biopsies réalisées en bordure de fluorescence, 88 d'entre elles (71,8 %) retrouvaient des cellules de Paget; 86,7 % des marges du groupe 1 et 96,4 % du groupe 2 étaient négatives. La délimitation préalable par fluorescence des maladies de Paget extra-mammaires

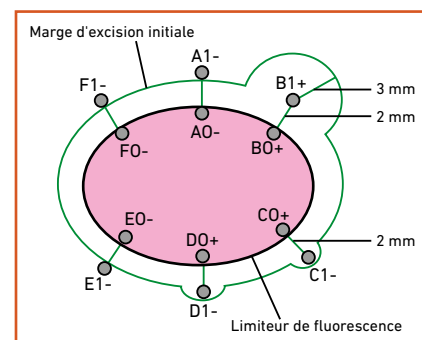


Fig. 6 : Délimitation des marges chirurgicales pour le groupe 2. Lettre : biopsie ; + : positive ; - : négative.

paraît donc être une bonne option pour définir des marges d'exérèse minimalistes et efficaces dans le cadre de chirurgies micrographiques de Mohs.

Trucs et astuces, reconstructions et études originales de l'année

1. Le point parachute pour faciliter l'exérèse de kystes épidermiques [23]

L'exérèse de volumineux kystes épidermiques est souvent un casse-tête opératoire pour tout dermatologue chirurgien. Une technique chirurgicale simple permet de diriger et simplifier l'extraction de ces derniers. Elle consiste à pratiquer une incision superficielle fusiforme ne dépassant pas le derme en regard du kyste, sans l'endommager. Un surjet dermique superficiel en serpentín au-dessus du kyste est ensuite réalisé de part et d'autre des lignes d'incision. Les boucles sont ensuite prises par une main et tractées, donnant cet aspect de cordes de parachute. La rétraction sur les berges

pratiquée par ces boucles permet une meilleure exposition du kyste, facilitant sa dissection sans l'endommager (fig. 7).

2. Maladies bulleuses auto-immunes à expression gingivale : proposition d'une technique de biopsie gingivale non iatrogène [24]

Certaines maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) à expression muqueuse ont une expression gingivale parfois inaugurale, exclusive ou prédominante (pemphigoïde des muqueuses, pemphigus vulgaire). Les biopsies de ces zones sont primordiales dans la démarche diagnostique (histologie et immunofluorescence directe) et doivent être de qualité. Or, la gencive est un tissu altérable lors de la biopsie.

L'équipe du CHU Henri-Mondor a évalué la performance pour le diagnostic et la tolérance de la biopsie de la papille gingivale dans un article des *Annales de dermatologie*. Le protocole consiste à biopsier la papille gingivale (fig. 8) avec une lame 15, perpendiculairement

Retrouvez la vidéo relative à cette technique de biopsie gingivale :

– à partir du flashcode* suivant



– en suivant le lien :

<https://www.realites-dermatologiques.com/biopsie-gingivale>

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

à la table osseuse et en restant constamment à son contact lors de la dissection, ceci après une désinfection préalable à l'aide d'une compresse de polyvidone iodée et une anesthésie para-apicale avec une demi-carpule de chlorhydrate

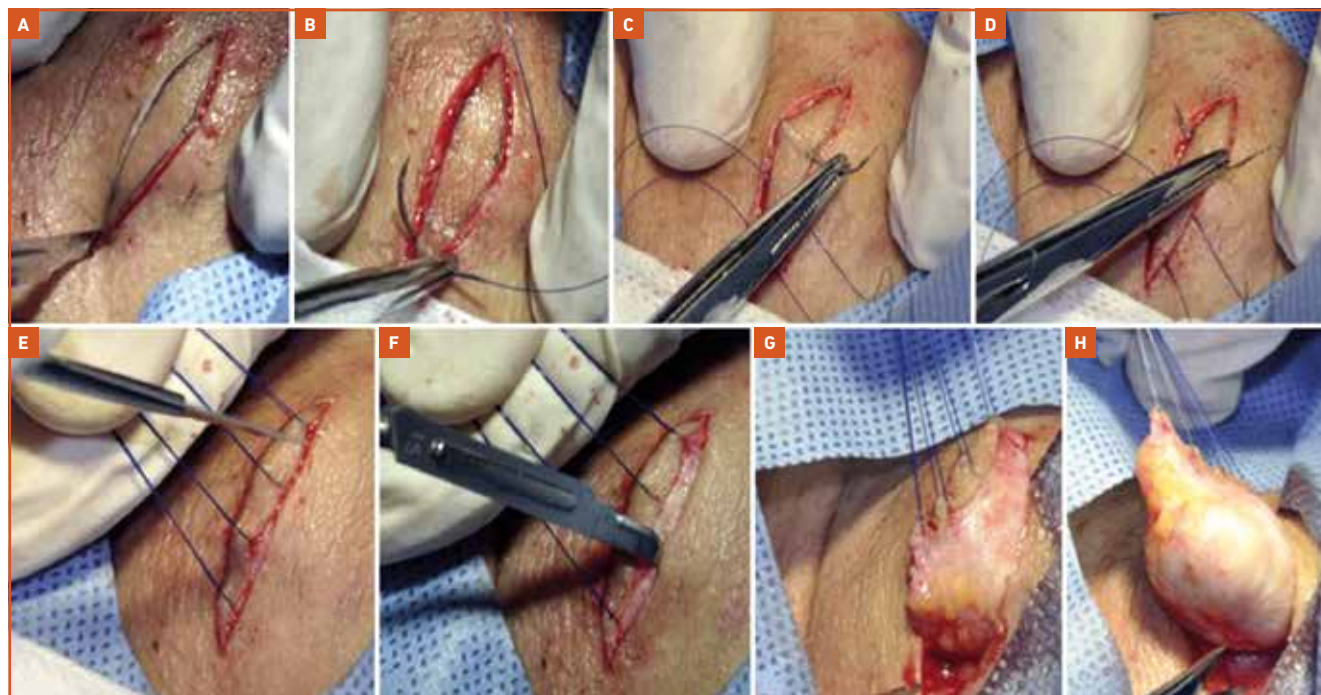


Fig. 7 : Étapes du point parachute. **A :** incision fusiforme ; **B à D :** suture dermique superficielle en serpentín au-dessus du kyste ; **E à H :** traction des boucles et dissection du kyste.

L'Année thérapeutique



Fig. 8 : Zone de gencive papillaire (ZP).

d'arçaine 1/200 000 (fig. 9). La procédure se termine par une compression du site opératoire avec une compresse sans suture nécessaire, la cicatrisation *ad integrum* s'effectuant au bout de 10 à 14 jours (voir vidéo).

Cette technique chirurgicale a été étudiée via une analyse rétrospective sur 34 biopsies réalisées au CHU entre 2012 et 2017. Une seule d'entre elles n'a pas été contributive pour l'IFD en raison de l'absence de l'épithélium, le reste ayant permis de diagnostiquer une pemphigoïde des muqueuses pour 16 cas et un pemphigus



Fig. 9 : Protocole opératoire de la biopsie de gencive papillaire.

vulgaire pour 3 cas. Aucune complication postopératoire n'a été signalée. La biopsie de la papille gingivale semble donc être une technique simple, reproductible, accessible à tout praticien et permettant de diagnostiquer des MBAI avec une bonne performance et une moindre iatrogénicité. Par extension, ce type de biopsie pourrait sans problème être pratiqué pour les autres gingivites érosives chroniques comme le lichen plan gingival.

3. Comparaison de l'homo- ou controlatéralité du lambeau frontal pour la réparation des sous-unités nasales latérales [25]

Le lambeau frontal paramédian (fig. 10) est utilisé pour réparer de larges pertes de substance nasales. Son pédicule est nourri en partie par l'artère supra-trochléaire située au croisement du rebord supra-orbitaire et d'une droite verticale passant par le canthus interne.

Une équipe américaine a comparé le lambeau frontal paramédian ipsilatéral et controlatéral pour réparer des sous-unités nasales latérales. Pour cela, les auteurs ont recruté 21 volontaires et leur ont marqué à l'encre pour chaque côté : l'artère supra-trochléaire (base du pédicule), la lisière du cuir chevelu et le centre de chaque sous-unité nasale, droite et gauche (racine, auvent, *dorsum*, aile et pointe) (fig. 11). À l'aide d'un mètre ruban fixé sur le pédicule vasculaire matérialisant le lambeau, différentes mesures ont été répertoriées

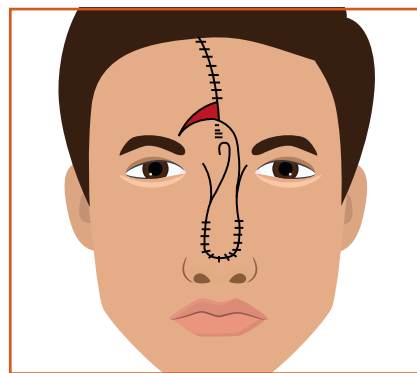


Fig. 10 : Lambeau frontal paramédian.

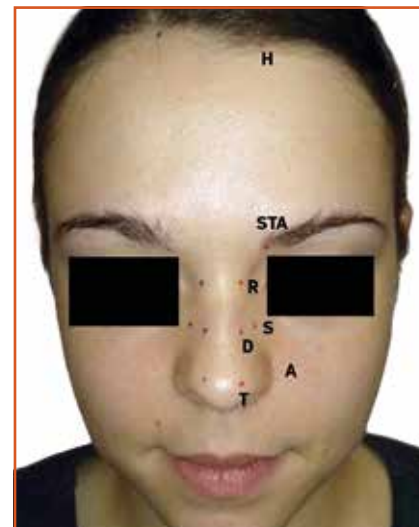


Fig. 11 : Repères bilatéraux. STA : artère supra-trochléaire ; R : racine nasale ; S : auvent nasal ; D : dorsum nasal ; T : pointe nasale.

jusqu'à la lisière du cuir chevelu et aux différentes sous-unités ipsi- et controlatérales nasales.

Au total, les lambeaux ipsilatéraux étaient plus courts dans 90 % des cas et contenaient moins de cheveux à leur extrémité (18,6 % vs 33,3 %).

Les lambeaux frontaux ipsilatéraux semblent donc être plus adaptés car plus courts et avec un moindre risque d'extension dans le cuir chevelu pour les pertes de substance nasales latérales.

4. Une réparation en pièce de puzzle [26]

Un article sorti cette année décrivait une réparation originale d'une perte de substance de l'hémilèvre supérieure blanche par un lambeau en pièce de puzzle (*jigsaw puzzle flap*).

Paradisi n'est pas le premier à décrire ce lambeau original, cependant il est le premier à l'utiliser dans cette localisation. En effet, Goldberg réalisait déjà un "*jigsaw puzzle flap*" pour réparer des pertes de substance de l'aile narinaire [27].

Cette technique est en fait un lambeau d'avancement jugo-labial (lèvre blanche)



Fig. 12: Lambeau jigsaw puzzle.

consistant en un comblement de la perte de substance, créée par l'exérèse lésionnelle, par une protrusion jugale. Des points d'ancrage au périoste sont ensuite réalisés afin de recréer un sillon labio-génien (fig. 12).

Ce lambeau est d'exécution simple et rapide, peu déformant et induisant de très bons résultats esthétiques. Il a cependant comme limite l'apport d'une discrète zone de peau glabre sur une zone pileuse chez l'homme.

Le smartphone, un allié de pointe

Beaucoup le diabolisent mais il reste un compagnon devenu quasi indispensable dans notre quotidien. Quelques publications se sont intéressées à ses différentes

applications dans le domaine de la chirurgie dermatologique.

1. Un outil dans l'air du temps pour localiser une lésion en chirurgie dermatologique [28]

Identifier une lésion à opérer est une étape préalable essentielle au bon déroulement de l'acte chirurgical. Plusieurs méthodes existent déjà comme l'annotation dans l'observation médicale, le report sur un schéma corporel ou la réalisation de photographies papier. Une équipe texane a réalisé une étude originale visant à comparer la pertinence d'une photographie prise par le smartphone du patient à celle prise par un photographe professionnel (référence). Pour cela, lors de la visite préopératoire, la lésion à opérer était entourée par un cercle puis photographiée par l'investi-

gateur principal avec le smartphone du patient et par un photographe professionnel (*gold standard*).

Lors de la seconde visite, il était demandé à des internes et des infirmières d'identifier la lésion cible à l'aide des photos prises par le smartphone du patient et de les pointer. Les localisations alors pointées étaient comparées à l'identification de la localisation cible faite par l'investigateur principal à l'aide des photos professionnelles.

La concordance de ces localisations était évaluée par 2 dermatologues indépendants. Au total, sur les 53 lésions cibles évaluées, la concordance était de 100 % (IC 95 % : 93,3-100 %) pour le dermatologue 1 et 96,2 % (IC 95 % : 87,0-99,5 %) pour le dermatologue 2. Les 2 lésions cibles estimées non concordantes par le 2^e dermatologue ont été reclassées comme concordantes après réévaluation par un 3^e dermatologue.

La prise de photos de lésions cibles à biopsier ou opérer par le smartphone du patient paraît donc être une méthode fiable. Elle est également sûre en termes de confidentialité car le patient est porteur de ses propres photos. La seule limite est le risque d'effacement des photos par le patient, en particulier si le délai entre la consultation et l'acte chirurgical est long.

2. Cartographie numérique en chirurgie micrographique de Mohs [29]

La chirurgie micrographique de Mohs permet de meilleurs taux de guérison pour la plupart des cancers de la peau par rapport à une chirurgie standard. Les causes d'échec et donc de récurrence tumorale après cette chirurgie sont en partie dues aux erreurs de repérage des résidus tumoraux restants. Un article du JAAD s'est intéressé à une fonctionnalité de nos smartphones permettant de cartographier les zones tumorales persistantes sur les photos d'exérèse. Pour cela, les auteurs proposent d'utiliser les outils d'édition d'image intégrés aux smart-

L'Année thérapeutique



Fig. 13 : Utilisation des outils d'édition d'image intégrés aux smartphones pour les chirurgies micrographiques de Mohs. En rouge : les résidus tumoraux après la 1^{re} étape.

phones pour dessiner les résidus tumoraux directement sur la photo (fig. 13). Cette astuce comporte des avantages tels que sa simplicité et sa rapidité de réalisation, elle permet une meilleure localisation des résidus tumoraux et donc minimise les erreurs de reprise. De plus, ces images peuvent facilement être transférées entre praticiens et ajoutées au

dossier médical à condition d'utiliser des données cryptées.

Et pour finir, un œil sur l'avenir

Une très belle observation parue dans *Nature* [30] nous montre à quoi ressembleront les greffes de peau de demain.

Un enfant de 7 ans atteint d'une épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ) touchant 80 % de la surface corporelle a bénéficié d'une greffe de feuillets épidermiques. Ces derniers ont été produits à partir de ses kératinocytes transfectés avec un vecteur rétroviral contenant le gène *LAMB3* codant pour la chaîne $\beta 3$ de la lamine 332, remplaçant ainsi le



Fig. 14 : Épidermolyse bulleuse jonctionnelle greffée avec des kératinocytes modifiés par thérapie génique.

gène déficient chez l'enfant. La cicatrisation a été rapide et aucune bulle n'a été constatée sur les zones greffées au suivi de 21 mois (fig. 14).

BIBLIOGRAPHIE

- KARMISHOLT KE, WENANDE E, THAYSEN-PETERSEN D *et al.* Early intervention with non-ablative fractional laser to improve cutaneous scarring-A randomized controlled trial on the impact of intervention time and fluence levels. *Lasers Surg Med*, 2018;50:28-36.
- TAUDORF EH, DANIELSEN PL, PAULSEN IF *et al.* Non-ablative fractional laser provides long-term improvement of mature burn scars--a randomized controlled trial with histological assessment. *Lasers Surg Med*, 2015;47:141-147.
- PARK KY, OH IY, SEO SJ *et al.* Appropriate timing for thyroidectomy scar treatment using a 1,550-nm fractional erbium-glass laser. *Dermatol Surg*, 2013;39:1827-1834.
- KARMISHOLT KE, HAERSKJOLD A, KARISMARK T *et al.* Early laser intervention to reduce scar formation - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1099-1110.
- Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie numéro 276. *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, Cahier 2 "Dermatologie esthétique", p. 15-19.
- SKLAR LR, POURANG A, ARMSTRONG AW *et al.* Comparison of Running Cutaneous Suture Spacing During Linear Wound Closures and the Effect on Wound Cosmesis of the Face and Neck: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2019. doi:10.1001/jamadermatol.2018.5057 [Epub ahead of print]
- HAR-SHAI Y. Intralesional cryosurgery for the treatment of hypertrophic scars and keloids: An evidence-based novel technology. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:AB170.
- GOLD DA, SHEININ R, JACOBSEN G *et al.* M. The Effects of Postoperative Intralesional Corticosteroids in the Prevention of Recurrent Earlobe Keloids: A Multispecialty Retrospective Review. *Dermatol Surg*, 2018;44:865-869.
- AUSTIN E, KOO E, JAGDEO J. The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatol Surg*, 2018;44:149-157.
- LEE SH, MIN HJ, KIM YW *et al.* The Efficacy and Safety of Early Postoperative Botulinum Toxin A Injection for Facial Scars. *Aesthetic Plast Surg*, 2018;42:530-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29214336>. (Accessed: 10th February 2019)
- LI YH, YANG J, LIU JQ *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective Clinical Trial of Botulinum Toxin Type A in Prevention of Hypertrophic Scar Development in Median Sternotomy Wound. *Aesthetic Plast Surg*, 2018;42:1364-1369.
- PRINCE GT, CAMERON MC, FATHI R *et al.* Intralesional and Laser-Assisted 5-Fluorouracil in Dermatologic Disease: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:274-280.
- LAN CC, KAO YH, HUANG SM *et al.* FK506 independently upregulates transforming growth factor beta and downregulates inducible nitric oxide synthase in cultured human keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment interacts with atopic skin. *Br J Dermatol*, 2004;151:679-684.
- LAN CC, CHEN GS, CHIOU MH *et al.* FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol*, 2005;153:498-505.
- CARNEY BC, MCKESEY JP, ROSENTHAL DS *et al.* Treatment Strategies for Hypopigmentation in the Context of Burn Hypertrophic Scars. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2018;6:e1642.
- OLIVEIRA MEF, SAYED C. Intercostobrachial Neuralgia After Axillary Surgery for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Surg*, 2018;44:1470-1472.
- HENRY BM, GRAVES MJ, PEKALA JR *et al.* Origin, Branching, and Communications of the Intercostobrachial Nerve: a Meta-Analysis with Implications for Mastectomy and Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer. *Cureus*, 2017;9:e1101.
- IVAN C, KASSEM YOUSSEF H, BACKOBI E *et al.* [Bullous pemphigoid localised to a strip of skin]. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:636-637.
- TOLKACHJOV SN, FRITH M, COOPER LD *et al.* Pemphigus Foliaceus Demonstrating Pathergy After Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*, 2018;44:1352-1353.
- EILERS RE, GOLDENBERG A, COWAN NL *et al.* A Retrospective Assessment of Postoperative Bleeding Complications in Anticoagulated Patients Following Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*, 2018;44:504-511.
- SINGH B, QURESHI MM, TRUONG MT *et al.* Demographics and outcomes of stage I and II Merkel cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision in the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:126-134.e3.
- WAN M, MA H, ZHAO Y *et al.* Clinical Benefits of Preoperative Conventional Fluorescence Diagnosis in Surgical Treatment of Extramammary Paget Disease. *Dermatol Surg*, 2018;44:375-382.
- WALKER RR. Use of the inverted parachute retraction suture for epidermal cyst removal. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:e7-e8.
- DRIDI SM, BELLAKHDAR F, ORTONNE N *et al.* [Autoimmune bullous diseases with gingival expression: A proposed non-iatrogenic gingival biopsy technique]. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:572-577.
- MATTOX AR, MCGUINNESS A, ARMBRECHT E *et al.* Comparison of Ipsilateral and Contralateral Paramedian Forehead Flaps to Reconstruct Lateral Nasal Subunits. *Dermatol Surg*, 2018;44:1639-1641.
- PARADISI A, SONEGO G, RICCI F *et al.* Reconstruction of a Lateral Upper Lip Defect. *Dermatol Surg*, 2018;44:291-294.
- GOLDBERG LH, KIMYAI-ASADI A, SILAPUNT S. 'Jigsaw puzzle' advancement flap for repair of a surgical defect involving the lateral nasal ala. *Dermatol Surg*, 2005;31:569-571.
- CHEN L, PARSONS AM, ARIA AB *et al.* Surgical site identification with personal digital device: A prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:520-524.
- KANTOR J. Fully digital Mohs map for micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:e65-e66.
- HIRSCH T, ROTHOF T, TEIG N *et al.* Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*, 2017;551:327-332.

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

I Peau et lasers

Interactions entre l'acide hyaluronique et la lumière



H. CARTIER¹, T. FUSADE², B. PUSEL³

¹ Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

² Cabinet de Dermatologie, PARIS.

³ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

La question est récurrente : les produits de comblement injectés dans la peau peuvent-ils interagir avec la lumière, en particulier les ondes électromagnétiques ?

Tout un chacun, agissant avec prudence, évitera d'utiliser ses appareils si des produits de comblement ont été placés dans ou sous la peau. Mais encore...

Un peu d'histoire naturelle

C'est Karl Meyer qui, dans les années 1930, a démontré que l'acide hyaluronique (AH) était un constituant majeur de la substance fondamentale de l'humour vitré de l'œil responsable de sa turgescence. Le terme "acide hyaluronique", basé sur cette observation, provient du grec *hyalos* ("vitreux") et de "uronique" en raison de la présence d'acide hexuronique. Sa dernière appellation, "hyaluronane", date de 1984 et est conforme à la nomenclature internationale des polysaccharides.

Sa structure polymérique est constituée de milliers de répétitions d'une seule et même unité disaccharidique, remarquable par ses propriétés physico-chimiques et par la diversité des processus cellulaires qu'elle contrôle.

Un peu de physiologie, un peu de chimie

Les propriétés rhéologiques de l'AH sont elles aussi particulières car l'AH capture de grandes quantités d'eau et d'ions pour maintenir l'hydratation et la turgescence des tissus cutanés dans lesquels il a été placé. On en retrouve naturellement dans le derme, surtout réticulaire, mais aussi dans l'épiderme. À cet égard, la résultante de la sénescence cutanée avec une perte d'hydratation à tous les étages de la peau serait la conséquence, entre autres, de la fonte naturelle mais aussi d'une baisse de production d'AH par les fibroblastes (et les kératinocytes).

En s'imbriquant dans le réseau de fibres et de faisceaux de collagène, l'AH détermine la forme et l'organisation des tissus tout en résistant aux contraintes mécaniques des mouvements musculaires. Grâce à ses qualités physico-chimiques, il est très largement utilisé en dermatologie esthétique. Mais il s'agit d'acide hyaluronique biomimétique à celui, naturel, de la peau humaine qui est recomposé chimiquement et stabilisé par une réticulation et des agents [1].

La dégradation de l'acide hyaluronique est due d'abord à des hyaluronidases qui génèrent des oligosaccharides de taille variable. Elle est suivie du clivage des sucres et de l'eau. L'AH polymérique

peut aussi être dégradé de manière non enzymatique par les radicaux libres, ce qui constitue d'ailleurs un piège pour ces ions réactionnels. Les mécanismes impliqués sont encore mal définis mais il existe une compétition pour les récepteurs membranaires conduisant à des réponses inflammatoires, immunostimulantes et angiogéniques. Plusieurs études ont montré l'influence des processus inflammatoires et de la production de radicaux libres par les leucocytes, en particulier dans la dégradation des chaînes d'AH, notamment au sein des articulations dans le contexte des pathologies inflammatoires articulaires.

Les hydrogels photodégradables les plus couramment utilisés sont tous sensibles à la lumière dans l'ultraviolet (UV ~ 280 à 450 nm). L'influence de l'exposition solaire – notamment les UVB – et la production de radicaux libres qui en résulte auront le même effet sur la dégradation [2, 3]. Si l'on se réfère à la notice des acides hyaluroniques injectables, on lira qu'il convient de les conserver à température ambiante (25 °C max) mais aussi à l'abri de la lumière. Il est également conseillé au patient tout juste injecté de ne pas s'exposer longtemps au soleil ou aux UV.

Interactions entre l'acide hyaluronique et les ondes électromagnétiques

Si on extrapole ce que l'on peut trouver dans la littérature sur les nanotechnologies, on notera que la réticulation des hydrogels varie selon les contraintes physico-mécaniques, le PH, la lumière visible, les UV et la température. Ainsi,

les infrarouges, qui pénètrent dans les tissus plus profondément, génèrent de la chaleur qui peut gélifier et modifier la structure de l'AH en amorçant indirectement une polymérisation radicalaire. Ce chauffage, couplé par exemple à un initiateur thermique (comme les particules d'or), produit des radicaux qui polymérisent l'acide hyaluronique méthacrylé (MeHA) et produisent des hydrogels variés. Ainsi, un système stable à 37 °C pendant 22 minutes *in vitro* se gélifiera rapidement (~ 3 minutes) lorsqu'il est chauffé à 55 °C. Des études *in vivo* menées sur des souris ont confirmé que l'irradiation laser IR (infrarouge) pouvait gélifier une solution injectée par voie transdermique [4].

À notre niveau, les sources de chaleur utilisées telles que la radiofréquence de contact peuvent, par un effet thermique prolongé, modifier un hydrogel.

Avec un laser, la dégradation des hydrogels induite répond à d'autres modes d'action :

- l'eau captée par la structure polymérique de l'acide hyaluronique est excitée par le laser. Elle va générer des électrons, la formation de plasma et de bulles de vapeur. La bulle de vapeur va alors se dilater avec la propagation d'ondes de choc et provoquera, lors de la dissipation de la chaleur, une rupture physique du réseau réticulaire due à un stress thermoélastique ;
- le réseau structurel est directement excité par la lumière laser incidente et subit une transformation qui conduit ensuite à la rupture physique du réseau réticulaire ;
- les hydrogels contenant des groupes photolabiles subissent une scission chimique directe induisant une dissociation rapide du réseau polymère [5].

Les lasers et les IPL (lumières intenses pulsées), la radiofréquence fractionnée ou à microaiguilles ainsi que les HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité) induisent un choc thermique variable en durée et en intensité. Il faut distinguer

les émissions photoniques à forte puissance immédiate qui génèrent une montée en température rapide, en quelques millisecondes (lasers ablatifs), de celles, plus progressives, qui maintiennent la température pendant quelques minutes à la limite du tolérable (radiofréquence de contact), soit à 42-44 °C. Les IPL et les lasers vasculaires ou épilatoires sont intermédiaires en termes de durée et de chaleur induite, mais leur action n'est manifestement pas assez longue ni assez énergétique pour altérer l'acide hyaluronique.

Comme toute cible, l'acide hyaluronique subit ce choc selon plusieurs modes : direct ou indirect (physique, thermique et chimique). L'absorption des photons par l'acide hyaluronique translucide sera surtout la conséquence de l'accumulation et du confinement thermique induits par l'eau qu'il a captée en son sein.

Ce que nous ne pouvons pas prouver, c'est jusqu'à quel point les acides hyaluroniques endogène naturel et exogène sont irrémédiablement modifiés dans leur structure. En effet, l'AH naturel se régénère en permanence sauf si les fibroblastes sont totalement détruits.

En immunohématologie, l'interaction *in vitro* de l'AH avec l'activité du complément (C) a été étudiée. Il a été constaté que l'AH natif a une activité anti-complément relativement faible, même à un taux de concentration élevé (> 3 mg/mL). Des auteurs ont déterminé qu'une puissante activité inhibitrice du complément peut être obtenue si les solutions d'AH sont traitées thermiquement (100 °C) et stabilisées par congélation et décongélation rapides juste avant l'interaction avec le complément sérique humain. Plusieurs chercheurs ont décrit que les brins d'AH subissaient un découplage réversible lors du traitement thermique et que cet état découplé pouvait être semi-stabilisé en refroidissant rapidement l'échantillon. Cependant, si les échantillons d'AH traités thermiquement ne sont pas stabilisés mais refroidis lentement après

chauffage ou si les échantillons chauffés sont surgelés et décongelés lentement, l'activité anti-complément sera progressivement perdue. Il est intéressant de noter que l'activité de ce même échantillon pourra être régénérée par retraitement thermique suivi d'une stabilisation à basse température, témoignant de la réversibilité de l'état physique de l'AH. Ainsi, dans l'organisme, l'acide hyaluronique peut être reproduit en cas de destruction mais également passer par divers états pour s'autoréparer.

Concernant l'AH exogène, s'il subit les assauts des ondes, son degré de désstructuration est difficile à déterminer : partielle, réversibilité à l'état initial aidée ou non par l'AH naturel, ou au contraire dénaturation complète avec élimination naturelle par le réseau veino-lymphatique [6]. Très peu d'études ont été publiées sur ce sujet, ce qui est assez paradoxal quand on considère le nombre de procédures combinées lasers ou EDB avec des produits de comblement à travers le monde.

En ce qui concerne la radiofréquence, England *et al.* ont examiné les interactions tissulaires de la RF monopolaire (RF sur un modèle de peau de cochon) sur une période de 4 mois. Les 5 produits de comblement étaient : le collagène humain réticulé (Cosmoplast), l'acide hyaluronique (Restylane), l'hydroxyapatite de calcium (Radiesse), l'acide polylactique (Sculptra) et le silicone liquide injectable (Silikon 1 000) [7]. Pour les auteurs, il n'y avait aucune augmentation apparente du risque de brûlures locales ni aucun effet observable du traitement par radiofréquence sur la persistance des produits dans les tissus. La RF monopolaire augmentait en revanche la fibroplasie et le dépôt de collagène autour du Restylane, du Radiesse et du Sculptra. Un effet inducteur qui se surajoute aux produits injectés.

Très récemment, l'équipe de Weiss *et al.* [8] a publié ses résultats sur l'impact de plusieurs sources électromagnétiques

■ Peau et lasers

sur un échantillon de tissu frais d'abdominoplastie. Les auteurs ont divisé leur étude en 8 zones : 7 zones injectées en intradermique avec 0,1 mL de Juvéderm Ultra et une zone contrôle. Six des 7 zones injectées ont été traitées par des lasers fractionnés non ablatifs :

- Erbium: Glass 1540 nm (Starlux 1540, Palomar) : 50 mJ, 15 ms, *stacking* 5 ;
- Erbium: Glass 1550 nm (Fraxel Dual) : 40 mJ, 15 ms, 6 passages ;
- Thulium 1927 nm (Fraxel Dual, Solta Medical) : 20 mJ, niveau 4, 6 passages ;
- un CO₂ ablatif fractionné (UltraPulse Encore, Lumenis) : DeepFx : 30 mJ, densité 5 %, 2 passages ;
- radiofréquences bipolaires avec micro-aiguilles isolées (INFINI, Lutronic) : 1^{er} passage : 2,5 mm, 3/300 ms ; 2^e passage : 2 mm ; 3^e : 1 mm ;
- radiofréquences bipolaires avec micro-aiguilles non isolées (Intensif, Endymed) : 3 passages de 2,5 mm/14 W/110 ms et 1 passage 1 mm/14 W/110 ms.

Au final, l'analyse a porté sur 80 échantillons de peau biopsiée au *punch* de 4 mm. Les résultats histologiques montrent que l'AH est placé dans le derme réticulaire moyen à profond à une distance moyenne par rapport à la couche granuleuse de :

- 1540 nm : 0,85 mm ;
- 1550 nm : 0,54 mm ;
- 1927 nm : 0,21 mm ;
- 10600 nm : 0,58 mm.

Au final, les dommages histologiques constatés sont attendus mais ne permettent pas de conclure définitivement, car les lasers 1927 nm et 10600 nm ne pénètrent pas assez profondément pour arriver au contact direct du filler. Les micro-colonnes du LFNA 1540 nm butent sur les portions superficielles d'AH mais ne les modifient pas. Les micro-colonnes du LFNA 1550 nm sont très proches mais ne le modifient pas non plus. En revanche, pour les radiofréquences à aiguilles isolées (profondeur maximale des dégâts thermiques : 1,92 mm) ou non isolées (1,38 mm), on observe bien des signes de destruction de l'AH le long des

trajets des micro-aiguilles. Les auteurs concluent que l'utilisation d'un appareil RF, juste après l'injection d'un filler, altère sa structure et peut probablement influencer sur son efficacité clinique. À notre humble avis, il aurait fallu que la source énergétique impacte pleinement la structure de l'AH pour statuer sur les effets respectifs ou injecter des acides hyaluroniques peu réticulés le plus superficiellement possible. En effet, dans les expériences de médecins laséristes, nous avons constaté qu'il était possible de faire fondre des acides hyaluroniques avec des lasers ablatifs et non ablatifs fractionnés et même des déclenchés en mode *stackings* si ceux-ci sont disposés dans ou sous des peaux très fines comme celle des cernes ou des lèvres. De plus, dans cette étude, l'analyse histologique s'est faite sur coupe juste après les tirs, sur une peau non vivante, et rien ne préjuge donc des effets retardés pro-inflammatoires de contiguïté lors de la phase de cicatrisation et régénération tissulaire quand un stress dermo-épidermique est provoqué avec des lasers.

D'autres études datant de 10 ans ne montraient pas non plus d'impact des lasers et IPL :

- celle de Farkas *et al.* : Sciton lumière intense pulsé à 560 nm, Sciton Nd:YAG, Sciton Erbium-YAG, Lux 1540 Palomar et le CO₂ Active FX Lumenis sur peau de cochon, avec une analyse histologique 15 jours après les injections de Restylane, Perlane et Juvéderm. Car les tirs laser ne touchaient pas directement les zones cutanées plus profondes contenant les acides hyaluroniques où, comme pour l'IPL, la chaleur induite n'était ni assez intense ni assez prolongée [9] ;
- celle sur peau humaine, au niveau des sillons nasogéniens dans lesquels avait été injecté du Restylane. Les auteurs comparaient les 2 sillons, un seul bénéficiant de tirs de laser 1320 nm Nd:YAG, 1450 nm diode, RF monopolaire ou IPL. Statistiquement, sur les 36 patients, dont certains avec un contrôle histologique, il n'y avait pas de différence avec le sillon contrôle [10].

Au total, si la chaleur – en tout cas celle émise par la RF – impacte directement la structure de l'acide hyaluronique, il faut garder à l'esprit que les HIFU, les lasers à haute énergie, comme les ablatifs ou les non-ablatifs, peuvent dénaturer les AH exogènes. Si vous êtes curieux, vous pourrez constater cet effet en prenant un peu d'acide hyaluronique de l'un de vos fillers préférés et en tirant avec les appareils dont vous disposez.

Pour mémoire, la température dégagée au niveau de la cible par des appareils est de 60° à 75° C, soit largement au-dessus des recommandations inscrites sur les notices. Elle peut altérer la structure du filler sachant qu'il s'agit d'un hydrogel qui capte l'eau, autrement dit une cible idéale pour toutes ses sources photoniques absorbées par l'eau.

Toutefois, même lorsque les acides hyaluroniques ne sont pas impactés directement par les tirs hyperthermiques, on peut penser que les réactions inflammatoires de contiguïté pourraient influencer sur la pérennité et la stabilité du produit de comblement ou, à l'inverse, décupler son pouvoir d'induction et d'hydratation.

■ Conclusion

Cet article doit susciter notre réflexion sur l'importance de comprendre le niveau de pénétration du laser/RF en respectant le niveau d'injection de l'AH ou de tout autre inducteur collagénique. En outre, peu d'effets secondaires sont rapportés sur les sites de vigilance français ou internationaux (IMCAS Alert) concernant des interactions tissus-produits de comblement-sources électromagnétiques, ce qui est rassurant pour tout le monde et surtout pour nos patient(e)s. Néanmoins, si on continue de "gonfler" sans aucune mesure les patients avec ces produits et si on associe ces derniers à des séances de laser ou autres sources, on court le risque de dégrader les produits mais peut-être aussi de surfavoriser une réaction

inflammatoire, voire granulomateuse, ou d'induire une fibroplasie qui fera perdre à la peau sa plasticité naturelle.

La question qui se posera alors sera la suivante : combien de temps faut-il attendre avant de proposer des tirs d'ondes électromagnétiques si on ne connaît pas la cinétique de résorption des produits, à la différence de la rhéologie des AH largement publiée ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Nusgens BV. Acide Hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive ? *Ann Dermatologie*, 2010;137 (supp 1):S3-S8.
2. GREENWALD RA, MOY WW. Effect of oxygen-derived free radicals on hyaluronic acid. *Arthritis & Rheumatism*, 1980;23:455-463.
3. KI CS, SHIH H, LIN CC. Facile preparation of photodegradable hydrogels by photopolymerization. *Polymer (Guildf)*, 2013;54:2115-2122.
4. GRAMLICH WM, HOLLOWAY JL, RAI R *et al.* Transdermal gelation of methacrylated macromers with near-infrared light and gold nanorods. *Nanotechnology*, 2014;25:014004
5. PRADHAN S, KELLER KA, SPERDUTO JL *et al.* Fundamentals of Laser-Based Hydrogel Degradation and Applications in Cell and Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater*, 2017;6. doi: 10.1002/adhm.201700681 [Epub 2017 Oct 24]
6. CHANG NS, BOACKLE RJ, ARMAND G. Hyaluronic acid-complement interactions--I. Reversible heat-induced anti-complementary activity. *Mol Immunol*, 1985;22:391-397.
7. ENGLAND LJ, TAN MH, SHUMAKER PR *et al.* Effects of monopolar radiofrequency treatment over soft-tissue fillers in an animal model. *Lasers Surg Med*, 2005; 37:356-365.
8. HSU SH, CHUNG HJ, WEISS RA. Effects of Fractional Laser and Radiofrequency Devices on Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg*, 2018. doi: 10.1097/DSS.0000000000001716. [Epub ahead of print]
9. FARKAS JP, RICHARDSON JA, BROWN S *et al.* Effects of common laser treatments on hyaluronic acid fillers in a porcine model. *Aesthet Surg J*, 2008;28:503-511.
10. GOLDMAN MP, ALSTER TS, WEISS R. A randomized trial to determine the influence of laser therapy, monopolar radiofrequency treatment, and intense pulsed light therapy administered immediately after hyaluronic acid gel implantation. *Dermatol Surg*, 2007;33:535-542.

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

Crème ultra-réparatrice* ANTI-MARQUES

- MARQUES RÉSIDUELLES
- POST-ACTES DERMATOLOGIQUES SUPERFICIELS

*des couches superficielles de la peau

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE



EPIHELIALE A.H. DUO

AVOINE DERMATOLOGIQUE

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

“Prendre soin des peaux fragiles
est dans notre nature”



Au quotidien et depuis 35 ans, A-DERMA rééquilibre, apaise et répare toutes les peaux fragiles, dont la barrière cutanée est vulnérable. A-DERMA s'engage à leur apporter l'efficacité naturelle de son extrait d'Avoine Rhealba®, cultivée à 100% dans le Sud-Ouest de la France en Agriculture Biologique.

Disponible en Pharmacie et Parapharmacie.



A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE

ungestepourlapEAU.aderma.fr

Pierre Fabre
Derma-Cosmétique