Mensuel
Avril 2020
Cahier 1

réalités

n° 291

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

QUOI DE NEUF EN 2019 ?

taltz® (ixékizumab) injectable

PSORIASIS EN PLAQUES : Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. [1]

Place dans la stratégie thérapeutique : Taltz® 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

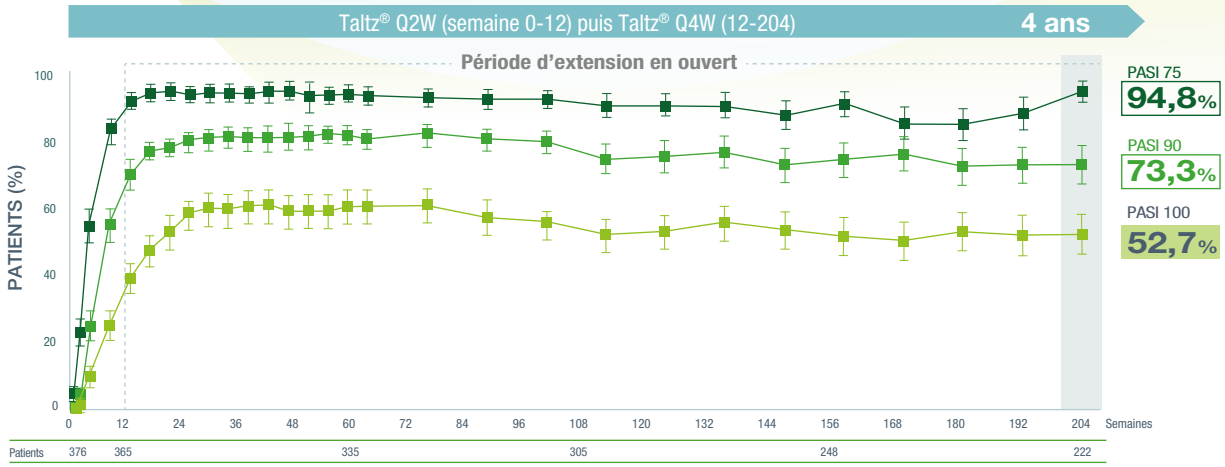
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. [2]

ÉTUDE UNCOVER-3 RÉSULTATS D'EFFICACITÉ À 12 SEMAINES PUIS À 4 ANS [3]

Co-critères principaux d'efficacité à la semaine 12 (NRI) [1]

	TALTZ® Q2W (n=385)	Étanercept (n=382)	Placebo (n=193)
Score sPGA 0/1#	80,5 %*§	41,6 %*	6,7%
Réponse PASI 75	87,3 %*§	53,4 %*	7,3%

Évolution des scores PASI chez les patients traités par Taltz® Q2W/Q4W ##(MI) [3]



*NRI : non responder imputation. * $p < 0,001$ vs placebo ; § $p < 0,001$ vs étanercept ; # avec une amélioration du sPGA • 2 points par rapport à l'inclusion ; ## Les données d'efficacité présentées sont celles correspondantes aux patients traités par Taltz® à la dose de l'AMM. Ces données d'efficacité ont été évaluées selon 3 méthodes statistiques. La méthode en imputation multiple est présentée ici. MI : multiple imputation. Les données manquantes ont été imputées pour estimer ce qu'auraient été les observations si le patient avait poursuivi le traitement à l'étude.*

MÉTHODOLOGIE [4]

L'étude UNCOVER-3 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *vs* placebo et *vs* étanercept. 1346 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ont été randomisés dans 4 groupes de traitement selon un ratio de 2:2:2:1.

En période d'induction, l'étude comportait un bras supplémentaire: ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines. Ce bras n'est pas présenté car cette posologie n'a pas été retenue dans l'AMM de Taltz®.

Taltz® : dose initiale de 160 mg puis 80 mg Q2W jusqu'à la semaine 12, puis Q4W ; **Etanercept :** 50 mg 2 fois par semaine jusqu'à la semaine 12 puis d'une période de wash-out de 4 semaines suivi de 80 mg de Taltz® Q4W ; **Placebo** jusqu'à la semaine 12 puis une dose initiale de Taltz® 160 mg puis 80 mg Q4W jusqu'à 4 ans. A partir de la semaine 12, tous les patients passaient à un traitement par Taltz® toutes les 4 semaines sur la période d'extension en ouvert.

TOLÉRANCE DE 12 SEMAINES À 4 ANS [3]

Effets indésirables†	Population totale traitée Taltz® (n = 1274) n (%)
EI apparus sous traitement‡	1129 (88,6)
• Léger	292 (22,9)
• Modéré	609 (47,8)
• Sévère	228 (17,9)
EI graves	230 (18,1)
EI ayant entrainé un arrêt de traitement	120 (9,4)
Décès	8 (0,6)
EI fréquents apparus sous traitement (≥ 8 %)*	
• Rhinopharyngite	363 (28,5)
• Infection des voies respiratoires supérieures	138 (10,8)
• Réactions au site d'injection	100 (7,8)
• Céphalée	87 (6,8)
• Douleur dorsale	96 (7,5)
• Bronchite	95 (7,5)
• Sinusite	80 (6,3)
• Hypertension	96 (7,5)
• Arthralgie	99 (7,8)
EI d'intérêt particulier apparus sous traitement	
• Cancers	28 (2,2)
• Évènements vasculaires cérébraux	40 (3,1)
• Infections à *Candida*	66 (5,2)
• Maladie de Crohn	4 (0,3)
• Rectocolite hémorragique	4 (0,3)
Neutropénie	
• Grade 3	7 (0,5)
• Grade 4	2 (0,2)

† Les EI incluent les EI qui sont apparus ou se sont aggravés durant la période d'extension en ouvert. Ces EI sont cumulatifs et incluent les EI de la phase d'extension qui sont apparus avant la semaine 204 ; ‡ Pour les patients ayant > 1 occurrence d'un même évènement, la sévérité retenue était la plus grave ; * Les EI fréquents incluent tout EI intervenant chez • 8 % dans un des bras de traitement dans la période d'extension.

PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ® [1]

Les effets indésirables rapportés de manière très fréquente (≥ 1/10) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (incluant la rhinopharyngite) et les réactions au site d'injection. **Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100 à < 1/10)** ont été les infections fongiques à dermatophytes, l'herpès simplex (mucocutané)‡, les douleurs oro-pharyngées, et les nausées.

‡ Regroupe les événements définis par les termes préférentiels d'herpès labial, d'herpès simplex, d'herpès génital, de dermatite herpétiforme et d'herpès simplex génital.

Pour plus d'information sur les événements indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

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

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

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

VIVACTIS_INNOVATIONS. 19/10/61077659/PM/009 · PP-IXF-FR-0606 · Octobre 2019 · ©Lilly. Tous droits de reproduction réservés. S.A.S au capital de 375 713 701 € · RCS 609 849 153 R.C.S. Nanterre

1. Résumé des caractéristiques du produit Taltz® ; 2. Taltz®: Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016 ; 3. Lebwohl MG, *et al*. Ixekizumab Sustains High Level of Efficacy and Favorable Safety Profile Over 4 Years in Patients With Moderate Psoriasis: Results From UNCOVER-3 Study. doi: 10.1111/jdv.15921. ; 4. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, *et al*. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER 2 and UNCOVER 3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541-551.

Lilly

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

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 : 2e trimestre 2020

Avril 2020
Cahier 1

n°291

L'Année thérapeutique Quoi de neuf en 2019 ?

7 **Quoi de neuf dans le psoriasis ?**
J. Parier, C. Comte, A.-C. Fougerousse, P.-A. Bécherel, E. Begon

28 **Quoi de neuf en pathologie unguéale ?**
R. Baran

32 **Quoi de neuf en infectiologie cutanée ?**
P. Del Giudice

35 **Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?**
O. Bayrou

43 **Quoi de neuf dans l'acné ?**
F. Ballanger-Desolneux

50 **Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?**
S. Monestier

59 **Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?**
H. Aubert

66 **Quoi de neuf en cuir chevelu ?**
P. Reygagne

76 **Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?**
C. Beylot

89 **Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?**
R. Prud'homme

101 **Quoi de neuf en lasers ?**
J.-M. Mazer, M. Jourdan

Un bulletin d'abonnement est en page 75.

Un cahier 2 "1re Journée scientifique SpeedNord" est routé avec ce numéro.

Oedien®

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

œstrogène ⊕ dienogest

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 Œdien® 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 Œdien® 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 Œdien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2e 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.

AP 2018-09-02 18/10/64091062/PM/001

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER[1], C. COMTE[2], A.-C. FOUGEROUSSE[3], P.-A. BÉCHEREL[4], E. BEGON[5]
[1] Dermatologue libérale, attachée à l'hôpital Saint-Louis, PARIS. Vice-présidente RESOPSO.
[2] Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.
[3] Service de Dermatologie, Hôpital Bégin, SAINT-MANDÉ.
[4] Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital privé, ANTONY.
[5] Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.
Secrétaire général de l'association RESOPSO.

Cette année encore, le psoriasis a donné lieu à de très nombreuses publications. Beaucoup ont pour thème les traitements biologiques. Ceux-ci ont révolutionné la prise en charge de la souffrance des patients porteurs de psoriasis modéré à sévère et s'avèrent avec le temps globalement bien tolérés. Face à cette efficacité et à cette bonne tolérance, la notion de psoriasis relevant de traitements systémiques s'étend à des formes localisées mais très gênantes et la qualité de vie devient l'outil essentiel pour juger du caractère modéré à sévère d'un psoriasis.

→ **J. PARIER**

Traitements locaux et systémiques classiques

1. Traitements locaux

Nous sommes toujours à la recherche de nouveautés pour les traitements locaux qui restent les plus utilisés dans le psoriasis en monothérapie ou en complément des traitements systémiques sur des lésions résiduelles.

On ne compte pas de grandes nouveautés cette année mais des perspectives d'avenir se dessinent. Ainsi, les recherches se poursuivent sur les animaux de laboratoire pour une administration locale efficace du méthotrexate (MTX) ou de la ciclosporine. La ciclosporine est une grosse molécule dont la pénétration cutanée est très faible. L'inclusion dans des liposomes a permis la pénétration de 39 % du médicament dans la peau du lapin sans concentration sanguine problématique. Le MTX associé [1] à des nanoparticules d'or en application locale chez la souris porteuse de lésions de psoriasis provoquées par l'imiquimod entraîne une diminution de l'hyperplasie épidermique, du nombre de cellules T résidentes et de l'IL17, et se montre plus efficace que l'application du mélange bétaméthasone/calcipotriol. Le MTX véhiculé par des liposomes d'acide oléique et de phosphatidylcholine sur des souris traitées par imiquimod a donné de meilleurs résultats qu'en injections avec moins d'effets secondaires [2].

Dans le cadre de la recherche, mais cette fois-ci humaine, en phase I, le laboratoire LEO teste (clinicaltrials.gov) une molécule intéressante, agoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes non stéroïdiens ayant peu d'effets systémiques et peu de risques d'atrophie cutanée qui, comparée à la bétaméthasone, s'est révélée aussi active mais seulement sur 19 patients. À suivre…

Toutefois, quand on en est encore à l'expérimentation animale ou en phase I, on est loin des applications pratiques. Plus proches de la pratique :

>>> La mousse cutanée bétaméthasone/calcipotriol, que nous utilisons maintenant depuis presque 4 ans, continue à donner lieu à des recherches cliniques : sur les adolescents de 12 à 17 ans car il n'y a pas d'AMM, sur les peaux pigmentées de type IV-VI et pour valider une pratique que beaucoup d'entre nous mettent déjà en œuvre et qui consiste à préconiser un traitement d'entretien sur le long cours, à raison de 2 fois par semaine après un traitement d'attaque quotidien d'une durée de 1 mois. L'étude des registres suédois de santé a montré que ce produit avait un meilleur rapport coût/efficacité que ses homologues en pommade et gel, et qu'il avait permis d'économiser des passages à la photothérapie ou au MTX.

>>> Un produit a été mis au point par le laboratoire MC2 therapics avec un essai

L'Année thérapeutique

clinique mené sur 794 patients adultes (essai randomisé, multicentrique, en aveugle pour le thérapeute). Il s'agit d'un mélange de bétaméthasone et de calcipotriol aux mêmes concentrations que dans le Daivobet mais dans une crème non grasse à pénétration cutanée rapide. Il a été essayé contre le Daivobet gel et son propre véhicule. L'application se fait 1 fois par jour et l'essai a porté sur 8 semaines. Il s'est montré bien sûr supérieur à son véhicule mais aussi au Daivobet gel concernant l'efficacité, avec une nette amélioration du DLQI pour les patients. Il a reçu un début d'accord avec les instances européennes et la FDA si bien qu'il devrait faire partie de nos possibilités thérapeutiques dans les prochaines années.

>>> Enfin, un revenant, le tazarotène – qui existe toujours dans notre pharmacopée mais que nous utilisons peu – a donné lieu, en association avec un corticoïde local, l'halobétasol (halobétasol 0,01 %/tazarotène 0,045 % en lotion), à de nombreuses publications. On note ainsi la publication d'une étude [3] menée sur 62 patients, randomisée, sur 2 centres, sur des psoriasis localisés assez épais (PASI [*Psoriasis Area Severity Index*] moyen de 7,4) : l'application se faisait à raison d'une fois par jour pendant 2 mois avec une surveillance au cours du mois suivant. Dans une autre étude, le traitement était poursuivi 1 mois de plus pour les patients répondeurs. Le succès était apprécié sur un PGA (*Physician's Global Assessment*) "blanchi" ou "presque blanchi" et une amélioration > 75 % d'un critère inhabituel le PGA × BSA (surface cutanée). Le "succès" a été obtenu dans 35 % des cas à 2 mois et 46,6 % des cas à 3 mois.

Ces résultats ont stimulé les amateurs de la mousse cutanée béthamétasone/calcipotriol [4]. Un article compare les 2 traitements indirectement sans face/face sur les résultats des essais cliniques et conclut que ce dernier est plus efficace, mais ce type de comparaison est sujet à caution.

2. Quand faut-il prescrire un traitement systémique ?

Recommandations SFD Annales de dermatologie (juin 2019)

"Nous recommandons de proposer un traitement systémique, incluant la photothérapie, aux patients atteints de psoriasis de tous types répondant à au moins un des critères suivants :
– le psoriasis est considéré comme «modéré à sévère», défini comme un psoriasis couvrant plus de 10 % de la surface corporelle (SC), ***ou*** *caractérisé par un score PASI supérieur à 10 et/ou un score de qualité de vie DLQI supérieur à 10 ;*
– le psoriasis a un impact important sur la condition physique et sociale, ***ou*** *sur l'état psychologique, entraînant une dépression ou une anxiété cliniquement significative ;*
– le psoriasis est ***localisé mais ne peut être contrôlé*** *par un traitement topique et est* ***associé à une altération fonctionnelle et/ou une détresse*** *importante, par exemple une atteinte sévère des ongles ou une atteinte des zones à fort impact (paumes et plantes des pieds, organes génitaux, cuir chevelu, visage et plis)."*

Ce qui vient vite et, comme nous l'avons vu bien souvent dans cette revue annuelle, les patients sont sous-traités dans l'ensemble, or nous disposons de traitements efficaces pour soulager leur souffrance, il faut donc les utiliser.

3. Méthotrexate

"*Proposé comme traitement du psoriasis au milieu du siècle dernier, le méthotrexate (MTX) reste le traitement de première intention lorsque le psoriasis justifie d'un traitement systémique, et ce d'autant qu'il est un quasi «passage obligé» avant un biomédicament. Son rapport bénéfice/risque est favorable et son prix nettement inférieur à celui des autres traitements systémiques du psoriasis. Son maniement doit être connu par les dermatologues qui peuvent l'initier et le renouveler quel que soit leur mode d'exercice.*" [5]

Il s'agit de l'introduction au chapitre "Méthotrexate" du numéro de juin 2019 des *Annales de dermatologie* où sont présentées les recommandations françaises relatives au traitement du psoriasis modéré à sévère. Un chapitre consacré à chaque traitement systémique en détaille ensuite l'utilisation. Je partage cette vision du MTX vu le plus souvent comme un traitement de première intention pour ces psoriasis nécessitant un traitement systémique.

Pour le MTX, les recommandations précisent qu'il faut obtenir une amélioration d'au moins 50 à 75 % avec une baisse du DLQI d'au moins 5 points à 3 ou 4 mois. Dans le cas contraire, il faut passer soit à l'aprémilast, soit à une biothérapie.

Une étude française multicentrique [6], observationnelle, a été menée pendant 4 mois en vie réelle sur 256 patients. Les JDP l'ont consacrée meilleure étude de l'année publiée dans les *Annales*. Il y a eu malheureusement, comme cela arrive en vraie vie, 88 dossiers non retrouvés en fin d'étude car 16 patients ont abandonné pour manque d'efficacité, 16 pour effets secondaires non graves, les autres sont perdus de vue ou bien il manque certaines données en fin de traitement. Cependant, malgré ce handicap, une bonne étude statistique a pu montrer qu'à 4 semaines une dose d'attaque d'emblée était plus efficace qu'une dose progressivement croissante comme c'est le cas pour de nombreux traitements du psoriasis. Un traitement antérieur par la ciclosporine était également associé à une moins bonne efficacité du traitement, ce que nous observons en général dans le psoriasis, le premier traitement systémique bénéficiant d'un plus dans l'efficacité par rapport aux suivants. Par conséquent, il ne faut pas hésiter à donner d'emblée la dose cible.

Les recommandations françaises précisent bien qu'il n'est pas nécessaire de commencer par une dose d'essai.

Déjà **5 ans** de recul clinique et plus de **300 000 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

Liste 1.
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie ou en médecine interne.
Cosentyx® est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx® est indiqué.
Médicament d'exception, remboursement sécurité sociale à 65 % et Agréé aux Collectivités selon la procédure des médicaments d'exception.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® qui est disponible sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : 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.

I457158 - 18/04/63549069/PM/014 - Mars 2020 - Copyright Novartis Pharma SAS

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Cosentyx® secukinumab

L'Année thérapeutique

● ***Prescription d'une contraception***

La prescription d'une contraception est indispensable. Une étude a montré que, sur 164 femmes, 65 % avaient une contraception efficace, 12 % une contraception peu efficace et 23 % pas de contraception du tout ! Précision importante : les recommandations récusent les consignes des AMM de certaines formes commerciales de MTX qui préconisent jusqu'à 6 mois de non-conception chez les hommes et les femmes après arrêt du MTX, délais problématiques pour bien des patients. En effet, pour les femmes, le cycle suivant l'arrêt est suffisant car le médicament s'élimine en 50 heures environ et pour les hommes 3 mois suffisent (temps d'une spermatogenèse).

● ***Faut-il préférer la forme sous-cutanée à la forme orale ?***

Les rhumatologues ont publié une étude qui montre une plus grande efficacité de la forme injectable dans leurs indications. En dermatologie, dans l'étude précédente en vie réelle menée sur 256 patients, ce facteur ne semble pas avoir d'influence mais ce n'était pas non plus un critère essentiel recherché.

Une étude prospective [7], mais portant sur 18 cas seulement, avec administration de la même dose selon le même schéma thérapeutique à 2 groupes de 14 patients, a montré un passage de PASI 19 à 11 pour les comprimés et de 23 à 3 en injection, avec un blanchiment dans 7 % des cas *per os* et 57 % en sous-cutané. Les résultats sont étonnants et le groupe bien petit, mais il ne faut pas hésiter à utiliser la voie sous-cutanée si le patient l'accepte bien, s'il est difficile à contrôler, s'il a des troubles digestifs et si l'efficacité paraît discordante par rapport à la dose.

● ***Quid des associations de traitement ?***

Le MTX s'associe rarement à l'acitrétine car le risque hépatique augmente, pas du tout avec la ciclosporine car le risque rénal augmente. On peut l'associer avec l'aprémilast et les biothérapies.

Les rhumatologues associent systématiquement le MTX aux biothérapies car, pour eux, réactiver l'inflammation est plus grave que pour nous, dermatologues, en attendant que le biomédicament soit actif et parce que globalement les biothérapies sont proportionnellement moins efficaces chez leurs patients que chez les nôtres. Il y a ainsi eu des essais avec l'étanercept en dermatologie qui montrent que l'efficacité est plus importante en association mais nous n'utilisons plus beaucoup cette biothérapie, moins efficace que certaines molécules plus récentes. Un essai clinique est en cours pour voir si l'association systématique est intéressante en dermatologie.

Notons cependant que les patients qui arrêtent le MTX le font souvent parce qu'ils ne veulent pas revivre une asthénie ou des troubles digestifs, et qu'ils sont également contents de pouvoir arrêter les contrôles biologiques réguliers (contrôles que les biothérapies, elles, ne demandent pas).

● ***La "survie" des traitements***

Nous avons heureusement de nombreux traitements systémiques à notre disposition car ceux-ci ne sont pas pris indéfiniment par les patients. Certains sont arrêtés pour manque d'efficacité d'emblée mais, à long terme, il existe des échappements thérapeutiques pour un traitement efficace au début. Parfois, un effet secondaire fait arrêter le traitement ou bien des problèmes d'observance sont constatés (en raison d'une lassitude, par exemple, ou du désir d'arrêter car tout va bien). Les temps de prescription et de prise des traitements nous intéressent donc et de plus en plus d'études traitent de ce sujet.

Ainsi, cette étude [8] sur un registre suédois a retrouvé, sur 524 patients ayant pris 727 traitements différents, entre le MTX, l'adalimumab et l'étanercept (produits de référence et leurs biosimilaires) une survie plus longue pour l'adalimumab que pour le MTX équivalente à celle de l'étanercept. Cela est lié à une amélioration plus importante et plus prolongée du PASI et du DLQI avec l'adalimumab.

Une autre étude de registre, en France [9] cette fois, sur les données de la Sécurité sociale comparait le MTX et l'aprémilast. Deux groupes homogènes ont été isolés : 3 207 patients sous aprémilast et 2 736 sous MTX. 69 % des patients ont arrêté l'aprémilast dans la première année de traitement contre 59 % pour le MTX. Les registres de la Sécurité sociale sont plus sévères avec les traitements que nos études, nous ne voyons pas en effet les arrêts de traitements des patients perdus de vue.

Une étude prospective observationnelle a été menée en vraie vie [10] sur 2 ans de traitements systémiques chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Le MTX reste prescrit pendant 21,4 mois ainsi que l'étanercept et l'ustekinumab contre 25,5 mois pour l'adalimumab, 11,8 mois pour la ciclosporine et 10,6 mois pour l'acitrétine. L'ustekinumab est le traitement qui est le moins souvent arrêté.

● ***Facteurs influençant l'efficacité du MTX***

Les rhumatologues disposent de 2 études récentes [11] montrant nettement que le MTX est moins efficace chez les fumeurs. Concernant l'alcool, si une consommation excessive (> 21 unités par semaine) en diminue aussi l'efficacité et accroît les intolérances hépatiques, une consommation ≤ 14 unités par semaine augmente en revanche son efficacité dans les rhumatismes inflammatoires. *Quid* de l'effet sur le psoriasis ?

4. La ciclosporine

"*L'indication de l'AMM européenne harmonisée est constituée par « le traitement*

abbvie

LIBÉREZ VOS PATIENTS

Nouvel inhibiteur sélectif de l'IL-23 p19.[1]

SKYRIZI™ 75 mg, solution injectable en seringue préremplie est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.[1]

Non disponible, non remboursable et non agréé aux collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).

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

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI™.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit SKYRIZI™ sur le site internet de l'EMA (European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf ou en flashant ce QR code

Skyrizi™
(risankizumab)

19/07/670627/PM/001-FR-SKZD-190074 - 1 - 10/2019

L'Année thérapeutique

du psoriasis sévère chez les patients pour lesquels un traitement conventionnel n'est pas indiqué ou est inefficace». En pratique clinique, le rapport bénéfice/risque de la ciclosporine est meilleur chez les patients jeunes (< 50 ans), sans surpoids ni hypertension artérielle. La ciclosporine est plus facile à utiliser chez la femme en âge de procréer que le méthotrexate et les rétinoïdes, car elle n'est pas tératogène. La majorité des études ont été effectuées dans le psoriasis en plaques. La ciclosporine a également montré son efficacité dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire et dans le psoriasis érythrodermique. Il existe des observations d'efficacité de la ciclosporine dans le psoriasis des ongles."

Cette citation, également issue des *Annales de dermatologie* de juin 2019, retrace globalement bien les indications de la ciclosporine. Il faut insister sur son effet assez rapide, qui en fait un traitement "d'urgence" du psoriasis, et sur son utilisation moindre depuis l'apparition des biologiques en raison de sa toxicité rénale principalement, malgré tout elle rend bien des services.

Une étude rétrospective chinoise menée entre 2013 et 2017 a pu, sur 611 dossiers de patients traités par ciclosporine de façon intermittente, en exploiter 398. Seuls 4,5 % des patients ont été amenés à interrompre définitivement le traitement en raison d'une augmentation de la créatininémie > 25 %. Les facteurs de risque concernant l'apparition de cet effet secondaire étaient l'âge > 60 ans, le diabète et l'obésité, qui sont des facteurs bien connus. Mais il n'y avait pas de rapport entre cet effet secondaire et la durée totale ou la dose cumulative pour ces traitements intermittents [12].

On peut prescrire la ciclosporine en cas de grossesse, en 2e indication jusqu'à il y a peu de temps après les UVBTL01, car elle n'est pas tératogène, cependant elle peut favoriser les hypertensions gravidiques et la prématurité. Maintenant, comme vous le verrez dans le chapitre sur les biothérapies, un anti-TNFα ne passant pas la barrière placentaire, le certolizumab, a pris cette 2e ligne de traitement en cas de psoriasis sévère au cours d'une grossesse.

Il existe une longue liste de contre-indications médicamenteuses avec la ciclosporine et les recommandations précisent les associations drastiquement contre-indiquées : rosuvastatine, stiripentol (un antiépileptique), bosentan et millepertuis.

5. L'acitrétine

L'acitrétine inhibe l'expression de l'IL-17A et de l'IL36 dans les kératinocytes. Elle est antiprolifératives et inhibe la migration des polynucléaires dans l'épiderme. Dans les recommandations, elle reste un traitement de 1re ligne pour l'enfant et le psoriasis pustuleux généralisé. L'acitrétine est intéressante dans le psoriasis palmoplantaire hyperkératosique ou pustuleux.

Les recommandations préconisent de commencer à petites doses, plutôt 10 mg par jour en augmentant par paliers de 15 jours jusqu'à l'obtention de la dose optimale pour le patient. Bien sûr, elles insistent sur la tératogénicité et la contre-indication de toute grossesse jusqu'à 3 ans après l'arrêt, ce qui rend sa prescription très exceptionnelle chez la femme en âge de procréer.

6. Internet

Nous sommes tous confrontés aux informations collectées par nos patients sur internet. Une étude [13] s'est intéressée aux informations offertes en vidéo sur internet au sujet des traitements du psoriasis par photothérapie et laser Excimer, et à leur caractère plus ou moins éducatif. 200 vidéos ont été vues et 124 retenues. 55 % d'entre elles étaient des publicités émanant des fabricants d'appareil, 28 % étaient diffusées par des professionnels de santé et 7 % par des patients. 11 % proposaient un contenu éducatif de qualité, 22 % de qualité moyenne et 60 % de faible qualité, et dans l'ensemble le contenu n'était pas centré sur le patient. Le nombre de vues de ces vidéos ne change pas quelle que soit la qualité du message délivré, avec ou sans preuves scientifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Özcan A, Sahin D, Impellizzieri D *et al.* Nanoparticle-Coupled Topical Methotrexate Can Normalize Immune Responses and Induce Tissue Remodeling in Psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print]
2. Bahramizadeh M, Bahramizadeh M, Kiafar B *et al.* Development, characterization and evaluation of topical methotrexate-entrapped deformable liposome on imiquimod-induced psoriasis in a mouse model. *Int J Pharm*, 2019;569:118623.
3. Halobetasol 0.01%/Tazarotene 0.045% Lotion in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Maintenance of Therapeutic Effect After Cessation of Therapy. *J Drugs Dermatol*, 2019;18:815-820.
4. Wu JJ, Hansen JB, Patel DS *et al.* Effectiveness comparison and incremental cost-per-responder analysis of calcipotriene 0.005%/betamethasone dipropionate 0.064% foam *vs* halobetasol 0.01%/tazarotene 0.045% lotion for plaque psoriasis: A matching-adjusted indirect comparative analysis. *J Med Econ*, 2020:1-9.
5. Beylot-Barry M, Le Maitre M, Goujon C. Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. *Ann Dermatol Venereol,* 2019;146:459-465.
6. Tournier A, Khemis A, Maccari F *et al.* Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:106-114.
7. Attwa EM, Elkot RA, Abdelshafey AS *et al.* Subcutaneous methotrexate *versus* oral form for the treatment and prophylaxis of chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13051.
8. Svedbom A *et al.* Real comparative effectiveness of adalimumab, etanercept and methotrexate: a Swedish register analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:525-532.
9. Sbidian E, Billionnet C, Weill A *et al.* Persistence of apremilast in moderate-to-severe psoriasis: a real-world analysis of 14 147 apremilast- and

methotrexate-naive patients in the French National Health Insurance database. *Br J Dermatol*, 2020;182:690-697.
10. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E *et al.* Drug survival of conventional systemic and biologic therapies for moderate-to-severe psoriasis in clinical practice in Spain: prospective results from the SAHARA study. *J Dermatolog Treat*, 2019;20:1-8.
11. Taylor *et al. J Clin Medecin*, 2019;5:515.
12. Hong JR, Lee YW, Choe YB *et al.* Risk factors for increased serum creatinine level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice. *Dermatol Ther*, 2019;32:e12875.
13. Pithadua *et al.* A cross-sectional study of You Tube videos as a source of patient information about phototherapy and excimer laser for psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2019:1-4 [Epub ahead of print]

L'auteure a déclaré avoir des liens d'intérêts (rémunération pour expertises, animations de FMC ou invitation à des congrès) avec les laboratoires LEO Pharma, Novartis, Janssen, Medac.

→ **C. COMTE**

Photothérapie

1. Old is gold ?

Richer rappelle, dans le *British Journal of Dermatology,* par cette formule l'intérêt de la photothérapie dans le psoriasis palmoplantaire [1]. De nombreux articles reprennent en effet le thème de l'excellent rapport coût/efficacité de la photothérapie dans le psoriasis. Une nouvelle fonctionnalité du moteur de recherche Pubmed permet d'objectiver que l'intérêt pour la photothérapie n'a pas faibli depuis l'arrivée des biologiques dans le psoriasis : après 2002, date du début de la disponibilité des premières thérapies ciblées (anti-TNF), le nombre de publications concernant la photothérapie du psoriasis n'a pas diminué, au contraire, démontrant ainsi l'intérêt persistant des cliniciens pour cette thérapie dans de nombreuses situations.

Le faible coût reste un critère attractif, aussi bien pour de nombreux pays dont le niveau économique global ne permet pas l'accès aux biologiques [2] que pour des pays au niveau économique florissant mais dont l'accès pour certaines populations est impossible : c'est le cas, aux États-Unis, des patients couverts par Medicare, notamment les patients âgés [3], pour lesquels la photothérapie constitue une option de choix. Dans certains pays européens, ces articles ont également pour but de plaider pour un meilleur accès à la photothérapie : en Écosse, par exemple, Dawe [4] démontre l'économie réalisée par le système de santé grâce à l'élargissement de l'accès à la photothérapie, même en tenant compte de l'arrivée des biosimilaires. Celle-ci serait de 2,4 à 3,4 millions de livres sterling par an.

2. Amélioration de la qualité de vie et de la douleur : photothérapie *versus* adalimumab

Dans une étude multicentrique randomisée *versus* placebo publiée dans le JAAD [2], différents scores de qualité de vie ont été comparés dans le traitement de patients psoriasiques traités par adalimumab, photothérapie et placebo. La photothérapie améliore la qualité de vie (DLQI) aussi bien que l'adalimumab, mais elle permet également un bien meilleur contrôle du paramètre "douleur" (OR : 4,07) mesuré par le score EQ-5D-3L. Ce score ne permet pas de discriminer les douleurs cutanées et articulaires car il s'agit d'un score de douleur globale. Les causes explicatives soulevées sont la production par la peau de bêta-endorphines opioïdes suite à l'irradiation UV, susceptible d'entraîner une action systémique sur la douleur.

3. Photothérapie à domicile

De nombreuses publications ces dernières années ont évalué cette technique, qui fait partie des solutions permettant d'élargir l'accès à la photothérapie. Au Canada notamment, où les distances à parcourir pour rejoindre un centre de santé sont importantes, Hum *et al.* [5] font une revue de la littérature concernant l'utilisation de ce type d'appareils à domicile. Ils en concluent que la photothérapie UVBTL01 est la longueur d'onde dont le rapport efficacité/risque est le plus favorable. L'autre intérêt de cette technique est de permettre un traitement 1 jour sur 2, en incluant les week-ends, ce qui raccourcit légèrement la durée du traitement. Les protocoles de doses sont calculés à partir du phototype du patient. D'après cette revue, même si des cas d'érythème et de phlyctènes liés à un surdosage ont été observés, le profil de sécurité global est toutefois comparable à celui observé en milieu hospitalier.

Se pose également la question de l'adhésion et de la régularité des traitements avec cette technique. Des applications téléchargeables sur téléphone portable, reliées à un site internet dédié, permettent aujourd'hui de suivre le rythme auquel les patients font leurs séances [6]. Cette étude a permis de mesurer une adhésion à 90 % en début de traitement, et une adhésion médiane globale de 80 %.

4. Comparaison de la photothérapie de l'enfant à celle de l'adulte

Une étude rétrospective a comparé, avec 17 ans de recul, une cohorte pédiatrique de 98 patients ayant eu de la photothérapie avant l'âge de 17 ans (48 % de psoriasis, 17 % de vitiligos et 16 % de patients

L'Année thérapeutique

avec dermatite atopique) avec un groupe contrôle de 122 patients adultes ayant effectué de la photothérapie [7]. Il n'y avait pas de différence concernant le dosage, la durée ou le nombre de séances de photothérapie. Un blanchiment total a été obtenu chez 35 % des enfants, comparable à celui des adultes (ces chiffres sont un peu surprenants compte tenu des taux de réponses habituels qui se situent, pour les études étudiant le blanchiment, autour de 68 %). 16 % des enfants ont eu un érythème léger. L'adhésion était meilleure que celle des adultes. Malheureusement, l'étude ne comporte pas de données de suivi au long cours. Espérons que ces données viendront à être publiées ultérieurement.

5. Lentigines sur d'anciennes plaques de psoriasis : pas seulement dues à la photothérapie !

Les lentigines pigmentées sont souvent associées à une surexposition aux ultraviolets. Or, il est utile de savoir, si l'on pratique la photothérapie de patients psoriasiques, que ces lentigines peuvent, dans de rares cas, également être provoquées par différents autres traitements du psoriasis : cela a été décrit avec certains topiques, mais aussi avec le guselkumab [8], l'ustekinumab, l'adalimumab et l'étanercept.

6. Déplétion en folates suite à la photothérapie

Une baisse du taux de folates avait été précédemment décrite au cours de la photothérapie UVBTL01. Une nouvelle étude portant sur un faible échantillon de patients (32) a retrouvé cette même déplétion lors d'un traitement par balnéo-PUVA [9], que ce soit dans l'indication psoriasis ou d'autres dermatoses. Cette déplétion était plus importante chez les phototypes clairs. En conclusion, il est probablement utile de proposer aux femmes en âge de procréer une supplémentation en folates durant le temps de la photothérapie puisqu'il a été montré qu'un taux bas favorise le risque de malformations du tube neural, *a fortiori* si elles ont la peau claire.

7. Guidelines américaines 2019

Une revue [10] fait le point sur les différentes recommandations de l'Académie américaine de dermatologie en 2019 relatives à la photothérapie du psoriasis. Concernant les UVBTL01, il est recommandé d'appliquer une fine couche d'émollient (comme la vaseline) sur le corps avant les séances afin d'en optimiser l'efficacité et de réduire l'érythème. Une couche épaisse d'émollient réduit en revanche l'efficacité des UV. Ces *guidelines* américaines recommandent également, bien que ce sujet soit discuté, un traitement d'entretien, en décroissance ou prolongé indéfiniment. Les divers paramètres des différentes longueurs d'ondes et leurs avantages respectifs sont rappelés. Les UVB ciblés (laser Excimer 308 nm) sont d'usage intéressant, compte tenu de leur rapidité d'action et des effets secondaires réduits permettant une intensification de la dose : un quasi-blanchiment est obtenu dans 85 % des cas en 7 à 13 séances. C'est également un bon traitement de la pustulose palmoplantaire psoriasique, avec un blanchiment dans 57 % des cas (bien que les UVA1 soient plus efficaces dans cette indication), et pour le psoriasis du cuir chevelu.

Une étude menée chez 20 patients a aussi montré l'intérêt de la lumière pulsée (IPL avec filtre à 550 nm) dans le psoriasis des ongles, avec une amélioration de l'atteinte matricielle dans 32 % des cas et une amélioration du NAPSI global dans 82 % des cas (lit de l'ongle davantage amélioré que la matrice). Le laser à colorant pulsé est également efficace dans cette indication. Dans une étude menée sur 40 patients, une amélioration du NAPSI de 50, 75 et 100 % était observée dans 81, 55 et 14 % des cas respectivement. Les paramètres les plus améliorés étaient l'hyperkératose sous-unguéale et l'onycholyse, alors que le *pitting* était le paramètre le moins amélioré.

BIBLIOGRAPHIE

1. Richer V, AlObaida S, Kharazmi P *et al.* Old is gold? Retrospective evaluation of efficacy and safety of topical psoralen-ultraviolet A phototherapy for palmoplantar psoriasis and dermatitis. *Br J Dermatol*, 2019;181:417-418.
2. Noe MH, Wan MT, Shin DB *et al.* Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the Vascular Inflammation in Psoriasis Trial: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:923-930.
3. Pattamadilok B, Kullavanijaya P. International Integrative Photodermatology in Southeast Asia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019. [Epub ahead of print]
4. Natsis NE, Merola JF, Weinberg JM *et al.* Treatment of Medicare Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis who Cannot Afford Biologics or Apremilast. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:109-117.
5. Hum M, Kalia S, Gniadecki R. Prescribing Home Narrowband UVB Phototherapy: A Review of Current Approaches. *J Cutan Med Surg*, 2019;23:91-96.
6. Cline A, Unrue EL, Collins A *et al.* Adherence to a novel home phototherapy system with integrated features. *Dermatol Online J*, 2019;25:3.
7. Magdaleno-Tapial J, Ortiz-Salvador JM, Valenzuela-Oñate C *et al.* Comparison of Phototherapy in Pediatric and Adult Patients. *Actas Dermosifiliogr*, 2020;111:41-46.
8. Lee EB, Reynolds KA, Pithadia DJ *et al.* Appearance of lentigines in psoriasis patient treated with guselkumab. *Dermatol Online J*, 2019;25.
9. Yousefkhani L, Rafiei R, Darjani A *et al.* Evaluation of serum folate level before and after bath PUVA therapy in patients referred to Razi Hospital, Rasht, Iran. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13000.
10. Elmets CA, Lim HW, Stoff B *et al.* Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:775-804.

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

→ A. FOUGEROUSSE → P.-A. BÉCHEREL

Traitements non conventionnels

1. Les anti-IL17

● *Le bimekizumab : nouvel arrivant prometteur dans la classe des anti-IL17*

Il s'agit d'un anticorps IgG1 humanisé anti-IL17 A et F. Les données de la prolongation de l'étude de phase IIb BE ABLE-2 ont été présentées à l'AAD 2019. Le schéma de l'étude est présenté sur la ***figure 1***.

À la semaine 12, un PASI 90 était obtenu pour 79 % des patients recevant 320 mg de bimekizumab/4 semaines et 72 % des patients recevant 400 mg/4 semaines ou 160 mg/4 semaines. Le maintien thérapeutique jusqu'à la semaine 60 est illustré dans la ***figure 2***, avec un taux de PASI 100 allant de 69 à 83 % selon les posologies utilisées.

Le profil de tolérance était similaire à celui des autres anti-IL17. On notera l'absence de MICI, d'idées ou comportements suicidaires, d'événements cardiovasculaires majeurs. Le taux de candidoses est supérieur à celui des autres anti-IL17 : 13 %, de gravité légère à modérée, résolutives sous traitement [1].

● *Maintien thérapeutique du sécukinumab et de l'ixekizumab*

L'analyse du registre danois DERMBIO [2] a permis d'évaluer la survie à 1 an du sécukinumab. 368 patients traités par sécukinumab et 62 par ixekizumab étaient inclus. Les caractéristiques des 2 groupes de patients étaient comparables, sauf pour le PASI moyen initial (9 pour le sécukinumab et 6,6 pour l'ixekizumab) et le nombre moyen de biothérapies antérieures (1,3 pour le sécukinumab et 3,6 pour l'ixekizumab). À 1 an, 84,2 % des patients continuaient à être traités par sécukinumab et 87,1 % par ixekizumab. Les principaux motifs d'arrêt étaient la perte d'efficacité et les effets secondaires. La survie de ces molécules est comparable.

L'obtention aux semaines 12-16 d'une réponse PASI 90/100 était associée à la poursuite du sécukinumab dans une étude menée au CHU de Toulouse [3] alors qu'une durée d'évolution plus longue de la maladie et une forme clinique pustuleuse palmoplantaire étaient associées à l'arrêt du traitement. Le nombre de biothérapies antérieures n'était pas un facteur de risque d'arrêt du traitement.

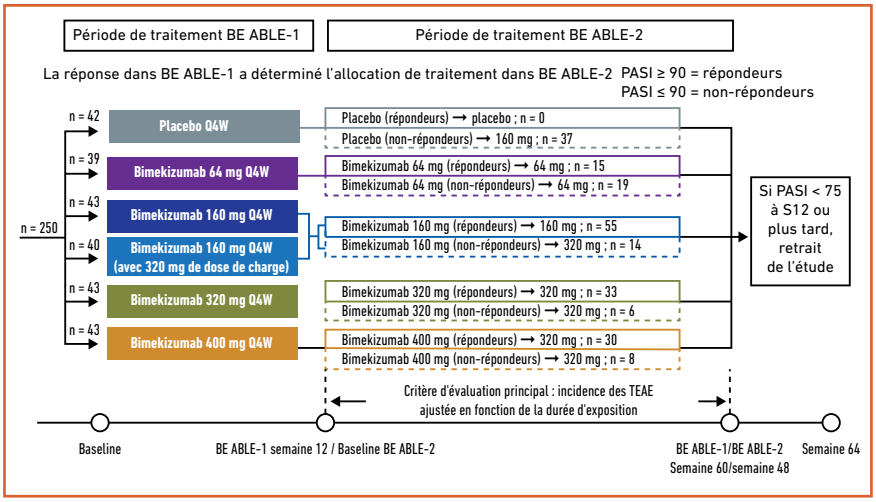


Fig. 1 : Schéma des études BE ABLE-1 et 2. Q4W : toutes les 4 semaines ; TEAE : événements indésirables colligés.

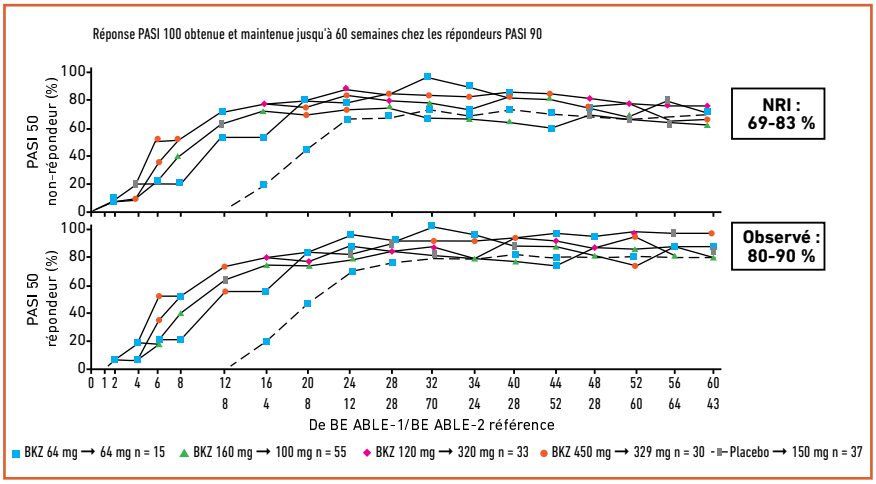


Fig. 2 : Efficacité du bimekizumab en termes de PASI 100. NRI : imputation des non-répondeurs.

● *Peut-on envisager une adaptation de dose des anti-IL17 ?*

Dans une étude rétrospective, Gisondi *et al.* [4] ont comparé l'efficacité (PASI 75 et 90 à S8, 12, 16, 32 et 48) du sécukinumab utilisé avec ou sans phase d'initiation chez 156 patients. Les caractéristiques des 2 groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le poids et la durée d'évolution du psoriasis.

L'Année thérapeutique

50 % avaient un rhumatisme psoriasique associé et 50 avaient déjà reçu un anti-TNF ou de l'ustekinumab. Les patients ne recevant pas la dose d'induction avaient un taux de PASI 75 et 90 statistiquement inférieur aux semaines 8 et 12 par rapport à ceux recevant la phase d'induction. Par la suite, il n'y avait pas de différence d'efficacité significative entre les 2 groupes. Le taux d'interruption pour inefficacité était significativement supérieur pour les patients ne recevant pas la phase d'induction (25 % *versus* 13 %), particulièrement ceux dont le poids était > 80 kg. L'absence de phase d'induction réduit considérablement le coût et le nombre d'injections pour les patients.

L'étude OPTIMISE [5] a ainsi évalué l'adaptation posologique du sécukinumab suivant la réponse PASI à la semaine 24. Les patients ayant atteint un PASI 90 étaient randomisés (1:1) à la dose de 300 mg/4 semaines ou 300 mg/6 semaines. Les patients dont la réponse PASI était de 75 à 90 étaient randomisés (1:1) à la dose de 300 mg/4 semaines ou 300 mg/2 semaines. L'objectif était le taux de PASI 90 à la semaine 52. Le maintien du PASI 90 à S52 était statistiquement inférieur dans le groupe 300 mg/6 semaines (74,9 %) par rapport au groupe 300 mg/4 semaines (85,7 %). Parmi les répondeurs PASI 75-90 à S24, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe 300 mg/2 semaines (57 %) et le groupe 300 mg/4 semaines (46,5 %) en termes de PASI 90. Les patients avec un poids ≥ 90 kg avaient une réponse PASI 90 numériquement plus importante à la dose de 300 mg/2 semaines (57,1 %) qu'à 300 mg/4 semaines (40 %).

Pour l'ixekizumab, une comparaison indirecte a été réalisée entre les patients de l'étude IXORA-R et ceux des études UNCOVER. Dans IXORA-R les patients avec un sPGA > 1 à S12 recevaient de l'ixekizumab/2 semaines jusqu'à S52. Dans les études UNCOVER, les patients avec un sPGA > 1 à S12 recevaient une injection d'ixekizumab/4 semaines jusqu'à S52. Dans IXORA-R, 64 % des patients traités à raison d'une injection/2 semaines obtenaient un sPGA < 1, ce qui était statistiquement supérieur à ceux d'UNCOVER avec 36 % des patients atteignant un sPGA < 1 [6].

Une analyse *post-hoc* des essais de phase III du brodalumab a mis en évidence l'absence de différence d'efficacité (PASI 75, 90, 100) de cette molécule entre les patients obèses et non obèses [7].

- ***Premier essai comparant un anti-IL17 (ixekizumab) et un anti-TNF (adalimumab) dans le rhumatisme psoriasique***

Une étude a comparé l'efficacité de l'ixekizumab et de l'adalimumab chez des patients avec un rhumatisme psoriasique actif insuffisamment contrôlé par les DMARDs (*Disease modifying anti-rheumatic drugs*) et naïfs de biothérapie. Le critère d'évaluation était composite (ACR 50 + PASI 100) à S24. Sur le plan cutané il s'agissait de psoriasis légers à modérés principalement (environ 20 % avec un PASI ≥ 12). L'ixekizumab était supérieur à l'adalimumab à S24 sur le critère composite ACR 50 + PASI 100. Il était non inférieur sur le critère ACR 50 à la semaine 24 (***fig. 3***). Il y avait davantage d'effets secondaires en lien avec le traitement dans le bras ixekizumab (infections, en particulier candidoses, réactions au site d'injection, ainsi qu'un cas confirmé de maladie de Crohn en lien avec l'ixekizumab). Sur le plan rhumatologique, l'ixekizumab est donc non inférieur à l'adalimumab en termes d'ACR 50 à S24 [8].

2. Aprémilast

- ***Efficacité sur l'atteinte du cuir chevelu***

Une étude de phase III récemment publiée a mis en évidence l'efficacité de l'aprémilast sur le psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère, en échec à au moins un traitement topique. Après 16 semaines de traitement, 43,3 % des patients traités par aprémilast, *versus* 13,7 % de ceux du groupe placebo, atteignaient un score scalp-PGA (ScPGA) de 0 ou 1 et 47,1 % des patients traités par aprémilast *versus* 21,1 % de ceux du groupe placebo amélioraient leur score de prurit du cuir chevelu de plus de 4 points (sur une échelle de 10) [9].

- ***Pas de surrisque de dépression et d'anxiété sous aprémilast, en comparaison aux autres traitements systémiques du psoriasis***

Dans une cohorte américaine de 31 274 patients psoriasiques, les auteurs ont analysé le nombre de diagnostics d'anxiété, dépression ou association des deux, établis après l'introduction d'aprémilast, de traitements systémiques, d'anti-TNF et d'anti-IL. Le taux de patients nouvellement traités pour anxiété, dépression ou association des deux était similaire pour

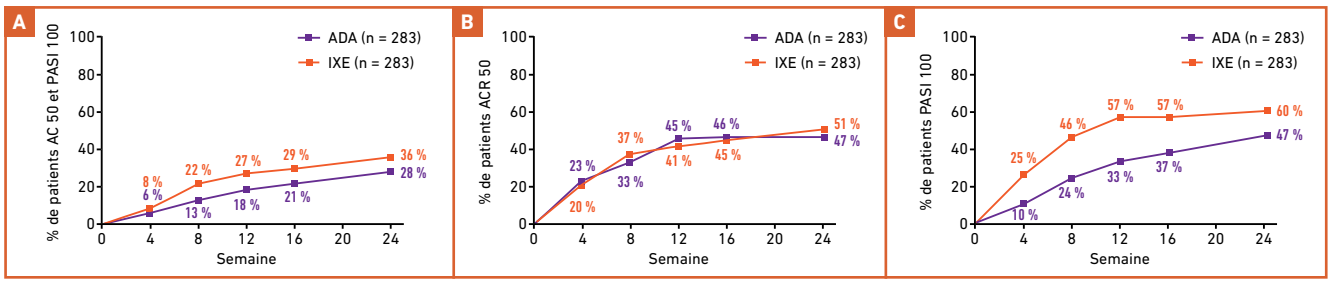


Fig. 3: Réponses ACR 50/PASI 100, ACR 50 et PASI 100 jusqu'à S24.

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

AMGEN®

FR-OTZ-2000020 – Visa N°18/07/60418716/PM/004 – Avril 2020

L'Année thérapeutique

ceux chez qui avaient été initiés de l'aprémilast, des traitements systémiques, des anti-TNF et des anti-IL [10].

• *Utilisation d'aprémilast chez des enfants et adolescents atteints de psoriasis : données encourageantes d'une étude de phase II*

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude de phase II ayant évalué la pharmacocinétique, la tolérance et le goût des comprimés d'aprémilast chez des enfants atteints de psoriasis modéré à sévère ; l'efficacité était un objectif exploratoire [11].

Les scores PASI à S16 étaient améliorés de 69,6 % pour les adolescents (12-17 ans) traités par 20 mg × 2/jour (poids entre 15 et 70 kg), de 66,5 % pour ceux traités par 30 mg × 2/jour (poids > 70 kg) et de 79,3 % chez les enfants (6-11 ans) traités par 20 mg × 2/jour. La tolérance de l'aprémilast en population pédiatrique était globalement similaire à celle en population adulte, même si l'incidence des effets secondaires usuels (nausées, diarrhées, douleurs abdominales, infections des voies aériennes supérieures, céphalées et vomissements) était supérieure.

• *Maintien du traitement par aprémilast*

Une étude française menée à partir du Système national des données de santé (SNDS) a évalué le taux de persistance de l'aprémilast et du méthotrexate chez les patients psoriasiques, pour qui les traitements étaient initiés entre 2009 et 2017. Dans la première année de traitement, 69 % des patients interrompaient l'aprémilast et 59 % le méthotrexate. Les patients du groupe aprémilast avaient plus de risques d'interrompre leur traitement que ceux du groupe méthotrexate, et ce indépendamment du nombre de traitements systémiques reçus antérieurement. Environ 20 % des patients qui interrompaient le méthotrexate ou l'aprémilast recevaient par la suite un autre traitement du psoriasis. Le motif d'arrêt des 80 % restants était inconnu, mais les auteurs suggéraient qu'un ratio efficacité/tolérance faible pouvait en être la cause [12].

• *Peut-on utiliser l'aprémilast chez des patients à risque (VIH, antécédent de cancer) ?*

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas ou séries de cas de patients avec un antécédent de cancer, cancer en cours de traitement ou d'hémopathie traités par aprémilast sans récidive ou aggravation de la pathologie sous-jacente [13-15]. Un cas d'évolution métastatique 4 mois après l'initiation de l'aprémilast a été rapporté chez une patiente aux antécédents de 2 mélanomes (dont un s'était compliqué antérieurement d'une métastase ganglionnaire traitée chirurgicalement). L'imputabilité de l'aprémilast dans l'évolution métastatique est cependant incertaine [16].

Plusieurs cas de patients avec une infection par le VIH contrôlée par le traitement antirétroviral et traités par aprémilast ont été rapportés, sans complication infectieuse ni problème de tolérance [17].

Même si les cas publiés semblent rassurants concernant l'utilisation de l'aprémilast chez ces patients, des données complémentaires sont nécessaires.

3. Quoi de neuf pour les anti-TNF et les anti-IL23 ?

Voici un schéma récent (***fig. 4***) résumant les différentes cibles thérapeutiques actuellement utilisées. Nous allons ici nous polariser sur les anti-TNF et les anti-IL23. En dehors des anti-IL36, nouveaux et ciblés sur les psoriasis pustuleux, il apparaît peu probable désormais que de nouvelles cytokines soient ciblées à l'avenir, l'arsenal thérapeutique semblant arrivé à maturité, du moins pour les interleukines. Il existe en revanche des nouveautés en préparation, petites molécules orales interférant cette fois avec les signaux intracellulaires médiés par les cytokines, les inhibiteurs de JAK ou de TYK-2 (***fig. 5***).

• *Quoi de neuf pour les anti-TNFalpha ?*

D'année en année, les nouveautés sur cette classe, pionnière dans les biothérapies, se réduisent nettement. La dernière grande nouveauté était représentée par l'arrivée du certolizumab chez les femmes enceintes et au cours de l'allaitement, que nous avions présentée dans la revue de l'an dernier [18]. En revanche, la physiopathologie fait des progrès et ce sont nos confrères gastro-entérologues qui ont révélé l'un des modes d'action inconnu des anti-TNF.

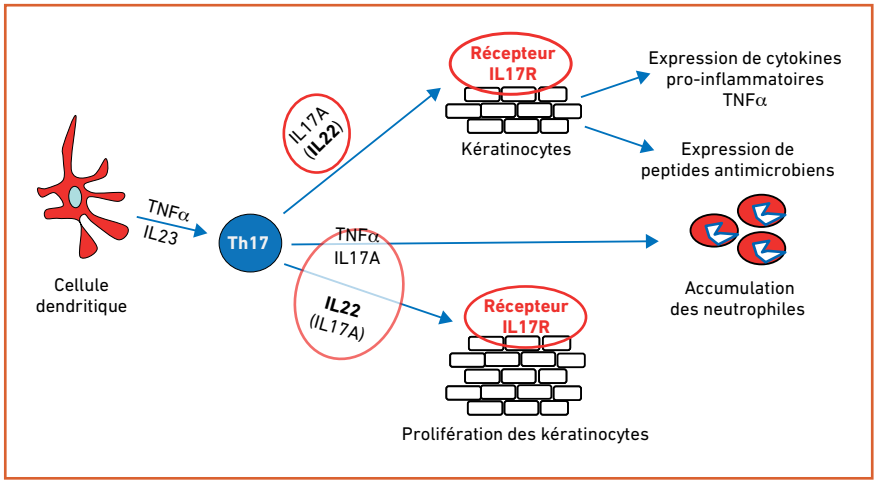


Fig. 4 : Cibles des différentes biothérapies (d'après Blauvelt A. Psoriasis symposium, AAD 2019).

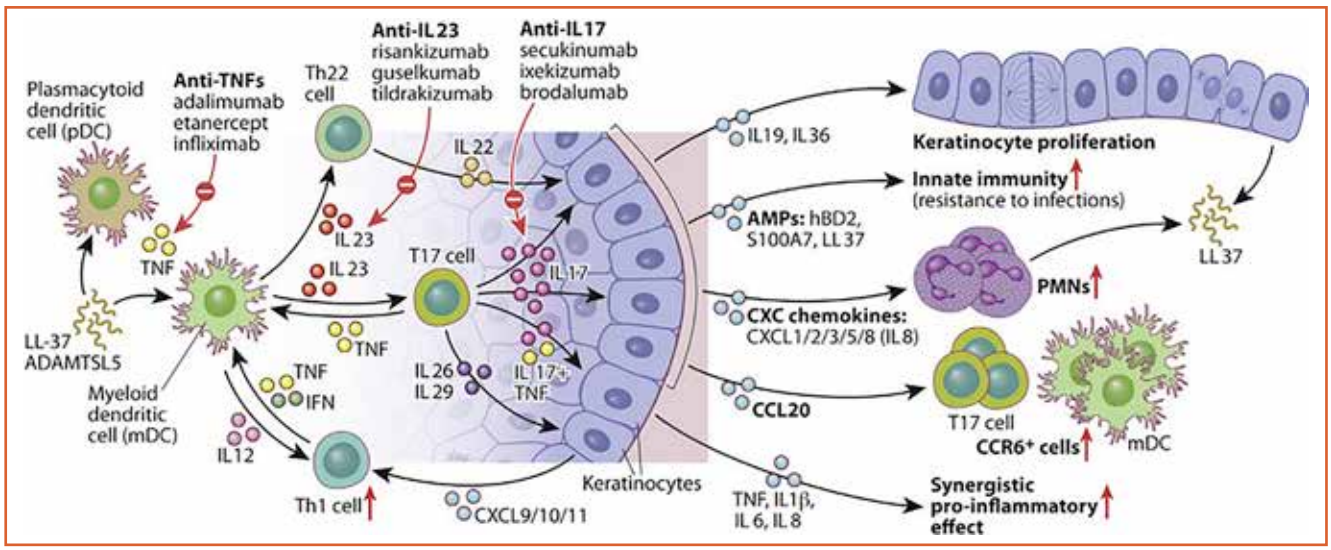


Fig. 5 : D'après Hawkes JE *et al. J Immunol*, 2018;201:1605-1613.

>>> Nouvelles données physiopathologiques avec rôle de l'IL10

Dans la paroi intestinale, les macrophages constituent une des grandes cibles des anti-TNF, comme dans le derme. Cette équipe néerlandaise a montré que les macrophages sécrétaient beaucoup d'IL10, ce qui induisait un phénotype immunorégulateur pour ces cellules, expliquant en partie leur anergie et la perte de leur potentiel pro-inflammatoire dans l'épithélium. Cela est-il extrapolable pour le derme ? C'est en tout cas ce que laissent entendre les auteurs dans leur discussion, y voyant un mécanisme d'action universel pour expliquer une partie de l'efficacité des anti-TNF, en plus bien sûr du blocage évident du TNF circulant (***fig. 6***) [19].

L'IL10 est connue depuis longtemps comme une cytokine Th2, avec une activité anti-inflammatoire. Ces nouveautés cadrent bien avec la nature Th1 du psoriasis comme la plupart des maladies auto-immunes (ou auto-inflammatoires). L'intérêt futur est peut-être d'identifier très tôt des non-répondeurs aux anti-TNF par une sécrétion très faible d'IL10, ce que les auteurs ont montré ici au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), avec des choix d'autres molécules dès le départ, ou avec un *switch* rapide si les taux d'IL10 confirment qu'une résistance primaire est probablement irréversible.

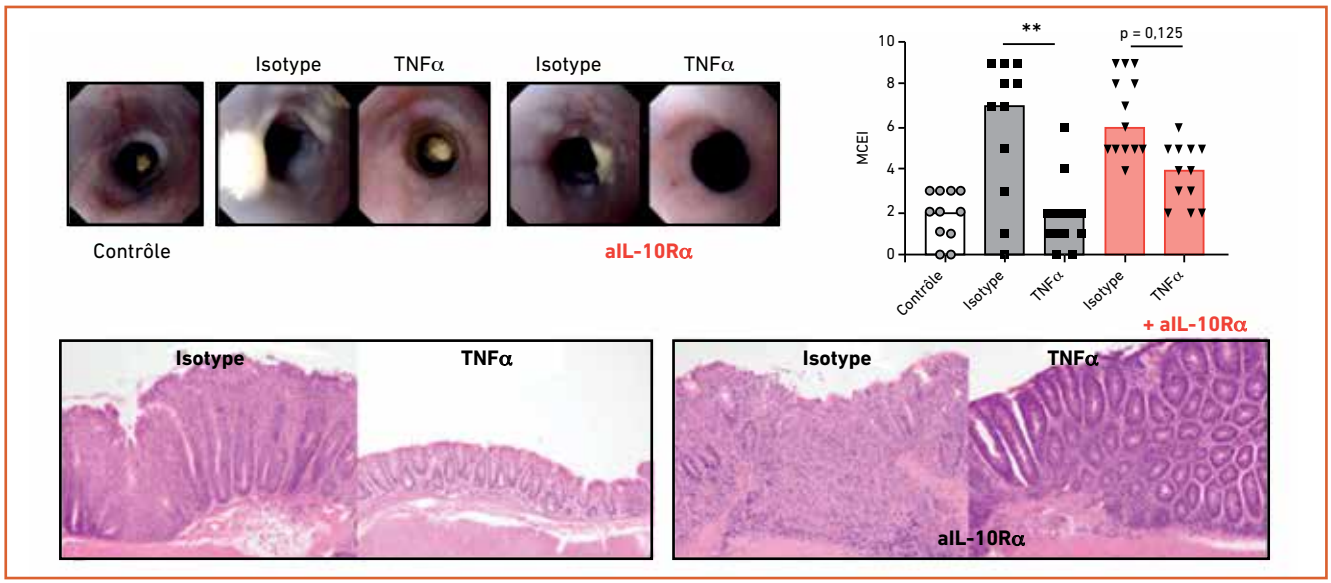


Fig. 6 : La sécrétion de TNF est dépendante de l'IL10, et donc le succès thérapeutique [19].

L'Année thérapeutique

>>> Données sur l'efficacité et considérations bioéconomiques avec les biosimilaires

De nombreux biosimilaires existent désormais pour les 3 grands anti-TNF utilisés en dermatologie : étanercept, infliximab et adalimumab (pas encore pour le certolizumab, récent dans l'indication dermatologique). Les produits biosimilaires sont des produits qui sont similaires ou interchangeables avec les produits biologiques princeps et qui réduisent les coûts de ces médicaments. En Europe, environ 150 000 patients ont été traités par un biosimilaire, générant sans doute près de 1,8 milliard d'euros d'économies de soins en 2019 [20, 21]. Cela peut aider entre autres à alléger le fardeau du système de santé mondial et permettre aux gouvernements d'élargir l'accès aux thérapies innovantes dont certains malades sont exclus. Et ce, d'autant plus que les données s'accumulent pour confirmer l'efficacité et la tolérance des biosimilaires par rapport à leur molécule princeps.

En effet, les anticorps monoclonaux étant obtenus à partir de cultures cellulaires, de minimes différences sont inévitables dans le produit final, les cellules en culture ne pouvant être strictement identiques. La séquence en acides aminés est bien sûr la même, c'est l'ADN recombinant identique introduit dans les cellules en culture, mais la structure tertiaire peut légèrement varier, par exemple la glycosylation. Sur ce point, les études publiées vont toutes dans le même sens : quelles que soient les indications, l'efficacité et la tolérance sont absolument comparables [22].

>>> Tous les anti-TNF ne sont pas équivalents en fonction des indications

Une étude intéressante vient de montrer que la structure moléculaire des 5 anti-TNF disponibles induisait un mode d'action différent et expliquait une efficacité variable en fonction des pathologies. Cela est dû aux différences de leurs caractéristiques (structure et affinités de liaison) et de leurs mécanismes d'action (***fig. 7***) [23]. En plus d'être efficace pour neutraliser les deux formes de TNF (soluble et membranaire), l'infliximab induit en outre une signalisation "de l'extérieur vers l'intérieur" en se liant au mTNF, ce qui déclenche l'apoptose des cellules immunitaires qui expriment ce mTNF.

Étant de longueur plus importante, l'adalimumab, le golimumab et l'infliximab peuvent, après liaison aux cellules exprimant le mTNF *via* leurs régions effectrices Fc (fraction commune des Ig), induire une cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC) des cellules NK et activer la voie classique du complément, puis l'apoptose. Alors que l'ADCC et le CDC (*Complement dependent cytotoxicity*) sont également induits par l'étanercept, qui contient une forme tronquée de domaine Fc, le certolizumab, en raison de sa structure sans domaine Fc, agit différemment.

Un autre mécanisme de leur action est basé sur l'interaction entre les domaines Fc et les récepteurs macrophages Fcγ, résultant en un nombre accru de macrophages régulateurs (CD206+). Ces cellules inhibent à leur tour la prolifération des cellules T. En outre, dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'adalimumab améliore l'expression du mTNF sur les monocytes, favorisant ainsi l'interaction entre le mTNF et le TNFR2 présents sur les cellules T régulatrices (Tregs), qui augmentent par la suite leurs activités immunosuppressives.

Chez les patients atteints de PR, les molécules d'adhérence et les chémokines sont régulées par leur endothélium vasculaire ou articulaire. Le blocage du TNFα par l'adalimumab, le golimumab, l'infliximab ou l'étanercept désactive l'endothélium vasculaire enflammé, diminuant ainsi le nombre de cellules immunitaires inflam-

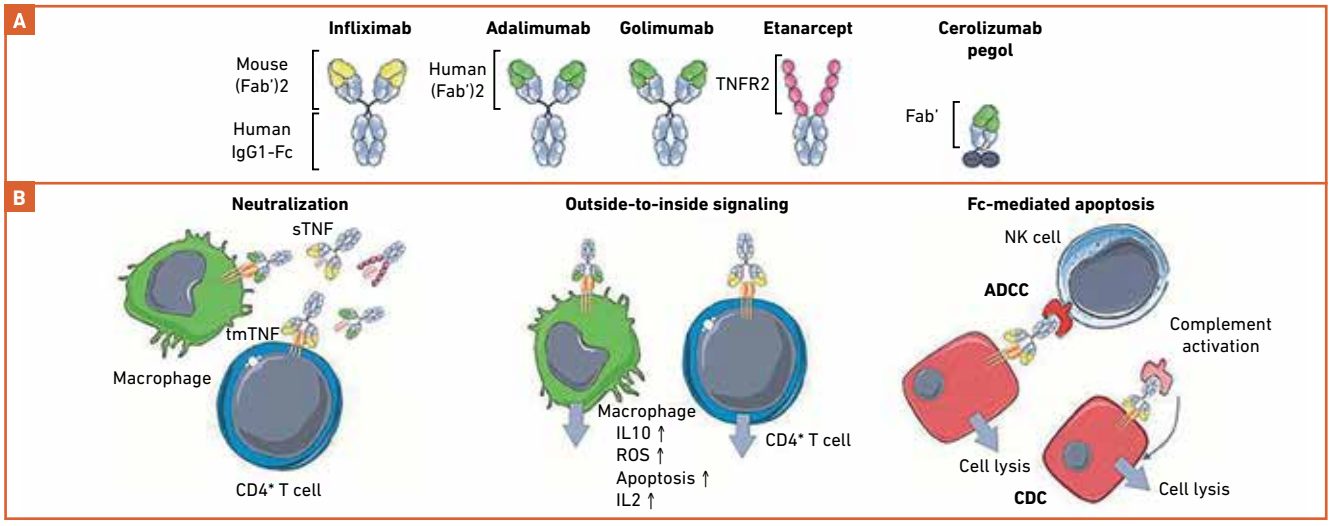


Fig. 7: Structures (**A**) et mécanismes d'action (**B**) des 5 anti-TNF agréés. D'après Zigon-Branc S, *Intechopen* 2019.

matoires entrant dans les articulations synoviales et améliorant en outre la génération de nouveaux vaisseaux sanguins synoviaux en augmentant les niveaux circulants du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) [23].

>>> Analyse en réseau des différentes biothérapies disponibles dans le psoriasis, en comparant les molécules entre elles, pas seulement contre placebo

En effet, les essais randomisés sur les anti-TNF ou autres biothérapies sont surtout réalisés contre placebo, et beaucoup plus rarement en comparant *head to head* les molécules entre elles. Une équipe française a donc réalisé cette étude, dite méta-analyse en réseau, pour comparer réellement et hiérarchiser les différentes molécules entre elles, en fonction de tous les essais méthodologiquement solides existants.

Les résultats montrent que : les biologiques infliximab, ixekizumab, risankizumab, bimekizumab, guselkumab, sécukinumab et brodalumab sont les meilleurs choix pour atteindre le PASI 90 avec une évidence moyenne à élevée (évidence faible pour le bimekizumab). Ces preuves se limitent au traitement d'induction (les résultats ont été mesurés de 8 à 24 semaines après la randomisation) et ne sont pas suffisantes pour l'évaluation des résultats à long terme de cette maladie chronique. En outre, il n'existe qu'un faible nombre d'études, et le jeune âge (âge moyen de 45 ans) et le niveau élevé de gravité de la maladie (PASI 20 au départ) peuvent ne pas être typiques des patients vus dans la pratique clinique quotidienne.

Une autre remarque est que les essais à court terme fournissent peu de données sur l'innocuité et n'apportent donc pas de preuves utiles pour créer un profil de risque fiable des traitements. Afin de fournir des renseignements à long terme sur l'innocuité des traitements, il sera également nécessaire d'évaluer les études non randomisées et les rapports post-commercialisation publiés par les organismes de réglementation [24].

● *Quoi de neuf pour les anti-IL23 ?*

Ces molécules ont donc obtenu les AMM les plus récentes dans l'arsenal thérapeutique des psoriasis modérés à sévères. Deux peuvent déjà être prescrites : le guselkumab et le risankizumab. Le tildrakizumab le sera prochainement. Leur demi-vie respective les différencie et est respectivement de 18, 23 et 28 jours.

La voie ciblée est la même que pour les anti-IL17, mais le blocage est situé plus en amont, ce qui explique probablement leur meilleure efficacité globale. L'IL23 est la cytokine située à l'interface entre l'immunité innée et adaptative, faisant le lien entre l'activation des cellules dendritiques dermiques d'une part, sentinelles de 1re ligne du derme (traumatisme, infections…), et l'apparition des lymphocytes Th17, qui initient ensuite la réaction auto-inflammatoire chronique, d'autre part (***fig. 8***).

Dans leurs caractéristiques communes de classe, il y a également une efficacité sur le rhumatisme psoriasique, mais uniquement dans les formes périphériques, contrairement aux anti-IL17 qui ont également une AMM pour les spondylarthrites psoriasiques.

Enfin, les anti-IL23 ne provoquent pas de candidoses contrairement à ce que pourrait laisser croire ce blocage commun de la voie Th17/IL23. Il semble que ces molécules laissent actifs certains clones Th17 qui continuent ainsi à assurer l'immunité muqueuse.

>>> Le nouveau venu : le risankizumab

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1. Il a une séquence différente d'acides aminés qui le lie au p19 récepteur comparé au guselkumab [25]. Il est exposé dans le paragraphe "Nouveaux traitements".

>>> Comparaison directe entre guselkumab (anti-IL23) et sécukinumab (anti-IL17)

Les essais directs entre molécules (le classique *head-to-head* des Anglo-Saxons) sont peu fréquents dans le pso-

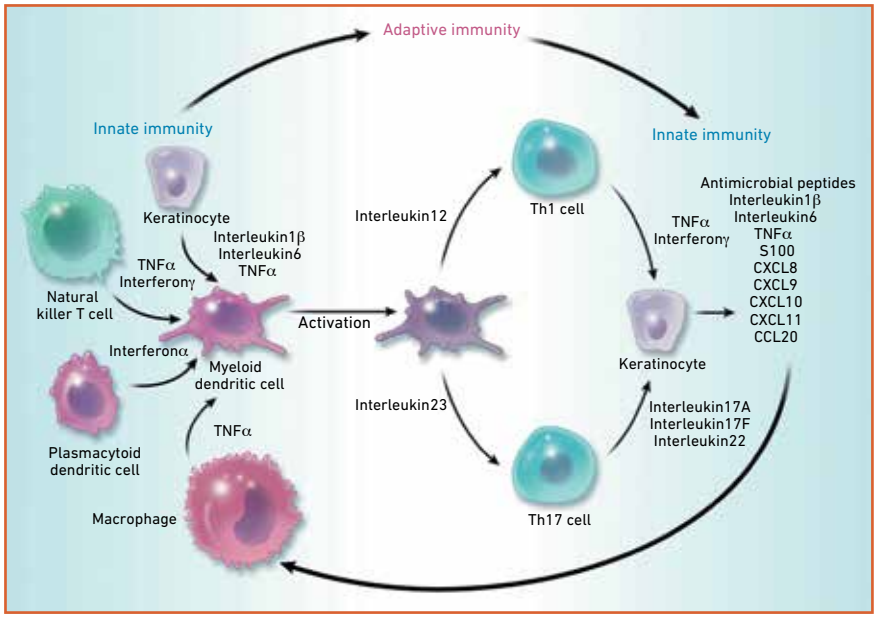


Fig. 8 : Schéma du mode d'action de l'IL23 dans les plaques de psoriasis (d'après NESTLE F, *et al.* Psoriasis: review article. *NEJM*, 2009;361:496-509).

L'Année thérapeutique

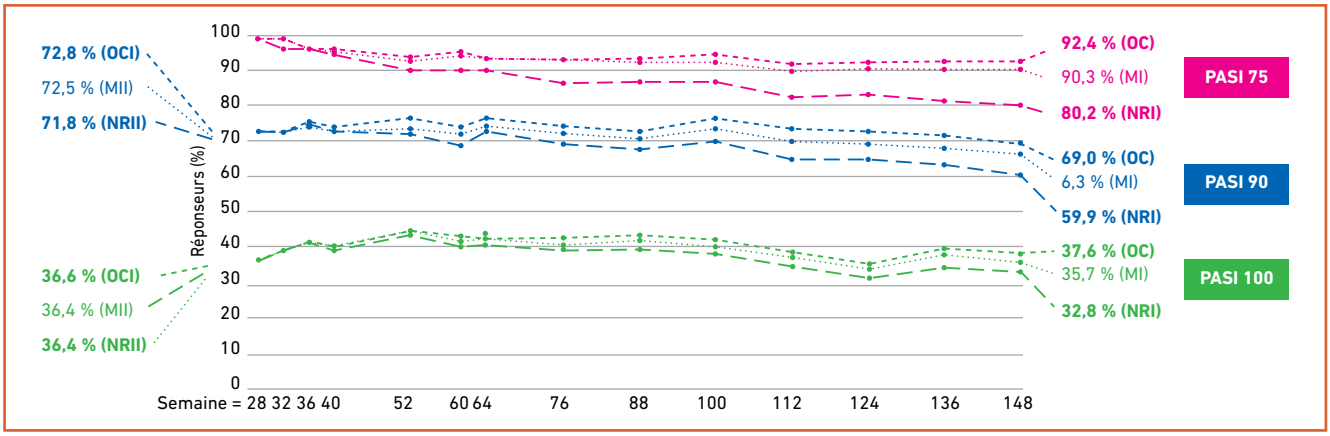


Fig. 9 : Proportion de patients atteignant les PASI 75, 90 et 100 sous tildrakizumab (d'après Reich K, Warren RB, Iversen L *et al. Br J Dermatol*, 2020 ; 182 : 605-617). NRII : *Non responder imputation* ; OCI : *Online curve interpolator* ; MII : *Mean inter-intromission interval* ; OC : *Overall confidence* ; NR : *Non responder* ; MI : *Mean interval.*

riasis, tous les biologiques ayant d'abord obtenu leur AMM par des essais contre placebo. C'est pourquoi les quelques études face/face dont nous disposons sont très intéressantes et permettent d'espérer à l'avenir une hiérarchisation entre les traitements disponibles.

Cet essai a en effet apporté les informations suivantes : à 1 an, le guselkumab est supérieur en termes de PASI 90 : 84 % *versus* 70 % [26]. Le sécukinumab agit par contre plus rapidement, mais à long terme on observe une plus grande perte de réponse. Ce phénomène ne semble pas immunologique, mais peut-être lié à une perte de récepteurs à l'anti-IL17.

>>> Données sur le tildrakizumab (*fig. 9*)

Les études de phase III reSURFACE 1 et 2 rassemblent les résultats du dossier d'AMM de ce nouvel anti-IL23 [27], qui pourrait être disponible courant 2020 :
– la dose unitaire finalement choisie est de 200 mg à J1, J30, puis tous les 3 mois ;
– PASI 75 obtenu chez 64 % des patients *versus* 6 % dans le groupe placebo ;
– maintien thérapeutique à S148 (3 ans) ;
– profil de tolérance favorable strictement comparable aux 2 autres anti-IL23.

Les résultats d'un suivi sur 3 ans des patients issus des essais reSURFACE 1 et 2 ayant eu une amélioration d'au moins 75 % du PASI à la semaine 20 ont récemment été publiés. On a constaté qu'un PASI 75 (ou mieux) était maintenu chez 91 % des personnes qui continuaient à recevoir 100 mg et chez 92 % de ceux qui recevaient 200 mg. Un sous-groupe de répondeurs PASI 75 de reSURFACE1 a alors été mis sous placebo à la semaine 28. Au total, 54 % et 47 % des personnes ont rechuté dans les groupes qui prenaient auparavant la dose de 100 mg et de 200 mg, respectivement. Le temps médian de rechute était très long : soit 226 jours dans le groupe de 100 mg et 258 jours dans le groupe de 200 mg [28].

C'est pourquoi la dose actuelle de tildrakizumab approuvée par la FDA et l'EMA est de 100 mg en SC injectés aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. L'EMA ajoute qu'en outre les patients ayant plusieurs comorbidités et/ou un poids élevé peuvent bénéficier d'une dose de 200 mg (bien que cela n'ait pas été officiellement validé par des essais contrôlés). Les études prospectives futures pourraient mettre l'accent sur la détermination du déclenchement idéal du traitement et de la fréquence d'administration pour une réponse rapide et un maintien thérapeutique prolongé (y compris après arrêt du traitement). De plus, les études qui évaluent l'efficacité du tildrakizumab dans les différentes topographies du psoriasis (scalp, paumes et plantes…) et au cours du rhumatisme psoriasique sont en cours [29].

>>> Maintien à long terme avec les différents anti-IL23

Avec le tildrakizumab, chez les patients répondeurs PASI 75 à S28, la réponse se maintient jusqu'à S148 : environ 30 %, 65 % et 90 % pour les PASI 100, 90 et 75 [28]. Pour le guselkumab, 89 % des répondeurs PASI 90 à S28 ont un PASI 75 à S156 [30]. Avec le risankizumab, la réponse PASI 90 obtenue à S52 est conservée chez 87 % des patients à S136 [31]. Des différences de réponse PGA 0/1 selon l'âge et l'IMC des patients ont été observées avec le guselkumab [32]. Les données avec le risankizumab [25] montrent que, sans tenir compte des caractéristiques de base du patient, la réponse PASI 90 à S52 est atteinte par plus de malades que sous ustekinumab. Par ailleurs, l'exposition antérieure à un autre biologique ne modifie pas le pourcentage de patients répondeurs. C'est un peu moins vrai après échec à 2 biologiques successifs.

Après arrêt du guselkumab, le temps médian pour la perte de réponse PASI 90 est de 15,2 semaines [33]. Chez les malades traités par risankizumab, il est de 28 semaines [34]. En ce qui concerne la tolérance, les anti-IL23 ont peu d'effets indésirables identifiés à ce jour. Il y a peu d'inquiétude pour les MICI comme avec les anti-IL17, et le taux d'infections majeures est similaire à celui de l'ustekinumab.

À noter que d'après une méta-analyse en réseau indirect des biologiques, c'est-à-dire sans comparaison directement face/face, les 3 molécules donnant les meilleures réponses PASI 100 aux semaines 10 à 16 sont : l'ixekizumab (anti-IL17, 39,5 %), le brodalumab (autre anti-IL17, 39,2 %), le guselkumab (anti-IL23, 35,7 %) et le risankizumab (autre anti-IL23, 40,4 %) [35]. À plus long terme (40 à 60 semaines), le risankizumab reste premier en termes de réponse PASI 90 (79,4 %).

BIBLIOGRAPHIE

1. Blauvelt A, Papp K, Merola JF *et al.* Dual neutralization of IL17 A and IL17F with bimekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: 60 weeks results from a randomized, double blinded, phase 2b extension study. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1834.
2. Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of sécukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:173-178.
3. Ferrières L, Konstantinou MP, Bulai Livideanu C *et al.* Long-term continuation with sécukinumab in psoriasis: association with patient profile and initial psoriasis clearance. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44:e230-e234.
4. Gisondi P, Rovaris M, Piaserico S *et al.* Efficacy of sécukinumab without the initial weekly loading dose in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2020;182:175-179.
5. Reich K, Puig L, Szepietowski JC *et al.* Sécukinumab dosing optimization in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the randomized open-label OPTIMISE study. *Br J Dermatol*, 2020;182:304-315.
6. Papp K, Maari C, Cauthen A *et al.* An indirect comparison of long-term efficacy of every-2-week dosing vs. recommended dosing of ixekizumab in patients who had static Physician's Global Assessment > 1 at week 12. *Br J Dermatol*, 2019 Sep 23. [Epub ahead of print]
7. Hsu S, Green LJ, Lebwohl MG *et al.* Comparable efficacy and safety of brodalumab in obese and non obese patients with psoriasis: analysis of two randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2020;182:880-888.
8. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F *et al.* A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomized, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:123-131.
9. Van Voorhees AS , Stein Gold L, Lebwohl M *et al.* Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis of the Scalp: Results of a Phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *J Am Acad Dermatol*, 2020. [Epub ahead of print]
10. Vasilakis-Scaramozza C, Persson R, Hagberg KW *et al.* The risk of treated anxiety and treated depression among patients with psoriasis and PsA treated with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids: a cohort study in the United States MarketScan database. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 2020. [Epub ahead of print]
11. Paller AS, Hon Y, Becker EM *et al.* Pharmacokinetics and Safety of Apremilast in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results From a Phase 2 Open-Label Study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82: 389-397.
12. Sbidian E, Billionnet C, Weill A *et al.* Persistence of apremilast in moderate-to-severe psoriasis:a real-world analysis of 14 147 apremilast- and methotrexate-naive patients in the French National Health Insurance database. *Br J Dermatol*, 2019;182:690-697.
13. Kahn JS, Casseres RG, Her MJ *et al.* Treatment of Psoriasis With Biologics and Apremilast in Patients With a History of Malignancy: A Retrospective Chart Review. *J Drugs Dermatol*, 2019;18.
14. Appala Z, Psarakis E, Lallas A *et al.* Psoriasis in patients with active lung cancer: is apremilast a safe option? *Dermatol Pract Concept*, 2019;9:300-301.
15. Vico-Alonso C, Sanchez-Velasquez A, Pinilla-Martin B *et al.* Psoriasis and chronic myeloid leukemia: treatment with apremilast. *Int J Dermatol*, 2020; 59:e102-e103.
16. Salopek TG. Recurrence of melanoma after starting apremilast for psoriasis. *Case Report Dermatol*, 2017;9:108-111.
17. Reddy SP, Shah VV, Wu J. Apremilast for a psoriasis patients with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e481-e482
18. Becherel PA. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2019, n° 281, p. 18-24.
19. Koelink PJ, Bloemendaal FM, Bofeng LI *et al.* Anti-TNF therapy in IBD exerts its therapeutic effect through macrophage IL-10 signalling. *Gut*, 2019. [Epub ahead of print]
20. Krueger J *et al.* BENEFIT Study: A Pan-European Observational Study to Evaluate Real-world Effectiveness of SB4 Following Transition from Originator Etanercept (ETN) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) or Axial Spondyloarthritis (AxSpA). *EULAR,* 2019.
21. Smolen B *et al.* A pooled analysis of 1-year clinical outcome by 6-month disease activity from three TNF inhibitor biosimilar studies in patients with rheumatoid arthritis. *EULAR,* 2019.
22. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB *et al.* Safety and Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Biosimilar Agents in the Treatment of Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2020. [Epub ahead of print]
23. Žigon-Branc S, Barlič A, Matjaž J. (March 25th 2019). Cell-Based Assays for Potency Testing of Anti-TNF-α Biological Drugs [Online First], *IntechOpen* 2019, DOI: 10.5772/intechopen.85237.
24. Sbidian E, Chaimani A, Afach S *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;1:CD011535.
25. Gordon KB, Strober B, Lebwohl 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,* 2018:392:650-61.
26. Lebwohl M *et al.* AAD 2019, P 8108.
27. Reich K, Armstron AW, Langley RG *et al.* Guselkumab *versus* sécukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet,* 2019:394:831-839.
28. Reich K, Papp KA, Blauvelt A *et al.* Tildrakizumab *versus* placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2019;390:276-288.
29. Pithadia Dj, Reynolds KA, Lee EB *et al.* Tildrakizumab in the treatment of psoriasis: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis,* 2019;10:2040622319865658.
30. Gordon KB *et al.* AAD 2019, P 10043.
31. Papp K *et al.* EADV 2019, communication orale.
32. Blauvelt A *et al.* AAD 2019, P 10072
33. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P *et al.* Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2437-2446.e1.
34. Langley RG *et al.* AAD 2019, P 10093.
35. Armstrong AW *et al.* AAD 2019, communication orale et poster.

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

L'Année thérapeutique

→ **E. BEGON**

Nouvelles biothérapies du psoriasis en 2020

1. Un nouvel agent anti-IL17 : le bimekizumab

Le bimekizumab est le quatrième 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 deux autres biologiques anti-IL17A en ciblant à la fois l'IL17A et F. Les cytokines IL17A et IL17F sont toutes deux présentes dans la peau psoriasique et ont la capacité de rentrer en synergie avec d'autres cytokines pour amplifier la réaction inflammatoire.

Un essai de phase IIb randomisé, BE ABLE-1, comprenant 5 bras (dont un 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). Dans la phase d'extension de cette étude, la réponse se maintenait à la semaine 60 chez la majorité des patients bons à excellents répondeurs initiaux [3]. Ce blocage plus complet de la voie IL17 semble s'accompagner d'une immunodépression plus profonde. Les données de tolérance montrent une incidence de 13 % de candidoses orales et d'infections des voies aériennes supérieures. À l'instar des autres biothérapies anti-IL17 existantes, le bimekizumab semble également efficace dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthropathie [4].

2. Une nouvelle biothérapie anti-IL23 : le risankizumab

La première biothérapie ciblant spécifiquement la cytokine IL23 a été commercialisée début 2019 (guselkumab). Une seconde biothérapie anti-IL23, le risankizumab, vient d'être commercialisée. Ces agents anti-IL23 ont en commun d'avoir montré leur supériorité par rapport à l'ustekinumab (anti-IL12/23) dans des études face à face. Les études ultIMMa-1 et ultIMMa-2 ont ainsi comparé l'efficacité du risankizumab à l'ustekinumab et ont inclus au total près de 1 000 patients [5]. À la 16e semaine, 75 % des patients traités par l'anti-IL23 dans les deux études ont atteint une réponse PASI 90. Ce taux de réponse était significativement supérieur à l'ustekinumab (42 et 48 % respectivement dans les deux études).

À 1 an, 56 à 60 % des patients étaient blanchis sous risankizumab (ultIMMa-1 et ultIMMa-2) comparativement à 21 à 30 % sous ustekinumab. Le risankizumab a également montré 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 [6].

Une compilation des trois grandes études randomisées a étudié l'impact du traitement antérieur sur l'efficacité du risankizumab. Quel que soit le traitement antérieur (échec d'un ou deux biologiques, d'un ou deux anti-TNF), le taux de réponse PASI 90 à la semaine 16 varie peu autour de 70 % [7].

L'extension d'étude multicentrique et internationale LIMitless [8] avait pour objectif de mesurer l'efficacité et la sécurité à long terme du risankizumab chez 787 patients enrôlés. Cette cohorte est le prolongement des trois études pivots sus-citées (IMMvent et ultiMMA) et a observé les patients traités par risankizumab 150 mg tous les 3 mois au long cours jusqu'à 2 ans et demi (S136). L'étude montre un plateau de réponse sans échappement : quelle que soit la méthode d'analyse statistique choisie, plus de 4 patients sur 5 (84 %) conservent une réponse PASI 90 et 60 % un blanchiment complet (PASI 100). La tolérance était bonne sans signal d'alerte particulier à presque 3 ans de traitement continu. Les analyses de tolérance poolées des différentes études (4 400 patients/année d'exposition) font apparaître un profil de tolérance tout à fait favorable et comparable aux comparateurs placebo, adalimumab, ustekinumab en termes d'effets secondaires infectieux, thymiques ou cardiovasculaires [9].

Selon les données des méta-analyses, les nouvelles biothérapies du psoriasis ciblant l'IL17 ou l'IL23 ont grossièrement une efficacité comparable [10]. Les anti-IL17 se montrent toutefois un peu plus rapides en termes d'efficacité que les biothérapies anti-IL23 [11].

L'étude princeps risankizumab *versus* ustekinumab avait permis de mettre en lumière un effet immunologique passionnant des anti-IL23 : la rémanence d'action. Cette pérennité spectaculaire d'efficacité n'est pas propre à cette étude. Elle existe au cours des autres essais menés avec les autres anti-IL23 et apparaît comme un effet pharmaco-immunologique particulier à cette classe de biothérapies, bien qu'observée dans une moindre mesure avec d'autres biothérapies anti-IL17. Une autre étude met en lumière une nouvelle fois cette capa-

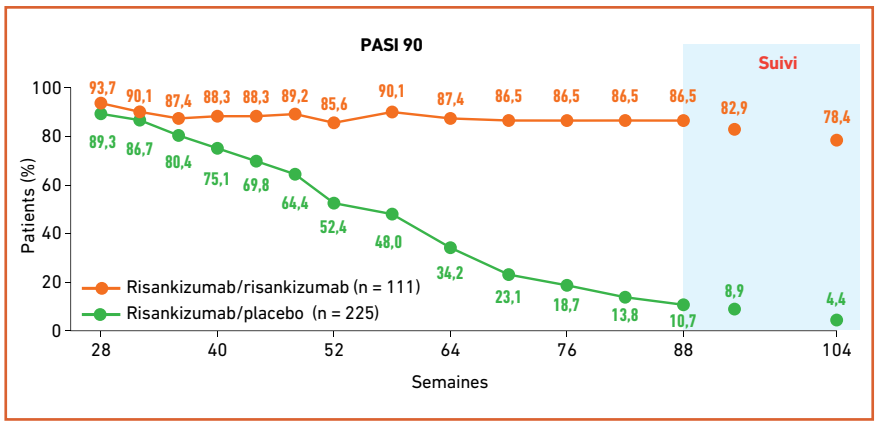


Fig. 1: Rémanence d'efficacité du risankizumab après arrêt du traitement à la 28e semaine.

cité de rémanence [12]. Après 3 injections de risankizumab aux semaines 0, 4 et 16, les patients ont été randomisés pour poursuivre le traitement ou l'arrêter [12]. Poursuivre le traitement est bien entendu un gage certain de maintien d'efficacité et la rechute inexorable survient au fil du temps, mais il est intéressant de remarquer qu'à 6 mois d'arrêt la moitié des patients conservent un quasi-blanchiment et environ 13 % 1 an après (***fig. 1***).

Le risankizumab est administré à J0 puis 1 mois plus tard, puis tous les 3 mois à la posologie de 150 mg (2 seringues de 75 mg). Son AMM est similaire à celle des autres biothérapies.

3. Une nouvelle biothérapie prometteuse du psoriasis pustuleux : cibler la cytokine IL36

L'actualité dans cette pathologie rare mais sévère est sans conteste la découverte du rôle primordial de la cytokine IL36. En 2001, l'observation de psoriasis pustuleux généralisés (PPG) sévères et précoces dans 9 familles tunisiennes conduit à l'identification d'une mutation dans l'antagoniste du récepteur à l'IL36 [13]. L'IL-36RA (*receptor antagonist*) a une fonction anti-inflammatoire et inhibe l'activation de la voie NF-kappaB par l'IL36. Cette pathologie génétique nouvellement découverte a été baptisée DITRA (*Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist*). Des mutations identiques de l'IL-36RN ont par la suite été mises en évidence dans des formes de PPG "tout venant". Elles existent également dans cette autre pathologie pustuleuse diffuse induite par un médicament qu'est la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et ce sous-type de toxidermie se caractérise par une forte expression d'IL36 dans la peau lésionnelle [14].

Fig. 2: Psoriasis pustuleux généralisé.

La cytokine IL36 est donc devenue la cytokine "neutrophilique" à cibler. Hervé Bachelez a étudié l'efficacité d'une seule dose d'un anticorps monoclonal anti-IL-36R (BI 655130 – spesolimab) chez 7 patients atteints de PPG (***fig. 2***) avec ou sans mutations retrouvées IL-36RN [15]. Les résultats de cette étude preuve de concept sont spectaculaires par leur efficacité et ont conduit à une étude de phase III actuellement en cours. La biothérapie anti-IL36 est également en cours d'analyse d'efficacité dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire.

4. Une nouvelle classe d'immunomodulateurs oraux : les anti-TIK

La voie JAK-STAT (*Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*) est une voie fondamentale de signalisation intracellulaire de la réponse inflammatoire. La famille JAK comporte 4 tyrosines kinases intracellulaires : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Les anti-JAK font déjà partie de l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Nous attendons beaucoup des recherches en cours d'autres agents anti-JAK dans la dermatite atopique sévère de l'adulte, mais également dans la pelade et le vitiligo. Néanmoins, les résultats d'efficacité modestes d'études de phase III d'un anti-JAK (tofacitinib) se sont révélés décevants dans le psoriasis et cette molécule, à l'aune du lancement de biothérapies plus efficaces et ciblées, n'a pas été développée en dermatologie.

La tyrosine kinase 2 est une kinase intracellulaire jouant un rôle dans la cascade d'activation de cytokines pro-inflammatoires tels l'IL23 et l'interféron. Le récepteur à l'IL23, cytokine clé du psoriasis, est lié à l'hétérodimère JAK/TIK2 pour la transduction du signal et c'est pourquoi la protéine TIK a fait l'objet d'un intérêt particulier en recherche thérapeutique dans le psoriasis. Une étude de phase II, ayant inclus 267 patients, a comparé l'efficacité de différentes doses en 4 bras ran-

L'Année thérapeutique

domisés de l'anti-TIK produit par BMS (BMS-986165) *versus* placebo (1 patient sur 5) [16]. Une réponse PASI 75 était observée à la semaine 12 chez 67-75 % des patients traités *versus* 7 % du bras placebo. Un quasi-blanchiment (PASI 90) et un blanchiment total (PASI 100) étaient observés chez respectivement 43 % et 25 % des patients à 4 mois de traitement avec la plus forte dose. On notait 3 effets secondaires graves dans cette étude dont un mélanome survenu à 3 mois.

Un autre agent anti-JAK et anti-TIK2, le brepocitinib, est actuellement en cours d'étude en traitement oral et topique dans le psoriasis [17]. Les agents oraux anti-JAK/TIK 2 n'ont finalement qu'une efficacité relative, en deçà des résultats d'efficacité des nouvelles biothérapies (environ 70-80 % de réponse PASI 90 pour celles-ci), mais semblent supérieurs à l'aprémilast. Ils peuvent avoir l'avantage de leur dispensation orale et de leur plus faible coût, mais les données de tolérance incitent à la vigilance. Il est difficile de dire si ces traitements s'intègreront utilement dans notre arsenal thérapeutique.

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.e10.
3. Blauvelt A *et al.* Dual neutralization of interleukin (IL)-17A and IL-17F with bimekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: 60-week results from a randomized, double-blinded, Phase 2b extension study. Presented 2019 AAD Meeting, Washington.
4. Richtlin CT, Kavanaugh A, Merola JF *et al.* Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*, 2020;395:427-440.
5. Gordon KB, Strober B, Lebwohl 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.
6. Reich C, Gooderham M, Thaçi D *et al.* Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2019;394:576-586.
7. Strober B *et al.* Poster P187. EADV congress. Paris 2018.
8. Papp K, Leonardi C. Long-term Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab: Results from the Open-Label Extension LIMMitless Trial. Presented at 28th EADV congress Congress,10 October 2019, Madrid, Spain.
9. Bachelez H *et al.* Safety of Risankizumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. Presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, 9-13 October 2019, Madrid, Spain.
10. Armstrong AW, Puig L, Joshi A *et al.* Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2020. [Epub ahead of print]
11. Egeberg A, Andersen YMF, Halling-Overgaard AS *et al.* Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:39-46.
12. Blauvelt A, Leonardi C, Gooderham M *et al.* Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab *versus* Treatment Withdrawal: 2-Year Double-Blinded Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Presented at the 24th World Congress of Dermatology, 10-15 June 2019, Milan, Italy.
13. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR *et al.* Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
14. Meier-Schiesser B, Feldemeyer L, Jankovic D *et al.* Culprit Drugs Induce Specific IL-36 Overexpression in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *J Invest Dermatol*, 2019;139:848-858.
15. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S *et al.* Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med, 2019*;380:981-983.
16. Thaci D. An oral, selective tyrosine kinase 2 inhibitor, BMS 986-165 improves quality of life in psoriatic patients: phase II results. Presented at 28th EADV congress Congress, 10 October 2019, Madrid, Spain.
17. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*, 2020;80:341-352.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêt avec les laboratoires Novartis, Janssen, AbbVie, Sanofi, UCB, Lilly et LEO Pharma.

Conclusion

Il existe toujours un fossé entre les nouveaux traitements locaux réservés aux psoriasis légers mais quelques progrès sont envisageables dans un avenir pas trop éloigné et les recherches continuent d'abonder pour les traitements systémiques. De nombreux patients susceptibles de bénéficier des traitements systémiques ne se les voient pas proposer, nous devrions donc voir leur utilisation progresser dans les années à venir.

En dehors des traitements systémiques classiques auxquels s'est ajouté l'aprémilast, nous disposons à présent de 10 biothérapies. Les dernières sont de plus en plus performantes du point de vue des résultats et semblent bien tolérées, mais il faut un peu plus de recul pour juger complètement de la tolérance. Nous possédons un arsenal à même de soulager pratiquement tous les malades. Il faut donc apprendre à s'en servir et ne pas en priver les patients en souffrance. Leur reconnaissance dès lors que leur vie est catégoriquement changée est assez gratifiante, suffisamment en tout cas pour nous encourager à utiliser ces traitements même quand nous n'en avons pas l'habitude.

Lorsque nous regardons le schéma des étapes biologiques menant de la cellule dendritique au kératinocyte dans le psoriasis, comme le souligne Pierre-André Bécherel, nous aurons parcouru l'étape des interleukines messagères entre les cellules et leur blocage. Concernant les traitements biologiques, les nouveautés commercialisées à un rythme soutenu depuis quelques années devraient devenir plus rares mais notre arsenal thérapeutique est conséquent.

Nous commençons à avoir de bonnes expériences en vraie vie et du recul pour comparer les molécules, affiner les indications pour trouver le bon traitement pour le bon patient. Les recherches dans ce domaine devraient s'intensifier pour élaborer des stratégies sur mesure. Ces stratégies devraient limiter les tâtonnements au niveau des traitements et par là-même les dépenses inutiles car tous ces traitements sont onéreux.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?

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

L'année thérapeutique en 2019 n'aura pas été spécialement exaltante dans le domaine de la dermatologie unguéale.

● L'article de S. Lipner sur le risque auquel s'exposeraient les sujets prenant de la biotine, susceptible de modifier certains résultats biologiques, a poussé B.M. Piraccini [1] à rappeler les doses recommandées de vitamine B7 : nouveau-nés 5 mg/j, enfants de 9-13 ans 20 mg/j, adolescents de 14-18 ans 25 mg/j, adultes 10 mg/j chez les patients avec déficit en biotinidase ou en carboxylase multiple, mais la biotine est habituellement prescrite à dose 10 fois supérieure… En Italie, pour le traitement des cheveux et des ongles, elle est de 5-10 mg/j, ce qui met à l'abri des précautions préconisées avant d'effectuer des tests de laboratoire…

● Paronychie et granulome pyogénique représentent une des complications les plus ennuyeuses parmi les traitements "ciblés". Toutefois, l'utilisation topique de propranolol ou de timolol a montré chez presque 2/3 de ces patients une réponse partielle après 1 mois de traitement. De plus, l'utilisation de bêtabloqueurs s'est avérée sans risque [2].

● Une onycholyse chronique réfractaire à différents traitements (crème au kétoconazole, collyre à la ciprofloxacine à 0,3 %) a cédé entre les mains des auteurs brésiliens après l'avulsion partielle d'une tablette jaune verdâtre suivie d'un traitement biquotidien avec un gel de tazarotène à 0,1 % pendant 6 mois [3].

● Une analyse rétrospective identifiant 54 patients atteints de syndrome de Sézary parmi 535 sujets présentant un lymphome cutané à cellules T a montré chez tous une dystrophie unguéale : paronychie (63,2 %), leuconychie (42,1 %), onycholyse (42,1 %), trachyonychie (31,6 %) et hyperkératose sous-unguéale (26,3 %) [4].

● Le cas d'un onychomatricome chez un sujet de 41 ans, localisé au gros orteil, a laissé perplexes nos collègues madrilènes. L'excision complète de la tumeur montrait un ongle envahi par un onychomatricome présentant dans sa portion inférieure des faisceaux nerveux désorganisés sans atypie, évoquant un neurofibrome sous-unguéal après étude histo-chimique à la protéine S100. Les auteurs recommandent de pratiquer systématiquement cet examen pour détecter d'éventuelles tumeurs nerveuses [5].

● Cinotti *et al.* [6] se sont attaqués aux techniques d'imagerie concernant l'onychomatricome. Ils nous ont offert ainsi un large éventail de possibilités diagnostiques depuis la dermoscopie jusqu'à la résonance magnétique en passant par la microscopie à réflectance confocale, la tomographie par cohérence optique et l'ultrasonographie.

● C'est un homme de 75 ans chez lequel s'est développé un EOA spinocellulaire sur une écharde sous-unguéale enfoncée 20 ans auparavant. Aucun signe d'inflammation, d'infection ni de tumeur. Selon le désir de l'intéressé, l'écharde fut ôtée et l'histologie a dévoilé un EOA spinocellulaire sous-unguéal jusque-là muet (***fig. 1***) [7]…

● Un Japonais de 43 ans, apparemment en bonne santé, consulte pour une paronychie du médius gauche résistant aux antibiotiques systémiques depuis 3 mois. La lésion, qui a débuté 7 ans auparavant, est asymptomatique, mais entraîne une dépression du tiers interne de la tablette. Une incision non suivie d'une élimination purulente a conduit à un examen des tissus profonds évoquant une lésion kératinienne. L'histologie découvre un EOA spinocellulaire qui semble avoir pris naissance à la face profonde du repli proximal, expliquant la dépression localisée de l'ongle et la présentation clinique du repli [8].

Fig. 1 : Pseudo-mélanonychie consécutive à une écharde.

● Deux larges bandes mélanonychiques longitudinales internes firent une apparition simultanée sur le 5e orteil droit, bientôt accompagnées d'une pigmentation linéaire homogène de la région proximale du repli latéral interne à la limite du repli sus-unguéal. Cette pigmentation montrait histologiquement une prolifération de kératinocytes atypiques et, contre toute attente, l'examen postopératoire des lésions permit de porter le diagnostic de maladie de Bowen [9] !

● La dystrophie unguéale observée dans la calcinose survient fréquemment dans la sclérodermie et le syndrome CREST. Le thiosulfate de soude, sous forme intraveineuse ou intralésionnelle voire topique, a été proposé au cours de la calcinose cutanée. Les auteurs américains rapportent une observation de guérison d'une forme superficielle de calcinose de l'extrémité d'un doigt au cours d'un syndrome CREST, confirmant des travaux antérieurs sur l'efficacité d'une pommade à l'oxyde de zinc et 20 % de thiosulfate de sodium [10].

● Un lichen *striatus* et une trachyonychie idiopathique ont été traités par des injections intramatricielles de plasma riche en plaquettes. Un total de 0,1 mL de plasma a été injecté dans la matrice des ongles anormaux à 3 semaines d'intervalle. Un suivi fut effectué à la 16e et à la 20e semaine. Au bout de 3 semaines, le lichen striatus fut très amélioré et la trachyonychie après 6 semaines. Aucune rechute ne fut observée à la 16e et à la 20e semaine. Le plasma riche en plaquettes mérite donc d'être utilisé dans les formes résistant à d'autres traitements [11].

● Alors que les tests habituellement utilisés pour assurer le diagnostic des onychomycoses sont longs ou nécessitent un personnel spécialisé, la spectroscopie infrarouge permet au médecin d'examiner la peau de plus près, à l'œil nu. Le champ de la spectroscopie s'est étendu grâce à une instrumentation nouvelle et des techniques récentes. Il semble donc bien que les organismes responsables d'une onychomycose puissent enfin être détectés et différenciés en laboratoire et sur le patient de façon rapide. Le futur a déjà commencé [12]…

● Un homme de 67 ans consulte pour plusieurs ongles hyperpigmentés douloureux depuis 9 mois. Il est hypertendu, hyperlipidémique, diabétique de type II, sous hémodialyse avec goutte et coronarite… Deux mois auparavant, la douleur avait été d'une telle intensité que le malade, apyrétique, avait été hospitalisé. Il effectuait un simple travail manuel et n'avait pas le souvenir d'un traumatisme. L'examen montrait une hyperpigmentation de la moitié distale du majeur, du pouce et de l'index de la main gauche. Il existait également une hyperkératose sous-unguéale distale de tous les doigts. Un examen mycologique a permis de détecter une espèce du genre Sporothrix. Le patient a été traité avec succès par 200 mg d'itraconazole par jour pendant 3 mois [13].

● Une étiologie inhabituelle d'ongles douloureux des doigts accompagnant une fibrose pulmonaire chronique a permis de mettre en cause une aspergillose pulmonaire dont le traitement s'est avéré salutaire [14].

● Plusieurs cas de dermites de contact occasionnées par les imidazolés ont été rapportés dans la littérature ainsi que des réactions croisées avec d'autres molécules de la même classe dermatologique. Les auteurs rapportent le cas d'une femme de 46 ans présentant un périonyxis des 2 premiers orteils droits après l'application d'un topique antifongique. Les tests se sont montrés positifs au tioconazole, l'agent causal, ainsi qu'au miconazole [15].

● Le port d'ongles acryliques ainsi que l'exposition à des poussières de peinture ont été suivis de douleurs buccales et d'un lichen plan érosif consécutifs à des amalgames contenant des (meth) acrylates. Ils ont conduit le patient à s'enquérir d'un avis autorisé… concernant des implants dentaires et une arthroplastie [16].

● Une équipe japonaise [17] a noté que, parmi les 180 enfants atteints d'affections hématologiques malignes ou de tumeurs solides, une incarnation unguéale des orteils (22 patients, soit 13,7 %) était anormalement fréquente. L'âge – au-delà de 9 ans – et la variété hématologique (leucémie lymphoblastique aiguë) peuvent être considérés comme des facteurs favorisants [17]. Cette publication confirme celle d'Ezekian [18] parue dans la même revue 2 ans auparavant.

● Le développement récent de médications révolutionnaires telles que lédipasvir/sofosbuvir chez des patients atteints d'hépatite C a entraîné chez un patient de multiples paronychies des orteils et d'un seul doigt, le majeur droit [19]. Le traitement s'est limité à des applications de mupirocine 2 % le matin et de clobétasol 0,05 % le soir, et de compresses d'acide acétique 2 fois/j. La présence d'un staphylocoque doré, probablement secondaire, a conduit les auteurs à prescrire un traitement de 10 jours d'amoxicilline (clavulanate).

● Le psoriasis fait toujours couler beaucoup d'encre… Des auteurs asiatiques ont décidé de comparer les résultats du traitement d'ongles psoriasiques chez des patients présentant un psoriasis "modéré à sévère" traité par l'ustekinumab [20]. L'évaluation s'est effectuée en comparant le Napsi au score hollandais N-Nail de la semaine 0 à la semaine 52. Le score N-Nail ($p = 0,04$) s'est montré une nouvelle fois plus précis que le Napsi ($p = 0,09$).

● L'étude ultrasonographique a permis d'explorer les modifications de l'ongle et de l'enthèse des articulations interphalangiennes distales dans les maladies inflammatoires et celles dégénératives. Les patients atteints de psoriasis et d'arthrite psoriasique diffèrent des autres sous-groupes et le signal émis par le

L'Année thérapeutique

Doppler semble être une caractéristique exclusive de l'arthrite psoriasique. L'épaisseur de l'ongle du psoriasis diffère également de celle de l'arthrite psoriasique. Mais, curieusement, les résultats obtenus sont similaires à ceux de l'ostéo-arthrite [21].

● Dix-sept dermatologistes [22] ont participé à l'élaboration de l'article le plus important de l'année consacré au psoriasis unguéal de l'adulte à manifestations cutanées discrètes. Le lecteur devrait y trouver du grain à moudre…

● Le lichen *nitidus* est une dermatite classique dont la lésion élémentaire est une "mini" papule plate en général, de 1 à 2 mm de diamètre, brillante, non folliculaire et de couleur peau normale. Des auteurs indiens [23] rapportent le cas d'une variété linéaire chez un garçonnet de 11 ans évoquant un lichen *striatus* isolé le long du pouce gauche. Cette localisation est très rare (7 cas dans la littérature).

● Des auteurs turcs [24] ont réalisé une étude rétrospective sur 17 enfants de 5 à 17 ans atteints de lichen *nitidus*, tous biopsiés. Il s'agissait de garçons dans 15 cas. Ils présentaient une forme généralisée chez 7 patients parmi lesquels 2 se plaignaient d'un prurit important. Chez 7 enfants existaient une comorbidité cutanée (41 %), un lichen plan (1 cas), un lichen *striatus* (1 cas) et des manifestations cutanées atypiques (4 cas). Tous avaient une infiltration lymphohistiocytaire du derme avec dégénérescence vasculaire de la basale et cellules géantes multinucléées chez 11 d'entre eux.

● L'acanthome dyskératosique acantholytique sous-unguéal est rarement rencontré isolément. Cette anomalie est habituellement la signature de la maladie de Darier. Un homme de 55 ans consulte pour une tache leuconychique longitudinale du pouce gauche. La dermoscopie montre une leucoxanthonychie longitudinale avec quelques hématomes filiformes longitudinaux et une érosion distale de la tablette sur le bord libre correspondant [25].

● Les modifications de l'appareil unguéal consécutives à la chimiothérapie sont bien connues. L'étude de Zawar *et al.* [26] a porté sur 129 patients atteints de cancers de nature variée. Le cancer le plus fréquent était mammaire (39,5 %) suivi par le cancer oral (18,6 %). La chimiothérapie comportait des taxanes (n = 54), le cyclophosphamide (n = 42), la prednisone (n = 28). Les troubles unguéaux furent notés chez 92 patients (71,3 %). La chromocycline (54,26 %) était responsable de dystrophie des ongles dans près de 1/3 des cas.

● Cetuximab est le premier anticorps monoclonal actif par sa liaison aux 5 facteurs de croissance épidermiques au cours du traitement du cancer métastatique colorectal. Mais cette médication peut entraîner une éruption acnéiforme, une hypertrichose et une paronychie avec fissures distales [27].

● Chez un patient de 66 ans atteint d'un syndrome de Cronkhite-Canada, une anonychie complète des doigts et des orteils s'accompagnait d'une diarrhée importante suivie d'alopécie avec une chute de poids rapide. La diarrhée s'améliora dès l'initiation d'un traitement stéroïdien. Son interruption s'avérant impossible, la mésalazine (1 000 mg x 3/j) fut associée à la prednisolone (10 mg/j) dont la dose fut ramenée à 7,5 mg/j. L'année suivante les ongles avaient repoussé. Quatre ans plus tard, la mésalazine fut stoppée et, 14 ans après le diagnostic initial, le patient est resté en rémission complète, sans traitement [28].

● Au cours du dernier Congrès de Dermatologie (ONYCON) qui s'est tenu à Mumbai (Inde) en 2019, j'ai été surpris de voir un des dermatologistes les plus importants de la réunion nous indiquer avec son index le chemin que je devais emprunter pour gagner la salle de conférences : son ongle était le siège d'une mélanonychie longitudinale

Fig. 2 : Pseudo-mélanonychie à "l'encre électorale".

avec une tension évoquant un signe de Hutchinson. Examinant son doigt de plus près, j'ai compris ce qu'avait ressenti Neil Prose devant la photographie d'un individu dont le pouce faisait la "une" du journal *The Mercury* à Durban, en Afrique du Sud (et qu'il publia à son tour dans *JAMA Dermatology*). Il s'agissait d'une encre "électorale", également connue comme "l'encre du votant", faite de nitrate d'argent exposé aux UV… d'où le nom de *voting melanonychia* (***fig. 2***) [29].

BIBLIOGRAPHIE

1. Piraccini BM. Reassurance on the safety of biotin in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol*, 2018;153:877.
2. Sibaud V, Casassa E, D'Andrea M. Are topical beta-blockers really effective "in the real life" for targeted therapy-induced paronychia. *Support Care Cancer*, 2019;27:2341-2343.
3. Dias PCR, Miola AC, Miot HA. Successful management of chronic refractory onycholysis by partial nail avulsion followed by topical tretinoin. *An Bras Dermatol*, 2019;94:118-119.
4. Damasco FM, Geskin LJ, Akilov OE. Nail changes in Sézary syndrome: a single-center study and review of the literature. *J Cutan Med Surg*, 2019: 23:380-387.
5. Llamas-Velasco M, Espinosa P, Ovejero-Merino E *et al.* Collision of subungual neurofibroma and onychomatricoma: S100 positivity as a clue. *Am J Dermatopathol*, 2019:41:649-651.

6. Cinotti E, Veronesi G, Labbeille B *et al.* Imaging technique for the diagnosis of onychomatricoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1874-1478.
7. Svenning Mie, Lang CL. A wooden splint under a fingernail led to subungual squamous cell carcinoma. *Ugeskr Laeger*, 2019;28:181.
8. Widya Monica P, Ishitsuka Y, Kawakita H *et al.* Nail apparatus squamous cell carcinoma mimicking paronychia. *J Dermatol*, 2019;46:e460-e461.
9. Russo T, Piccolo V, Panarese I *et al.* A challenging toenail melanonychia. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019;17:85-86.
10. Tajalli M, Qureshi AA. Sucessful treatment of calcinosis cutis of fingertip in the setting of CREST syndrome with topical 20% sodium thiosulfate. *JAAD Case Rep*, 2019;5:988-990.
11. Kaur I, Jakhar D. Intramatricial platelet-rich plasma therapy: a novel treatment modality in refractory nail disorders. *Dermatol Ther,* 2019;32:e12831.
12. De Bruyne S, Speeckaert R, Boelens J *et al.* Infrared spectroscopy and onychomycosis. *Br J Dermatol*, 2019;180:637-686.
13. Larson KN, Pandey S, Hoover W *et al.* Sporotrichosis in the nail – An unusual location and presentation. *JAAD Case Rep*, 2017;4:47-49.
14. Bishnoi A, Agarwal R, Handa S *et al.* Painful fingernails in a patient with chronic fibrosing pulmonary aspergillosis. *Eur J Intern Med*, 2019;59:e3-e4.
15. Corazza M, Toni G, Forconi R *et al.* Allergic contact dermatitis due to tioconazole nail solution with cross-reactivity to miconazole. *Esper Dermatol*, 2019;21:30-31.
16. Alamri A, Lill D, Summer B *et al.* Artificial nail wearing: unexpected elicitor of allergic contact dermatitis, oral lichen planus and risky arthroplasty. *Contact Dermatitis*, 2019;81:210-211.
17. Hori D, Kobayashi R, Suzuki D *et al.* Ingrown toenails during chemotherapy and Stem cell transplantation in children with hematologic malignancies and solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019;41:e108-e110.
18. Ezekian B, Englum BR, Gilmore BF *et al.* Children receiving hematopoietic stem cell transplantation are at increased risk of onychocryptosis requiring surgical management. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017:39:e353-e356.
19. Sampson B, Lewis BKH. Paronychia associated with Ledipasvir/Sofosbuvir for Hepatitis C Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2019;12:35-37
20. Kim BR, Yang S, Choi CW *et al.* Comparison of NAPSI and N-NAIL for evaluation of fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated using ustekinumab. *J Dermatol Treat*, 2019;30:123-128.
21. Idolalazzi L, Zabotti A, Fassio A *et al.* The ultrasonographic study of the nail reveals differences in patients affected by inflammatory and degenerative conditions. *Clin Rheumatol*, 2019; 38:913-920.
22. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S *et al.* Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:228-240.
23. Relhan V, Sandhu J, Garg VK *et al.* Linear lichen nitidus with onychodystrophy in a child. *Indian J Dermatol*, 2019;64:62-64.
24. Kundak S, Cakir Y. Pediatric lichen nitidus: a single-center experience. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:189-192.
25. Carlioz V, Balme B, Depaepe I *et al.* Dermoscopy of subungual acantholytic dyskeratotic acanthoma. *Clin Exp Dermatol*, 2019. doi: 10.1111/ced.14098. [Epub ahead of print]
26. Zawar V, Bondarde S, Pawar M *et al.* Nail changes due to chemotherapy: a prospective observational study of 129 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:1398-1404.
27. Ünal M, Ünal GU, Arslan S *et al.* Cetuximab induced acneiform eruption, telangiectasia, hypertrichosis, paronychia, and digital fissures: *A case report. Turk J Dermatol*, 2019;13:42-45
28. Schulte S, Kütting F, Mertens J *et al.* Case report of patient with a Cronkhite-Canada syndrome: sustained remission after treatment with corticosteroids and mesalazine. *BMC Gastroenterol*, 2019;19:36.
29. Prose NS. The Linear nail streak: a lesson in cultural humility. *JAMA Dermatol*, 2017;153:1064-1065.

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 infectiologie cutanée ?

P. DEL GIUDICE
Service Infectiologie-Dermatologie,
Centre Hospitalier Intercommunal
de Fréjus Saint-Raphaël, FRÉJUS.

Cet article est une sélection des articles de de la littérature de dermatologie infectieuse parus en 2019 et donc ne prend pas en compte les récents développements liés à l'épidémie de covid19.

Nouvelles recommandations sur la prise en charge des infections bactériennes courantes

L'année 2019 a été marquée par la publication de nouvelles recommandations sur la prise en charge des infections bactériennes courantes [1]. Il s'agit d'un événement important puisque les dernières recommandations dataient de la conférence de Tours en 2000 sur la prise en charge de l'érysipèle et des fasciites nécrosantes. De plus, les auteurs des nouvelles recommandations n'ont pas seulement réactualisé la prise en charge de l'érysipèle et des fasciites nécrosantes, ils ont aussi donné des recommandations sur les infections suppuratives, furoncles et abcès ainsi que les impétigos et plaies infectées. Il faut féliciter les auteurs de ce travail très important et de grande qualité.

Quels sont les principaux messages ou nouveautés en quelques mots ? S'agissant de la prise en charge de l'érysipèle, il y a peu ou pas de changement notable par rapport au texte de 2000 : les auteurs renouvellent la place en première ligne de l'amoxicilline pour son traitement. Des situations particulières (morsures…) sont évoquées ainsi que le recours à un avis spécialisé préférable dans ces situations. La prise en charge des abcès repose sur le drainage et le rôle des antibiotiques reste mineur. Le traitement de l'impétigo est local quand il n'y a que quelques lésions (moins de 5 en pratique) et systémique si les lésions sont plus nombreuses.

Attention au nouveau streptocoque *pyogenes* de sensibilité diminuée

Jusqu'à aujourd'hui, le dogme en bactériologie est la sensibilité totale des streptocoques A ou *pyogenes* aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines. C'est sur cette base que les infections à cette bactérie sont en général traitées par amoxicilline en première intention, sans jamais se préoccuper d'une résistance possible. Ce dogme vient d'être battu en brèche par un article qui rapporte 2 cas d'infections avec cette bactérie et une sensibilité diminuée aux bêtalactamines [2].

Il s'agissait de patients ayant reçu de multiples antibiothérapies préalablement. Une mutation identique (T553K) était détectée comme dans le cas des pneumocoques, ayant pour conséquence une concentration minimale inhibitrice (CMI) multipliée par 8 à l'amoxicilline.

On ne parle pas encore de résistance, mais les auteurs indiquent que c'est un premier pas vers une résistance potentielle. Il s'agit donc d'une menace très sérieuse à considérer et à surveiller pour les infections à streptocoques *pyogenes*.

Première utilisation en thérapeutique de phages modifiés génétiquement pour le traitement d'une infection à *Mycobacterium abscessus*

Une patiente âgée de 15 ans aux lourdes comorbidités ayant subi une greffe pulmonaire était infectée de façon chronique par *Mycobacterium abscessus* [3] : elle présentait de multiples foyers dont certains cutanés. Les différents traitements antibiotiques étaient en échec ou mal tolérés. Face à cette situation d'échec thérapeutique, les auteurs ont sélectionné 3 phages qui avaient un potentiel d'activité sur la mycobactérie isolée chez la patiente. De plus, ils ont modifié certains gènes qui ont eu pour effet d'augmenter le pouvoir lytique des phages. Grâce à ce cocktail de phages administré par voie intraveineuse, toutes les lésions ont régressé de façon spectaculaire.

Les phages sont des virus présents dans la nature qui sont rapidement lytiques pour les bactéries. Chaque phage est spécifique d'une bactérie. Ainsi, le potentiel thérapeutique de ces virus est connu depuis longtemps, mais la recherche sur leur utilisation en thérapeutique

a été supplantée par l'avènement des antibiotiques. Un intérêt certain a vu le jour ces dernières années et nombre d'études sont en cours. Il s'agit, avec cette publication, de la première utilisation de phages "ciblés" et modifiés génétiquement, employés à des fins thérapeutiques avec succès.

Le syndrome main-pied-bouche dû à l'entérovirus 71 ne doit pas être considéré comme une maladie infectieuse bénigne

Le syndrome main-pied-bouche (PMB) est une maladie infectieuse éruptive bien connue de la petite enfance. Les virus incriminés sont les virus Coxsackie. Cette virose était considérée à juste titre comme bénigne jusqu'au début des années 2000. Un article important publié dans le *New England Journal of Medicine* en 1999 sur une épidémie à Taïwan [4] a jeté une ombre sur ce tableau clinique réputé bénin. Un virus, dénommé entérovirus 71, était responsable d'un syndrome PMB aux manifestations cutanées tout à fait classiques mais dont l'évolution était défavorable dans un faible pourcentage – mais néanmoins non négligeable – de cas. Ce virus était responsable de myocardites, d'œdèmes pulmonaires, de paralysies flasques et d'encéphalites d'évolution parfois fatale.

Pendant deux décennies, ce virus a presque exclusivement été signalé en Asie puis, ces dernières années, quelques cas sporadiques ont été observés en Europe. Une série de 30 cas répertoriés dans un service de réanimation à Madrid faisant état de formes graves avec encéphalites nous prouve qu'il circule désormais en Europe [5]. De même, la série de 30 cas rapportée en France [6] avec des formes graves confirme que désormais, en France, tout syndrome PBM se présentant avec des manifestations cliniques inhabituelles doit faire l'objet d'un avis et d'une prise en charge spécialisée.

Les premiers cas d'infection au virus *monkeypox* d'importation depuis 2003

Le virus *monkeypox* surgit par épidémies sporadiques en Afrique centrale principalement. Ce virus est responsable d'un tableau clinique proche de la variole, de transmission interhumaine, avec un taux de mortalité important mais cependant moindre que la variole. On se souvient de l'épidémie qui survint aux États-Unis touchant quelques dizaines de personnes en 2003, suite à l'importation d'animaux infectés du Ghana et ayant contaminé d'autres rongeurs en animalerie utilisés comme animaux de compagnie.

Actuellement, un foyer important est décrit au Nigéria et, pour la première fois, des sujets contaminés au cours de cette épidémie ont voyagé et ont été diagnostiqués au retour de leur voyage au Nigéria. Ainsi, 2 patients ont été diagnostiqués en Angleterre [7] ainsi qu'un soignant en contact avec un des patients, 1 cas à Singapour [8] et 1 cas en Israël [9]. Il importe donc de connaître et de savoir évoquer ce diagnostic chez un sujet au retour d'Afrique subsaharienne.

Deux nouvelles arboviroses avec éruption cutanée, le virus Keystone et le virus Alongshan

Le virus Keystone a été isolé pour la première fois en Floride en 1964 à partir d'un moustique. Le premier cas d'infection humain vient d'être décrit [10]. Il s'agit d'un patient âgé de 16 ans qui a présenté une fièvre et une éruption maculeuse érythémateuse généralisée. L'évolution a été spontanément favorable. Le virus Keystone est à rajouter à la liste de ces agents d'arbovirose potentiels.

Le virus Alongshan est un virus transmis par les tiques, isolé en Chine. Dans la série de patients décrite dans l'article chinois, l'infection se manifeste par cortèges de signes aspécifiques, avec des céphalées, une asthénie et une éruption décrite comme "*rash or pethechiae*" dans 1/4 des cas [11].

Une méta-analyse des traitements de la gale

Une revue systématique des essais contrôlés randomisés de la gale a été menée [12]. 52 essais incluant 9917 patients ont indiqué que la perméthrine avait un taux de guérison significativement plus élevé que le soufre, le malathion, le lindane, le crotamiton et le benzoate de benzyle. Ce qui est particulièrement intéressant dans cette méta-analyse, c'est que les auteurs placent au premier rang l'association perméthrine + ivermectine orale, alors que ce n'est pas l'usage en pratique courante en France.

L'utilisation de traitements de masse par ivermectine dans des communautés isolées a un impact important sur la chute de la prévalence à la fois de la gale et des impétigos

Une nouvelle étude sur l'impact de l'ivermectine donnée en traitement de masse dans les îles Salomon confirme son intérêt à la fois sur le contrôle de la gale et sur la baisse des impétigos [13]. Les auteurs ont comparé l'impact du traitement de masse par ivermectine seule à l'ivermectine associée à de l'azithromycine. L'ajout d'azithromycine n'a pas montré de supériorité par rapport à l'ivermectine seule. En effet, on peut raisonnablement penser que l'ivermectine, en traitant la gale mais aussi des nématodoses intestinales (ascaridiase…) fréquentes dans ces communautés isolées, a pour effet une chute du prurit et donc des impétigos qui en sont les complications.

Un autre bénéfice secondaire, non évalué dans l'étude mais supposé très important en termes de santé publique, est probablement le contrôle des maladies post-streptococciques telles que le

L'Année thérapeutique

rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite post-streptococcique.

Granulomes cutanés avec présence du virus de la rubéole dans les lésions

La présence de granulome suggère la présence d'un antigène et donc d'une réaction à cet antigène. Plusieurs publications ont mis en évidence la présence de virus vaccinal de la rubéole dans les granulomes cutanés chez des enfants présentant un déficit immunitaire primitif. Il s'agit d'observations étonnantes car le virus de la rubéole n'est pas connu pour persister et, dans ces observations, non seulement les gènes et protéines du virus ont été mis en évidence mais le virus a pu être cultivé à partir de ces lésions [14, 15].

Formes invasives d'infections à gonocoque chez des patients traités par éculizumab

L'éculizumab est un inhibiteur de la voie terminale du complément empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9. Il s'agit d'une biothérapie indiquée dans les hémoglobinuries paroxystiques nocturnes et les syndromes hémolytiques et urémiques atypiques. Le complément joue un rôle majeur dans la défense contre des bactéries telles que les *Neisseria*. Les infections invasives et sévères sont rares avec *Neisseria gonorrhoeae*. Les auteurs de cet article [16] ont identifié 8 patients ayant présenté des formes invasives dues au gonocoque dont un décès et attirent l'attention sur les formes graves de gonococcies chez ces patients. Les infections invasives à gonocoques peuvent se présenter comme des méningococcémies avec un purpura pétéchial fébrile.

Actualités des arboviroses dans le sud de la France

Comme chaque année, 2019 a connu son lot de transmissions autochtones d'arbovirus. Ainsi, le premier cas de transmission autochtone de virus Zika en France et en Europe s'est produit début octobre sur la commune de Hyères, dans le Var. Par ailleurs, 7 cas de dengues autochtones ont été identifiés en région Provence-Alpes-Côte d'Azur et 2 cas d'infections à virus West-Nile. Il faut rappeler que ces virus peuvent tous se manifester par une éruption maculeuse érythémateuse fébrile et donc ne pas oublier de penser aux arboviroses en été, et désormais même si les personnes n'ont pas voyagé en zones d'endémie traditionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes#ancreDocAss.
2. Vannice K, Ricaldi J, Nanduri S *et al.* Streptococcus pyogenes pbp2x Mutation Confers Reduced Susceptibility to β-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*, 2019. [Epub ahead of print]
3. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA *et al.* Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. *Nat Med*, 2019;25:730-733.
4. Ho M, Chen ER, Hsu KH *et al.* An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med*, 1999; 341:929-935.
5. Taravilla CN, Pérez-Sebastián I, Salido AG *et al.* Enterovirus A71 Infection and Neurologic Disease, Madrid, Spain, 2016. *Emerg Infect Dis*, 2019;25:25-32.
6. Ngangas ST, Lukashev A, Jugie G *et al.* Multirecombinant Enterovirus A71 Subgenogroup C1 Isolates Associated with Neurologic Disease, France, 2016-2017. *Emerg Infect Dis*, 2019;25: 1204-1208.
7. Vaughan A, Aarons E, Astbury J *et al.* Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, September 2018. *Euro Surveill*, 2018;23:1800509.
8. Erez N, Achdout H, Milrot E *et al.* Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis*, 2019; 25: 980-983.
9. Ng OT, Lee V, Marimuthu K *et al.* A case of imported Monkeypox in Singapore. *Lancet Infect Dis*, 2019;19:1166.
10. Howie SR, Morris GA, Tokarz R *et al.* Etiology of severe childhood pneumonia in the Gambia, West Africa, determined by conventional and molecular microbiological analyses of lung and pleural aspirate samples. *Clin Infect Dis*, 2014;59:682-685.
11. Wang ZD, Wang B, Wei F *et al.* A New Segmented Virus Associated with Human Febrile Illness in China. *N Engl J Med*, 2019;380:2116-2125.
12. Thadanipon K, Anothaisintawee 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;80:1435-1444.
13. Marks M, Romani L, Sokana O *et al.* Prevalence of scabies and impetigo three years after mass drug administration with ivermectin and azithromycin. *Clin Infect Dis*, 2019. [Epub ahead of print]
14. Neven B, Pérot P, Bruneau J *et al.* Cutaneous and visceral chronic granulomatous disease triggered by a rubella virus vaccine *strain* in children with primary immunodeficiencies. *Clin Infect Dis*, 2017; 64:83-86.
15. Dhossche J, Johnson L, White K *et al.* Cutaneous Granulomatous Disease With Presence of Rubella Virus in Lesions. *JAMA Dermatol*, 2019;155:859-861.
16. Crew PE, Abara WE, McCulley L *et al.* Disseminated Gonococcal Infections in Patients Receiving Eculizumab: A Case Series. *Clin Infect Dis*, 2019;69:596-600.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?

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

Microbiote cutané [1]

Thomas Bieber compare le microbiote cutané de la dermatite atopique (DA) à un ménage à trois. Les bactéries commensales sont les *good guys*, elles contrôlent la prolifération des bactéries pathogènes qui représentent les *bad guys*. Le système immunitaire offre la niche écologique qui est le lieu de cet affrontement. Le mécanisme du *quorum sensing* explique comment les commensaux, en fabriquant des peptides antibiotiques autoinductibles, contrôlent les pathogènes. Ainsi, les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) présents en peau normale produisent des peptides autoinductibles qui inhibent *Staphylococcus aureus*. Au cours de la DA, l'augmentation de *S. aureus* est corrélée à la baisse des peptides des staphylocoques à coagulase négative [2]. On ne sait pas encore comment le système immunitaire peut différencier les "bons" des "méchants" en créant une réponse innée et adaptative contre les pathogènes *via* la production de peptides antimicrobiens ou d'une réponse Th17.

L'inflammation et les cytokines Th2 altèrent la barrière épidermique et diminuent la production des peptides antimicrobiens. Le dupilumab, en bloquant les cytokines Th2 (IL4 et IL13), agit sur le microbiome. Pendant le traitement, il a été observé une augmentation de la diversité microbienne et une baisse de *S. aureus* en peau lésée et en peau saine. La diminution de *S. aureus* était corrélée à l'amélioration clinique et à la baisse des biomarqueurs Th2 (TARC/CCL17 et PARC/CCL18). Toutefois, cet effet microbien disparaissait 16 semaines après l'arrêt du traitement [3].

Les altérations du microbiote cutané au cours de la DA ne se limitent pas à des anomalies de la composition et de la diversité, elles concernent aussi ses fonctions et le métabolisme du tryptophane. Le *stratum corneum* contient de nombreux acides aminés issus des kératinocytes morts et des fibres de kératine, qui peuvent être des substrats pour le métabolisme du tryptophane. Le tryptophane est une source d'énergie du microbiote et joue un rôle dans la régulation immunitaire *via* ses métabolites indoles. Ainsi, dans le tube digestif, l'indole-3-aldéhyde favorise la transcription de l'IL22 et régule l'inflammation intestinale *via* l'*aryl hydrocarbon receptor*.

Une équipe chinoise a montré que la peau saine comportait un métabolisme important du tryptophane et que les taux d'indole-3-aldéhyde étaient significativement réduits au cours de la DA. Elle a montré de plus dans un modèle expérimental que l'indole-3-aldéhyde inhibait les DA par suppression de TSLP *via* l'*aryl hydrocarbon receptor*. Ces résultats positifs sur les métabolites du tryptophane pourraient ouvrir une voie thérapeutique nouvelle [4].

Staphylocoques

>>> Allergie alimentaire [5, 6]

Non seulement *Staphylococcus aureus* aggrave la DA, mais il a été démontré que la colonisation par *S. aureus* au cours de la DA pouvait favoriser une allergie alimentaire, et cela indépendamment de la sévérité de la dermatose. La colonisation par *S. aureus* pourrait bloquer l'induction d'une tolérance orale et favoriser la sensibilisation allergénique par voie épicutanée.

>>> Endolysines [7]

L'utilisation répétée d'antibiotiques au cours de la DA peut altérer la flore commensale et faire émerger des résistances. Les endolysines sont des enzymes des bactériophages qui lysent la paroi des bactéries. Le fonctionnement des endolysines n'a pas de rapport avec les antibiotiques et permet de détruire des bactéries antibiorésistantes. Une équipe hollandaise a évalué l'effet d'épargne des corticoïdes d'une endolysine chimérique Staphefekt SA.100 appliquée localement chez des patients atteints de DA pendant 12 semaines. La tolérance a été bonne mais, malheureusement, il n'a pas été noté d'effet clinique favorable.

Vitamine D et exposition solaire

Le déficit en vitamine D a été incriminé dans la survenue de la DA. Une équipe australienne a étudié les effets de la supplémentation en vitamine D (400 UI/j)

L'Année thérapeutique

chez des nouveau-nés pendant 6 mois contre placebo sur la survenue d'une DA, d'un *wheezing* et sur le système immunitaire. L'étude a été conduite à Perth (32° de latitude sud) où l'ensoleillement annuel est supérieur à n'importe quelle autre ville australienne (3 200 h de soleil/an). Les enfants étaient pourvus d'un dosimètre UV fixé près de leur tête.

Au 3e et 6e mois, les taux de vitamine D étaient plus élevés dans le groupe supplémenté que dans le groupe placebo, mais l'incidence de la DA était la même dans les 2 groupes. En revanche, l'analyse *post-hoc* montrait que les enfants atteints de DA avaient reçu significativement moins d'UV (555 j/m^2) que les enfants sans DA (998 j/m^2). L'exposition aux UV était inversement corrélée à l'IL2, au GM-CSF et à l'éotaxine. On peut noter que la dose administrée de vitamine D était à la partie inférieure des recommandations. Il faut rappeler que la Société française de pédiatrie recommande chez le nourrisson allaité et chez l'enfant de moins de 18 mois nourri au lait de vache non enrichi en vitamine D 25 à 30 mg (1 000 à 1 200 UI) de vitamine D par jour [8, 9].

Une méta-analyse des études sur la supplémentation en vitamine D dans la DA a montré un effet bénéfique avec une réduction du SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*) de 11 points. L'effet était plus prononcé dans les études dépassant 3 mois et pour des doses de 1 500 à 1 600 UI/j [10]. Une étude espagnole n'a trouvé une association significative entre carence en vitamine D et sévérité de la DA que chez les enfants à peau claire [11].

Influence des acides gras alimentaires sur les allergies

1. Un *position paper* de l'EAACI [12]

Les acides gras alimentaires, outre leurs effets nutritifs, ont d'importants effets immunologiques. L'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) a essayé de faire le point, malgré des études contradictoires, sur l'impact de l'ingestion des acides gras alimentaires dans la prévention et le traitement des maladies allergiques par les acides gras (asthme, allergie alimentaire et dermatite atopique).

Les acides gras saturés sont l'acide laurique, l'acide myristique, l'acide palmitique et l'acide stéarique. Les acides gras insaturés sont mono-insaturés (acide oléique) ou polyinsaturés. Les acides polyinsaturés se divisent en oméga-3 – acide α-linolénique (ALA) et acides gras à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque [EPA] et acide docosahexaénoïque [DHA]) – et en oméga-6 – acide linoléique (LA), acide γ-linoléique (GLA) et acides gras à longue chaîne (acide arachidonique [AA]). Le terme oméga fait référence au dernier atome de carbone à la fin de la chaîne. Le terme "oméga-3" vient du fait que la première des doubles liaisons est positionnée sur le 3e atome de carbone compté depuis la fin de la chaîne.

Bien que la source principale des acides gras soit alimentaire, certains peuvent être synthétisés par le microbiote intestinal. Certains acides gras sont appelés "essentiels" (acide linoléique, acide α-linolénique) car l'organisme est incapable de les synthétiser : les mammifères sont dépourvus de l'enzyme pouvant induire des doubles liaisons au-delà du carbone 9. Ainsi, les acides gras insaturés à longue chaîne (*long-chain polyunsaturated fatty acids* [LC-PUFA]) doivent être ingérés.

Les acides gras agissent sur le système immunitaire à de nombreux niveaux. Une interaction directe entre la protéine allergénique et le lipide peut augmenter l'allergénicité de la protéine. Ainsi, un allergène de la pêche peut se lier à de nombreux lipides, ce qui facilite son absorption digestive et déclenche une réaction allergique Th2. Certains lipides sont présentés par les CD1 des cellules dendritiques, des macrophages ou les lymphocytes B et entraînent une activation des *natural killer invariants*.

La majorité des médiateurs lipidiques de l'inflammation dérivent des oméga-3 ou des oméga-6:AA (20:4n-6), LA (18:2n-6), ALA (18:3n-3), EPA (0:5n-3) et DHA (22:6n-3). Pour schématiser, les oméga-6 ont plutôt un effet pro-inflammatoire alors que les oméga-3 ont plutôt une action anti-inflammatoire. Les aliments riches en oméga-3 sont les poissons gras, les algues, les graines de lin et de chia et les noix. Les aliments riches en oméga-6 sont les huiles végétales et les graines.

L'acide arachidonique peut être métabolisé par plusieurs voies enzymatiques :
– cyclooxygénase 1 et 2 (COX1 et 2) à l'origine de prostaglandines D2, E2, prostacyclines, thromboxanes, lipoxines ;
– 5-lipooxygénase, leucotriène C4 synthétase et leucotriène hydroxylase à l'origine de leucotriène B4 et cystéinyl-leucotriènes C4, D4 et E4 ;
– cytochrome P450 à l'origine des acides hydroxy-eicosatétraénoïques (HETE) et des acides époxyeicosatriénoïques (EET).

L'EPA et le DHA peuvent être incorporés dans la membrane phospholipidique des cellules effectrices au détriment de l'acide arachidonique. La conséquence est une altération de la fluidité de la membrane plasmique pouvant affecter le radeau lipidique essentiel à l'activation des cellules immunitaires. De plus, la modification du ratio AA/EPA diminue la production d'eicosanoïdes inflammatoires agissant sur les lymphocytes Th2 et les ILC2. L'EPA et le DHA ont une action anti-inflammatoire supplémentaire en diminuant l'infiltration par les neutrophiles et en inhibant l'action des cytokines pro-inflammatoires *via* l'inhibition de l'activation du facteur nucléaire de transcription NF-κB.

Un autre mode d'action résulte de l'incorporation des acides gras essentiels dans la membrane phospholipidique des kératinocytes et des corps lamellaires,

qui forment la matrice extracellulaire riche en lipides du *stratum corneum*. Au cours de la DA, il a été observé une diminution des céramides et des enzymes les métabolisant, notamment des Δ-6 désaturases et des Δ-5 désaturases. La diminution de l'activité désaturase est attestée par l'augmentation de l'acide linoléique et de la diminution de son métabolite d'aval, l'acide γ-linoléique. Ces anomalies entraînent une altération de la composition lipidique du *stratum corneum* avec, pour conséquence, une augmentation de la perméabilité de la barrière épidermique.

2. Études épidémiologiques sur le rôle des acides gras dans la DA

>>> Grossesse et lactation

L'augmentation dans le sang du cordon des oméga-3 à longue chaîne, de DHA et des acides gras à longue chaîne réduit le risque de DA. L'augmentation du ratio des acides gras à longue chaîne oméga-6 sur oméga-3 au cours du 3e trimestre de grossesse diminue le risque de DA chez les enfants à 6 et 7 ans. Une augmentation de l'acide arachidonique augmente le risque de DA à 7 et 12 mois mais pas au-delà.

Un taux faible d'oméga-3 à longue chaîne dans le lait maternel est un facteur de risque de DA. À l'inverse, une concentration élevée d'oméga-3 à longue chaîne et d'acides gras de ruminants dans le lait maternel à 1 mois protège de la DA. De façon surprenante, une autre étude a montré des résultats opposés : des taux élevés d'oméga-3 à longue chaîne dans le colostrum et le lait maternel étaient associés à une augmentation du risque de DA.

>>> Enfants

Une diminution de la consommation d'oméga-3 à longue chaîne et de leurs taux sériques et une augmentation de la consommation d'oméga-6 étaient associées à la DA. Des taux élevés d'acide linoléique et des taux bas de ces métabolites augmentent le risque de DA. Une étude suédoise a montré que l'introduction du poisson avant 9 mois protégeait de la DA la première année de vie. Néanmoins, une autre étude suédoise a montré que le profil lipidique d'enfants atteints de DA et d'enfants non allergiques ne différait pas à l'âge de 13 ans. Une étude espagnole a montré que la consommation de beurre plus de 3 fois par semaine diminuait le risque de DA à 6-7 ans, mais pas la consommation de poissons ou de margarine.

3. Études préventives

>>> Grossesse et lactation

Trois études ont analysé les effets de la supplémentation chez des femmes enceintes, de 900 mg à 3,7 g d'oméga-3 à longue chaîne. Les maladies IgE-dépendantes, notamment la DA, étaient significativement réduites dans une étude. Dans une autre, l'effet protecteur n'était observé que chez les femmes sensibilisées. Dans la dernière étude, il n'y avait pas de différence en fréquence de DA dans les 2 groupes (supplémenté ou non) à 1 an, mais la sévérité de la DA était moins forte dans le groupe supplémenté.

>>> Enfants

À 6 mois, la supplémentation en oméga-3 à longue chaîne d'huile de poisson réduit le risque de DA. Les enfants avec des taux élevés de DHA avaient moins de risque de développer une DA, alors que des taux bas d'EPA érythrocytaire pouvaient prédire l'apparition d'une DA. Des enfants sains recevant des formules enrichies en DHA et acide arachidonique avaient une réduction du risque de DA. La supplémentation en acide γ-linoléique n'a pas été protectrice. Néanmoins, la supplémentation précoce en huile de graine de cassis avait un effet protecteur transitoire mais disparaissant à 24 mois.

4. Traitement curatif

Les études concernant l'effet bénéfique des oméga-3 à longue chaîne dans le traitement de la DA des enfants et des adultes sont souvent décevantes. Quelques-unes ont montré une réduction de la sévérité de la maladie mais la plupart n'ont pas montré un bénéfice supérieur au placebo.

5. Interactions entre acides gras et microbiote

Les lipides alimentaires influent sur la composition du microbiote digestif. Chez les enfants européens, un régime riche en graisse et pauvre en fibres alimentaires apporte une proportion plus importante de *Shigella* et d'*Escherichia* et une moindre diversité microbienne, en comparaison des enfants africains bénéficiant d'un régime pauvre en graisse et riche en fibres. Les études murines ont montré qu'un régime gras enrichi en oméga-6 induisait la production des bactéries *Bilophila* et *Desulfovibrio* productrices d'H2S, associée à une altération de l'intégrité intestinale. Aucune anomalie inflammatoire intestinale n'était en revanche détectée dans le groupe oméga-3.

Les acides gras à courte chaîne (*short-chain fatty acids* [SCFA]) comme l'acétate, le propionate et le butyrate sont produits par le colon après fermentation microbienne des fibres alimentaires ou peuvent être présents dans des aliments tels que le lait, qui est riche en butyrate. Les acides gras à courte chaîne agissent sur les cellules dendritiques et les lymphocytes T *via* leur action sur les récepteurs couplés aux protéines G et à leur inhibition sur les histones désacétylases, responsables ainsi de modifications épigénétiques. Chez les humains, un niveau important de butyrate et de propionate à l'âge de 1 an est associé à une réduction du risque d'atopie ultérieurement.

6. Quelles recommandations pratiques ?

Il peut être difficile d'émettre des conclusions claires car les travaux étudiant l'impact des acides gras sur les allergies

L'Année thérapeutique

sont parfois contradictoires. Ces contradictions peuvent partiellement être expliquées par la variabilité des études, des doses utilisées, de la génétique, du microbiote et du mode de vie. Toutefois, il faut signaler que l'effet protecteur est surtout observé chez les patients qui avaient des niveaux bas d'oméga-3 à longue chaîne.

Pendant la grossesse, en plus des apports quotidiens de 250 mg d'EPA + DHA, il est conseillé d'ajouter 100 à 200 mg de DHA. Pendant l'allaitement, la prise d'oméga-3 à longue chaîne influe sur le lait maternel et réduit le risque de sensibilisation allergénique chez les enfants allaités. Il est recommandé en Europe : 250 mg par jour de DHA + EPA en plus de 100-200 mg par jour de DHA. Pendant les 6 premiers mois de vie, il est recommandé 100 mg de DHA par jour et 140 mg d'acide arachidonique par jour.

L'EAACI recommande la supplémentation en oméga-3 à longue chaîne (EPA, DHA) dans le traitement et la prévention de la DA, bien que les études soient contradictoires et en raison de l'innocuité de tels produits. Deux sources d'EPA et de DHA sont possibles : ils peuvent être présents dans l'alimentation ou peuvent être synthétisés à partir de leur précurseur, l'acide α-linolénique. Toutefois cette dernière voie, bien que théoriquement possible, est limitée chez l'homme. L'ingestion de fortes doses d'acide α-linolénique n'a aucune action sur la composition en acides gras des hématies. De plus, il existe une compétition entre l'acide linoléique et l'acide α-linolénique, diminuant la transformation de ce dernier. Il est donc conseillé une supplémentation en EPA et DHA plutôt qu'en l'acide α-linolénique.

7. Acides gras à courte chaîne [13]

Le *position paper* de l'EAACI s'est surtout intéressé aux acides gras à longue chaîne. Les acides gras à courte chaîne ont également des effets immunologiques.

Il avait été montré au cours de l'étude *Protection against allergy-study in rural environments* (PASTURE) que la diversification alimentaire au cours de la première année de vie avait un effet protecteur contre les allergies. De plus, une réduction importante du risque de DA et d'asthme avait été observée avec l'introduction de yogourt, de beurre et de légumes la première année de vie. Il a été fait l'hypothèse que cet effet protecteur était lié aux acides gras à courte chaîne. Les produits laitiers en contiennent une quantité importante : 100 g de beurre contiennent 2,7 g de butyrate et 100 g de yogourt en contiennent 0,1 g. Une autre source provient de la fermentation par les bactéries intestinales des fibres alimentaires. Les acides gras à courte chaîne fécaux témoignent donc des apports alimentaires et de la production intestinale *in situ*. Les principaux représentants sont l'acétate, le propionate et le butyrate. Ils ont une action anti-inflammatoire en favorisant l'expansion des lymphocytes T régulateurs *via* l'inhibition de l'histone désacétylase et l'augmentation de l'expression du facteur de transcription FOXP3. Ils favorisent la production d'IgA par les lymphocytes B muqueux.

Une équipe multinationale européenne a étudié l'association des niveaux d'acides gras à courte chaîne dans les selles à 1 an et l'apparition de maladies allergiques ou de sensibilisation atopique plus tard dans la vie. Il a été mis en évidence que la consommation la première année de vie de yogourt, poissons, fruits et légumes était associée à des taux fécaux de butyrate élevés à 1 an. Plus ces taux étaient élevés, plus la protection contre la sensibilisation vis-à-vis des allergènes alimentaires et respiratoires était forte à l'âge de 6 ans.

Dupilumab

1. Dupilumab dans la "vraie vie" [14]

De nombreux essais cliniques ont mis en évidence l'efficacité spectaculaire du dupilumab dans les DA moyennes à sévères. Toutefois, ces essais portent sur des populations sélectionnées qui ne correspondent pas toujours à la pratique quotidienne.

Une étude rétrospective française multicentrique a évalué l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez 241 patients adultes atteints de DA dans la "vraie vie". Elle a confirmé l'efficacité du produit avec une réduction à 3 mois du SCORAD de 52,5 % et du score EASI de 71,3 %. Une information très importante de ce travail est la fréquence bien plus élevée des conjonctivites à 38,2 % par rapport aux 8 % rapportés dans la méta-analyse des essais cliniques. L'altération de la qualité de vie a pu avoir un tel retentissement qu'elle a pu conduire à l'arrêt du traitement.

Un autre effet secondaire plus souvent rapporté que dans les essais était une hyperéosinophilie chez 23/241 patients soit 9,5 %. Elle s'associait à des antécédents d'hyperéosinophilie, d'asthme ou de rhinite allergique. En comparaison, les essais cliniques n'avaient montré une éosinophilie transitoire que dans moins de 2 % des cas. Une hyperéosinophilie persistante sans autre cause a fait interrompre le traitement chez 5 patients. La cause de cette hyperéosinophilie est inconnue. Il a été fait l'hypothèse que le dupilumab bloquerait la migration des éosinophiles dans les tissus en inhibant la production médiée par l'IL4 et l'IL13 d'éotaxines et de *vascular cell adhesion molecule* (VCAM).

2. Dupilumab à long terme [15]

La majorité des essais cliniques concernant le dupilumab n'ont pas dépassé 52 semaines. Une étude multicentrique ouverte sur 76 semaines correspondant à une extension d'études de phase I à III a été réalisée. L'amélioration clinique était persistante. Aux semaines 56 et 76, plus de 60 % des patients avaient un EASI 90. À la semaine 76, la plupart des patients avaient un IGA de 0 ou 1. Plus

de la moitié ne nécessitait aucun traitement supplémentaire. La fréquence des conjonctivites était de 10,7 %, dont la plupart minimes ou modérées. Elles étaient sévères dans 0,3 % des cas et ont mené à l'arrêt du traitement dans 0,2 % des cas. La majorité des conjonctivites ont régressé mais 20,7 % persistaient à l'arrêt de l'étude.

3. Conjonctivite [16]

La conjonctivite est le plus fréquent des effets secondaires du dupilumab. Son incidence varie de 8,6 à 22,1 % dans les essais contrôlés. Elle est plus le plus souvent considérée comme minime à modérée. Dans la majorité des cas, le patient a été vu par un dermatologue ou un allergologue mais n'a pas été évalué par un ophtalmologue. Moins de 0,5 % des patients traités par le produit actif et moins de 0,3 % des patients traités par le placebo ont souffert d'une conjonctivite sévère.

Le principal facteur de risque de conjonctivite est la sévérité de la dermatite atopique avec un IGA de 4. Les autres facteurs de risque étaient : antécédents personnels de conjonctivite, augmentation des biomarqueurs (TARC, IgE, hyperéosinophilie). Curieusement, la conjonctivite ne survient que chez les patients atteints de dermatite atopique. Les patients ayant reçu du dupilumab pour un autre motif (asthme, rhinite chronique avec polypes naso-sinusiens, œsophagite à éosinophile) ont eu une incidence de conjonctivite bien inférieure au groupe dermatite atopique : 0 à 1,7 % dans le groupe traité contre 0 à 3,3 % dans le groupe placebo.

La pathogénie n'est pas encore bien comprise. Plusieurs théories ont été formulées. La diminution des cytokines oculaires favoriserait la prolifération de *Demodex*, générant une inflammation IL17. L'inflammation pourrait être provoquée par l'éosinophilie ou par l'augmentation du ligand OX40 dans l'œil. L'inhibition systémique de l'IL13 est indirectement responsable d'une diminution des cellules caliciformes conjonctivales et de la production de mucus.

Le signe clinique principal est l'hyperémie conjonctivale bilatérale. Les patients peuvent aussi se plaindre de prurit, de larmoiement, d'irritation, de sensation de corps étranger ou de diminution de l'acuité visuelle. Le délai d'apparition varie de 2 à 8 semaines. Le plus souvent, le dupilumab est continué mais, quand il est stoppé en raison d'une atteinte sévère, la conjonctivite ne régresse qu'incomplètement.

La prise en charge varie selon la sévérité. Les cas minimes sont traités par des compresses chaudes, des larmes artificielles à base d'hyaluronate ou de tréhalose et des collyres antihistaminiques. Les cas modérés à sévères nécessitent des collyres ou pommades anti-inflammatoires à base de corticoïde, d'inhibiteur de la calcineurine ou de cyclosporine. Il est prudent de faire appel à un ophtalmologiste pour faire un diagnostic correct et éliminer des ulcères cornéens infectieux viraux (adénovirus ou herpès), bactériens ou fongiques.

Parmi les collyres corticoïdes, il faut préférer la fluorométholone qui a l'avantage d'avoir une pénétration faible dans la chambre antérieure, avec ainsi un risque moindre de cataracte et de glaucome. Le tacrolimus 0,03-0,1 % en pommade ou en collyre est efficace et a l'avantage de pouvoir être utilisé au long cours sans entraîner de cataracte ou de glaucome. Les collyres à la ciclosporine peuvent également être utilisés sur de longues périodes. La ciclosporine ne diffuse pas dans la chambre antérieure de l'œil mais peut entraîner des sensations de brûlure. Elle a un effet immunomodulateur et augmente la densité des cellules caliciformes en diminuant l'apoptose des cellules cornéennes par diminution de l'osmolarité du film lacrymal. L'augmentation de l'osmolarité du film lacrymal stimule les cytokines inflammatoires qui augmentent l'apoptose et diminuent la densité des cellules caliciformes. Le tacrolimus ou la cyclosporine en topique peuvent être utilisés au long cours en traitement de maintenance si la conjonctivite récidive rapidement après un traitement d'attaque.

Des cas plus rebelles ont été traités soit par l'association de collyre olopatadine 0,2 %, cyclosporine 0,5 % et prednisolone acétate 1 %, soit par l'association lifitegrast, cyclosporine 0,05 % et lotéprednol.

De façon préventive, il est raisonnable de prévoir une consultation ophtalmologique avant d'initier un traitement par dupilumab, étant donné la fréquence importante des anomalies oculaires de surface de la DA qui peuvent être asymptomatiques. L'utilisation de compresses chaudes, de larmes artificielles et de collyres antihistaminiques dans les 3 semaines précédant le traitement par dupilumab permet de réduire significativement les complications oculaires.

4. Érythème cervico-céphalique et dupilumab

Une équipe hollandaise a rapporté 7 cas d'érythème paradoxal cervico-céphalique chez des patients atteints de DA traités par dupilumab. Le délai d'apparition était de 10 semaines après le début du traitement. Aucune morbidité associée n'était détectée. 6 patients sur 7 avaient présenté avant le traitement des lésions érythémato-squameuses de la région cervico-céphalique. Toutefois, ceux-ci signalaient que l'érythème paradoxal était bien différent de ces lésions d'eczéma. Il s'agissait d'un érythème maculeux du visage et du cou sans quasiment la moindre desquamation. Il n'y avait pas d'accentuation folliculaire.

De nombreux traitements (dermocorticoïdes puissants, inhibiteurs topiques de la calcineurine, antifongiques oraux [prescrits chez un seul patient], émollients, antibiotiques, antihistaminiques, corticoïdes oraux) ont été utilisés sans

L'Année thérapeutique

succès. Tous les patients ont bénéficié d'une biopsie. L'histopathologie montrait, chez 4 patients, une hyperplasie épithéliale avec des crêtes allongées et bulbeuses, une augmentation des capillaires dilatés et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire modéré. Chez les 3 autres, les mêmes lésions étaient présentes mais sans les modifications épidermiques. Il y avait un faible nombre d'éosinophiles mais pas de neutrophiles et de mélanophages. Aucune spongiose n'a été mise en évidence.

Devant un tel aspect, les auteurs ont formulé 4 hypothèses étiologiques : allergie de contact, *head and neck dermatitis* à *Malassezia*, dermite rosacéiforme à *Demodex* et photosensibilisation médicamenteuse. Des *patch tests* ont été réalisés chez 3 patients mais l'éviction des allergènes détectés n'a pas amélioré la dermatose, de plus l'aspect histologique n'était pas en faveur d'une allergie de contact. Les auteurs réfutent la responsabilité de *Malassezia* car ils ne retrouvent pas l'aspect histologique des dermites à *Malassezia*, caractérisées selon eux par un infiltrat massif de neutrophiles et de monocytes. La clinique et l'histologie n'étaient pas non plus en faveur d'une rosacée. Enfin, il n'y avait pas d'argument en faveur d'une photosensibilisation : pas de prise de médicament photosensibilisant, pas d'exposition UV et pas de vacuolisation de l'interface [17].

Une autre équipe hollandaise a publié un *case report* de visage rouge sous dupilumab chez 2 patients. Le délai de survenue était de 11 semaines pour le premier et de 6 mois pour le second. L'aspect clinique semblait un peu différent de la publication précédente : les plaques étaient décrites comme érythémateuses et squameuses, situées exclusivement sur la région cervico-céphalique. L'histologie était également différente et montrait une parakératose, des neutrophiles, une acanthose et une spongiose. Il n'y avait aucun signe de rosacée. Le premier avait des IgE *Malassezia* élevées (48,50 kU/L). Un traitement par itraconazole 200 mg/j a permis de faire disparaître la dermatose au bout de 1 mois dans les 2 cas. Il s'agit donc très probablement d'une dermite d'hypersensibilité à *Malassezia* : *head and neck dermatitis* révélée par le dupilumab [18].

5. Dupilumab, allergie de contact et *patch test* [19]

Les allergies de contact, contrairement aux notions anciennes, sont plus fréquentes au cours de la DA. Elles sont médiées par les voies Th1/T cytotoxiques et à un moindre degré par les voies Th2, Th17 et Th22. Des doutes subsistent quant au réel impact sur les allergies de contact de l'action suppressive de Th2 par le dupilumab.

Une équipe californienne a observé l'évolution des *patch tests* chez 48 patients, avant et après traitement par dupilumab. Une "perte" de réaction allergique n'a été observée que chez 10,4 % (7 patients). Les allergènes "perdus" étaient variés : excipient/émulsifiant/tensioactif (propylène glycol, amerchol et dimethylaminopropylamine), parfums (baume du Pérou et fragrance mix 1), écrans solaires (sulisobenzone, phénylbenzimidazole-5-sulfonique acide), métaux (vanadium [III] chloride, acétate de phénylmercure), conservateur (iodopropynyl butylcarbamate), médicament topique (bacitracine) et résine (tosylamide formaldéhyde).

Il a été rapporté antérieurement que certains allergènes déclencheraient des polarisations spécifiques. Ainsi, les parfums et le caoutchouc déclencheraient une réponse forte Th2 alors que les métaux (nickel) déclencheraient plutôt une forte réaction Th1/Th17. On peut donc penser que si le dupilumab, dont l'action est de réprimer Th2, avait une véritable action sur les sensibilisations de contact, il aurait dû faire disparaître uniquement l'allergie aux parfums et au caoutchouc. L'hétérogénéité des allergènes perdus va donc contre sa responsabilité dans cette disparition. Il est intéressant de noter que 3/7 patients aux allergènes perdus avaient un déficit immunitaire : déficit en IgG ou lymphocytopénie. L'étude n'est pas en faveur de l'efficacité du dupilumab dans les allergies de contact. Au contraire, l'amélioration complète n'a pu être obtenue que grâce à l'éviction allergénique.

Ce travail donne 3 renseignements importants : il ne faut pas espérer une disparition complète de l'allergie de contact sous dupilumab (même si l'amélioration de la barrière épidermique permet une moindre pénétration allergénique), la persistance d'une DA ou l'amélioration incomplète sous ce traitement doivent faire envisager une allergie de contact associée, enfin, les tests épicutanés sont possibles sous dupilumab puisque le taux de pertes n'est que de 10 %.

Inhibiteurs de Janus kinase

Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes liées à des récepteurs intracellulaires aux cytokines. Elles permettent la transduction des signaux transférés par les cytokines *via* la voie JAK-STAT. La famille des JAK comprend 4 membres : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. La première génération d'inhibiteurs de JAK était peu ou pas spécifique. La seconde génération est spécifique d'une kinase.

ASN002 est à la fois un inhibiteur de JAK et de SYK (*Spleen tyrosine kinase*). SYK régule la différenciation des lymphocytes B et des cellules dendritiques, la signalisation Th17/IL17 et inhibe la différentiation terminale des kératinocytes. Administré à des patients atteints de DA modérée à sévère, il a permis de réduire rapidement l'inflammation Th2, Th17/Th22 et Th1 et a amélioré la barrière épidermique [20].

L'abrocitinib est un inhibiteur spécifique de JAK1. Il inhibe de nombreuses cytokines impliquées dans la DA : IL4, IL13, IL31 et interféron γ. Il a été testé dans une étude randomisée en double

aveugle. La dose de 200 mg a permis une réduction de l'EASI de 82,6 %. Les effets secondaires étaient surtout digestifs (diarrhées et nausées), le plus souvent modérés, ne nécessitant pas l'arrêt du produit. Une thrombopénie pouvait survenir à la semaine 4 et se normalisait ensuite [21].

Anticorps monoclonaux [22]

1. Tralokinumab [23]

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal anti-IL13. Alors que l'IL4 est plutôt impliqué dans les réactions immunitaires ganglionnaires et joue un rôle essentiel dans la synthèse des IgE, l'IL13 est au contraire une cytokine clé dans les réactions inflammatoires périphériques dans les organes cibles. Au terme d'une étude de 12 semaines à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines, le tralokinumab a permis une diminution de l'EASI, de l'IGA, du DLQI, du SCORAD et du score de prurit. Le sous-groupe ayant deux biomarqueurs de l'IL13 élevés (periostine et DPP-4) bénéficiait particulièrement du produit.

2. Nemolizumab [24]

L'IL31 est une cytokine clé dans le prurit de la DA. Le nemolizumab cible la sous-unité alpha du récepteur à l'IL31. Alors que les premières études avaient montré que le nemolizumab avait une bonne action dans le prurit mais peu d'action anti-inflammatoire, une étude récente a montré une action rapide (dès la 4e semaine) à la fois sur l'inflammation (réduction significative de l'EASI, du SCORAD et de l'IGA) et sur le prurit à la dose de 30 mg toutes les 4 semaines sur 24 semaines. Curieusement, la dose supérieure (60 mg) avait des résultats moins bons.

3. Fezakinumab [25]

L'IL22 à concentration importante a une action pro-inflammatoire qui, en synergie avec l'IL17, augmente les peptides antimicrobiens. L'IL22 est responsable de l'hyperplasie épidermique et de l'altération de la barrière en favorisant la prolifération des kératinocytes et en bloquant leur différenciation terminale. Le fezakinumab est un anticorps neutralisant l'IL22. Il est surtout actif pour les patients atteints de DA sévère avec des taux élevés d'IL22.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bieber T. Targeting T2 inflammation by dupilumab impacts on the microbiomic "ménage à trois" of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2020;140:15-17.
2. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS *et al.* Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, 2019;11.
3. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R *et al.* IL-4Rα blockade by dupilumab decreases Staphylococcus aureus colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2020;140:191-202.
4. Yu J, Luo Y, Zhu Z *et al.* A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:2108-2119.
5. Cook-Mills JM, Kaplan MH, Turner MJ *et al.* Exposure: Staphylococcus aureus skin colonization predisposes to food allergy in the Learning Early about Allergy to Peanut (LEAP) and LEAP-On studies. *J Allergy Clin Immunol*, 2019; 144:404-406.
6. Tsilochristou O, du Toit G, Sayre PH *et al.*; Immune Tolerance Network Learning Early About Peanut Allergy Study Team. Association of Staphylococcus aureus colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:494-503.
7. De Wit J, Totté JEE, van Mierlo MMF *et al.* Endolysin treatment against Staphylococcus aureus in adults with atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:860-863.
8. Rueter K, Jones AP, Siafarikas A *et al.* Direct infant UV light exposure is associated with eczema and immune development. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:1012-1020.
9. Maslin D, Veitch D, Williams HC. Direct infant ultraviolet light exposure is associated with eczema and immune development: a critical appraisal. *Br J Dermatol*, 2020;182:300-303.
10. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS *et al.* Vitamin D deficiency and effects of vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis in adults and children. *Nutrients*, 2019;11.
11. Sanmartin R, Pardos C, Doste D *et al.* The association between atopic dermatitis and serum 25-hydroxyvitamin D in children: Influence of sun exposure, diet, and atopy features-A cross-sectional study. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:297-300.
12. Venter C, Meyer RW, Nwaru BI *et al.* EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*, 2019; 74:1429-1444.
13. Roduit C, Frei R, Ferstl R *et al.*; PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*, 2019;74:799-809.
14. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C *et al.*; Groupe de Recherche sur l'Eczéma aTopique (GREAT), France. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81:143-151.
15. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA *et al.* Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:377-388.
16. Agnihotri G, Shi K, Lio PA. A clinician's guide to the recognition and management of dupilumab-associated conjunctivitis. *Drugs R D*, 2019;19:311-318.
17. De Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM *et al.* Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
18. De Beer FSA, Bakker DS, Haeck I *et al.* Dupilumab facial redness: Positive effect of itraconazole. *JAAD Case Rep*, 2019;5:888-891.
19. Raffi J, Suresh R, Botto N *et al.* The impact of dupilumab on patch testing

L'Année thérapeutique

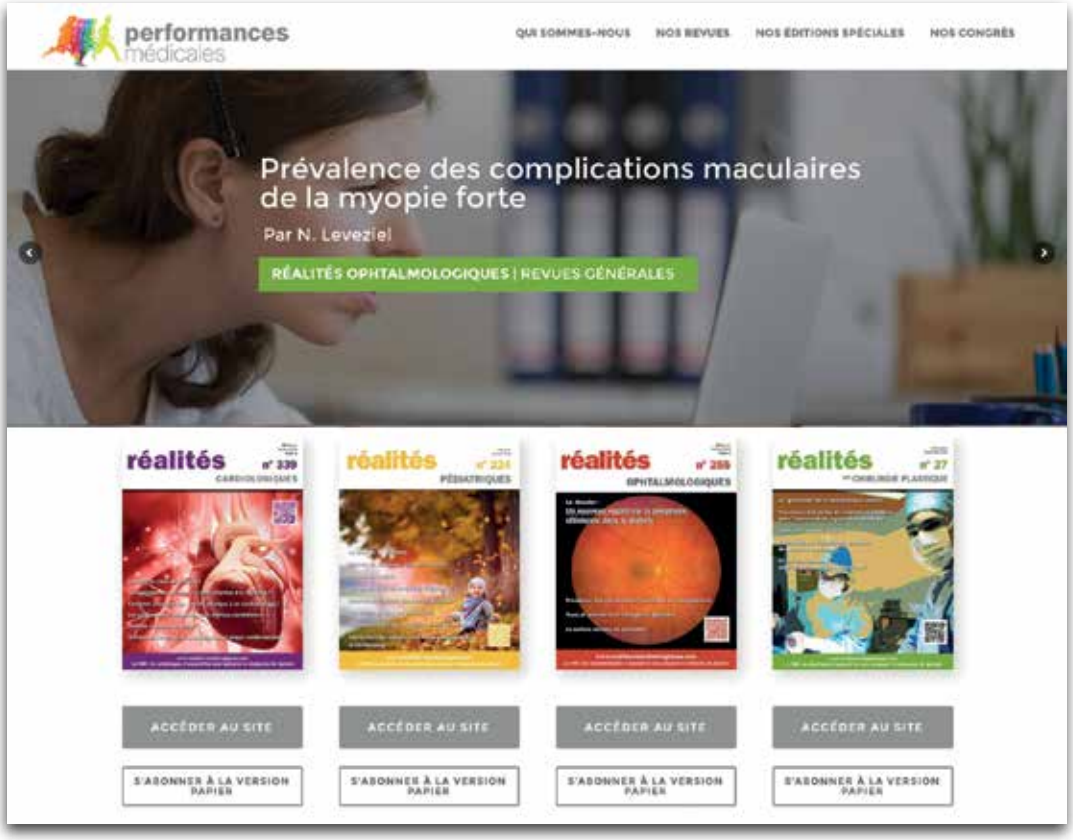
and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82:132-138.

20. Pavel AB, Song T, Kim HJ *et al.* Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:1011-1024.
21. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R *et al.* Efficacy and safety of oral Janus Kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
22. Bieber T. Novel therapies based on the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019;17: 1150-1162.
23. 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.
24. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G *et al.* Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*, 2020; 145:173-182.
25. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S *et al.* Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:142-154.

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

Le nouveau portail de Performances Médicales

|www.performances-medicales.com|



Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription à un des sites.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?

F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique de l'appareil pilosébacé. Sa physiopathogénie est complexe, comprenant une altération de la kératinisation folliculaire, une hypersécrétion sébacée et la colonisation cutanée par *C. acnes* entraînant une inflammation cutanée. Les interactions entre les différents facteurs sont de mieux en mieux comprises et cela ouvre de nouvelles perspectives au niveau thérapeutique.

Nouveautés en physiopathogénie

1. Altération de la différenciation des sébocytes

Cette année, le Pr Zouboulis et le Dr Picardo se sont intéressés au processus de différenciation sébocytaire dans l'acné. Les résultats de leur étude *in vitro* suggèrent qu'il existe une altération du processus de différenciation des sébocytes et que cela jouerait un rôle dans le développement de l'acné en rendant les sébocytes beaucoup plus sensibles aux hormones (insuline, IGF-1, androgènes). Cela entraînerait une altération quantitative et qualitative de la synthèse lipidique, l'initiation de phénomènes inflammatoires et une hypercornification infundibulaire. Par ailleurs, ils observent que l'utilisation d'un modulateur de PPARγ (récepteur majeur de l'adipogenèse) *in vivo*, sur 21 patients présentant une acné modérée, entraîne une réduction de la production de sébum et diminue la libération de médiateurs pro-inflammatoires [1].

2. Rôle du microbiome, interaction entre *S. epidermidis* et *C. acnes*

Le microbiome cutané comprend l'ensemble des microorganismes présents sur la surface cutanée. Il est divisé en 2 groupes : les commensaux et les résidents transitoires. Parmi les commensaux, *Cutibacterium acnes* et *Staphylococcus epidermidis* participent au maintien de l'homéostasie cutanée. Les résidents transitoires correspondent aux pathogènes *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*. Toute modification du microbiome cutané, due à une infection, un traumatisme ou une résistance bactérienne liée à la prise d'antibiotiques, entraîne une stimulation de l'immunité innée et conduit à une inflammation cutanée [2].

Dans un microbiome cutané en équilibre, *S. 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 *S. epidermidis* et *S. aureus* en maintenant un pH acide.

Il existe 6 phylotypes de *C. acnes* qui modulent différemment l'immunité innée et ont donc une influence différente sur la sévérité de l'acné et les cicatrices.

3. Dysbiose

Au cours de la puberté, la surcolonisation du follicule pilosébacé par *C. acnes* et l'altération quantitative et qualitative du sébum ont un effet sur la composition du microbiome cutané, avec un déséquilibre entre les différentes espèces cutanées. Cet effet est appelé dysbiose. Chez les patients acnéiques, 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 [2]. Actuellement, il est admis que la sévérité de l'acné n'est pas liée à la prolifération de *C. acnes* mais à une perte de diversité des différents phylotypes de *C. acnes* avec prédominance du phylotype IA1. Un des piliers du traitement de l'acné est donc de restaurer l'homéostasie cutanée.

4. Rôle du stress

Les poussées d'acné lors d'épisodes de stress sont classiquement décrites mais mal comprises physiologiquement. Le rôle de la substance P a déjà été soulevé. Cette année, l'étude de Borrel *et al.*, réalisée sur des cultures de sébocytes de peau acnéique et non acnéique, s'intéresse à l'influence des catécholamines, à savoir l'épinéphrine et la norépinéphrine, sur 2 ribotypes de *C. acnes* : RT4 et RT6. Leurs résultats montrent que ces catécholamines n'ont pas d'effet sur la croissance de *C. acnes* mais qu'elles stimulent la production de lipides par les sébocytes et que l'épinéphrine augmenterait la formation de biofilm des 2 ribotypes. Or, le biofilm agit comme une barrière protectrice contre les antibiotiques. Cela suggère le rôle de *C. acnes* et de son biofilm dans le développement ou l'aggravation d'une acné lors d'un stress [3].

L'Année thérapeutique

5. Rôle de l'alimentation

L'effet de l'alimentation sur l'acné a longtemps été controversé. Ces dernières années, il a été montré que les aliments avec un index glycémique élevé tels que le pain blanc, le chocolat et le lait stimulent la libération d'insuline et d'IGF-1, qui a un rôle dans la pathogénie de l'acné [4]. Cette année, une étude cas-témoins comparait les habitudes alimentaires de 53 patients acnéiques et 53 témoins appariés en sexe et en âge. La consommation de fromage était significativement supérieure dans le groupe acné. Il existait une corrélation positive entre sévérité de l'acné et consommation d'aliments riches en hydrates de carbone mais pas de corrélation entre la consommation de graisses et la sévérité de l'acné [5].

Nouveautés en clinique

1. Acné de la femme adulte

L'acné affecte un nombre croissant de femmes adultes de plus de 25 ans, avec un retentissement important sur la qualité de vie. Deux sous-types sont classiquement décrits :
– l'acné persistante correspondant à la poursuite d'une acné présente à l'adolescence ;
– l'acné tardive apparaissant à l'âge adulte (20 % des cas).

Plus récemment, un 3e type a été décrit, appelé acné récurrente : il s'agit d'une acné présente à l'adolescence, améliorée pendant une période variable puis réapparaissant à l'âge adulte.

Cliniquement, cette acné de la femme adulte est généralement différente de l'acné de l'adolescent. Il s'agit d'une acné du bas du visage, le plus souvent à prédominance inflammatoire (58 % des patientes). Il existe fréquemment des nodules, des hyperpigmentations post-inflammatoires et des excoriations (***fig. 1***).

Fig. 1 : Acné de la femme adulte.

L'étiopathogénie est complexe, faisant intervenir une prédisposition génétique, le rôle des hormones et de probables facteurs environnementaux aggravants : stress, médicaments, tabac, nutrition [6]…

Dans une étude prospective comparative sur 199 sujets turcs (100 patients présentant une acné sévère nodulokystique sans hirsutisme et 99 témoins), Demirkan *et al.* ont étudié le polymorphisme des trinucléotides CAG du gène du récepteur aux androgènes. Les résultats montrent une différence significative entre les patientes acnéiques et le groupe contrôle. Le nombre de répétitions CAG du gène du récepteur aux androgènes pourrait être associé à la survenue d'une acné sans hirsutisme. Cela confirme donc l'interaction entre les 2 principaux facteurs étiopathogéniques : la prédisposition génétique et la stimulation hormonale [7].

Enfin, au niveau bactériologique, l'acné de la femme adulte ne semble pas associée à un sous-type particulier de *C. acnes* [8].

2. Acné *fulminans* et phylotypes de *C. acnes*

L'acné *fulminans* est une forme rare et sévère d'acné inflammatoire caractérisée

Fig. 2 : Acné *fulminans* avec lésions nécrotiques du dos.

par la survenue brutale de lésions ulcéronécrotiques associée ou non à des signes systémiques (***fig. 2***). Sa pathogénie et la meilleure prise en charge thérapeutique ne sont que partiellement connues.

L'étude observationnelle et rétrospective sur 15 patients de l'équipe du Pr Dréno confirme que cette forme d'acné touche préférentiellement les garçons (80 %) avec des antécédents familiaux d'acné dans 86 % des cas. Il n'est pas retrouvé de phylotype spécifique de *C. acnes* associé avec l'acné *fulminans* : 60 % des patients présentaient le phylotype IA1, retrouvé classiquement dans l'acné. Il n'était pas retrouvé non plus de perte de diversité des phylotypes de *C. acnes* comme dans l'acné sévère [9].

La prise en charge repose sur la mise en route d'une corticothérapie, seule ou en association avec l'isotrétinoïne. En cas d'échec, une biothérapie peut être envisagée. Dans cette petite série, l'anti-IL1 n'apportait pas d'amélioration significative mais l'anti-IL17 sécukinumab était efficace chez 5 patients.

3. Acné du tronc

L'acné du tronc, touchant la poitrine, le dos et/ou les épaules, concerne plus de 50 % des patients présentant de l'acné. Les études sur l'acné se concentrent souvent sur le visage, et peu s'intéressent aux caractéristiques et à la prise en charge de l'acné du tronc. Les patients omettent souvent de mentionner leurs lésions d'acné du tronc et cette forme d'acné est le plus souvent sous-diagnostiquée et

Fig. 3: Cicatrices chéloïdes du tronc.

sous-traitée, ce qui explique les séquelles à type de cicatrices chéloïdes (***fig. 3***) ou atrophiques ou de troubles pigmentaires résiduels [10].

L'étude récente de Khammari *et al.* sur l'évolution de nodules non traités chez 23 patients (89 % d'hommes, âge moyen 25 ans) présentant une acné nodulaire sévère du dos montre que 77,3 % des cas évoluent vers des cicatrices atrophiques en 4 semaines. Cela souligne que l'intensité de l'inflammation, plus que la durée d'évolution, est en cause dans l'évolution cicatricielle des nodules du dos [11]. Un traitement adapté et précoce est donc nécessaire.

Comme pour l'acné du visage, la combinaison rétinoïde topique + agent antimicrobien est logique pour tout patient présentant une acné du tronc. Cependant, certaines considérations doivent être prises en compte : accessibilité des lésions, large surface à traiter exposant davantage au risque d'antibiorésistance, décoloration des vêtements et literie pouvant constituer un frein au traitement. En cas d'acné sévère nodulaire du tronc, l'isotrétinoïne apparaît être le traitement de choix.

4. Acné récidivante

La fréquence des récidives d'acné est en augmentation sans raison véritablement connue. Une histoire familiale d'acné est souvent retrouvée chez les patients présentant des récidives d'acné. Une étude non interventionnelle, incluant des patients acnéiques de plus de 15 ans consultant spontanément un dermatologue, a été réalisée cette année par Dréno *et al.* sur la base de réponses à un questionnaire *online*. 1 048 questionnaires ont été recueillis avec prédominance de réponses féminines (73 %). La fréquence globale des récidives d'acné était de 44 % mais apparaissait être génération-dépendante : 39,9 % chez les patients acnéiques de moins de 20 ans et 53,3 % chez les patients de plus de 20 ans. Par ailleurs, chez les patientes présentant une acné tardive, 62 % présentaient une acné récidivante.

Les récidives d'acné ont un impact sur la qualité de vie et sont significativement associées à un absentéisme plus marqué et une perte de productivité [12].

Nouveautés en thérapeutique

1. Traitements topiques

>>> Association adapalène 0,3 %/peroxyde de benzoyle 2,5 % (A0,3 %/PBO)

Les traitements topiques combinés sont de plus en plus prescrits. Cette année, une étude incluant 45 patients présentant le plus souvent une acné modérée (93,3 %) était réalisée en 2 parties. Dans la première partie sur 24 semaines, il s'agissait de comparer A0,3 %/PBO sur une hémiface et le placebo sur l'autre hémiface. En seconde partie, l'application de A0,3 %/PBO était réalisée en ouvert sur les 2 faces pendant 24 semaines. Les résultats montraient que la réduction du nombre de lésions d'acné et des cicatrices atrophiques obtenue après 24 semaines se maintenait à 48 semaines avec une amélioration supplémentaire des cicatrices [13].

Par ailleurs, une étude ouverte sur des patients asiatiques ou africains présentant une acné modérée à sévère traitée pendant 16 semaines par A0,3 %/BPO recherchait les effets et la tolérance chez les patients de phototype foncé (IV à VI). Au terme du traitement, 77 % des patients étaient satisfaits, avec une bonne tolérance, et 75 % n'avaient pas ou très peu d'hyperpigmentation post-inflammatoire [14].

>>> Nouveau rétinoïde : le trifarotène

Le trifarotène est un nouveau rétinoïde topique qui présente l'avantage d'être spécifique des récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) gamma exprimés dans l'épiderme. La publication des données de 2 larges études de phase III montre que la crème à base de trifarotène 50 µg/g permet une amélioration clinique de l'acné, avec réduction significative du nombre de lésions inflammatoires et rétentionnelles après 12 et 52 semaines de traitement. L'efficacité était constatée au niveau du visage comme du tronc. Des événements indésirables à type d'irritation cutanée légère étaient décrits en début de traitement [15, 16].

2. Traitements antibiotiques

>>> Problème des résistances bactériennes

Les antibiotiques, notamment les cyclines, sont utilisés dans le traitement de l'acné depuis plus de 40 ans, essentiellement pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Ils restent la 1re ligne de traitement proposée aux patients présentant une acné modérée à sévère. 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.

>>> Azithromycine

En alternative aux cyclines, l'azithromycine peut être proposée. Ses effets thérapeutiques dans l'acné sont en lien avec ses propriétés immunomodulatrices (diminution des cytokines IL1a et IL8)

L'Année thérapeutique

et anti-inflammatoires. Il n'est pas noté de différence significative par rapport aux cyclines.

L'azithromycine présente plusieurs avantages :
– le traitement possible l'été ;
– l'espacement possible des prises à 3 fois par semaine, pouvant améliorer la compliance ;
– la métabolisation *via* des voies hépatiques autres que le cytochrome P450, expliquant qu'il existe un moindre risque d'interactions médicamenteuses.

Ce traitement peut donc être proposé en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'effet insuffisant des cyclines. Dans tous les cas, il ne doit pas dépasser 3 mois pour limiter les risques de résistance bactérienne [17].

>>> Sarécycline

Les tétracyclines ont des effets sur le microbiote digestif, favorisant la survenue de troubles digestifs et de candidoses vaginales. Par ailleurs, il est à noter que la prévalence des infections bactériennes à bacilles Gram négatif (BGN) multirésistants est en augmentation.

La sarécycline est un antibiotique dérivé des tétracyclines, à spectre d'activité étroit. Des études récentes ont montré qu'elle a une efficacité comparable à la doxycycline sur *C. acnes* mais une activité 4 à 8 fois inférieure sur les autres bactéries du microbiote humain normal. Le schéma thérapeutique est de 1 prise par jour au cours d'un repas ou à distance, à la dose de 1,5 mg/kg. Ce traitement est possible dès l'âge de 9 ans. Les résultats montrent une diminution significative du nombre de lésions inflammatoires mais aussi non inflammatoires comparativement au placebo. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser son action sur les lésions non inflammatoires. Cela pourrait être lié à l'effet anti-inflammatoire de la sarécycline sur les stades précoces des lésions acnéiques [18].

3. Isotrétinoïne

>>> Effet de l'isotrétinoïne sur les marqueurs de l'inflammation

Les effets secondaires biologiques de l'isotrétinoïne classiquement rapportés sont l'élévation du cholestérol et des triglycérides, des CPK et des perturbations biologiques de la fonction hépatique. Le volume moyen plaquettaire (MPV) et le plaquettocrite sont connus comme marqueurs inflammatoires et comme des facteurs de risque de maladie coronarienne. Plus récemment, d'autres marqueurs ont été identifiés : ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR), ratio plaquettes/lymphocytes (PLR) et ratio monocytes/HDL cholestérol (MHR).

L'étude rétrospective de Kutlu avait pour but d'examiner l'effet de l'isotrétinoïne sur ces différents marqueurs de l'inflammation. 120 patients étaient inclus présentant une acné sévère ou très sévère traitée par isotrétinoïne à la dose de 0,5 à 1 mg/kg et 89 patients étaient évalués. Les dosages étaient faits à M0 et M3. Il était observé une diminution significative de 3 paramètres (MPV, NLR et PLR) et une augmentation significative de MHR, qui est un indicateur d'athérosclérose associée à l'inflammation. L'isotrétinoïne pourrait donc avoir à la fois des effets anti-inflammatoires et pro-inflammatoires. Cela pourrait expliquer la survenue d'événements inflammatoires sous isotrétinoïne (poussée de maladie inflammatoire du tube digestif par exemple). MHR pourrait être un marqueur prédictif de ces événements [19].

>>> Association isotrétinoïne et antihistaminique

Les antihistaminiques inhibent certains médiateurs de l'inflammation. Une étude menée en 2014 avait déjà soulevé l'intérêt d'associer un anti-H1 au traitement par isotrétinoïne afin de minimiser les effets secondaires. Cette année, l'étude randomisée, contrôlée de Pandey *et al.*, incluant 100 patients présentant une acné modérée à sévère, conforte cet intérêt. Elle visait à comparer 50 patients traités par isotrétinoïne et 50 patients traités par isotrétinoïne et lévocétirizine à 4, 8 et 12 semaines de traitement. À S12, il était noté une diminution significativement plus importante du nombre total de lésions acnéiques, du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires dans le groupe traité par isotrétinoïne et anti-H1 en association. Par ailleurs, les poussées inflammatoires d'acné étaient moins fréquentes et les effets secondaires plus tolérables dans le groupe isotrétinoïne + lévocétirizine [20].

>>> Aggravation possible d'une hidradénite suppurée sous isotrétinoïne

L'hidradénite suppurée (HS) peut être associée à une acné *conglobata* chez un même patient. Cette année, l'équipe de l'hôpital Henri-Mondor rapporte 8 cas de patients présentant une acné sévère traitée par isotrétinoïne et qui développaient des nodules douloureux axillaires et inguinaux. Dans ces cas, l'isotrétinoïne améliorait l'acné mais pas les lésions d'HS. L'isotrétinoïne fonctionne en diminuant la taille et le fonctionnement des glandes sébacées. Or, dans les biopsies d'HS, on observe une réduction voire une absence de glandes sébacées. Cela peut expliquer l'absence d'amélioration de l'HS sous isotrétinoïne, voire l'aggravation observée particulièrement chez les patients jeunes de sexe masculin. Cela souligne l'importance de questionner les patients sur l'existence de symptômes d'HS avant la mise en route d'isotrétinoïne et même en cours de traitement [21].

4. Spironolactone

Elle est utilisée depuis les années 1980 dans l'acné. Elle agit comme un 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.

La surveillance de la kaliémie est discutée. Cette année, l'étude rétrospective de Thiede *et al.* incluait 618 patientes traitées par spironolactone. Parmi elles, 473 avaient eu un suivi biologique, et seulement 133 avaient eu un bilan biologique initialement et au cours du suivi. 9 patientes ayant des comorbidités, 124 patientes étaient analysables : 112 ayant entre 18 et 45 ans et 12 entre 46 et 65 ans. 3 patientes (42, 47 et 47 ans) présentaient une hyperkaliémie. L'incidence de l'hyperkaliémie est significativement plus élevée dans le groupe de patientes de plus de 45 ans. Il semble donc que le suivi biologique ne soit pas nécessaire chez les patientes de moins de 45 ans, sans antécédents ni prise médicamenteuse. En revanche, physiologiquement, la fonction rénale décline avec l'âge et il est conseillé de faire un suivi biologique chez les patientes de plus de 45 ans [22].

Une large étude sur VIGIBASE depuis 1981 ne retrouve pas de surrisque de cancer du sein chez les patientes traitées par spironolactone au long cours [23].

5. Acétate de cyprotérone

L'ANSM a publié en octobre 2018 des recommandations à destination des professionnels de santé relatives à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone pour encadrer le risque de survenue de cas de méningiomes rapportés. Ce risque apparaît d'autant plus important que l'âge de la patiente est élevé et que la durée d'utilisation est longue.

Le méningiome est la tumeur cérébrale bénigne la plus fréquente. Il est plus fréquent chez les femmes et son incidence augmente avec l'âge. La présence de récepteurs à la progestérone est observée dans le tissu de méningiome. Il est actuellement difficile de savoir si l'acétate de cyprotérone a un effet initiateur de méningiome ou s'il favorise la croissance de méningiome déjà présent. Selon les dernières recommandations, 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.

Alors, faut-il rayer l'acétate de cyprotérone de nos prescriptions ? Pour les femmes ayant un hirsutisme majeur lié ou non à un syndrome des ovaires polykystiques, cette molécule a démontré une efficacité remarquable et amélioré la qualité de vie des femmes. En revanche, pour le Dr Plu-Bureau de l'hôpital Cochin, il faut repenser la durée d'utilisation de ce traitement et son utilisation chez les femmes après un certain âge [24]. Il faut donc le réserver à des femmes jeunes bien informées et pour une durée limitée.

6. Impact de l'administration de vitamine D

Les carences en vitamine D sont fréquentes dans la population générale. Cette année, l'étude de Ahmed M *et al.* avait pour but de doser la 25OH vitamine D chez 100 patients acnéiques et de comparer par rapport à 100 patients témoins. Secondairement, le groupe des patients acnéiques était randomisé afin de comparer les effets de la prise de 0,25 mg d'alfacalcidol 1 fois par jour pendant 3 mois par rapport à la prise de placebo. Les résultats montraient que le taux de 25OH vitamine D était significativement plus bas chez les patients acnéiques par rapport aux témoins et était inversement corrélé à la sévérité de l'acné. Dans le groupe supplémenté en 25OH vitamine D, une diminution des marqueurs inflammatoires IL6 et TNFα était observée, pouvant suggérer des effets bénéfiques sur l'acné mais cela reste à confirmer [25].

7. Traitements physiques de l'acné : intérêt de la photothérapie dynamique

Ces dernières années, plusieurs études sur de petits effectifs ont montré l'intérêt de la photothérapie dynamique (PDT) dans le traitement de l'acné. La PDT peut être envisagée en 2e intention, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux traitements classiques. Cette année, Nicklas *et al.* présentaient une étude randomisée, contrôlée, incluant 46 patients présentant une acné modérée inflammatoire du visage. L'objectif était de comparer l'efficacité de 2 séances de PDT séparées de 2 semaines (ALA 20 % laissé poser 1 h 30 et illumination avec lampe rouge 37 J/cm^2) à l'association doxycycline 100 mg/j + adapalène gel 0,1 %. Le critère principal était la réduction des lésions d'acné à 6 semaines évaluée par 2 investigateurs en aveugle. Dans les 2 groupes, à la 6e semaine, l'adapalène était débuté en traitement d'entretien jusqu'à 12 semaines de suivi. Les résultats montraient une réduction significative du nombre de lésions non inflammatoires et totales à 6 semaines et une réduction significative du nombre de lésions non inflammatoires, inflammatoires et totales à 12 semaines de traitement [26].

L'efficacité de la PDT est liée à l'inhibition de la glande sébacée par induction d'apoptose des sébocytes, à la destruction de *C. acnes* et à l'effet sur la desquamation kératinocytaire. Elle permet d'espérer une rémission prolongée de l'acné mais n'est à proposer que dans les acnés inflammatoires et modérées.

La *daylight* PDT (avec gel d'acide aminolévulinique 5 %) pourrait également être une option très bien tolérée, comme le suggère une étude italienne menée sur 20 patients [27].

8. Traitement des cicatrices d'acné

Il est indispensable pour améliorer la qualité de vie des patients.

>>> Rôle des rétinoïdes topiques en prévention

Des études récentes ont montré que le processus inflammatoire conduit à la fois au

L'Année thérapeutique

Fig. 4 : Cicatrices atrophiques d'acné.

développement de lésions d'acné et aux cicatrices atrophiques (***fig. 4***). Ainsi, ces dernières ne surviennent pas uniquement dans les acnés sévères mais peuvent se voir dans les acnés minimes à modérées. Les facteurs de risque de survenue sont : le délai de traitement efficace de l'acné, les antécédents familiaux, les excoriations et la sévérité de l'acné. L'inhibition de l'activation des phénomènes inflammatoires est la clé pour prévenir la survenue des cicatrices. L'adapalène est classiquement utilisé dans le traitement des cicatrices d'acné pour son rôle de remodelage accompagné de la stimulation de la production de néocollagène et tissu élastique. Selon les dernières *guidelines*, les traitements topiques combinés avec forte concentration en rétinoïdes (A 0,3 %/BPO 2,5 %) sont particulièrement intéressants pour cibler les facteurs physiopathogéniques inflammatoires. Cette association s'est révélée efficace à la fois dans le traitement des lésions acnéiques et dans la prévention des cicatrices atrophiques [28].

>>> Utilité du PRP dans le traitement des cicatrices d'acné

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est utilisé en orthopédie et en chirurgie maxillo-faciale depuis plusieurs années. Il correspond au plasma du patient enrichi en plaquettes et contenant de nombreux facteurs de croissance stimulant le remodelage tissulaire et la cicatrisation. Des études couplant PRP intradermique et *micro-needling* ou laser ablatif fractionné dans le traitement des cicatrices atrophiques d'acné ont été publiées. Cela semble prometteur. Cependant, les méthodes d'évaluation sont variables et il n'existe actuellement pas de protocole standardisé [29].

9. Thérapeutiques anti-acnéiques émergentes

La meilleure compréhension de la pathogénie de l'acné permet d'ouvrir les perspectives thérapeutiques. Deux mises au point ont été publiées en 2019, listant les nouvelles molécules envisageables [30, 31] :
– agents diminuant la production de sébum : antiandrogènes topiques, inhibiteurs de coenzyme A carboxylase, inhibiteurs d'IGF-1 ;
– agents normalisant le phénomène de kératinisation : talarozole (dérivé azolé inhibant le cytochrome P26 impliqué dans le métabolisme de l'acide rétinoïque) ou Ac monoclonal anti-IL1a ;
– agents ciblant *C. acnes* : gel détruisant la matrice du biofilm de *C. acnes* ou nouveaux antibiotiques ;
– agents diminuant l'inflammation : inhibiteurs des leucotriènes (l'acebilustat) et Ac monoclonal anti-IL1b (le gevokizumab) sont en cours d'études de phase II.

Cependant, aucun traitement n'est à ce jour capable de cibler en même temps les 4 facteurs pathogéniques impliqués dans l'acné.

Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques consistent à rééquilibrer le microbiome cutané afin de restaurer la barrière cutanée, limiter la prolifération de *C. acnes* sans induire de résistance, et réguler la sécrétion et la composition du sébum. De nouvelles perspectives thérapeutiques se profilent pour les patients acnéiques qui ne cherchent pas à aller mieux mais veulent être" guéris de leur acné".

BIBLIOGRAPHIE

1. Ottaviani M, Flori E, Mastrofrancesco A *et al.* Sebocyte differentiation as a new target for acne therapy. An in vivo experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. [Epub ahead of print]
2. Dreno B. The microbiome, a new target for ecobiology in dermatology. *Eur J Dermatol*, 2019;29:15-18.
3. Borrel V, Thomas P, Catovic C *et al.* Acne and stress: impact of cathecolamines on Cutibacterium acnes. *Front Med* (Lausanne), 2019;6:165.
4. Harazika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatol Treat*, 2019:1-33.
5. Akpinar A, Ozdemir D. Evaluation of food consumption in patients with acne vulgaris and its relation with acne severity. *J Cosmet Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print]
6. Bagatin E, Proenca de Freitas TH *et al.* Adult Female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*, 2019; 94:62-75.
7. Demirkan S, Sayin DB, Gündüz O. CAG polymorphism in the androgen receptor gene in women may be associated with nodulocystic acne. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019;36:173-176.
8. Saint-Jean M, Corvec S, Nguyen JM *et al.* Adult acne in women is not associated with a specific type of cutibacterium acnes. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:851-852.
9. Boquet-Trémoureux S, Corvec S, Khammari A *et al.* Acne fulminans and cutibacterium acnes phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. [Epub ahead of print]
10. Del Rosso JQ, Stein-Gold L, Lynde C *et al.* Truncal acne: a neglected entity. *J Drugs Dermatol*, 2019;18:205-208.
11. Khammari A, Blanchet-Réthoré S, Bourdés V *et al.* Evolution and dura-

tion of nodules in severe nodular acne on the back: Results from a four-week non interventional prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33: 601-607.

12. Dréno B, Bordet C, Seite S *et al.* Acne relapses: impact on quality of life and productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:937-943.
13. Dreno B, Bissonnette R, Gagné-HenleyA *et al.* Long-term effectiveness and safety of up to 48 weeks treatment with topical adapalen 0,3%/ benzoyl peroxide 2,5% gel in the prevention and reduction of atrophic scars in moderate ans severe facial acne. *Am J Clin Dermatol*, 2019;20:725-732.
14. Dubois J, Ong GCW, Petkar G *et al.* Patient-reported outcomes in acne patients with skin of color using adapalene 0,3%-benoyl Peroxide 2,5%: a prosepctive real-worl study. *J Drugs Dermatol*, 2019;18:514.
15. Blume–Peytavi U, Fowler J, Kemeny L *et al.* Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;18:514.
16. Tan J, Thiboutot D, Popp G *et al.* Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1691-1699.
17. Kardeh S, Saki N, Jowkar F *et al.* Efficacy of Azithromycin in Treatment of Acne Vulgaris: A Mini Review. *World J Plast Surg*, 2019;8:127-134.
18. Moore AY, Charles JEM, Moore S. Sarecycline: a narrow spectrum tetracycline for the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Future Microbiol*, 2019;14:1235-1242.
19. Kutlu Ö. Effect of isotretinoin treatment on the inflammatory markers in patients with acne vulgaris: Can monocyte/HDL be a new indicator for inflammatory activity of isotretinoin treatment. *Cutan Ocul Toxicol*, 2020;39:67-70.
20. Pandey D, Agrawal S. Efficacy of isotretinoin and antihistamine *versus* isotretinoin alone in the treatment of moderate to severe acne: a randomised control trial. *Kathmandu Univ Med J*, 2019;17:14-19.
21. Gallagher CG, Kirthi SK, Cotter CC *et al.* Could isotretinoin flare hidradenitis suppurativa? a case series. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44:777-780
22. Thiede R, Rastogi S, Nardone B *et al.* Hyperkaliemia in women with acne exposed to oral spironolactone : a retrospective study frome the RADAR (Research on adverse drug events and reports) program. *Int J Womens Dermatol*, 2019;5:155-157.
23. Sabatier P, Amar J, Montastruc F *et al.* Breast Cancer and spironolactone: an observational postmarketing study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019;75:1593-1598.
24. Plu-Bureau G. Should cyproterone acetate be removes from our prescriptions. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2019; 47:823-824.
25. Ahmed Mohamed A, Salah Ahmed EM, Abdel-Aziz RTA *et al.* The impact of active vitamin D administration on the clinical outcomes of acne vulgaris. *J Dermatol Treat*, 2020;3:1-6.
26. Nicklas C, Rubio R, Cárdenas C *et al.* Comparison of efficacy of aminolaevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris-A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2019;35:3-10.
27. Del Duca E, Manfredini M, Petrini N *et al.* Daylight Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid 5% gel for the treatment of mild to moderate inflammatory acne. *G Ital Dermatol Venereol*, 2019. [Epub ahead of print]
28. Tan J, Tanghetti E, Baldwin H *et al.* The role of topical retinoids in prevention and treatment of atrophic acne scarring: understanding the importance of early effective treatment. *J Drugs Dermatol*, 2019;18:255-260.
29. Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in the treatment of acne scars: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1730-1745.
30. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat*, 2019:1-33.
31. Valente Duarte de Soussa IC. New and emerging drugs for the treatment of acne vulgaris in adolescents. *Expert Opin Pharmacother*, 2019;20:1009-1024.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?

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

À l'heure où l'accès à l'innovation thérapeutique en cancérologie en France est discuté, on constate un décalage grandissant entre les publications scientifiques et la date de disponibilité concrète de ces traitements. Pour les patients français, 2019 aura été une année riche pour la mise à disposition de traitements innovants dans le mélanome, qu'il s'agisse des traitements adjuvants, de la combinaison ipilimumab + nivolumab ou de la nouvelle bithérapie ciblée encorafenib + binimetinib. Saluons également l'arrivée du cémiplimab après chimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes et du mogamulizumab dans le mycosis fongoïde. Des données à "long terme" (5 ans !) sont désormais disponibles à la fois pour les thérapies ciblées et la combinaison d'immunothérapie, et les données post-arrêt des anti-PD1 sont rassurantes. L'immunothérapie confirme son intérêt en 1re ligne dans les carcinomes à cellules de Merkel. Enfin, la recherche académique française est à l'honneur dans les lymphomes T, avec l'anti-KIR3DL2, bel exemple de partenariat avec une société de biotechnologie innovante.

Mélanome

1. Courbes de survie mises à jour

Avec l'arrivée des traitements adjuvants en France, il peut être utile de s'appuyer au cours de nos discussions avec le patient sur les courbes de survie, mises à jour lors de la publication de la nouvelle classification AJCC [1]. Ainsi, on peut nettement visualiser les différences de pronostic au sein d'un "même" stade comme le stade III (atteinte ganglionnaire) : la survie à 5 ans passe de 93 % en cas de stade IIIA (atteinte microscopique) à 32 % au stade IIID. On constate également que la survie à 5 ans des stades IIB et IIC (respectivement 87 % et 82 %) est inférieure aux stades IIIA (93 %).

Nos patients sont maintenant largement informés *via* l'internet et de plus en plus demandeurs de confirmations. Dans ce contexte, notre rôle est de les aider à trier les informations, de les rassurer, mais tout en restant précis et justes, car ce sont leurs exigences.

2. Le traitement adjuvant, c'est maintenant ! Le néoadjuvant, c'est pour demain ?

Sur la base de 3 essais adjuvants positifs dans le mélanome, 3 molécules ont obtenu une AMM en 2018 et sont désormais prises en charge en France : le nivolumab depuis juillet 2019, le pembrolizumab depuis novembre 2019 et l'association dabrafenib + trametinib depuis février 2020. Ces avancées ont été prises en compte dans les nouvelles recommandations du Groupe de cancérologie cutanée de la SFD parues en mars 2019 [2].

Mais la recherche avance désormais en direction de traitements néoadjuvants, comme en témoignent les 7 essais publiés entre 2018 et 2019. Le but final reste d'éradiquer une maladie résiduelle, mais par un traitement médical administré cette fois-ci avant la chirurgie plutôt qu'après.

L'essai de phase II OpACIN-neo a ainsi évalué chez 86 patients 3 schémas de combinaison ipilimumab (ipi) + nivolumab (nivo) avant chirurgie de mélanomes de stade III avec adénopathies palpables [3] :
– bras A : 2 cycles d'ipi 3 mg/kg + nivo 1 mg/kg (dose classique) ;
– bras B : 2 cycles d'ipi 1 mg/kg + nivo 3 mg/kg (dose réduite d'ipi) ;
– bras C : 2 cycles d'ipi 3 mg/kg suivis de 2 cycles de nivo 3 mg/kg.

Le bras B (2 cures d'ipi 1 + nivo 3) était jugé le plus favorable, avec un taux d'effets indésirables (EI) sévères de seulement 20 %, contre 40 % dans le bras A et 50 % dans le bras C. Les taux de réponse pathologique (c'est-à-dire sur l'exérèse chirurgicale) étaient de 80 % pour le bras A, 77 % pour le bras B et 65 % pour le bras C. On observait également une très bonne corrélation entre la réponse radiologique et histologique, ainsi que la survie sans récidive (SSR) : seulement 2 % des patients répondeurs (histologiques) avaient récidivé, alors que 62 % des patients non répondeurs

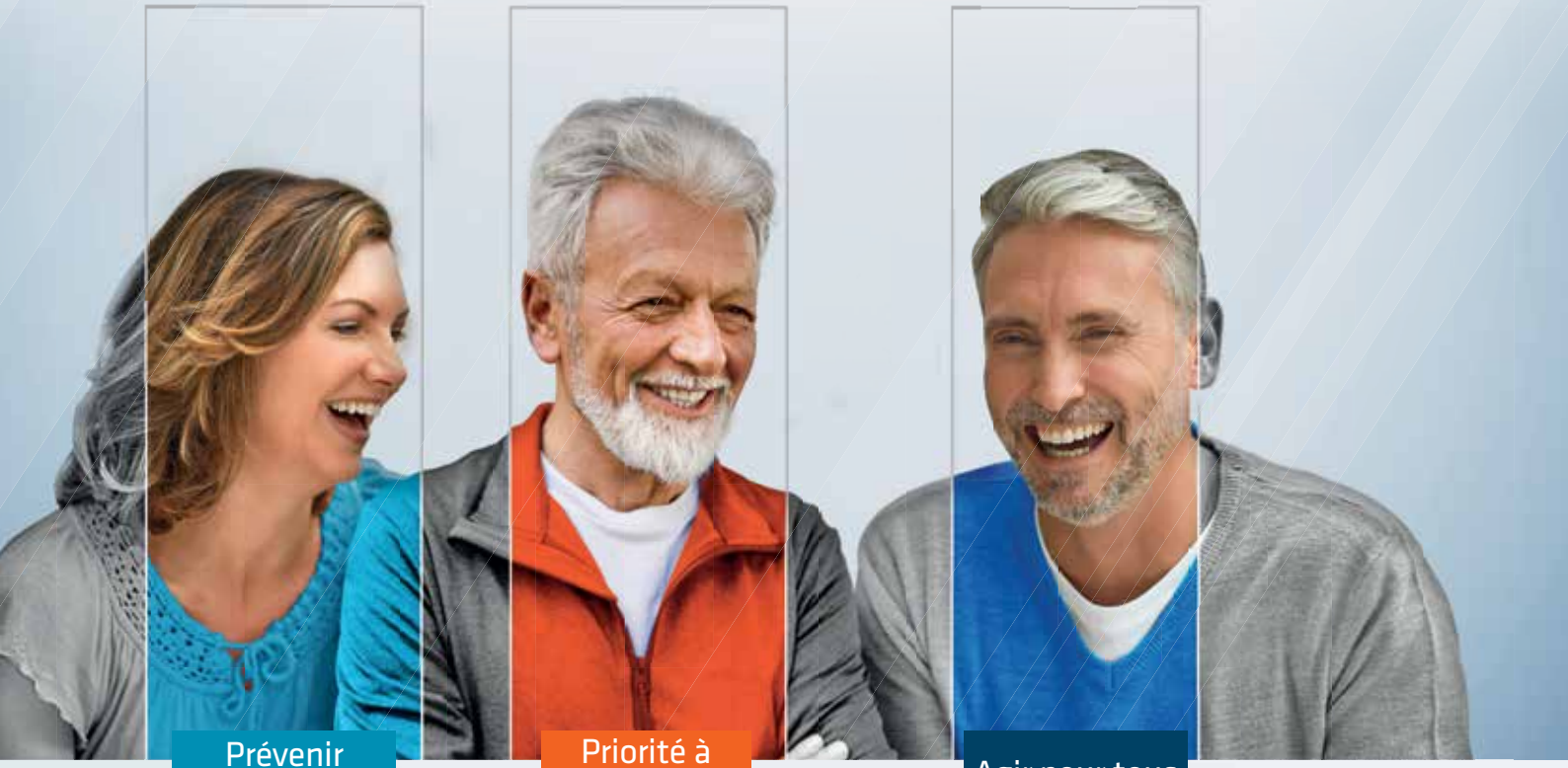
Bristol-Myers Squibb

MÉLANOME

Depuis 2011, notre expérience donne une autre dimension à leur avenir

En situation **adjuvante**

En situation **métastatique**



Prévenir les récidives

Priorité à l'efficacité

Agir pour tous

OPDIVO® (nivolumab)

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

OPDIVO® (nivolumab)

- **Opdivo® est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab** dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques)[1].
- **Yervoy® est indiqué en association à nivolumab** dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques)[2].
- **Opdivo® est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant** des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques)[1].

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

Prise en charge : • Opdivo® en monothérapie dans le mélanome avancé est agréé aux collectivités (JO du 27/12/2016) et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. • Opdivo® et Yervoy® en association dans le mélanome avancé en 1ère ligne chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est *BRAF* non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent sont agréés aux collectivités (JO du 19/12/17 pour Opdivo® et JO du 30/04/19 pour Yervoy®) et inscrits sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. • Opdivo® en monothérapie en adjuvant est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS (JO du 16/07/19). • Yervoy® est agréé aux collectivités sous condition que l'initiation du traitement soit subordonnée aux résultats d'un test garantissant que la tumeur ne présente pas de mutation du gène *BRAF*.

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

Pour plus d'information sur le produit, veuillez consulter la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo®. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy®.

INFORMATION 24/7 MÉDICALE

Bristol-Myers Squibb
vous répond au **01 58 83 84 96**

© 2019 Bristol-Myers Squibb Company. Tous droits réservés. 1506FR1900910-01 – PR – Octobre 2019 – 19/10/66367812/PM/018

L'Année thérapeutique

(en histologie) avaient récidivé. Avec un suivi médian de 18 mois, 85 % des patients répondeurs histologiques n'avaient pas récidivé. Même si l'immunothérapie néoadjuvante a le vent en poupe, ces résultats sont encore très préliminaires. Les arguments en faveur du traitement néoadjuvant sont : une durée de traitement plus courte, une réduction de la masse tumorale à opérer, voire de la morbidité chirurgicale, un accès direct à l'histologie de la tumeur (avec marqueurs tissulaires permettant de mieux classer, prédire et adapter de façon personnalisée la suite du traitement), un meilleur "tri" des patients progressant rapidement, voire une potentialisation de l'immunothérapie adjuvante par les antigènes tumoraux libérés avant chirurgie (expansion de clones T). Les détracteurs répondent que le nombre de patients est pour l'instant limité, le recul réduit, que l'on substitue à la survie globale (SG) une réponse pathologique nécessitant un apprentissage par les anatomopathologistes et que la toxicité reste non négligeable en cas de double immunothérapie.

3. Les données à 5 ans de la combinaison ipilimumab + nivolumab

La combinaison ipilimumab + nivolumab, approuvée dans le mélanome aux États-Unis depuis 2015 et en Europe depuis 2016, n'est concrètement disponible pour les patients français que depuis mai 2019. Mais l'avis de la Commission de la Transparence de 2017 est plus restrictif que l'AMM : il limite son remboursement aux patients naïfs, *BRAF* sauvages et à condition qu'il n'y ait pas de métastase cérébrale symptomatique. En dehors du mélanome, elle est approuvée dans le cancer du rein et le cancer colorectal avec microsatellites aux États-Unis.

L'essai Checkmate 067, présenté en séance plénière à l'ASCO en 2015, avait démontré la supériorité en termes de survie globale de la combinaison nivo 1 mg/kg + ipi 3 mg/kg par rapport à l'ipilimumab seul et la supériorité du nivolumab *versus* ipilimumab. À 5 ans, la survie médiane était de 60 mois pour l'ipi + nivo, de 37 mois pour le nivolumab et de 20 mois pour l'ipilimumab [4]. Les taux de survie globale à 5 ans étaient de 52 % pour ipi + nivo, de 44 % pour le nivolumab et de 26 % pour l'ipilimumab seul, avec une réduction du risque de décès de l'ipi + nivo de 48 % par rapport à l'ipilimumab (HR : 0,52 ; IC 95 % : 0,42-0,54). La réduction du risque de décès sous ipi + nivo comparé au nivolumab seul était de 17 % (HR : 0,83), mais avec un intervalle comprenant la valeur 1 (IC : 0,67-1,03) donc non significatif.

Il est intéressant de noter que le taux de survie à 5 ans était meilleur en cas de mutation *BRAF* pour la combinaison (60 %), ce qui va à l'encontre de l'avis de la Commission de la Transparence française de 2017. Le rôle pronostique défavorable d'un taux de LDH élevé à la sélection était confirmé, avec des taux de survie diminués quasiment de moitié pour chaque bras en cas de LDH supérieures à la normale. Le taux de réponse objective restait stable dans le temps : 58 % pour la combinaison (dont 22 % de réponse complète [RC]), et 45 % pour le nivolumab seul contre 19 % pour l'ipilimumab.

Dans les analyses à long terme, l'impact des traitements reçus après le traitement initial ne doit pas être négligé. Toutefois, il est intéressant de noter que moins de 46 % des patients traités par ipi + nivo ont dû recevoir ensuite un autre traitement, contre 75 % des patients du bras ipilimumab et 59 % des patients du bras nivolumab. Pour les patients vivants à 5 ans (soit 348 sur les 945 au départ), 74 % des patients sous ipi + nivo n'avaient pas eu besoin d'un traitement successif, contre 58 % dans le bras nivolumab et 45 % dans le bras ipilimumab.

La toxicité sévère (grade 3-4) de la combinaison reste majeure : 59 % contre 23 % pour le nivolumab et 28 % pour l'ipilimumab. Le taux d'EI conduisant à un arrêt de traitement était de 42 % pour la combinaison contre 13 % pour le nivolumab. En revanche, la survie sans progression (SSP) et la survie globale à 5 ans des patients ayant dû arrêter la combinaison pour toxicité lors de l'induction étaient similaires à celles de la population globale de l'étude.

4. Optimiser la toxicité de la combinaison ipi + nivo en réduisant la dose d'ipilimumab ?

Puisque la tolérance reste le point faible de la double immunothérapie, réduire la dose d'ipilimumab pour réduire la toxicité paraissait tentant. C'était le but de l'étude Checkmate 511 qui a comparé chez 360 patients métastatiques naïfs 2 bras [5] :
– bras A : 4 cycles de ipi 3 mg/kg + nivo 1 mg/kg (ipi 3 + nivo 1) toutes les 3 semaines ;
– bras B : 4 cycles de ipi 1 mg/kg + nivo 3 mg/kg (ipi 1 + nivo 3) toutes les 3 semaines.

Après cette phase d'induction, les patients recevaient dans les 2 bras un entretien par nivolumab dose fixe mensuelle (480 mg) jusqu'à progression. L'objectif principal de l'étude était de comparer la fréquence des EI sévères (grade 3-5). Avec un suivi minimum de 1 an, celle-ci était bien supérieure pour le bras A (ipi 3 + nivo 1) : 48 % contre 34 % pour le bras B (p = 0,006), avec notamment moins de colites, d'hépatites et d'EI endocriniens. Les taux de réponse objective étaient de 50,6 % pour le bras A (dont 15 % de RC) et de 45,6 % pour le bras B (dont 13,5 % de RC). Les courbes de survie sans progression et de survie globale à 1 an étaient superposables dans les 2 bras. Une réduction de la dose d'ipilimumab dans la combinaison d'immunothérapie est donc moins toxique que la dose de l'AMM, mais le recul en termes de survie est limité. Des dose réduites (ou des fréquences différentes) d'ipilimumab sont désormais largement testées dans les essais thérapeutiques, y compris dans les tumeurs hors mélanome.

5. Que se passe-t-il à l'arrêt des immunothérapies chez les patients répondeurs ? Un retraitement est-il à nouveau efficace en cas de rechute ?

Nous disposons désormais d'un certain recul, issu non seulement d'essais thérapeutiques (Keynote 001 et 006) mais aussi de cohortes "en vraie vie" puisque les anti-PD1 sont utilisés en pratique courante depuis 2014.

En 2015, la supériorité du pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab avait été clairement démontrée dans l'essai Keynote 006 incluant 834 patients atteints de mélanomes métastatiques [6]. Sur les 556 patients traités par pembrolizumab, 103 patients (19 %) avaient pu arriver au terme des 2 ans de traitement. Seulement 20 % d'entre eux étaient en RC, 67 % étaient en RP (réponse partielle). Avec un recul de 3 ans après l'arrêt du pembrolizumab, 78 % de ces patients n'avaient pas reprogressé. Pour les patients en RC, ce pourcentage montait même jusqu'à 85 %. Sur les 13 patients ayant progressé et ayant reçu à nouveau du pembrolizumab, 7 ont obtenu une réponse objective (3 RC et 4 RP).

Une analyse rétrospective en "vraie vie" issue de 14 centres de divers pays s'est intéressée à 185 patients ayant arrêté leur anti-PD1 en l'absence de progression ou de toxicité [7]. Avec un suivi médian de 18 mois après arrêt de l'anti-PD1, 78 % n'avaient pas progressé. Le temps médian sous anti-PD1 était de 12 mois, donc plus court que dans Keynote 006 (2 ans). La proportion de patients traités en 1re ligne était moindre : 43 % contre 66 % dans Keynote 006. En revanche, on notait une plus grande proportion de patients ayant obtenu une RC sous anti-PD1 : 63 %, contre 27 % dans Keynote 006. 19 des 40 patients ayant finalement progressé ont été retraités par anti-PD1. 32 % ont eu une réponse objective, répartie en 11 % de RC et 21 % de RP. Sur les 40 patients en progression, 12 (30 %) ont pu être gérés uniquement par un traitement locorégional.

Avec le recul dont nous disposons, et malgré des durées moyennes de traitement différentes et des contextes différents (patients naïfs ou non, pourcentage de RC, etc.), on constate qu'une grande majorité de patients répondeurs sous anti-PD1 et ayant arrêté leur anti-PD1 conserve un bénéfice durable. Mais du fait du faible nombre de patients qui progressent, l'information sur la réponse au retraitement reste en revanche très limitée.

6. Quoi de neuf sous le soleil des thérapies ciblées ?

Bien qu'actuellement l'actualité soit plus riche dans le domaine de l'immunothérapie, nous complétons cette année nos données sur les thérapies ciblées, notamment sur la durabilité de la réponse. Il s'agit des premiers résultats à long terme (5 ans) de la bithérapie ciblée dabrafenib (D) + trametinib (T) en 1re ligne métastatique, avec une compilation de 2 essais pivots de phase III, COMBI-D et COMBI-V, portant sur 563 patients naïfs. L'essai COMBI-D comparait D + T (n = 211) au dabrafenib seul et l'essai COMBI-V comparait D + T (n = 352) au vemurafenib seul. Les données poolées à 3 ans publiées en 2017 avaient montré une survie globale respectivement à 1, 2 et 3 ans de 74 %, 53 % et 44 %. Nous disposons désormais des données à 5 ans [8]. Avec un suivi médian de 22 mois, 62 % des patients étaient décédés (n = 351). Seulement 7 % des patients étaient toujours sous traitement. La survie sans progression (SSP) médiane était de 11,1 mois (9,5-12,8). La médiane de SG était de 25,9 mois (22,6-31,5). Les taux de SG à 4 ans et 5 ans étaient respectivement de 37 % et 34 %. À la fois le taux de LDH et le nombre d'organes atteints étaient associés au pronostic : ainsi, la SG à 5 ans était de 55 % pour les patients avec LDH basses et avec moins de 3 organes atteints, alors qu'en cas de LDH élevées au départ le SG à 5 ans tombait à 16 %.

Les taux de réponse étaient conformes aux données précédemment présentées : RC 19 %, RP 49 %, stabilité 23 %, progression 6 %. La meilleure réponse obtenue sous D + T était prédictive de SSP et de SG : ainsi, la SG à 5 ans pour les patients ayant eu comme meilleure réponse une réponse complète était de 71 % contre 16 % pour ceux ayant atteint au mieux une stabilité.

Cette large analyse à 5 ans confirme pour les patients traités par D + T en 1re ligne un contrôle de la maladie chez 1/5e des patients (19 %) et une survie pour 1/3 des patients (34 %). La réponse complète obtenue sous D + T était clairement associée à une survie prolongée, mais l'efficacité durable était très inférieure en cas de facteurs de mauvais pronostic bien connus (atteinte multi-organe ou biologie agressive). Enfin, n'oublions pas que l'analyse des traitements reçus après la thérapie ciblée est particulièrement cruciale pour discuter les courbes de survie à long terme puisqu'ici 53 % des patients ont reçu un traitement ultérieur, dont 66 % d'immunothérapie, dont il ne faut pas négliger l'impact sur la survie à long terme.

7. On en sait plus sur les "derniers arrivés" : encorafenib + binimetinib

Trois associations *BRAF* inhibiteur + MEK inhibiteur sont actuellement sur le marché, montrant des résultats très similaires mais avec des profils de tolérance différents (notamment photosensibilité pour le vemurafenib et fièvre pour le dabrafenib). L'association encorafenib (enco) + binimetinib (bini) a été approuvée aux États-Unis et en Europe en 2018. Elle a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en France jusqu'à décembre 2018 et est disponible en officine en France depuis août 2019.

Pour les praticiens qui ne sont pas encore familiers avec cette nouvelle combinaison, un article récent fait le point sur les effets indésirables d'enco + bini dans l'essai COLUMBUS [9]. Rappelons que la fréquence des EI de grade 3-4 sous enco + bini était de 64 %, mais avec un taux d'arrêt de traitement pour EI de seule-

L'Année thérapeutique

ment 15 %. Les effets digestifs étaient les plus fréquents, mais d'intensité faible à modérée : diarrhée 37 %, nausées 41 % (plutôt le 1er mois), vomissements 30 % (plutôt le 2e mois). Nausées et vomissements étaient les principales causes d'interruption de traitement (dans 4 à 8 % des cas). La fréquence de la rétinopathie séreuse (évaluée par un monitoring systématique) était non négligeable (20 % dont 12 % asymptomatique), réversible dans 85 % des cas. La fièvre survenait dans 18 % des cas, majoritairement sous forme d'un épisode isolé (seulement 5 % des patients avec plus d'un épisode) avec 4 % d'interruption/adaptation de dose pour fièvre, contre 30-32 % d'interruption et 13-14 % de réduction de dose sous dabrafenib (D) + trametinib (T) pour fièvre. Le délai de survenue de la fièvre était plus long sous enco + bini (temps médian 85 jours) contre 4 semaines pour D + T. La photosensibilité était rare (5 %) et sans incidence sur le traitement, le plus souvent sous forme d'un épisode isolé. La fréquence d'un rash cutané était de 22 %. Une baisse de la fonction cardiaque gauche était notée dans 8 % des cas, avec 2 % de grade 3. Rappelons que le traitement (11 comprimés par jour en tout) peut être ingéré avant ou pendant le repas, ce qui supprime une contrainte non négligeable pour le patient.

Contrairement au D + T, l'association enco + bini n'a pas été évaluée en cas de métastases cérébrales, même si des données rétrospectives américaines témoignent d'une certaine efficacité intracrânienne sur un effectif modeste [10]. Un essai européen sous l'égide de l'EADO (European Association of Dermato Oncology) et géré en France par Unicancer va démarrer en 2020 sur les métastases cérébrales traitées par enco + bini, en association avec la radiochirurgie stéréotaxique.

8. Quelle efficacité des *BRAF*/MEKi en cas de mutations *BRAF* rares ?

La présence d'une mutation *BRAF* est retrouvée dans 40 à 50 % des mélanomes, avec une nette prédominance des mutations *BRAF V600E* (environ 80 %) pour seulement 10-15 % de mutations *V600K* et 5 % de mutations *BRAF* dites rares. Nous n'avons donc que peu de renseignements sur l'efficacité des thérapies ciblées chez ces patients généralement exclus des essais thérapeutiques. Mais en pratique, que proposer dans ces situations atypiques ? 103 patients atteints de mélanome avancé avec une mutation *BRAF* rare ont été analysés dans une étude rétrospective internationale [11]. 56 % avaient reçu une bithérapie ciblée, 37 % un *BRAFi* seul et 76 % étaient naïfs de traitement. Les auteurs ont distingué :
– les mutations V600 : V600R (43 %) ou D ou M ou G ou L ou V600_K601 ;
– les mutations non V600 : L597P/Q/R/S (15 %) ou K601E (11 %) ou G469R/S/A.

Sans surprise, les taux de réponse étaient meilleurs en cas de combinaison BRAFi/MEKi : 56 % pour les V600 et 28 % pour les non-V600 alors que les V600 avaient un Breslow plus élevé en moyenne. Sous combinaison, la survie médiane était de 17 mois pour les mutations V600 (n = 36) et de 11 mois pour les non-V600 (n = 18). Pour les patients avec mutations V600R, les plus fréquents (43 %), le taux de réponse était de 55 %, la SSP médiane de 8 mois et la SG médiane de 22 mois, ce qui reste inférieur aux résultats des essais pivots n'incluant que les V600E/K, mais cela n'est pas négligeable. Même si les effectifs sont réduits, il s'agit de la plus grosse compilation de données cliniques concernant les mélanomes avec mutations *BRAF* non V00E/K.

9. Attention aux initiations de bithérapie ciblée chez des patients préalablement traités par immunothérapie

Les données de toxicité des BRAFi/MEKi sont issues d'essais réalisés majoritairement en 1re ligne. Lors de l'utilisation en pratique courante des thérapies ciblées et des anti-PD1, des cas de toxicité sévère inhabituelle ont été constatés lors de l'introduction des thérapies ciblées chez des patients préalablement exposés aux anti-PD1. Cette impression clinique est corroborée par une analyse rétrospective d'une cohorte de 78 patients traités par thérapie ciblée (dabrafenib + trametinib dans 86 % des cas) après immunothérapie (anti-PD1 ± ipilimumab) [12]. Le temps médian de survenue des EI était court : 2-5 semaines. Les auteurs rapportaient une grande fréquence d'épisodes de fièvre (73 %), de rashs cutanés (36 %), d'hépatite cytolytique (29 %) de nausées/vomissements (27 %) et de myolyse (19 %). Dans 83 % des cas, une adaptation du traitement était nécessaire, ce qui est supérieur aux taux habituels dans les essais de patients naïfs (entre 55 et 61 %). Un tiers des patients avait eu recours à une hospitalisation, le plus souvent dans un tableau proche d'un sepsis, pouvant faire discuter un relargage cytokinique.

Le rôle de l'imprégnation préalable par l'immunothérapie dans ces réactions excessives et touchant volontiers plusieurs organes n'est pas élucidé. Mais lors de ces *switchs* thérapeutiques, il est important de pouvoir réévaluer rapidement les patients en cas de survenue d'EI potentiellement sévères.

Kératoses actiniques

1. Quel est le meilleur traitement local des kératoses actiniques ?

Malgré de multiples études, y compris comparatives, il n'y a pas de recommandations claires concernant le traitement à privilégier dans les kératoses actiniques (KA), qui sont pourtant un motif de consultation très fréquent. Une étude parue dans le NEJM a comparé chez 624 patients hollandais les 4 traitements suivants : 5FU topique à 5 % (5FU), imiquimod 5 % (IMIQ), photothérapie dynamique (MAL-PDT) et mébutate d'ingénol à 0,015 % (IM), avec un maximum de 2 cycles de traitement [13]. Le nombre de KA était mesuré à J1, puis

3 mois et 12 mois après arrêt du traitement par un investigateur en aveugle. L'objectif principal était atteint en cas de réduction d'au moins 75 % du nombre de KA 12 mois après l'arrêt du traitement. Les résultats en intention de traiter, mesurés par la "probabilité cumulée de ne pas être en échec de traitement", étaient respectivement de 74,7 %, 53,9 % sous IMIQ, 37,7 % sous MAL-PDT et de 28,9 % sous IM. Bien qu'évaluée par interrogatoire seulement, la compliance aux traitements semblait élevée, y compris pour les traitements longs : près de 88 % pour IMIQ et 5FU pourtant appliqués pendant 4 semaines. Le taux de satisfaction le plus élevé était obtenu avec le 5FU. Un bon résultat esthétique était plus souvent retrouvé avec la MAL-PDT (96,6 %) et l'IM (95,1 %) que pour le 5FU (90,3 %) et l'IMIQ (89,7 %). Dans cet essai randomisé non financé par l'industrie, incluant des KA de tous grades, le 5FU, certes appliqué 2 fois par jour pendant 4 semaines, semble présenter le meilleur rapport coût/efficacité.

2. Retrait du Picato® à la demande de l'EMA

Le mébutate d'ingénol (Picato®), principe actif dérivé d'une plante, l'*Euphorbia peplus*, est commercialisé depuis 2012 dans les kératoses actiniques de l'adulte. Son autorisation de mise sur le marché est suspendue en France depuis le 17/01/20 à la demande de l'Agence européenne des médicaments (EMA) suite à une analyse du rapport bénéfice/risque entreprise depuis septembre 2019. Celle-ci avait été motivée par des données faisant état d'une plus grande incidence de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) chez des patients traités par Picato® par rapport à l'imiquimod. Jusqu'à présent, seule une recommandation d'utilisation avec prudence chez les patients avec antécédent de carcinome cutané avait été diffusée. Dans une population par définition à risque de carcinomes cutanés, il est toujours difficile d'établir une imputabilité certaine d'une molécule dans la survenue d'un carcinome. Toutefois, compte tenu de l'existence d'alternatives disposant d'un plus long recul, le principe de précaution est de mise, en attendant de pouvoir expliquer ce qui apparaît comme un "surrisque" de CEC observé sous Picato® (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato).

Carcinome basocellulaire

1. Des recommandations européennes pour les CBC intégrant les nouveaux traitements systémiques

Sous l'égide de l'EADO (European Association of Dermato Oncology), de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et de l'EDF (European Dermatology Forum), des recommandations européennes sont parues en 2019 sur le diagnostic et le traitement des carcinomes basocellulaires (CBC) [14]. Dans l'optique d'être un outil utile aux praticiens, on y trouve plusieurs concepts intéressants, notamment la distinction pragmatique entre des tumeurs "faciles à traiter" et "difficiles à traiter" c'est-à-dire posant des problèmes de prise en charge (***tableau I***). Par ailleurs, ce document de consensus européen rappelle les critères de CBC à haut risque de récidive utiles à connaître pour tout dermatologue (***tableau II***) afin de justifier la prise en charge.

- Difficulté à préserver une fonction et un aspect cosmétique en lien avec la taille ou la localisation de la tumeur.
- Côté mal limité de la tumeur, souvent associé au caractère sclérodermiforme.
- Caractère multirécidivant, en particulier sur la face.
- Caractère multiple des CBC.
- Antécédent de radiothérapie.
- Réticence du patient à accepter la chirurgie.
- Comorbidités du patient interférant avec la chirurgie.

Tableau I : Caractéristiques des CBC "difficiles à traiter", d'après [14].

- Tous les CBC "difficiles à traiter" car par définition le traitement optimal sera difficile à réaliser.
- Situés dans la zone H du visage.
- Critères d'agressivité histologique (invasion périnerveuse et/ou vasculaire).
- Terrain immunodéprimé.
- Traitement par une technique sans contrôle histologique des marges.
- Sous-types histologiques à risque (baso-squameux, sclérodermiforme, infiltrant, micronodulaire, à différenciation sarcomatoïde).

Tableau II : CBC à haut risque de récidive, d'après [14].

En ce qui concerne les marges nécessaires en histologie standard 2D, les recommandations usuelles sont de 3-4 mm pour un CBC à risque faible et de 5-15 mm en cas de haut risque. Il est rappelé qu'il n'y a pas de vraie correspondance entre les marges cliniques et les marges histologiques, en partie liée à des phénomènes de rétraction (réduction en longueur évaluée de 10 à 17 % et à 10 % en profondeur après fixation).

La malignité des CBC est essentiellement locale, la récidive étant la principale complication. Il est recommandé d'éduquer le patient à consulter en cas de signe évocateur de récidive. Deux groupes de patients requièrent un suivi plus rigoureux à long terme : les patients à haut risque de récidive (en particulier ceux qui ont déjà récidivé) et les patients avec antécédent de CBC multiples. Le suivi mentionné dans ces recommandations est de 1 à 2 fois par an pendant 3 à 5 ans, voire plus longtemps.

Enfin, une synthèse sur les deux inhibiteurs de Hedgehog est disponible. Rappelons que le vismodegib est indiqué dans le CBC localement avancé (CBC-la) et métastatique alors que le sonidegib n'est indiqué que dans le CBC localement avancé.

L'Année thérapeutique

2. Des résultats à long terme pour le vismodegib

Une fois les essais pivots publiés et les AMM octroyées, les données sur le suivi à long terme des nouveaux traitements sont maigres. Le vismodegib est le premier inhibiteur de Hedgehog à avoir obtenu une AMM en France, en juillet 2013. Il est disponible en officine depuis septembre 2015.

Une étude rétrospective multicentrique française [15] a porté sur 116 patients traités pour un CBC-la et mis en réponse complète sous vismodegib de 2012 à 2016. La durée médiane de traitement était de 8,4 mois et le temps médian pour obtenir une RC était de 6 mois. Avec un suivi médian de 3 ans, la survie sans récidive médiane était de 18,4 mois. Le taux de survie sans récidive était de 35 % dans la population totale et de 40 % en excluant les syndromes de Gorlin. Le seul facteur prédictif de rechute retrouvé était la topographie, avec un risque 2,77 fois plus important en cas de localisation au tronc ou aux membres. La taille initiale du CBC ou la durée de traitement ne ressortaient pas comme facteurs prédictifs de rechute. Plus de 8 patients sur 10 avaient dû arrêter le traitement à cause des effets secondaires. La moitié des patients ayant rechuté ont été retraités par vismodegib, avec une réponse objective chez 85 % d'entre eux (RC 37 % et RP 48 %). 42 % des patients ayant rechuté étaient éligibles à une chirurgie. Cette étude nous confirme que des réponses prolongées au vismodegib existent et qu'en cas de rechute, un retraitement mérite d'être tenté.

Maladie de Kaposi

1. Les guidelines du Kaposi sont arrivées !

Hormis les formes survenant chez les immunodéprimés (VIH ou iatrogène, notamment chez les transplantés), la majorité des maladies de Kaposi (forme dite classique) a une évolution indolente ne nécessitant pas forcément un suivi hospitalier serré (***tableau III***). Le dermatologue libéral peut être sollicité en cas de poussée de nodules douloureux ou gênants, et il est utile de pouvoir les rassurer et les orienter. De nouvelles recommandations européennes publiées en 2019 dans l'*European Journal of Cancer* permettent de faire le point sur les thérapeutiques disponibles et le suivi en fonction de la présentation de la maladie (***tableaux IV et V***) [16]. En résumé, les traitements locaux sont assez mal évalués. Ils font appel à la radiothérapie, l'excision chirurgicale, la cryochirurgie, l'électrochimiothérapie, l'imiquimod ou l'alitré-

Type de Kaposi	Atteinte cutanée	Atteinte muqueuse	Atteinte viscérale	Atteinte lymphatique
Classique/endémique	Indolente Prédomine aux extrémités	≤ 5 %	< 10 %	< 10 %
Associé au VIH	Étendue et extensive	30-40 %	20-40 %	25 %
Post-transplantation	Étendue et extensive	20 %	20-50 %	20-40 %

Tableau III : Atteintes cliniques en fonction des types de Kaposi, d'après Lebbé C. *et al.*, EJC, 2019;114:117-127.

Items pour le bilan initial	Kaposi classique /endémique	Kaposi associé au VIH	Kaposi iatrogène
Examen clinique	++	++	++
Sérologie VIH	++	++	++
Bilan sanguin standard	++	++	++
Virémie HHV8	-	+	+
CD4	-	++	+
Histologie	++	++	++
Scanner TAP	+/-	+	+
Bronchoscopie	+/-	+/-	+/-
Endoscopie digestive	+/-	+/-	+/-
-: non habituellement ; +: oui habituellement ; ++ : obligatoire ; +/-: suivant les symptômes.			

Tableau IV: Kaposi : proposition de bilan initial, d'après Lebbé C. *et al.*, EJC, 2019;114:117-127.

Items pour le suivi	Kaposi classique /endémique	Kaposi associé au VIH	Kaposi iatrogène
Examen clinique	++	++	++
Sérologie VIH	-	-	-
Bilan sanguin standard	+	++	++
Virémie HHV8	-	-	-
CD4	-	++	+
Histologie	-	-	-
Scanner TAP	+/-	+/-	+/-
Bronchoscopie	+/-	+/-	+/-
Endoscopie digestive	+/-	+/-	+/-
-: non habituellement ; +: oui habituellement ; ++ : obligatoire ; +/-: suivant les symptômes.			

Tableau V: Kaposi : proposition de suivi, d'après Lebbé C. *et al.*, EJC, 2019;114:117-127.

tinoïne topique (pour le kaposi associé au VIH). Les traitements systémiques ne sont pas utilisés à but "curatif" mais pour garder le contrôle sur la maladie lorsqu'elle se manifeste de façon agressive, en donnant la priorité à la restauration immunitaire (optimisation du traitement antirétroviral pour le VIH ou limitation de l'immunosuppression chez les transplantés). Il s'agit alors surtout de la doxorubicine pégylée liposomale et du paclitaxel.

2. Le Kaposi du transplanté : un équilibre difficile à trouver

La prise en charge du Kaposi du transplanté a fait l'objet d'un travail rétrospectif européen sur 145 patients diagnostiqués (dont 109 Français) entre 1985 et 2011, pour la plupart post-transplantation rénale (89 %) [17]. Le délai médian de survenue après transplantation était de 17 mois. Une atteinte viscérale était présente dans 51 % des cas, mais symptomatique seulement dans 14 %. Les survies à 5 ans et à 10 ans étaient respectivement de 82 % et 64 %. Les traitements de 1re intention les plus utilisés étaient soit la réduction de l'immunosuppression (IS) dans 97 % des cas, soit la réduction de l'immunosuppression (IS) associée à la conversion aux inhibiteurs de mTOR (mTORi) dans 90 % des cas, avec des taux de réponse similaires de 86 %. À noter que 50 % des réponses complètes étaient obtenues uniquement avec une réduction de l'IS. Le caractère rétrospectif de ces données ne permet bien entendu pas de comparaison vraie des prises en charge. Ainsi, les patients traités par chimiothérapie (16 %) avaient plus souvent une atteinte viscérale, de même que ceux ayant eu une conversion aux mTORi.

Carcinome à cellules de Merkel

L'immunothérapie en 1re ligne dans les Merkel avancés : qu'est-ce qu'on attend ?

Le carcinome neuroendocrine cutané, dit carcinome de Merkel (CM), est une tumeur très agressive dont l'incidence est croissante compte tenu d'un terrain en plein "essor" (personnes âgées, immunodépression chronique). Au stade avancé non résécable, nous disposons en France d'une seule immunothérapie, l'avelumab, mais positionnée en 2e ligne après échec d'une chimiothérapie. Aux États-Unis, l'avelumab, le pembrolizumab et le nivolumab sont approuvés en 1re ligne par la FDA depuis 2018.

En effet, les essais ayant évalué l'immunothérapie montrent de meilleurs taux de réponse en 1re ligne qu'en 2e ligne, ce qui est logique : en effet, pourquoi chercher à stimuler le système immunitaire lorsqu'on vient d'induire une myélosuppression par une chimiothérapie ? Ainsi, sous avelumab, le taux de réponse était de 33 % en 2e ligne (post-chimio) et de 62 % en 1re ligne. En 2019, une extension d'une étude de phase II a évalué le pembrolizumab (2 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à 2 ans) chez 50 patients naïfs atteints de CM, au stade localement avancé dans 14 % et métastatique dans 86 % des cas [18]. Avec un suivi médian de 15 mois et une durée médiane de traitement de 6,6 mois, le taux de réponse objectif était de 56 % (dont 24 % de réponses complètes), sans différence suivant le statut viral (*Merkel Cell Polyomavirus*) des tumeurs. La médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse mais le taux de survie à 2 ans était de 68 %. Le taux d'EI de grade sévère (3 et plus) était de 28 %.

À noter que les anti-PD1 sont également en cours d'évaluation en situation adjuvante ou néoadjuvante dans le CM.

Lymphome T

Stimuler l'activité cytotoxique NK contre les lymphomes T : un pari en passe d'être réussi pour l'anti-KIR3DL2

KIR3DL2 est un récepteur de surface exprimé dans environ 65 % des lymphomes T (LT) et jusqu'à 85 % des syndromes de Sézary (SS). Il est présenté comme un bon marqueur diagnostique et pronostique du SS. Développé par Innate Pharma, l'anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 (IPH4102 ou lacutamab) a pour but d'activer le recrutement des cellules NK et ainsi la destruction de la cellule T tumorale. Une étude de phase I a évalué le lacutamab chez 44 patients atteints de LT résistant à au moins 2 traitements systémiques, dont 80 % de SS [19]. Le profil de tolérance semblait favorable (fatigue, œdèmes périphériques, lymphopénie) et l'efficacité prometteuse : taux de réponse de 36 %, et même de 43 % pour les SS, ainsi qu'une amélioration plutôt rapide de la qualité de vie et des scores de prurit. Sous traitement, les investigateurs observaient une baisse rapide des cellules de Sézary circulantes ainsi que des lymphocytes exprimant KIR3DL2. Après avoir obtenu le statut *fast track* aux États-Unis en 2019, le lacutamab est évalué dans l'étude de phase II TELLOMAK, en cours de recrutement depuis septembre 2019 dans le SS, le mycosis fongoïde et le lymphome T périphérique (liste des centres français actifs sur le site ClinicalTrials.gov).

BIBLIOGRAPHIE

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
2. Guillot B, Dupuy A, Pracht M *et al.* Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2019;146:204-214.
3. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ *et al.* Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:948-960.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:1535-1546.

L'Année thérapeutique

5. Lebbé C, Meyer N, Mortier L *et al.* Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*, 2019;37:867-875.
6. Robert C, Ribas A, Schachter J *et al.* Pembrolizumab *versus* ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2019;20:1239-1251.
7. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R *et al.* Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol*, 2019;30:1154-1161.
8. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D *et al.* Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
9. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R *et al.* Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*, 2019; 119:97-106.
10. Holbrook K, Lutzky J, Davies MA *et al.* Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. *Cancer*, 2020; 126:523-530.
11. Menzer C, Menzies AM, Carlino MS *et al.* Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*, 2019;37:3142-3151.
12. Saab KR, Mooradian MJ, Wang DY *et al.* Tolerance and efficacy of BRAF plus MEK inhibition in patients with melanoma who previously have received programmed cell death protein 1-based therapy. *Cancer*, 2019;125:884-891.
13. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ *et al.* Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*, 2019;380:935-946.
14. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C *et al.* Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*, 2019;118:10-34.
15. Herms F, Lambert J, Grob JJ *et al.* Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol*, 2019;37:3275-3282.
16. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ *et al.* Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*, 2019;114:117-127.
17. Delyon J, Rabate C, Euvrard S *et al.* Management of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation: A European retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:448-455.
18. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ *et al.* Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*, 2019;37:693-702.
19. Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.

L'auteure 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*).

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 2019 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique.

Dermites du siège

Ce motif de consultation reste très fréquent en dermatologie pédiatrique quotidienne. L'étude de Carr *et al.* compare la prévalence et les caractéristiques des dermites du siège (DS) dans 3 pays – États-Unis, Chine et Allemagne – ainsi que les pratiques de soins associées [1]. Les cas de 1 791 nourrissons âgés de 2 à 8 mois en Chine et 2 à 18 mois aux États-Unis et en Allemagne ont été analysés (propreté acquise plus précocement en Chine).

L'atteinte périanale était l'atteinte la plus fréquemment rapportée, les DS modérées et sévères étaient rares (1,3 % des DS en Chine, 8,7 % aux États-Unis et 14,9 % en Allemagne). Le pH de la peau était significativement plus bas chez les enfants chinois, ainsi que l'humidité relative. Plus de topiques (crèmes barrières et émollients) étaient utilisés pour les nourrissons chinois, des topiques étaient utilisés dans environ 70 % des cas dans les 3 pays. Enfin, les DS étaient significativement moins fréquentes chez les nourrissons à peau noire. Les auteurs concluent à l'importance d'un pH acide et d'un taux d'humidité faible en prévention des DS.

Dermatite atopique

Les résultats de l'étude BEEP ont été publiés [2] : il s'agit d'une étude prospective multicentrique réalisée au Royaume-Uni, ayant pour objectif d'étudier l'impact d'une application quotidienne d'émollient pendant 1 an chez des nouveau-nés à haut risque de développer une dermatite atopique ([DA] antécédent familial d'atopie). 1 394 enfants ont été inclus et suivis pendant 2 ans. Cette étude conclut à l'absence de bénéfice de l'application quotidienne d'émollient pour prévenir le risque de DA chez les nouveau-nés à risque. Il y avait en outre plus d'infections cutanées dans le groupe émollient que dans le groupe contrôle.

Les traitements systémiques dans la DA sont en plein développement. Ces nouveaux traitements sont d'abord développés chez l'adulte, comme le dupilumab qui a obtenu récemment l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le remboursement pour la DA modérée à sévère de l'adulte après échec ou contre-indication à la ciclosporine. Les données de phase III ont été publiées en 2019 chez l'adolescent (12-18 ans) avec des résultats et un profil de tolérance similaires à celui de l'adulte [3]. Cette étude comprenait 3 bras : traitement tous les 15 jours selon le poids (poids ≥ 60 kg : 300 mg ; poids < 60 kg : 200 mg), 300 mg tous les mois et placebo. L'EASI 75 était de 41,5, 38,1 et 8,2 % respectivement pour les 3 bras. Les effets secondaires rapportés étaient les conjonctivites (9,8 %) et les réactions au point d'injection (8,5 %). En France, le dupilumab est actuellement disponible dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, selon le schéma thérapeutique d'une injection tous les 15 jours de 200 mg pour un poids < 60 kg et de 300 mg pour un poids ≥ 60 kg. Des études sont actuellement en cours chez les enfants plus jeunes.

Des études sont également en cours chez les adolescents et les enfants avec les anti-JAK (baricitinib et upadacitinib), et on peut constater un développement particulièrement rapide de ces traitements chez l'enfant. Enfin, de nouvelles molécules sont développées actuellement en topique, avec notamment le développement d'un inhibiteur pan-JAK topique (delgocitinib).

Pelade

Une méta-analyse sur l'utilisation du méthotrexate (MTX) dans la pelade a été publiée [4]. 16 études ont été retenues. Les auteurs constatent que peu de données sont disponibles concernant le traitement par méthotrexate dans la pelade. Une bonne réponse a été observée chez 63 % des patients et une réponse complète chez 36 % des patients. La repousse initiale est

L'Année thérapeutique

observée après 3 mois de traitement et une repousse complète en 6-12 mois. Le méthotrexate apparaît, au vu de ces données, comme un traitement efficace en monothérapie et en association à une faible dose de corticoïdes ([CS] taux de repousse plus important pour l'association MTX et CS *vs* MTX seul). Le traitement semble plus efficace chez les adultes que chez les enfants. Une grande proportion de patients récidive (47 %). Les taux de complications étaient acceptables et similaires entre patients adultes et pédiatriques. Les résultats du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) réalisé en France à propos de l'utilisation du méthotrexate dans la pelade devraient être publiés prochainement.

Les données sont concordantes avec les résultats de cette étude à propos des données de 10 enfants traités dans un centre en Australie associées à une revue de la littérature [5]. Dans l'ensemble, 7 cas (70 %) ont répondu au traitement par MTX. 3 enfants avaient une réponse jugée insuffisante. Aucun effet secondaire grave n'a été signalé. La revue de la littérature a montré des taux de réponse de 49,7 %, des récidives dans 30 % et des effets secondaires dans 15,7 % des cas.

Concernant le traitement par les inhibiteurs de JAK dans la pelade, des données de la littérature à propos de série de cas ou d'essai de faible effectif sont disponibles. Les molécules utilisées sont le tofacitinib, le ruxolitinib et le baricitinib. L'ensemble de ces données est synthétisé dans une revue de la littérature qui montre que, sur 30 études et 289 cas, il y avait 72,4 % de répondeurs, 45,7 % de bons répondeurs et 21,4 % de répondeurs partiels [6]. Le délai moyen de repousse était de 2,2 ± 6,7 mois et le délai de la repousse complète était de 6,7 ± 2,2 mois. Les 37 récidives se sont produites lorsque le traitement a été arrêté après un délai moyen de 2,7 mois. La voie orale était significativement associée à une meilleure réponse au traitement par rapport au traitement topique. Aucune différence n'a été montrée entre les cas pédiatriques et les adultes mais les données pédiatriques sont essentiellement des séries de cas. Il existe des éléments prometteurs mais de faible qualité scientifique concernant l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans la pelade. De futures études randomisées de grande envergure sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Deux séries de cas d'enfants atteints de pelade traités par tofacitinib (dose variable selon les cas, de 2, 5 mg/j à 5 mg 2 fois par jour) ont été publiées, l'une taïwanaise à propos de 3 cas [7] et l'autre américaine à propos de 4 cas [8], avec dans tous les cas une bonne réponse.

DRESS pédiatrique

Une série de 10 cas de DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) pédiatriques a été rapportée par une équipe américaine de l'Indiana, accompagnée d'une revue de la littérature [9]. Cette étude est intéressante car cette toxidermie est rare chez l'enfant et souvent méconnue des pédiatres entraînant un retard diagnostique, parfois confondue avec une maladie de Kawasaki.

Concernant les 10 cas, tous les patients avaient de la fièvre, 70 % avaient un œdème facial et 50 % des adénopathies ou une hépatosplénomégalie. Tous les patients avaient une éruption cutanée, avec un rash morbilliforme pour 9 enfants. Le délai moyen après la prise du traitement était de 4 semaines, les médicaments imputables étaient des antibiotiques dans 62,5 % des cas et des antiépileptiques dans 37,5 % des cas. Il est à noter que tous les enfants ayant un DRESS induit par la lamotrigine avaient des ulcérations muqueuses. 3 enfants ont développé ensuite des manifestations auto-immunes (deux thyroïdites de Hashimoto et une connectivite). Une étude similaire est en cours en France.

Sclérodermie cutanée de l'enfant

Le méthotrexate a démontré son efficacité pour le traitement de la sclérodermie juvénile localisée. Une étude rétrospective française s'est intéressée aux enfants présentant une sclérodermie cutanée résistante au méthotrexate [10]. Il s'agit d'une étude multicentrique observationnelle entre 2007 et 2016 qui a inclus tous les enfants vus en dermatologie et rhumatologie pédiatriques atteints de sclérodermie localisée active et traités par méthotrexate pendant au moins 4 mois. Au total, 57 patients ont été inclus. La posologie du méthotrexate variait de 7 à 15 mg/m^2/semaine. Seuls 4 patients étaient résistants et aucune caractéristique commune n'a pu être identifiée entre ces 4 patients.

Vascularites systémiques de l'enfant

Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) concernant la prise en charge des vascularites de l'adulte a été mis à jour en juin 2019. Les vascularites systémiques de l'enfant sont des maladies rares avec peu de niveau de preuve et peu de données. Leur prise en charge est spécialisée et diffère parfois de celle de l'adulte. Un consensus d'experts européens a été publié en 2019 [11].

Les vascularites systémiques pédiatriques sont rares, elles englobent la périartérite noueuse (PAN) systémique, la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) et la maladie de Takayasu. L'incidence de ces maladies est rare (< 1/100 000 pour chaque maladie). Le traitement correspond souvent au traitement chez l'adulte ou basé sur de petites descriptions de cohortes. De manière générale, il consiste en une phase d'induction suivie par une phase de traitement sur le long terme. Le traitement d'induction consiste en des bolus

de corticoïdes, du cyclophosphamide (CYC) IV et un échange plasmatique. En fonction de la toxicité du CYC (du risque de cancérogénèse et de gonadotoxicité), d'autres traitements alternatifs peuvent être proposés selon les vascularites.

Pour les GPA, PAM et vascularites associées aux anticorps antineutrophiles cytoplasmatiques (ANCA), la classification EULAR/PRINTO sert de référence. Pour l'EGPA, il n'y a pas de réels critères de classification et il est important d'éliminer les autres causes d'hyperéosinophilie. Pour la PAN, il faut évoquer le diagnostic différentiel de vascularite monogénique (déficit en ADA2).

Infectiologie

L'herpès labial récurrent chez l'enfant est fréquent mais peu d'études évaluent cette problématique. Des auteurs américains ont réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer la prévalence, le traitement et les complications de l'herpès labial récurrent chez l'enfant [12]. Concernant la prévalence, elle est évaluée entre 0,72 et 5,2 %. Il n'y a pas de recommandations claires concernant le traitement des récurrences et le traitement prophylactique, mais les auteurs mentionnent l'extension des recommandations de l'adulte à l'enfant de plus de 12 ans. Les conséquences possibles sont le retentissement sur la qualité de vie, qui n'a pas été évalué dans des études, mais aussi le risque de Kaposi-Juliusberg et d'érythème polymorphe.

Infection à SARM communautaire chez l'enfant

De 2012 à 2015, des enfants – par ailleurs en bonne santé – atteints de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) confirmé par culture et d'apparition communautaire d'infections ont été recrutés dans une cohorte américaine de Saint-Louis (Missouri, États-Unis) [13]. Les autres membres de la famille ou les proches (personnes dormant à la maison au moins 4 nuits par semaine) et les chiens et chats entrant à l'intérieur ont également été inclus. Une visite initiale à domicile suivie par 4 visites trimestrielles sur 12 mois étaient réalisées. À chaque visite, des entretiens et des prélèvements pour culture pour recherche de staphylocoque doré (SA) ont été réalisés (3 prélèvements par individu, 2 prélèvements pour les animaux et 21 prélèvements environnementaux). Le typage moléculaire a été effectué par PCR pour définir des souches distinctes de SA.

Parmi les membres du foyer, les animaux domestiques et les surfaces environnementales, 1 267 événements d'acquisition de souches ont été observés. Les acquisitions étaient : 510 introductions de nouvelles souches dans les foyers et 602 événements de transmission au sein du foyer. Le lavage fréquent des mains a diminué la probabilité de l'introduction d'une nouvelle souche dans le foyer (OR : 0,86). Les cas de transmission au sein d'un foyer partageaient plus souvent des chambres avec des individus porteurs (OR : 1,33), vivaient dans des maisons avec une contamination environnementale à SA plus élevée (OR : 3,97) et signalaient une infection de la peau et des tissus mous à intervalles réguliers (OR : 1,32). Le partage des serviettes de bain était également un facteur de risque (OR : 1,25). Les animaux domestiques étaient souvent contaminés, mais rarement la seule source de transmission.

Fréquence et description des atteintes cutanéomuqueuses liées aux pneumopathies à mycoplasme

Une revue récente de la classification des réactions cutanées chez l'enfant propose le terme de MIRM (*Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis*) pour caractériser l'atteinte cutanéomuqueuse liée aux infections et notamment aux pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* [14]. Cette atteinte se caractérise par une atteinte surtout muqueuse (buccale, ophtalmologique et génitale), sans atteinte en cocarde typique de l'érythème polymorphe. Elle est donc différente de l'érythème polymorphe classique et est à distinguer du syndrome de Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse.

Une étude de cohorte longitudinale prospective [15], cherchant à évaluer la fréquence des MIRM dus à *Mycoplasma*, a inclus 152 enfants âgés de 3 à 18 ans avec pneumopathie communautaire du 1er mai 2016 au 30 avril 2017 à Zurich. L'objectif de l'étude était de préciser le type et la fréquence des atteintes cutanéomuqueuses associées aux pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* avérées. Afin de confirmer les cas et de les différencier des porteurs de *M. pneumoniae*, un prélèvement par PCR sur prélèvement oropharyngé et une sérologie avec présence d'IgM étaient nécessaires. Parmi 152 enfants atteints de pneumopathie, 44 avaient une infection à *M. pneumoniae*, dont 10 ont eu une éruption cutanéomuqueuse *versus* 3/108 pour les infections autres. Parmi les patients ayant une pneumopathie à *M. pneumoniae*, l'atteinte cutanéomuqueuse était significativement associée à une plus longue durée de fièvre, une CRP plus élevée, une hospitalisation plus fréquente, un besoin plus fréquent en oxygène et un plus grand nombre de séquelles.

Les résultats suggèrent que la maladie mucocutanée est une manifestation fréquente de l'infection à *M. pneumoniae*, avec atteinte surtout muqueuse chez les enfants, et qu'elle est associée à une augmentation de l'inflammation systémique et de la morbidité ainsi qu'à un risque plus élevé de séquelles à long terme.

Nævus congénitaux

De nouvelles connaissances ont été publiées en 2019 concernant les nævus

L'Année thérapeutique

congénitaux (NC), les données moléculaires associées, leur évolution.

Concernant leur évolution, l'étude de Polubothu *et al.* montre que la couleur finale du nævus est corrélée au phototype, ce qui explique le pâlissement de certains nævus au cours du temps [16]. Ainsi, le caractère très foncé du nævus à la naissance n'est pas définitif et les NC peuvent s'éclaircir en cas de phototype peu élevé. La couleur finale du nævus mélanocytaire congénital (CMN) dans l'enfance est liée à la couleur de la peau de l'individu, n'est pas liée à la couleur du NC à la naissance et est non modifiée par les techniques d'ablation superficielle (curetage).

La même équipe a étudié les corrélations génotype/phénotype dans les NC [17]. Les NC de toutes tailles sont le plus souvent provoqués par des mutations *NRAS*. Les mutations *BRAF* sont retrouvées plus rarement dans les NC multiples et semblent être associées à un phénotype multinodulaire. Le génotype dans cette cohorte n'était pas associé à des différences d'incidence de l'atteinte neurologique dans l'enfance. Cependant, un génotypage doit être réalisé en cas de mélanome suspecté, afin de mieux orienter le traitement étant donné le développement actuel des thérapies ciblées.

Les NC peuvent se compliquer d'un mélanome, d'une mélanose neurocutanée, d'une douleur, d'un prurit et d'un retentissement esthétique. Les options de traitement actuelles comprennent l'exérèse chirurgicale et la prise en charge médicale des symptômes associés. Mais ces techniques restent peu efficaces. Les auteurs [18] rapportent ici le cas d'une enfant de 7 ans atteinte d'un NC géant avec une forte composante proliférative associé à une mutation *BRAF*. Elle a été traitée par tramétinib, un inhibiteur de MEK, ce qui a permis une résolution rapide de la douleur et du prurit et une réduction importante du volume du NC.

Une équipe française a étudié un modèle de xénogreffe de NC issus de patients sur des souris [19]. Ces NC étaient mutés *NRAS*. Un inhibiteur de la voie MEK/AKT administré par voie intradermique dans les NC greffés chez les souris permettait une réduction significative des NC. Ce traitement pourrait constituer une alternative à la chirurgie d'après les auteurs.

Tumeurs et malformations vasculaires

En 2019, un consensus d'experts américains sur la prise en charge des hémangiomes a été publié [20]. Ce consensus est intéressant car le dernier consensus européen date de 2015. Les principaux points de cet article sont :

>>> La croissance des hémangiomes infantiles (HI) la plus rapide se produit entre 1 et 3 mois. Bien que les HI involuent spontanément, ce processus peut être incomplet, laissant des séquelles cutanées. Cela est particulièrement vrai pour les HI épais.

>>> Il existe une fenêtre d'opportunité pour traiter les HI problématiques. Il faut consulter tôt (avant 1 mois) pour les lésions potentiellement à haut risque en raison des associations suivantes (***fig. 1***) : risque de séquelle esthétique (la raison

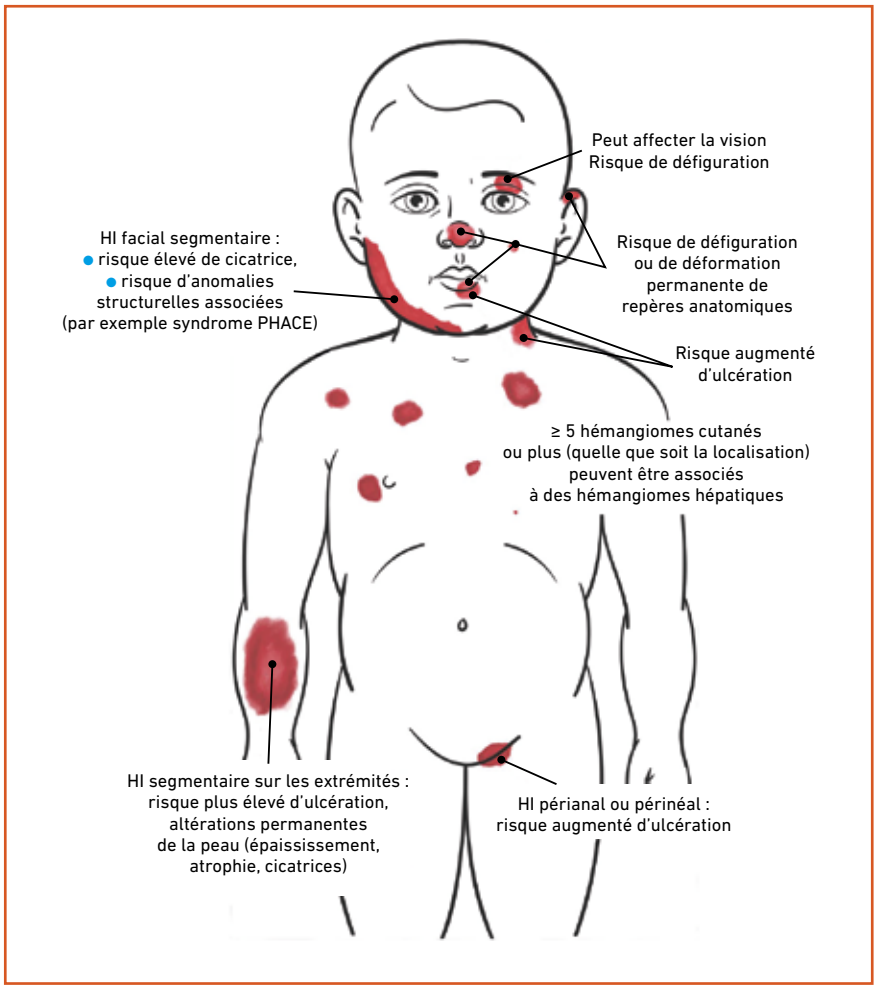


Fig. 1 : Hémangiomes infantiles (HI) problématiques (d'après Krowchuk *et al.* [20]).

la plus courante pour laquelle un traitement est nécessaire), complications avec risque vital, retentissement fonctionnel, ulcération et anomalies sous-jacentes.

>>> Le propranolol par voie orale est le traitement de choix pour les HI problématiques qui nécessitent une thérapie systémique.

>>> Le timolol topique peut être utilisé pour traiter certains HI minces et/ou superficiels.

>>> La chirurgie et/ou le traitement au laser sont les plus utiles pour le traitement des changements cutanés résiduels après involution. Ils peuvent être utilisés plus tôt pour traiter certains HI.

Le retentissement esthétique peut être difficile à évaluer initialement. Ce risque est le plus élevé pour les HI épais (fraise), surtout lorsqu'il y a un effet de rebord entre la peau normale et la peau lésionnelle. Cependant, l'évolution de l'épaississement peut être difficile à prévoir initialement.

Habituellement, la phase proliférative des HI a lieu pendant les premiers mois de vie. Cependant, des HI de croissance tardive sont rapportés. Une étude rétrospective américaine rapporte 59 cas de HI à croissance tardive [21]. Les facteurs de risque sont une localisation profonde, un caractère segmentaire (20 des 38 HI segmentaires de cette étude avaient des critères de syndrome PHACE) et une localisation tête et cou. Ces HI peuvent nécessiter un traitement prolongé par propranolol. Les mécanismes précis de cette croissance tardive sont mal connus.

Le traitement par propranolol dans le syndrome PHACE avait été controversé avec un risque théorique d'accident vasculaire cérébral (AVC). Une étude à propos de l'utilisation du propranolol dans le syndrome PHACE est rassurante [22]. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique américaine à propos de 76 enfants atteints de syndrome PHACE traités par propranolol, l'âge moyen de début du traitement était de 56 jours. Aucun effet indésirable sévère n'était rapporté. Les effets indésirables peu sévères étaient comparables à ceux observés pour le traitement des HI hors syndrome PHACE : troubles du sommeil, effets secondaires digestifs ou gastro-intestinaux.

À propos du syndrome PHACE, une étude rapporte l'association à ce syndrome ainsi qu'au syndrome PELVIS/LUMBAR de la présence d'hamartome [23]. Les auteurs montrent une nouvelle association entre le syndrome PHACE et l'hamartome mésenchymateux rhabdomyomateux (RMH), et entre le syndrome PHACE et les hamartomes du menton. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'hamartome mésenchymateux rhabdomyomateux est lié à un défaut du développement des cellules mésenchymateuses, pouvant faire envisager une piste physiopathologique pour le syndrome PHACE.

Peu de données sont disponibles à ce jour sur l'évolution du syndrome PHACE à l'âge adulte. Une petite série permet de donner quelques informations intéressantes [24] : 18 adultes – 17 femmes et un homme transgenre – ont répondu au sondage. Les répondants étaient âgés de 18 à 59 ans, 24 ans étant l'âge moyen. 80 % avaient des céphalées et 17 % des signes évocateurs d'AVC, diagnostiqués plus tard comme des migraines atypiques. 33 % ont signalé une baisse d'audition et 67 % ont eu des problèmes dentaires. Un patient a eu 2 dissections artérielles. Les séquelles neurologiques, avec au premier plan les céphalées, sont donc fréquentes, ces données étant à valider sur un plus grand nombre de patients.

En 2019, un PNDS pour la prise en charge du lymphœdème primaire de l'enfant a été publié. Ce document est une aide concrète à la pratique avec une description des différents examens à réaliser, des diagnostics différentiels, des syndromes pouvant être associés au lymphœdème primaire et de la prise en charge pratique (drainage, compression).

Dans le domaine des malformations vasculaires, plusieurs études rapportent l'efficacité du sirolimus. Une étude espagnole rapporte son efficacité dans la prise en charge des malformations lymphatiques superficielles [25]. La population étudiée était composée de 11 patients d'un âge moyen 10,5 ans. Tous ont été traités avec de la rapamycine topique : 6 patients avec une concentration de 1 %, 1 avec une concentration de 0,8 % et 4 avec une concentration de 0,4 %. Des modifications de l'aspect clinique des lésions ont été observées chez tous les patients et les symptômes associés, présents chez 9 patients sur 11, se sont améliorés dans tous les cas. Le temps de suivi moyen était de 16,1 mois. Un PHRC national coordonné par le Pr Maruani, évaluant l'efficacité du sirolimus topique dans cette indication, est en cours et permettra peut-être de valider ces données.

Le spectre des tableaux cliniques associés à une mutation *PIK3CA* en mosaïque est appelé PROS (*PIK3CA related overgrowth syndrome*). Dans la mesure où *PIK3CA* se trouve sur la voie de signalisation de mTOR, le sirolimus a été utilisé pour le traitement de ces pathologies. 39 patients atteints de PROS ont été inclus [26]. 30 patients ont terminé l'étude. Le taux résiduel cible de sirolimus était de 2 à 6 ng/mL. Le sirolimus a induit une réduction du pourcentage moyen de volume total de tissus de −7,2 % (SD [déviation standard] : 16,0 ; p = 0,04) sur les sites affectés, mais pas sur les sites non affectés (+1,7 % ; SD : 11,5 ; p = 0,48 ; n = 23 évaluables). 28 participants sur 39 (72 %) ont eu au moins un événement indésirable lié au sirolimus, dont 37 % étaient de grade 3 ou 4, et 7/39 (18 %) ont arrêté l'étude à cause de ces effets secondaires. Cette étude suggère que le sirolimus à faible dose peut réduire de manière modérée les lésions hypertrophiques mais au prix d'effets indésirables non rares.

L'Année thérapeutique

Génodermatoses

Deux études du Pr Bessis ont été publiées en 2019 à propos des manifestations cutanées dans les syndromes cardio-facio-cutanés (SCFC) et dans les syndromes de Noonan.

Le SCFC appartient au groupe des RASopathies. Il est causé par une mutation activatrice germinale dans les gènes de la voie *Ras-mitogen activated protein kinase* (MAPK) : *BRAF, MAP2K1, MAP2K2* et *KRAS*. La première étude est une étude prospective sur 4 ans multicentrique [27]. 45 patients ont été inclus. Les anomalies capillaires étaient toujours présentes, y compris la rareté ou l'absence de sourcils, et des cheveux ondulés ou bouclés chez 73 et 69 % des patients respectivement. La kératose pilaire (KP), l'ulérythème ophryogène (UO), l'hyperkératose palmoplantaire (PPHK) et les nævus mélanocytaires multiples (MMN, plus de 50 nævus) ont été notés chez 82, 44, 27 et 29 % des patients respectivement. La rareté ou l'absence de sourcils, l'association d'UO et de PPHK, la KP diffuse et les nævus multiples différencient le mieux les SCFC des syndromes de Noonan et de Costello. L'acitrétine orale peut être très utile pour la prise en charge thérapeutique de la PPHK, alors que le sirolimus topique 1 % n'est pas efficace pour le traitement de l'UO. Aucune corrélation phénotype/génotype n'a été identifiée.

Concernant le syndrome de Noonan (SN), 129 patients atteints de NS ont été recrutés, dont 65 patients atteints de SN associé à une mutation *PTPN11*, 34 patients atteints de SN avec lentigines multiples (SN-ML) associé à une mutation *PTPN11* (SNML) et 30 patients atteints de SN qui avaient une mutation autre que *PTPN11* [28]. Cette étude montre que les SN avec des mutations *PTPN11* sont généralement associés à une atteinte cutanée légère et non spécifique (ecchymoses faciles). Les SN-ML sont généralement associés à des mutations spécifiques de *PTPN11*, mais les formes atypiques peuvent être liées à des mutations *RAF1* ou *NRAS*. Les syndromes de Noonan sans mutation *PTPN11* sont associés à des troubles de la kératinisation (kératoses pilaires, kératodermie palmoplantaire, UO) et des anomalies des phanères (raréfaction des cheveux, absence de cils), ces dernières étant fréquemment observées dans les SCFC.

Des recommandations d'expert très didactiques ont été publiées récemment [29]. Cette revue refait le point sur la prise en charge des génodermatoses liées au phénomène de mosaïque. Ce concept de mosaïque est ancien mais a connu un développement moléculaire rapide ces dernières années grâce au développement de nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, permettant de détecter des mutations présentes à un taux plus faible. Le phénotype lié aux mutations génétiques en mosaïque dépend du moment de la survenue de la mutation dans l'embryogénèse et du type de cellules impliqué (***fig. 2***). Par exemple, la même mutation *BRAF V600E* peut être à l'origine d'un syringocystadénome papillifère, d'une malformation artérioveineuse ou d'un nævus congénital géant.

Le bilan à réaliser dépend évidemment de la clinique. Un prélèvement pour his-

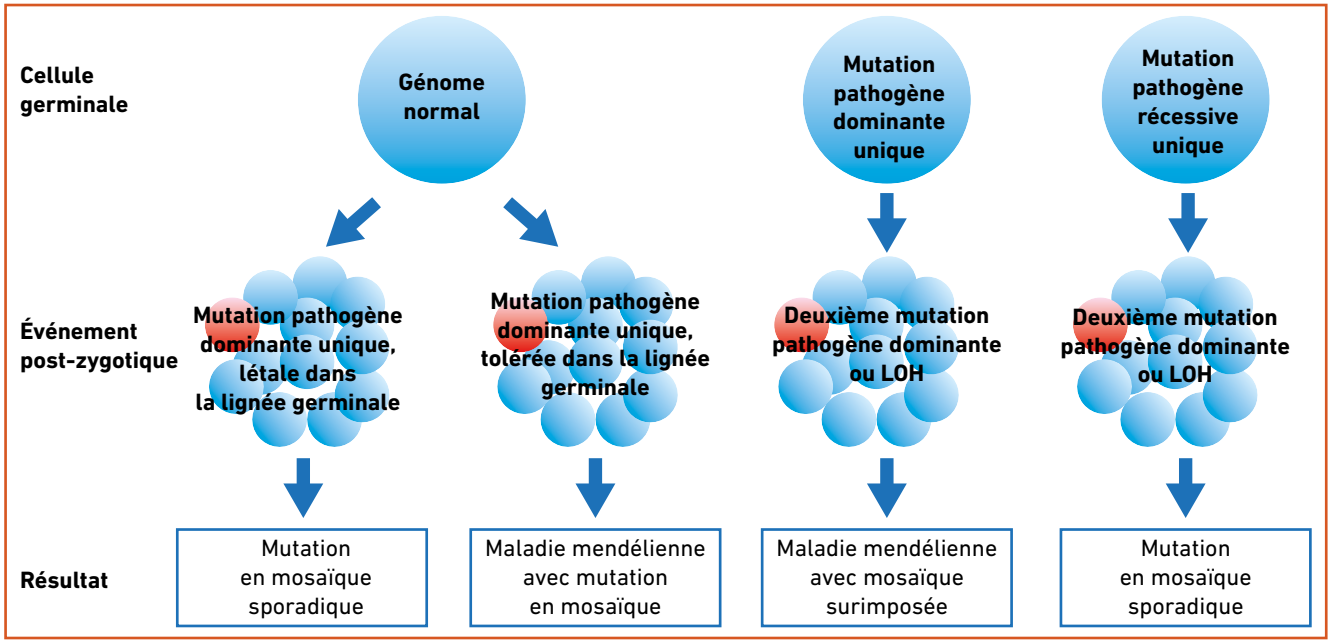


Fig. 2 : Le phénotype lié aux mutations génétiques en mosaïque dépend du moment de la survenue de la mutation dans l'embryogénèse et du type de cellules impliqué. LOH : perte d'hétérozygotie (d'après Kinsler *et al.* [29]).

tologie est souvent utile. Un bilan biologique pour rechercher des anomalies endocriniennes, notamment phosphocalciques, est indiqué devant des mutations *HRAS* et *KRAS*. Et au cas par cas peuvent être réalisés des radiographies de squelette, une IRM cérébrale, un examen ophtalmologique. Le test génétique sera réalisé également selon la clinique et en premier lieu sur un prélèvement tissulaire en zone atteinte.

De nouvelles thérapies ciblées sont en développement et peuvent être utilisées pour la prise en charge de ces pathologies : on peut retenir notamment le sirolimus dans les malformations vasculaires, les inhibiteurs de *PIK3CA* dans les PROS, les inhibiteurs d'AKT dans les syndromes de Protée et, enfin, les inhibiteurs de MEK (trametinib) dans les nævus congénitaux multiples avec retentissement important (mélanome ou atteinte neurologique).

BIBLIOGRAPHIE

1. Carr AN, DeWitt T, Cork MJ *et al.* Diaper dermatitis prevalence and severity: Global perspective on the impact of caregiver behavior. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:130-136.
2. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE *et al.* Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*, 2020;395:962-972.
3. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
4. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:120-127.e2.
5. Phan K, Lee G, Fischer G. Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis. *Australas J Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
6. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:850-856.
7. Dai YX, Chen CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1164-1166.
8. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:568-570.
9. Oberlin KE, Rahnama-Moghadam S, Alomari AK *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Pediatric case series and literature review. *Pediatr Dermatol*, 2019; 36:887-892.
10. Hardy J, Boralevi F, Mallet S *et al.* Clinical profile of methotrexate-resistant juvenile localised scleroderma. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:539-543.
11. De Graeff N, Groot N, Brogan P *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology*, 2020; 59:919.
12. Ahluwalia J, Han A, Kusari A *et al.* Recurrent herpes labialis in the pediatric population: Prevalence, therapeutic studies, and associated complications. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:808-814.
13. Mork RL, Hogan PG, Muenks CE *et al.* Longitudinal, *strain*-specific Staphylococcus aureus introduction and transmission events in households of children with community-associated meticillin-resistant S aureus skin and soft tissue infection: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2020;20:188-198.
14. Pediatric Dermatology Research Alliance (PeDRA). Redefining severe cutaneous reactions in children. Accessed September 11, 2019.
15. Meyer Sauteur PM, Theiler M, Buettcher M *et al.* Frequency and clinical presentation of mucocutaneous disease due to mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
16. Polubothu S, Kinsler VA. Final congenital melanocytic naevi colour is determined by normal skin colour and unaltered by superficial removal techniques: a longitudinal study. *Br J Dermatol*, 2020;182:721-728.
17. Polubothu S, McGuire N, Al-Olabi L *et al.* Does the gene matter? Genotype-phenotype and genotype-outcome associations in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2020;182:e55-e84.
18. Mir A, Agim NG, Kane AA *et al.* Giant congenital melanocytic nevus treated with trametinib. *Pediatrics*, 2019;143.
19. Rouillé T, Aractingi S, Kadlub N *et al.* Local inhibition of MEK/Akt prevents cellular growth in human congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2004-2015.e13.
20. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ *et al.* Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*, 2019;143.
21. O'Brien KF, Shah SD, Pope E *et al.* Late growth of infantile hemangiomas in children >3 years of age: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80:493-499.
22. Olsen GM, Hansen LM, Stefanko NS *et al.* Evaluating the safety of oral propranolol therapy in patients with PHACE syndrome. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
23. Stefanko NS, Davies OMT, Beato MJ *et al.* Hamartomas and midline anomalies in association with infantile hemangiomas, PHACE, and LUMBAR syndromes. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:78-85.
24. Stefanko NS, Cossio ML, Powell J *et al.* Natural history of PHACE syndrome: A survey of adults with PHACE. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:618-622.
25. Dodds M, Tollefson M, Castelo-Soccio L *et al.* Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. *Pediatr Dermatol*, 2020;97:272-277.
26. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L *et al.* Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med*, 2019;21:1189-1198.
27. 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.
28. Bessis D, Miquel J, Bourrat E *et al.* Dermatological manifestations in Noonan syndrome: a prospective multicentric study of 129 patients positive for mutation. *Br J Dermatol*, 2019;180:1438-1448.
29. Kinsler VA, Boccara O, Fraitag S *et al.* Mosaic abnormalities of the skin: review and guidelines from the European Reference Network for rare skin diseases. *Br J Dermatol*, 2020;182:552-563.

L'auteure 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 2020, les anti-JAK (inhibiteurs de Janus kinase) n'ont pas d'AMM dans la pelade. 4 anti-JAK *per os* ou topiques sont commercialisés dans d'autres indications (tofacitinib, ruxolutinib, baricitinib et delgocitinib) et 3 autres sont en développement dans la pelade. Certains experts les prescrivent exceptionnellement hors AMM et les patients les achètent eux-mêmes, sans remboursement (le citrate de tofacitinib essentiellement qui peut être acheté en Suisse, en Israël et moins cher en Turquie, en Inde et au Pakistan). Les anti-JAK *per os* ne bénéficient pas d'AMM dans la pelade car leur balance bénéfice/risque reste discutable dans cette indication, notamment en période d'épidémie de Covid-19 qui incite plus à arrêter les immunosuppresseurs et les corticoïdes dans des indications non vitales. Le tofacitinib, le ruxolutinib, le delgocitinib et d'autres anti-JAK sont actuellement en développement sous forme topique dans la dermatite atopique et le vitiligo. Le delgocitinib vient de bénéficier d'une AMM au Japon et en Nouvelle-Zélande pour le traitement de la dermatite atopique.

L'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans les pelades sévères, avec ou sans prednisone associée, n'est pas encore publiée mais les résultats rapportés aux JDP 2019 sont décevants pour le méthotrexate seul dans ce type de pelade.

Concernant les alopécies androgénétiques, le finastéride est de plus en plus critiqué pour de possibles effets secondaires à long terme et, depuis janvier 2020, une fiche d'information rédigée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) doit être distribuée aux patients au moment des prescriptions par le médecin et par les pharmaciens. Cette fiche, disponible sur le site de l'ANSM, mentionne des cas discutables d'anxiété ou de dépressions persistantes, et plus rarement de suicides (1 cas rapporté en France d'imputabilité discutée).

Enfin, l'alopécie frontale fibrosante reste d'actualité avec une nouvelle série franco-allemande de 490 cas, une revue qui ne confirme pas l'association aux crèmes solaires et une revue thérapeutique avec proposition d'arbre décisionnel.

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 pendant 5 ans [1]. 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.

Finastéride et cancer du sein

Il est connu que la prescription de finastéride ou de dutastéride chez l'homme est associée à un surrisque de gynécomastie. Une revue récente de la littérature compile 14 études randomisées [2]. Une gynécomastie est retrouvée dans 3,30 % des cas *vs* 1,84 % sous placebo ($p < 0,00001$). Une tension des seins est retrouvée dans 0,83 % des cas *vs* 0,25 % sous placebo ($p = 0,01$).

Une étude épidémiologique s'est intéressée à la totalité des hommes de plus de 35 ans vivant au Danemark, en Finlande ou en Suède et ayant développé un cancer du sein entre 1995 et 2014 [3]. 1 005 cas ont été identifiés et chaque cas a été couplé à 50 cas-contrôles environ. La comparaison des 1 005 hommes atteints et des 43 058 témoins ne met pas en évidence d'augmentation de l'exposition au finastéride chez les patients développant un cancer du sein par rapport aux témoins (OR = 1,09 ; IC 95 % : 0,77-1,54). De plus, le groupe ayant la plus forte exposition au finastéride avait le risque le plus faible (OR = 0,72 ; IC 95 % : 0,40-1,30). Cette étude confirme les résultats rassurants de 2 études épidémiologiques antérieures (américaine et anglaise). Cela nous conforte dans le fait que la prescription de finastéride n'est pas associée à un surrisque de cancer du sein chez l'homme.

Alopécie androgénétique masculine : le syndrome post-finastéride existe-t-il ?

Les effets secondaires d'ordre sexuel sont bien reconnus et une méta-analyse a retrouvé 15 études en double aveugle *versus* placebo comportant 4 495 patients au total traités par finastéride ou par dutastéride, et confirmant un risque relatif de 1,57 (IC 95 % : 1,19-2,08) d'effets secondaires d'ordre sexuel [4]. Des effets secondaires d'ordre sexuel étaient retrouvés chez 5,31 % des patients sous finastéride *versus* 3,05 % des patients sous placebo, chiffres à garder en tête lors de la lecture de séries ouvertes non contrôlées. Cette méta-analyse ne retrouve pas d'effet secondaire irréversible mais elle n'était pas désignée pour cela.

Le syndrome post-finastéride (SPF) a été rapporté au début aux États-Unis il y a une dizaine d'années avec une première publication d'effets secondaires sexuels persistants par Irwig en 2011, puis de nouveau par Irwig en 2012. Le SPF a ensuite été décrit en Europe, au Canada et dans tous les pays utilisant le finastéride. Le syndrome post-finastéride est décrit comme la persistance ou l'apparition après l'arrêt du finastéride d'effets secondaires sexuels, physiques et psychologiques, avec disparition ou diminution du désir, impuissance ou baisse de l'érection, modification de l'éjaculation, baisse du plaisir, associés à d'autres symptômes incluant xérose cutanée, asthénie physique et psychique, perte de poids, vertiges, hypotension, céphalées, troubles cognitifs, perte de mémoire et difficultés de concentration, syndrome dépressif, anxiété, attaques de panique, insomnies, narcolepsie, douleurs musculaires, élévation des CPK, idées suicidaires, sensation de diminution de volume du pénis, diminution de sensibilité du pénis, acouphènes, diarrhée, ballonnements, maladie de Lapeyronie. Ces symptômes ne régressent pas après arrêt du traitement et peuvent, pour certains patients, se développer au décours de l'arrêt du traitement, ce qui rend l'appréciation de l'imputabilité difficile. Dans certains cas, des diabètes et du vitiligo ont été rapportés.

Sur Google, l'interrogation "post-finasteride syndrome" génère 2 130 000 résultats. Sur PubMed, l'interrogation "post-finasteride syndrome" génère 19 résultats.

Un site américain www.pfsfoundation.org, dédié à ce nouveau syndrome, est destiné à collecter des fonds pour initier des études et à rassembler les témoignages des patients pour faciliter un procès collectif contre le laboratoire Merck.

Le site américain www.propeciahelp.com comporte également un forum de discussion qui a permis le recueil des symptômes des premiers patients souffrant du syndrome. Ce forum de discussion a permis de recruter les patients faisant l'objet des 2 articles d'Irwig en 2011 et 2012.

En France, un site www.avfin.org a également été lancé par l'association AVFIN (Aide aux Victimes du Finastéride) qui a été créée pour faire avancer la connaissance des effets secondaires du finastéride sur la santé. Cette association recueille et diffuse de l'information auprès des victimes potentielles ou avérées, auprès de leur famille et auprès des professionnels de santé. L'objectif affiché sur le site est triple : retrait du marché des médicaments à base de finastéride, reconnaissance des victimes et du syndrome, création d'un parcours de soins spécifique pris en charge par la société. La présidente de l'association a perdu son fils qui s'est suicidé 3 ans après avoir arrêté le finastéride. Un groupe Facebook non public a également été créé par cette association. Le site conseille de déclarer les effets secondaires en pharmacovigilance, ce qui est louable, et il propose de demander un bilan sanguin incluant : ASAT, ALAT, gamma GT, GGT, lipase, CPK, PAL, bilirubine, prothrombine, NFS, CRP, vitamine D (25OH et 1.25 OH), PTH, électrophorèse des protéines et immunofixation, TSH, T3, T4L, TRAK, TPO, cortisol à 8 h le matin (et si possible cortisol urinaire des 24 h), ACTH, IGF1, LH, FSH, estradiol E2, testostérone (testostérone totale, testostérone libre, testostérone biodisponible), DHT, SHBG, rapport T/E, progestérone et OH progestérone, androstènedione, prolactine et PSA. Ce bilan est tout à fait excessif et non fondé. L'association se fait conseiller par un avocat connu qui, depuis environ 2 ans, regroupe les plaintes individuelles des patients, et 3 plaintes contre le laboratoire MSD et contre les médecins prescripteurs sont actuellement en cours d'instruction en France.

Cette année, l'ANSM a rédigé une fiche informative, disponible depuis décembre 2019 sur le site de l'ANSM et auprès des laboratoires commercialisant le finastéride. Cette fiche est à remettre aux patients au moment des prescriptions par les médecins et au moment de la délivrance par les pharmaciens. Elle doit être expliquée au moment de sa remise. Elle précise qu'une efficacité clinique est mise en évidence en 1 an chez 67 % des patients *versus* 37 % sous placebo. Surtout, cette fiche mentionne la possibilité d'effets secondaires d'ordre sexuel persistants, de dépression ou d'idées suicidaires chez des hommes traités

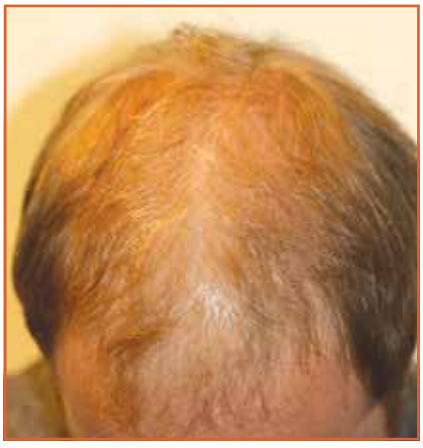


Fig. 1 : Alopécie androgénétique masculine.

L'Année thérapeutique

Fig. 2: Alopécie androgénétique masculine modérée.

pour alopécie androgénique masculine (AAGM) à la dose de 1 mg par jour ou pour hypertrophie bénigne de la prostate à 5 mg/jour (***fig. 1 et 2***). Tout changement d'humeur doit conduire à une interruption du traitement et à une surveillance. Le syndrome post-finastéride reste discuté et les données actuelles demeurent insuffisantes pour établir un lien de causalité.

En attendant, soyons vigilants et prévenons systématiquement nos patients de ces possibles effets secondaires actuellement pas suffisamment documentés. Il faut remettre la fiche d'information, disponible sur le site de l'ANSM, et l'acter dans le dossier du patient et peut-être sur l'ordonnance de prescription en notant "bien lire la fiche d'information remise ce jour" comme preuve de son information. Une signature du patient n'est pas obligatoire.

Peut-on remplacer l'acétate de cyprotérone par la spironolactone dans le traitement de l'alopécie androgénétique féminine ?

L'ANSM puis le centre des 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 [5]. Le risque est multiplié par 20 pour un traitement de 5 ans à 50 mg/jour et la SFD rappelle que l'acétate de cyprotérone n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'alopécie androgénétique. La seule indication actuelle de l'acétate de cyprotérone chez la femme reste l'hirsutisme majeur non tumoral avec retentissement psychoaffectif ou social important et sa prescription dans l'alopécie androgénétique féminine (AAGF) isolée n'est pas acceptable (***fig. 3***) [5, 6].

Face à une AAGF avec acné et hyperséborrhée, nous pouvons proposer une pilule de 3e génération efficace dans l'acné et sans surrisque de maladie thromboembolique éventuellement associée à une petite dose de spironolactone (50 à 100 mg/jour par exemple). Ces petites doses ne nécessitent pas de surveillance systématique du ionogramme. La spironolactone peut être prescrite seule, sans contraception associée, mais elle doit alors être arrêtée en cas de grossesse.

Une revue de la littérature s'est intéressée à la sécurité d'emploi de la spironolactone chez les femmes ayant un cancer du sein traité par antiandrogènes ou inhibiteurs de l'aromatase [7]. 47 études contrôlées ou rétrospectives publiées entre 1978 et 2018 ont permis de mettre en évidence, d'une part, que la majorité des patientes sous spironolactone ne voyaient pas s'élever leurs taux d'œstrogènes et, d'autre part, qu'il n'y avait pas de données suggérant une élévation du risque de cancer du sein. Les auteurs concluent que l'utilisation de la spironolactone en protocole peut être envisagée dans le traitement de l'AAGF ou de l'hirsutisme chez les femmes ayant un cancer du sein. Le risque de cancer du sein avec les inhibiteurs de 5-alpha-réductase (finastéride et dutastéride) n'a pas été bien étudié et ils restent contre-indiqués (***fig. 4***) [7].

Fig. 3: Alopécie androgénétique chez une femme de 55 ans.

Fig. 4: Alopécie androgénétique: aspect dermoscopique.

Minoxidil topique et allergie au propylène glycol ?

Deux formes galéniques sont utilisables chez les patients allergiques au propylène glycol: le minoxidil à 2 % des laboratoires Pierre Fabre Dermatologie (Alopexy 2 %) ne contient pas de propylène glycol mais des gammadextrines. De même, la mousse à 5 % commercialisée sous le nom d'Alostil 5 % mousse ne contient pas de propylène glycol.

Une nouvelle forme galénique de minoxidil à 5 % en lotion plus cosmé-

tique que la forme actuelle doit bientôt voir le jour chez Pierre Fabre Dermatologie. Cette nouvelle forme galénique a fait l'objet d'une étude de noninfériorité démontrant son efficacité et sa bonne tolérance [8].

PRP et micropuncture : des procédés qui doivent faire leurs preuves

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…).

Les injections de PRP sont beaucoup pratiquées dans le traitement de l'alopécie 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. Il existe de nombreuses études ouvertes et quelques études comparatives mais les résultats ne sont pas assez homogènes pour recommander cette technique actuellement.

Les injections de PRP peuvent s'associer aux micropunctures (*microneedling*). Sur une série de 210 séances, en dehors de la douleur, des complications sont possibles : prurit du cuir chevelu (14,28 %), effluvium télogène (1,42 %), lymphadénopathies (1,9 %) [9].

Teigne et dermoscopie : une étude contrôlée

Les résultats de l'étude contrôlée multicentrique française avec lecture des clichés dermoscopiques en aveugle ont été publiés. Nous pouvons décrire des manchons péripilaires, des cheveux en zigzag, des cheveux en virgule, des cheveux en tire-bouchon, des cheveux en code morse. Le pouvoir prédictif positif de la trichoscopie est de 92 % et le pouvoir prédictif négatif de 88 %, avec une sensibilité de 94 % (IC = [88%-100%]) et une spécificité de 83 % (IC= [72%-94%]) [10]. Les cheveux en virgule sont plus présents lors de teigne trichophytique et les cheveux en zigzag et en code morse lors de teigne microsporique (***fig. 5***) [10].

Fig. 5 : Teigne inflammatoire.

Fig. 6 : Pelade en plaques de la barbe.

Fig. 7 : Pelade en plaques multiples du cuir chevelu.

Pelade : le dupilumab a des conséquences variables

Bien que la pelade soit historiquement considérée comme une maladie autoimmune Th1 médiée, des données récentes sont également en faveur d'un rôle de la voie Th2, ce qui pourrait expliquer l'efficacité du dupilumab qui est un antagoniste du récepteur à l'IL4 ayant l'AMM dans l'indication eczéma atopique (***fig. 6 et 7***). Une série récente rapporte une efficacité chez 7 patients ayant un eczéma atopique et une pelade [11]. En fait, une autre série rapporte 4 cas de repousse de pelade et 5 cas d'aggravation avec le dupilumab [12]. Les repousses sont d'excellente qualité et concernent essentiellement des femmes avec des pelades sévères, totales ou universelles depuis l'enfance, avec des atopies sévères.

A contrario, les aggravations concernent plutôt des hommes avec des pelades moins sévères et un contexte atopique plus récent et moins riche. L'hypothèse serait que, dans le groupe des repousses avec atopie sévère et ancienne, une activation Th2 forte puisse induire une diminution des lymphocytes T régulateurs mais également une différentiation en phénotype Th2 produisant de l'IL13. Le blocage de la voie Th2 permettrait alors une repousse de la pelade chez ces patients. À l'opposé, la voie Th2 serait moins active chez les patients ayant une atopie moins sévère, avec moins de conséquences sur les lymphocytes T régulateurs et le blocage de la voie Th2 par le dupilumab induirait une prépondérance de la voie Th1 et le déclenchement ou l'aggravation de la pelade.

Pelade, traitements classiques

Une étude de registre coréenne a suivi à partir de 2006 et pendant 10 ans 73 107 pelades et 731 070 cas contrôles appareillés [13]. Aucune différence de taux de mortalité n'a été observée sauf pour les décès associés à des automutilations ou à des maladies psychiatriques

L'Année thérapeutique

(OR : 1,21), et surtout chez les moins de 35 ans (OR : 1,68) et les patients ayant une pelade totale ou universelle (OR : 1,85).

Une revue systématique faite par l'équipe du cuir chevelu de Varsovie met en évidence que la ciclosporine, quand elle est utilisée pour traiter la pelade, est plus efficace lorsqu'elle est associée à une corticothérapie générale par méthylprednisolone [14]. 2 104 articles ont été examinés et 14 études ont été éligibles. Les taux de réponse étaient de 75 % pour les pelades en plaques, de 65 % pour les pelades totales et de 46 % pour les pelades universelles. Les réponses étaient de 57 % sous ciclosporine et de 67 % sous ciclosporine et méthylprednisolone. Les études sont cependant hétérogènes, les critères de réponse pas toujours identiques et, dans tous les cas, les options thérapeutiques pas vraiment raisonnables et difficiles à défendre compte tenu des effets secondaires de ces 2 traitements à moyen ou long terme. De plus, une étude contrôlée récente *versus* placebo ne met pas en évidence de différence statistiquement systématique entre ciclosporine et placebo, avec une repousse de 50 % chez seulement 31 % des patients sous ciclosporine [15].

Une revue systématique et une méta-analyse de l'efficacité du méthotrexate a retenu 16 études dont l'étude princeps de Pascal Joly. Dans la quasi-totalité des cas, le méthotrexate est associé à des corticoïdes *per os* ou en bolus IV avec un taux de repousse complète (repousse à 100 %) de 44,7 % chez les adultes et de 11,6 % chez les enfants, et une repousse de plus de 50 % chez 69,3 % des adultes et 46,5 % des enfants. Les repousses sont beaucoup plus fréquentes avec l'association à un corticoïde (OR : 2,73). Les repousses débutent en moyenne après 3 mois de traitement et sont maximales en moyenne en 9 à 12 mois. Le taux de rechute est de 47,7 %, le plus souvent à la réduction des doses ou à l'arrêt du traitement, sans que la durée du suivi soit mentionnée. Au total, cette méta-analyse supporte l'indication du méthotrexate en association à une corticothérapie générale dans les pelades sévères essentiellement de l'adulte [16].

La grande étude multicentrique française en double aveugle, coordonnée par le Professeur Pascal Joly, est moins optimiste [17]. 89 patients de plus de 18 ans ayant des pelades totales depuis plus de 6 mois ont été inclus, 66 provenant du Centre Sabouraud et 23 d'autres centres. Le taux de repousse complète à M12 chez les patients ayant eu une repousse de plus de 25 % à 5 mois a été de 1/45 chez les patients traités par méthotrexate *versus* 0/44 pour les patients traités par placebo. Chez les patients ayant eu méthotrexate et prednisone de 6 à 12 mois, les repousses complètes étaient de 38 % et les repousses complètes et partielles de 50 % *versus* 12 % pour le méthotrexate seul. Au total, le méthotrexate seul semble peu efficace dans les pelades sévères. Cette étude confirme l'efficacité de la prednisone et sa bonne tolérance, mais elle ne permet pas de savoir si l'association méthotrexate et prednisone est plus efficace que la prednisone seule.

Inhibiteurs de la voie JAK et pelade : *black box* aux États-Unis et frein au développement ou la prudence après l'euphorie

Le score SALT (*Severity of Alopecia Areata Tool*) de 0 à 100 % représente le pourcentage de cuir chevelu atteint par la pelade calculé sur une vue latérale gauche et une vue latérale droite (18 % du cuir chevelu chacune), une vue arrière (24 % du cuir chevelu) et une vue du sommet du cuir chevelu (40 % du cuir chevelu). Un score SALT supérieur à 30 correspond à une pelade sévère et un score SALT à 100 à une pelade totale (PT).

Depuis 6 ans maintenant, les nouveaux espoirs thérapeutiques dans la pelade reposent sur les inhibiteurs de Janus kinase (inhibiteurs de JAK ou anti-JAK). Les récepteurs JAK activés activent un facteur de transcription STAT, lequel active dans le noyau de la cellule des gènes responsables d'une production d'IL15 et d'interféron gamma. 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 péribulbaire en phase aiguë. Les anti-JAK ont une activité anti-inflammatoire large résultant de leur possibilité de bloquer des voies de signalisation à la fois Th1 et Th2 [18]. Ils réduisent le nombre et/ou l'activité des lymphocytes T, des cellules dendritiques, des cellules NK et des macrophages. Ils inhibent la production d'IL15, d'interféron gamma 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 péribulbaire et les inhibiteurs de JAK sont efficaces pour traiter la pelade sur modèle animal. Les études en immunohistochimie mettent en évidence que JAK3 est plus exprimé dans la pelade que JAK1 et JAK2.

Une revue systématique publiée dans le *JEADV* collige 30 études et 289 cas [19]. Les anti-JAK utilisés sont le tofacitinib (surtout anti-JAK3 et dans une moindre mesure anti-JAK1), le ruxolitinib (anti-JAK1/2) et le baricitinib (anti-JAK1/2). Au total, les bons répondeurs sont 45,7 %, les répondeurs partiels 21,4 % et le temps moyen pour observer les premiers signes de repousse est de 2,2 ± 6,7 mois. La repousse complète est observée en 6,7 ± 2,2 mois. Les traitements *per os* sont significativement plus efficaces que les traitements topiques. Les résultats chez les adultes et chez les enfants ne sont pas significativement différents [20-22]. Enfin et surtout, les rechutes sont la règle dans les 3 mois qui suivent l'arrêt des traitements [19].

Un autre article compile 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 [23]…

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

Pour le tofacitinib, l'augmentation des doses à 10 mg × 2/jour améliore les résultats avec un score SALT50 = 66 %, mais une telle posologie multiplie par 6 le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire, ce qui a valu l'obtention d'une *black box* aux Etats-Unis, et il est recommandé dans tous les cas pour la polyarthrite rhumatoïde de ne pas dépasser la dose de 5 mg 2 fois par jour.

La *black box* aux Etats-Unis est considérée dans ce cas particulier comme un effet de classe et elle concernera donc tous les inhibiteurs de JAK, ce qui sera un coup de frein à son développement dans une indication chronique et non vitale comme la pelade. Les grands laboratoires sont donc plus prudents et moins enthousiastes dans leurs développements futurs.

Amos Gilhar met en garde dans une lettre au *Lancet* contre une utilisation euphorique et trop rapide des anti-JAK dans la pelade [24]. Il met en avant le coût de ces produits, le risque d'infection grave multiplié par 2,2 pour le tofacitinib à 5 mg 2 fois par jour, l'efficacité purement suspensive dans une maladie qui reste chronique et enfin l'insuffisance dans ce contexte de données de sécurité solides à long terme. Les effets secondaires des inhibiteurs de la voie JAK expliquent la difficulté d'obtenir une AMM dans la pelade. Ces effets secondaires sont les suivants : céphalées, nausées, hypertension artérielle (HTA) dose-dépendante, tuberculose, infections opportunistes, rhinopharyngites, sinusites, infections respiratoires hautes, pneumonies, infections virales, herpès, zona, baisse de l'hémoglobine, baisse des neutrophiles ou des lymphocytes, élévation des transaminases, élévation de la créatinine, dyslipidémies dose-dépendantes, embolies pulmonaires également dose-dépendantes. La pandémie actuelle de Covid-19 n'aide pas actuellement au développement de tels produits et un registre mondial est actuellement ouvert sur internet pour regrouper les infections à Covid-19 existant chez des patients peladiques traités par corticoïdes et/ou immunomodulateurs.

Des formes topiques existent pour traiter le psoriasis ou la dermatite atopique (ruxolitinib, tofacitinib et delgocitinib qui a une AMM au Japon et en Nouvelle-Zélande) [25]. Ces formes topiques seront peut-être une bonne alternative. Des concentrations de 1 et 2 % ont été testées en formulation classique ou liposomiale, la formulation liposomiale semblant plus efficace. Cependant, le tofacitinib en crème à 2 % 2 fois par jour pendant 24 semaines chez 10 adultes s'est révélé décevant. Une étude pilote de 90 patients traités par le ruxolitinib en crème *versus* placebo pendant 24 semaines a été arrêtée devant des résultats intermédiaires insuffisants (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02553330) [26]. Ces résultats négatifs ont mis fin au développement du ruxolitinib en crème dans sa forme actuelle pour la pelade. Des études d'anti-JAK topiques restent en cours dans l'eczéma atopique, dans le psoriasis et dans le vitiligo, mais les résultats pour la pelade sont à ce jour négatifs.

Au total, l'inhibiteur de JAK le plus étudié actuellement dans la pelade est le citrate de 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 % 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 et, en pleine épidémie de Covid-19, il faut arrêter l'étude de ces traitement s'ils ne sont pas indispensables, ce qui est le cas dans la pelade.

D'autres anti-JAK sont en cours de développement : le PF-06651600 (anti-JAK3) et le PF-06700841 ou bretocitinib (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 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. Une étude multicentrique de phase III avec le PF-06651600 programmée sur 2 ans est en cours de recrutement avec des résultats attendus pour 2023 (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04006457) [27]. Le PF-06700841 est en cours de développement dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Verneuil et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) mais pas dans la pelade.

Enfin, un autre laboratoire, Concert Pharmaceutical, développe un anti-JAK, le CTP-543. Une étude de phase II a été conduite sur 142 patients pendant 24 semaines avec 3 dosages [28] : 4, 8 et 12 mg/jour. Un score SALT 50 a été obtenu chez 21, 47 et 58 % des patients selon les dosages. Cet anti-JAK semble actuellement le plus prometteur. L'efficacité est visible dès la 12e semaine. Une étude de phase III débute cette année avec l'ambition d'obtenir une AMM dans la pelade, qui affecte 6 millions d'Américains d'après la National Alopecia Areata Foundation [29].

L'Année thérapeutique

Kératoses actiniques (KA) du cuir chevelu et du visage : suppression du mébutate d'ingénol en gel

La survenue de carcinomes spinocellulaires sur zones traitées par le mébutate d'ingénol gel a conduit au retrait du produit après une évaluation européenne de sa sécurité d'emploi faite par la Pologne et la France. Il faut surveiller les patients ayant bénéficié de ce traitement et les informer de consulter en cas de lésions suspectes sur les zones traitées. Nous continuons à disposer de l'imiquimod à 5 % et du fluorouracile à 5 % en crème.

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle chez la femme noire (***fig. 8***) et sa prévalence est plus élevée (autour de 5,6 à 16,2 %) chez les femmes afro-américaines que chez les femmes africaines, ce qui peut être en faveur de facteurs environnementaux ou de soins cosmétiques différents. Mais une origine génétique autosomique dominante est également évoquée [30]. Histologiquement, cette alopécie est lymphocytaire, puis cicatricielle avec une dense fibrose périfolliculaire, une desquamation prématurée de la gaine épithéliale interne souvent mise en avant bien que non spécifique, un infiltrat lymphocytaire inconstant, des fragments de tiges pilaires nues dans 26 % des cas, parfois des fusions de follicules avec image histologique en lunettes. La fibrose entourant la gaine épithéliale externe peut se traduire en dermoscopie par un halo clair blanc-gris périfolliculaire parfois inflammatoire. Enfin, il existe une disparition des glandes sébacées et un épaississement des fibres élastiques dermiques. La fibrose pourrait résulter d'une activation de la voie TGFβ et d'une réduction de la voie PPARγ. Des molécules régulant la voie TGFβ comme le frésolimumab ou la pirfénidone pourraient alors être des candidats au traitement.

Fig. 8: Alopécie centrale centrifuge du vertex chez une femme d'origine africaine.

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 picrolimus, seul le tacrolimus étant disponible en France). Minoxidil topique et shampooings antipelliculaires 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.

Lichen plan pilaire

Le lichen plan pilaire (LPP) reste une maladie sans traitement permettant une rémission prolongée (***fig. 9***).

Les immunomodulateurs biologiques font partie des traitements proposés dans le LPP mais non encore validés. L'adalimumab n'est pas efficace. 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. Par ailleurs, quelques études ont montré que la voie IL17 pouvait être impliquée dans la physiopathologie du lichen. L'infiltration des lésions lichéniennes par des mastocytes IL17 positifs pourrait participer à l'inflammation et à la fibrose [31] et ouvrir la voie aux anti-IL17. Cinq lichens buccaux ou bucco-cutanés ont pu être améliorés par le sécukinumab (anti-IL17, n = 3), l'ustékinumab (anti-IL12/IL23, n = 1) et le guselkumab (anti-IL23). Des études pilotes ouvertes seraient intéressantes pour vérifier l'efficacité de ces traitements sur les lichens plans cutanés, lichens muqueux et lichens plans pilaires. Des résultats positifs permettraient une nouvelle approche thérapeutique pour le lichen plan pilaire, que nous ne savons pas traiter efficacement actuellement [32].

Fig. 9: Lichen plan pilaire du cuir chevelu peu inflammatoire.

Alopécie frontale fibrosante : toujours pas de traitement validé

Cette entité reste en progression et sa physiopathologie n'est pas encore bien comprise. Les écrans solaires et les crèmes de soins incluant pour beaucoup d'entre elles des photoprotecteurs sont de moins en moins suspectés. Les parti-

Fig. 10: Alopécie frontale fibrosante chez une femme jeune de 32 ans.

cules de dioxyde de titane retrouvées au sein des follicules dans certaines observations sont ubiquitaires et les femmes africaines utilisant peu d'écrans solaires sont atteintes plus jeunes (moyenne d'âge au début 40 à 42 ans) que les femmes caucasiennes (***fig. 10***). Une revue récente de la littérature conclut que nous n'avons pas assez de données pour retenir une association entre alopécie frontale fibrosante (AFF) et écrans solaires, et encore moins pour retenir leur rôle déclenchant [33]. Des atteintes chez des hommes parfois très extensives continuent d'être décrites [34].

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. Le tacrolimus topique, bien que gras, peut être associé à la bordure. Un petit essai randomisé plaide en faveur de l'utilisation de l'isotrétinoïne *per os* à la dose de 20 mg par jour. Les patient(e)s traité(e)s par clobétasol 0,05 % et tacrolimus 1 % et isotrétinoïne 20 mg/jour pendant 6 mois voyaient une meilleure stabilisation de la bordure frontale, une meilleure régression des papules du visage et une meilleure diminution de leurs scores inflammatoires. Cependant, sur 38 patients inclus, seuls 28 ont été suivis 6 mois et cette étude mérite une confirmation [35]. De même, si un régime de type méditerranéen est peut-être une mesure adjuvante jamais nocive, cela mérite également confirmation [36]. Un succès anecdotique pour l'instant avec l'alitrétinoïne a également été rapporté [37].

Une série clinique et biologique franco-germanique confirme que 95 % des cas sont des femmes, dont 84 % post-ménopausiques, avec un âge de début entre 15 et 89 ans [38]. Des anomalies thyroïdiennes sont retrouvées dans cette grande série chez 13 % des hommes et 35 % des femmes testées. Des anomalies lipidiques sont mises en évidence chez 42 % des hommes et 47 % des femmes. Cette série n'est pas en faveur du rôle des crèmes solaires ou des crèmes hydratantes cosmétiques dans la physiopathologie de l'AFF.

Au cours de l'AFF, l'infiltrat inflammatoire en phase active est autour du bulge, autour du tiers moyen du follicule. Il est essentiellement composé de lymphocytes CD8+ cytotoxiques, de cellules dendritiques CD11c+ et de lymphocytes mémoire T/T_{RM} CD103+ et CD69+ [39]. Il existe une surexpression de la voie Th1/INF et de la voie JAK-STAT (STAT1, JAK3), et de la fibrose (vimentine et fibronectine). Les cellules souches CD200 et K15 sont très réduites en nombre, contrairement à des biopsies faites sur témoins sains ou peladiques [39].

Trois articles se sont intéressés aux transplantations capillaires dans les AFF [40-42] : les microgreffes sont possibles pour les LPP et les AFF, mais les résultats sont moins durables que pour les AAGF. Pour certains, il est préférable d'attendre 2 ans sans inflammation et, malgré cela, des récidives sont fréquentes en 1 à 6 ans dans 71 % des cas pour les AFF et dans 25 % des cas pour les LPP [40]. Une série espagnole et française de 51 cas, dont certains suivis par Pierre Bouhanna à Paris, est très instructive : 51 patients (48 femmes et 3 hommes) ont été suivis en moyenne plus de 3 ans avec un taux de survie des greffons de 87 % à 1 an, 71 % à 2 ans, 60 % à 3 ans et 41 % à 5 ans. 82 % des patients étaient satisfaits et aucune aggravation ou réactivation de l'AFF n'a été observée. En moyenne, l'AFF n'était plus évolutive depuis 15 mois mais les auteurs n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la survie des greffons et la durée de la rémission [42]. Les greffes des sourcils sont plus discutables car, sur 10 patients, 8 étaient satisfaits à 1 an mais 1 seul (10 %) gardait un bénéfice avec 4 ans de suivi [41].

Au total, les résultats des transplantations capillaires au cours des AFF sont transitoires, même avec la poursuite d'un traitement médical. Ces transplantations peuvent apporter une satisfaction à court et moyen terme, mais les patients doivent être informés du caractère transitoire des résultats.

Psoriasis du cuir chevelu

Le psoriasis du cuir chevelu (***fig. 11***) est le plus souvent traité efficacement par des traitements locaux mais, en cas de formes sévères ou récalcitrantes aux traitements usuels, un traitement systémique peut être nécessaire. Le sécukinumab dans des études randomisées s'est montré efficace sur le psoriasis du cuir chevelu [43]. Une étude ouverte observationnelle en vraie vie a suivi pendant 104 semaines l'efficacité du sécukinumab sur un groupe de 83 patients dont 78 avaient un psoriasis du cuir chevelu. 98 % étaient blanchis ou presque blanchis au niveau du cuir chevelu en 16 semaines [44].

Fig. 11: Psoriasis du cuir chevelu.

L'Année thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

1. Shin JW, Chung EH, Kim MB *et al.* Evaluation of long-term efficacy of finasteride in Korean men with androgeneitic alopecia using the basic and specific classification system. *J Dermatol*, 2019;46:139-143.
2. Fang Q, Chen P, Du N *et al.* Analysis of Data From Breast Diseases Treated With 5-Alpha Reductase Inhibitors for Benign Prostatic Hyperplasia. *Clin Breast Cancer*, 2019;19:e624-e636.
3. Kjærulff TM, Ersbøll AK, Green A *et al.* Finasteride Use and Risk of Male Breast Cancer: A Case-Control Study Using Individual-Level Registry Data from Denmark, Finland, and Sweden. Cancer Epidemiol Biomarkers *Prev*, 2019;28:980-986.
4. 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.
5. 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;146:311-312.
6. Pham AD, Guillot B, Beylot-Barry M *et al.* [Authors response to the letter on the article: "The place of Androcur® in the treatment of diffuse female pattern hair loss"]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:822-823.
7. Rozner RN, Freites-Martinez A, Shapiro J *et al.* Safety of 5α-reductase inhibitors and spironolactone in breast cancer patients receiving endocrine therapies. *Breast Cancer Res Treat*, 2019;174:15-26.
8. Blume-Peytavi U, Issiakhem Z, Gautier S *et al.* Efficacy and safety of a new 5% minoxidil formulation in male androgenetic alopecia: A randomized, placebo-controlled, double-blind, non-inferiority study. *J Cosmet Dermatol*, 2019;18:215-220.
9. Stojadinovic O, Morrison B, Tosti A. Adverse effects of platelet-rich plasma and microneedling. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:501-502.
10. 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;181:1046-1051.
11. Harada K, Irisawa R, Ito T *et al.* The effectiveness of dupilumab in patients with alopecia areata who have atopic dermatitis: a case series of seven patients. *Br J Dermatol*, 2020. [Epub ahead of print].
12. Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print].
13. Lee S, Le YB, Kim BJ *et al.* All-cause and cause-specific mortality risks associated with alopecia areata. A Korean nationwide population-based study. *JAMA Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print].
14. Nowaczyk J, Makowska K, Rakowska A *et al.* Cyclosporine With and Without Systemic Corticosteroids in Treatment of Alopecia Areata: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020. [Epub ahead of print].
15. Lai VWY, Chen G, Gin D *et al.* Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:694-701.
16. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: asytematique review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80: 120-127.e2.
17. Joly P, Reygagne P, Assouly P *et al.* Étude randomisée en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité du méthotrexate seul ou associé à une faible corticothérapie générale dans les formes sévères de pelade (totales/universelles) d'évolution chronique. EADV 2010.
18. Gilhar A, Keren A, Paus R. JAK inhibitors and alopecia areata. *Lancet*, 2019;393:318-319.
19. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:850-856.
20. Peterson DM, Vesely MD. Successful treatment of alopecia totalis with ruxolitinib in a preadolescent patient. *JAAD Case Rep*, 2020;6:257-259.
21. Dai YX, Chen CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80: 1164-1166.
22. Berbert Ferreira R, Ferreira SB *et al.* An excellent response to tofacitinib in a Brazilian adolescent patient with alopecia areata: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep*, 2019;7:2539-2542.
23. 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;23:289-297.
24. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:568-570.
25. Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs*, 2020;80:609-615.
26. ClinicalTrials.gov Identifier: (NCT02553330): A Study With Ruxolitinib Phosphate Cream Applied Topically to Subjects With Alopecia Areata (AA).
27. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04006457: Long-Term PF-06651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-LT).
28. Peeva E, Craiglow B, 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.
29. 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.
30. Subash J, Alexander T, Beamer V *et al.* A proposed mechanism for central centrifugal cicatricial alopecia. *Exp Dermatol*, 2020;29:190-195.
31. Hobo A, Harada K, Maeda T *et al.* IL-17-positive mast cell infiltration in the lesional skin of lichen planopilaris: Possible role of mast cells in inducing inflammation and dermal fibrosis in cicatricial alopecia. *Exp Dermatol*, 2020;29:273-277.
32. Solimani F, Pollmann R, Schmidt T *et al.* Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front Immunol*, 2019;10:1808.
33. Robinson G, McMichael A, Wang SQ *et al.* Sunscreen and frontal fibrosing alopecia: A review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:723-728.
34. Gil-Redondo R, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM *et al.* Case report: a rare and generalized presentation of frontal fibrosing alopecia in a man. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. [Epub ahead of print].
35. Mahmoudi H, Rostami A, Tavakolpour S, Nili A *et al.* Oral isotretinoin combined with topical clobetasol 0.05% and tacrolimus 0.1% for the treatment of frontal fibrosing alopecia: A randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*, 2020. [Epub ahead of print].
36. Phan K, Smith SD. Lichen planopilaris and dyslipidaemia: systematic review

and meta-analysis. Clin Exp Dermatol, 2020 Feb. doi: 10.1111/ced.14190. [Epub ahead of print]

37. Lee JY, Hong JS, Lee SH *et al.* Successful treatment of frontal fibrosing alopecia with alitretinoin. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13037.
38. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P *et al.* Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:1976-1983.
39. Del Duca E, Ruano Ruiz J, Pavel AB *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia shows robust Th1 and JAK3 skewing. *Br J Dermatol*. 2020 Mar 25. [Epub ahead of print].
40. Lee JA, Levy DA, Patel KG, Brennan E, Oyer SL. Hair transplantation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A systematic review. *Laryngoscope*. 2020 Feb 11. doi: 10.1002/lary.28551. [Epub ahead of print].
41. Audickaite A, Alam M, Jimenez F. Eyebrow Hair Transplantation in Frontal Fibrosing Alopecia: Pitfalls of Short- and Long-Term Results. *Dermatol Surg*, 2019 Oct 23. [Epub ahead of print].
42. Vañó-Galván S, Villodres E, Pigem R *et al.* Hair transplant in frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 51 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:865-866.
43. Pistone G, Tilotta G, Gurreri R *et al.* Scalp psoriasis: report of efficient treatment with secukinumab. *J Dermatol Treat*, 2018:1-10.
44. Rompoti N, Katsimbri P, Kokkalis G *et al.* Real world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: a 104-week clinical study. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13006.

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 :

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?

C. BEYLOT
Professeur émérite de Dermatologie,
Université de BORDEAUX.

Cette année encore, il y a des nouveautés sur les produits de comblement (fillers) et la manière de les utiliser. Pour la toxine botulique, on parle moins des indications esthétiques, désormais bien connues, mais surtout de ses applications en pathologie qui n'entrent pas dans le cadre de cet article. On note aussi en esthétique des effets secondaires indésirables inédits qu'il faut connaître pour savoir les éviter.

Dans ce "Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?" j'ai inclus l'analyse d'une importante revue sur les avancées dans la prise en charge de la cellulite et un sujet d'actualité auquel notre fibre écologiste sera sensible : l'influence de la pollution sur le vieillissement cutané, dont on commence à avoir des preuves cliniques et des explications physiopathologiques. Je terminerai avec la notion de vieillissement cutané atrophique et hypertrophique, déjà connue mais à laquelle l'équipe de Voorhees apporte quelques éléments nouveaux.

Produits de comblement (fillers)

1. Pourquoi diluer le calcium hydroxyapatite (Radiesse) ?

Chao, en 2018, avait proposé de diluer ce produit, avec des résultats satisfaisants concernant exclusivement le visage. Il y voyait surtout un intérêt pratique lors de l'injection : alors que le Radiesse est un produit de forte viscosité, très cohésif donc difficile à injecter, nécessitant une poussée suffisante pour l'extrusion dans les tissus où la répartition n'est pas toujours régulière, la dilution dans du sérum physiologique et/ou de la lidocaïne permet une injection facile avec une répartition harmonieuse. Mais c'est surtout pour le traitement du corps que la dilution du Radiesse trouve tout son intérêt comme l'ont montré successivement le consensus de Goldie en 2018 [1] puis celui de Trindade de Almeida en 2019 [2]. Ces deux articles sont très comparables et nous détaillerons le plus récent où un consensus a été établi.

En 2019, un consensus a été établi par 10 experts brésiliens [2] sur les modalités pratiques de ce traitement où l'on recherche plus une biostimulation par

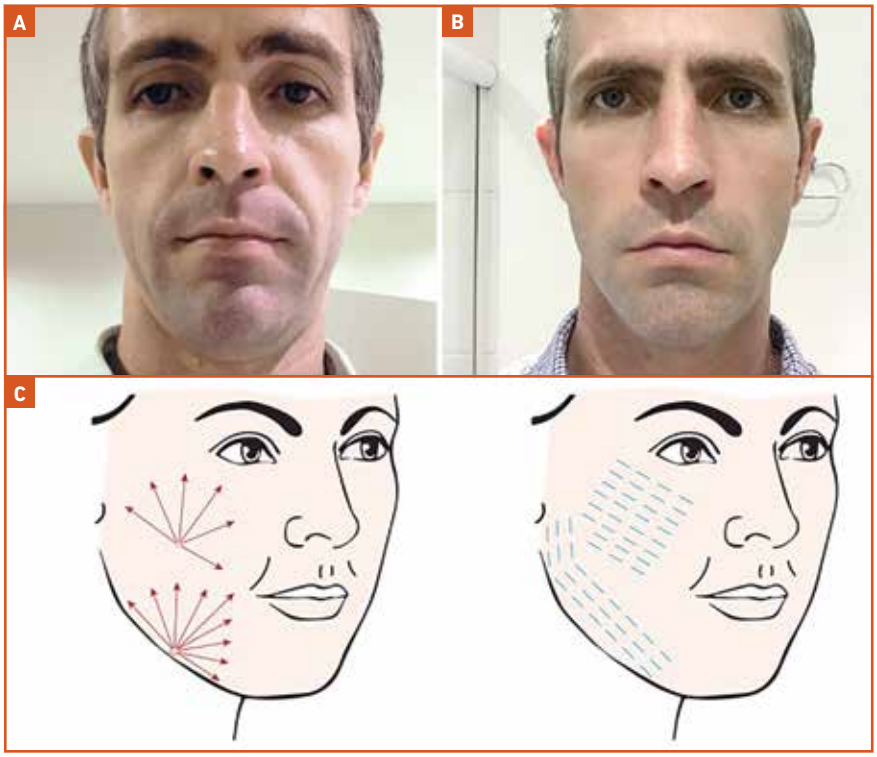


Fig. 1 : Calcium hydroxyapatite (CaHA) dilué (1:1). Bon résultat au niveau du visage. **A** : avant ; **B** : après ; **C** : injections radiées à la canule au niveau du visage ou en injections parallèles linéaires à l'aiguille. **En rouge** : canule ; **en bleu** : aiguille.

le Radiesse dilué qu'un effet volumateur pour améliorer, en induisant une néocollagénèse, la qualité de la peau, sa turgescence et sa fermeté au niveau du visage (***fig. 1***) et du corps (***fig. 2-4***). L'amélioration est lente et progressive, mais les résultats de cette technique douce et peu invasive sont bons comme en témoignent les photos accompagnant l'article. Elle permet, au niveau du corps, de traiter de façon plus économique des zones étendues (fesses, cuisses, abdomen) sans sacrifier la qualité du résultat. L'aspect de la peau, les fines rides du cou, la flaccidité, notamment aux racines des membres (***fig. 2***), sont améliorés par l'épaississement et la remise en tension de la peau. Les irrégularités de surface liées à la cellulite, en particulier aux fesses et aux cuisses, le sont aussi (***fig. 4***).

Le Radiesse dilué est également efficace dans l'atténuation des vergetures rouges récentes (***fig. 4***) et surtout blanches anciennes, avec injection en 2 plans :
– le plan sous-dermique (le plus profond), avec des micro-bolus assez serrés en collier de perles de façon à combler la cassure dermique avec assez de produit pour que la dépression ne soit plus perçue au toucher ;

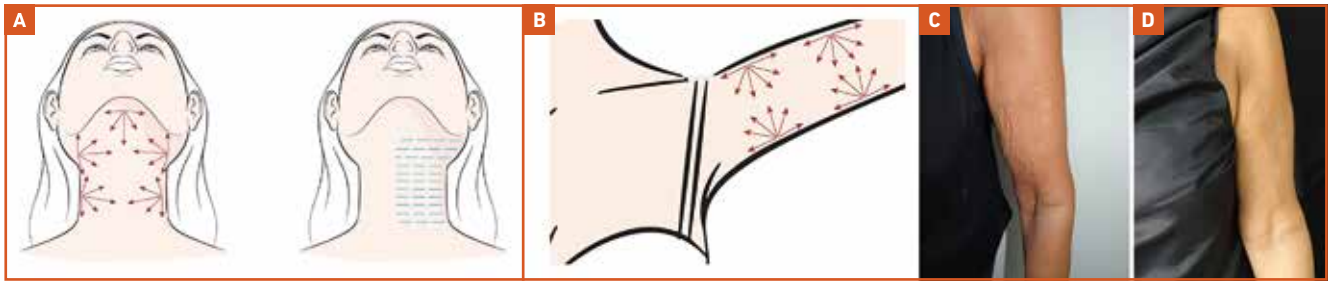


Fig. 2 : CaHA hyperdilué. Technique d'injection au niveau du cou (**A**) (hyperdilution 1:2 à 1:4), au niveau de la racine du bras (**B**). Résultat à la face interne du bras avant (**C**) et après (**D**) (hyperdilution 1:4). **En rouge** : canule ; **en bleu** : aiguille.

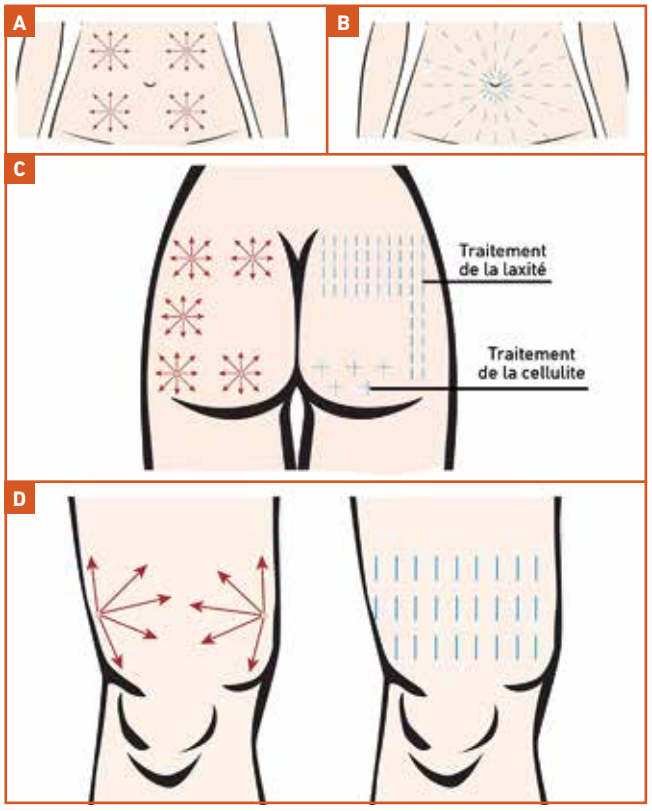


Fig. 3 : CaHA hyperdilué. Technique d'injection au niveau de l'abdomen à la canule (**A**), à l'aiguille (**B**), au niveau des fesses (**C**) et des cuisses (**D**) (1:2 à 1:4). **En rouge** : canule ; **en bleu** : aiguille.

Fig. 4 : CaHA dilué (1:1). Très bon résultat au niveau de la cellulite des cuisses (avant : **A, C ;** après : **B, D**). Bon résultat au niveau des vergetures des cuisses (avant : **E ;** après : **F**).

L'Année thérapeutique

– puis le plan superficiel intradermique où le filler peut donner une coloration jaunâtre qui peut masquer le blanc nacré de la vergeture.

L'article comporte, pour chaque localisation, des schémas sur le mode d'injection, plutôt à la canule (22 à 25 G) de façon radiée mais possible à l'aiguille (27 à 30 G) sur des trajets linéaires courts plus superficiels (***fig. 1 à 3***). Au niveau du visage, la dilution est de 1:1 (CaHA dilué) ; sur le corps, elle varie de 1:2 à 1:6 (CaHA hyperdilué). En général, on utilise une seringue de Radiesse dilué ou hyperdilué par séance, parfois 2 sur des surfaces étendues (abdomen, fesses).

2. Nodules tardifs liés à une hypersensibilité retardée après injection d'acide hyaluronique. Quels facteurs favorisants ?

>>> La technologie Vycross pourrait favoriser la survenue de nodules tardifs, surtout pour le Volbella

Les réactions immunologiques sont rares avec les fillers considérés comme très peu immunogènes, notamment avec l'acide hyaluronique (AH) qui n'a pas de spécificité tissulaire ni d'espèce. Mais il s'agit malgré tout d'un corps étranger que l'on introduit dans l'organisme et, même avec l'AH, on peut exceptionnellement rencontrer de telles réactions attribuées, plus qu'à l'AH lui-même, à des contaminants protéiques dus au processus de fermentation, à des molécules ajoutées (anesthésiques) et surtout au type de réticulation. En effet, dans plusieurs études antérieures, il apparaît que la technologie Vycross (qui permet d'associer un AH de faible poids moléculaire à un AH de haut poids moléculaire pour obtenir un produit plus souple et de meilleure qualité rhéologique) pourrait être responsable d'une modification de l'immunogénicité, surtout pour le Volbella, d'où l'augmentation de l'incidence des nodules, de 1 % à un peu plus de 4 % dans la littérature (***tableau I***). Elle serait inférieure à 1 % pour Voluma et Volift alors qu'elle est estimée à 0,02 % pour les produits plus anciens au *crosslinking* traditionnel.

Sadeghpour [3] a vérifié ces chiffres dans une étude de 12 mois portant sur 1 029 patients traités avec des produits de la série Vycross et trouve en effet 5 cas de nodules sur 495 patients avec Volbella (1 %), mais n'en rencontre pas sur un effectif peut-être trop faible avec Voluma (sur 315 patients) et Vollure (sur 219 patients) (***tableau I***).

L'apparition de tels nodules pourrait être liée, comme l'a suggéré notamment Beleznay [4], à la présence majoritaire dans la famille des produits Vycross d'AH de faible poids moléculaire, dont les effets pro-inflammatoires sont connus, tandis que l'AH de poids moléculaire élevé des AH non Vycross est au contraire anti-inflammatoire.

>>> Un syndrome grippal déclenchant pourrait-il être incriminé ?

Le rôle favorisant d'un syndrome grippal précédant l'apparition de nodules après injection de fillers est un fait signalé par plusieurs auteurs. Cette publication récente de Turkmani [5] fait état de 14 nouveaux cas chez des femmes de 22 à 65 ans recueillis en 2 ans dans 2 centres situés en Arabie saoudite et en Belgique. Ce n'est donc probablement pas l'effet du hasard. Dans ces 14 cas, les nodules apparaissent 3 à 5 jours après le syndrome grippal mais le délai depuis l'injection du filler va de 4 à 10 mois. Ces patients ont pour la plupart (10/14) reçu plusieurs produits au cours de la dernière séance d'injections. Les AH de la famille Vycross ont été assez souvent utilisés (Volbella 5 fois, Voluma 3 fois, Volift 3 fois) chez 7 patientes au total, car pour 2 d'entre elles les 3 produits ont été utilisés au cours de la même séance. Les sites d'injection étaient variés : cernes, lèvres, joues, pli naso-labial, menton, nez.

Comment le syndrome grippal peut-il déclencher l'apparition de ces nodules ? Les explications restent hypothétiques. Mécanisme antigénique viral ? Rôle des médicaments prescrits pour le traitement de l'infection virale ? Pour Beleznay, au cours de ces syndromes grippaux, un antigène inconnu pourrait accélérer la dégradation de l'AH en libérant des fragments d'AH de faible poids moléculaire dont on connaît l'action pro-inflammatoire. Ce mécanisme se rapprocherait de ce qui est évoqué avec les fillers de la série Vycross et il faut remarquer que 7 de ces patientes avaient été injectées avec ce type de produit. Mais il n'empêche que, dans ces 14 cas, c'est bien le syndrome grippal qui semble avoir été l'élément déclenchant en quelques jours de l'apparition de ces nodules.

Auteur	Date	Produit	N patients traités	N nodules	% de nodules
FDA	2013	Voluma	270	2	0,7 %
Beleznay	2015	Voluma	2342	23	0,98 %
FDA	2016	Volbella	168	8	4,16 %
Artzi	2016	Volbella	400	17	4,25 %
FDA	2017	Vollure	119	1	0,8 %
Sadeghpour M *et al.* (États-Unis) ont voulu en préciser l'incidence					
Produit	**N patients traités**		**Âge moyen**	**N nodules**	**% de nodules**
Voluma	315		62,7	0	0 %
Vollure	219		60	0	0 %
Volbella	495		58,6	5	1 %
Sadeghpour M *et al. Dermatol Surg*, 2019;45:1085-1094.					

Tableau I : Études précédentes sur les nodules avec les AH Vycross.

>>> Une étude bicentrique portant sur un plus large effectif, mais concernant uniquement le Voluma, confirme ces données [6]

Sur 4 500 patients ayant reçu 9 324 traitements, 44 (dont 23 cas déjà publiés en 2015 par Beleznay) présentent des nodules d'apparition tardive, soit une incidence de 0,98 %, donc très proche du taux de 1 % retenu dans les publications antérieures pour ce produit. Les patients ayant des nodules ont reçu une plus forte dose cumulative que ceux qui n'en ont pas eu.

Les nodules surviennent de façon retardée, environ 4 mois après l'injection de filler, et il est intéressant de noter qu'un peu plus de la moitié (23/44) sont apparus entre octobre et janvier, dans ces mois d'hiver où syndromes grippaux, sinusites, infections ORL sont plus fréquents et pourraient constituer un élément déclenchant. Un tel stimulus immunologique est identifié dans 34 % des cas. Les soins dentaires ont aussi été incriminés. Cela rejoint l'hypothèse de Beleznay selon laquelle un facteur déclenchant infectieux, par l'intermédiaire d'un antigène inconnu, pourrait favoriser la libération de fragments d'AH de faible poids moléculaire pro-inflammatoires qui entraîneraient une réponse inflammatoire responsable de l'apparition de ces nodules.

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. Ainsi, dans un des 2 centres où il y avait une forte proportion d'hommes parmi les patients (37 %), tous les cas de nodules concernaient des femmes. Les raisons de cette prédominance féminine sont hypothétiques : celle de l'utilisation de cosmétiques a été avancée mais n'est pas vraiment convaincante.

L'évolution est toujours régressive, dans un délai moyen de 11 semaines, le plus souvent (58 %) hâtée par une brève corticothérapie générale (30 mg de prednisone pendant 5 à 7 jours), par de la hyaluronidase (45,4 %) avec des doses un peu plus fortes que celles utilisées pour dissoudre les AH au *crosslinking* classique. L'antibiothérapie orale (41 %) n'a pas été efficace. Des injections intralésionnelles d'acétonide de triamcinolone ont été effectuées dans 34,1 % des cas. Enfin, 6 patients n'ont reçu aucun traitement et les nodules ont disparu spontanément. 10 patients (23 %) ont été traités à nouveau par le Voluma et 1 patient par un autre AH sans incident.

3. Myomodulation par les fillers : le mécanisme n'est pas tout à fait le même pour De Maio et Belhaouari

Dans son article de 2018, analysé l'an dernier dans le "Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?" (*Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie n° 281*), de Maio formalise le concept innovant de myomodulation par les fillers et accorde une place importante au déplacement du support des muscles et de leur point d'ancrage au cours du vieillissement. Les muscles faciaux, de forme convexe chez le sujet jeune, s'aplatissent chez le sujet âgé et les muscles abaisseurs deviennent plus actifs que les élévateurs. 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. Inversement, on affaiblira un muscle dépresseur trop actif par un bolus superficiel placé au-dessus du muscle.

Pour Belhaouari aussi, la myomodulation peut s'exercer dans le sens de la stimulation ou de l'apaisement musculaire [7]. Mais dans la stimulation, le réflexe myotatique joue un rôle important et, dans l'apaisement, l'injection de filler se fait dans le muscle plutôt qu'au-dessus du muscle. Dans tous les cas, l'effet volumateur du filler s'ajoute à la myomodulation qu'il induit.

>>> La myomodulation dans le sens de la stimulation musculaire (*fig. 5*) s'exerce essentiellement sur le muscle orbiculaire au niveau du tiers moyen du visage lorsque l'injection est pratiquée sous le muscle, dans la graisse malaire profonde (***fig. 1A***). L'expansion, par projection antérieure, due à l'apport volumétrique allonge les fibres musculaires de l'*orbicularis oculi* et renforce sa convexité, comme celle d'un arc (***fig. 5B***). Cet étirement va engendrer un réflexe myotatique d'extension qui repose sur le principe de la relation tension-longueur du muscle.

Comme tout muscle strié, le muscle *orbicularis oculi* a un tonus musculaire qui lui permet un état de tension permanent, sous la dépendance d'une activité réflexe d'origine médullaire (***fig. 5C***). Un étirement modéré inférieur à 15 % entraîne une tension accrue, voire une contraction réflexe en réponse à son étirement. De par la fonction du muscle *orbicularis oculi*, cela engendre une ascension de la *mid-face*, un effet lift qui persiste plusieurs mois tant que l'AH n'est pas dégradé (***fig. 5B***).

Cet effet n'est pas proportionnel au volume d'AH injecté. Une petite quantité est suffisante pour l'obtenir et le maintenir. En revanche, si on injecte un volume de filler trop important, étirant le muscle de plus de 15 %, il y a moins de liaisons actine-myosine et le réflexe myotatique s'annule, répondant bien à la parabole de la relation tension-longueur d'un muscle. Il s'agit alors d'un réflexe myotatique inversé avec lourdeur et affaissement des tissus précédemment liftés, illustrant comme le rappellent les auteurs le principe "*less is more*" des Anglais (***fig. 5D***).

>>> La myomodulation dans le sens de l'apaisement musculaire s'exerce partout où l'injection se fait au-dessus du muscle ou, mieux, dans le muscle (***fig. 6***). Ainsi, l'AH infiltre le muscle, imbibe les fibres musculaires, ce qui a pour effet de freiner sa course, de supprimer son éventuelle hypertonie musculaire, d'apaiser sa tension, bref de détendre ce muscle. Il en est ainsi au niveau du menton, du masséter, du temporal, de l'orbiculaire

L'Année thérapeutique

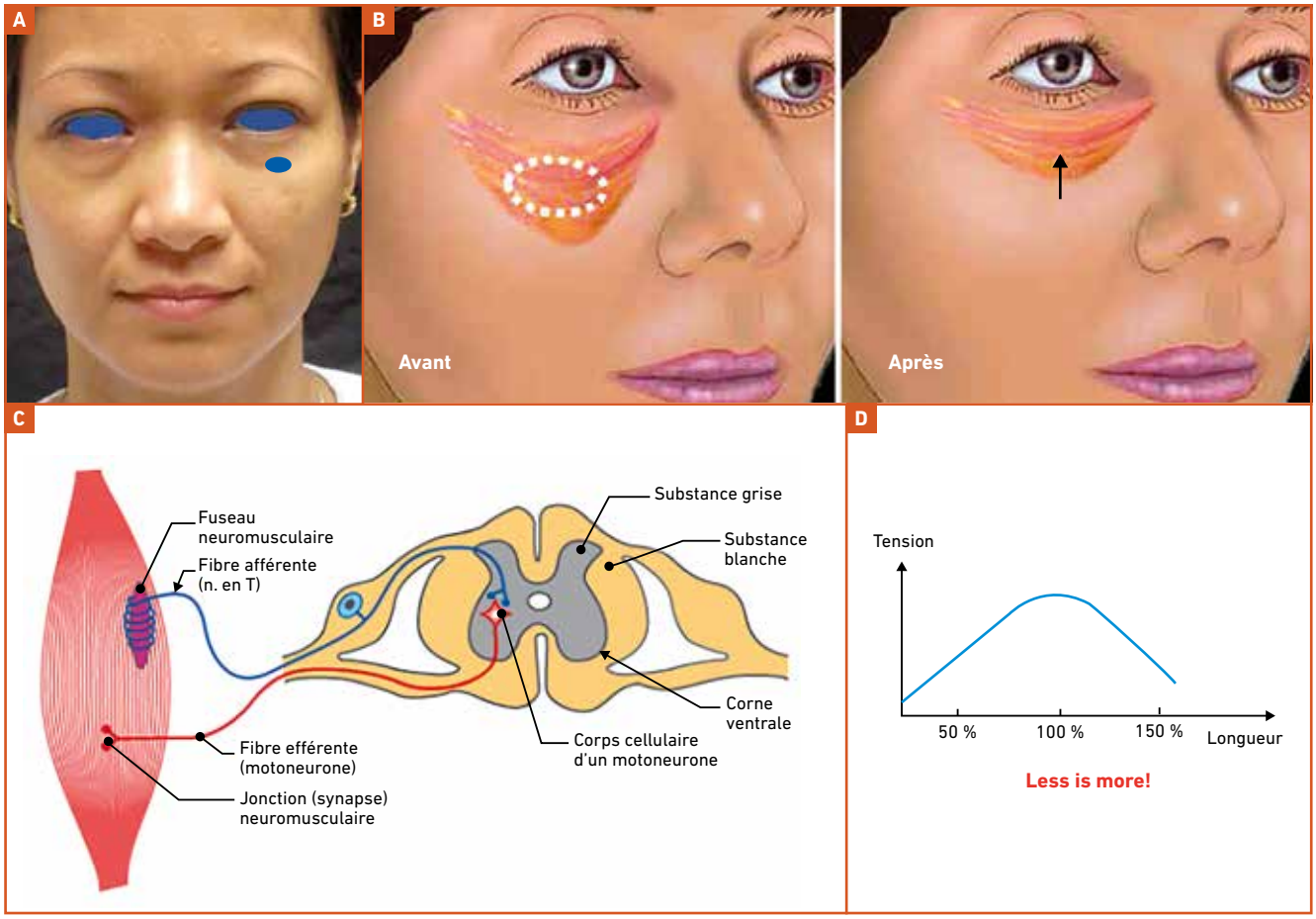


Fig. 5 : Myomodulation en stimulation musculaire au niveau du muscle *orbicularis oculi* (**A** : **point bleu**). Effet liftant avec ascension de la *mid-face* (**B**). Arc réflexe myotatique médullaire (**C**) : l'injection de filler sous le muscle renforce sa convexité. Cela est transmis par voie afférente jusqu'à la substance grise de la moelle épinière. Cet étirement modéré du muscle déclenche un réflexe myotatique transmis par voie efférente qui déclenche une contraction du muscle, lequel se remet en tension. Il ne faut pas injecter trop de filler, car si l'étirement du muscle est supérieur à 15 % (**D**), le réflexe myotatique s'inverse avec affaissement des tissus précédemment liftés. Photos du Dr Belhaouari [7].

Fig. 6 : Myomodulation dans le sens de l'apaisement musculaire. L'injection est faite dans le muscle, imbibe les fibres musculaires et détend le muscle. Nombreuses indications au niveau du visage : points d'injection en vert et résultats bénéfiques (patientes du Dr Belhaouari).

des lèvres, du *levator labii superioris*, du *depressor septi nasi*, du *frontalis* et de la portion latérale de l'*orbicularis oculi* au niveau de la patte d'oie.

Toxine botulique

Toxine botulique : ne pas injecter le muscle frontal ?

Si le front est bas, ainsi que les sourcils, ou s'il y a un blépharoptosis, l'injection de toxine botulique au niveau du muscle frontal, quand on traite la région fronto-glabellaire, n'est pas pertinente ou alors elle doit être très modérée pour ne pas faire chuter davantage les sourcils et accentuer le blépharoptosis.

Les auteurs [8] ont voulu savoir dans quelle mesure les rides frontales (qu'ils qualifient de statiques) étaient effacées ou atténuées quand on injecte la glabelle et la patte d'oie sans traiter le frontal. Ils ont mené cet essai chez 50 patientes. Pour cela, ils ont injecté 50 U d'abobotulinum toxine A (Azzalure) au niveau de la glabelle dans les 5 points classiques et 20 U au niveau de chaque patte d'oie. Le frontal n'a pas été injecté. Les rides frontales, avant la procédure, avaient été gradées de la façon suivante :
– 6 patientes (12 %) avaient un score 0 ;
– 18 (36 %) avaient un score 1 : rides minimes ;
– 15 (30 %) avaient un score 2 : rides modérées ;
– 9 (18 %) avaient un score 3 : rides profondes ;
– 2 (4 %) avaient un score 4 : rides très profondes.

Après le traitement, les rides frontales sont inchangées chez 24 patientes (48 %), mais elles sont réduites d'un grade chez 23 patientes et de 2 grades chez 2 patientes (4 %). Une seule patiente a vu une augmentation de son score de 1 point. Un traitement complémentaire sur le muscle frontal a été effectué quand des rides persistaient.

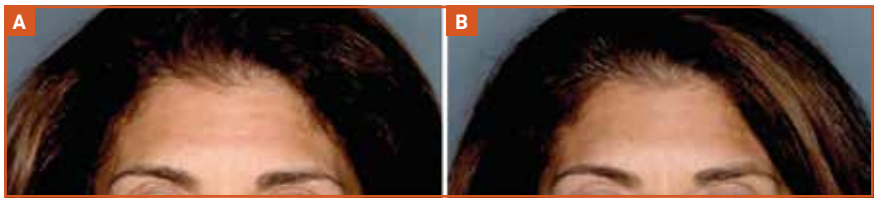


Fig. 7 : A : rides frontales modérées avant traitement. Toxine botulique réalisée seulement au niveau de la glabelle et de la patte d'oie, sans injection du muscle frontal ; **B :** les rides frontales sont quasiment effacées alors que le muscle frontal n'a pas été injecté [8].

Actuellement, les patientes recherchent le naturel et ne veulent pas d'un visage sans rides mais figé et inexpressif. On peut donc atténuer les rides sans les effacer complètement pour maintenir l'expressivité (***fig. 7***). Cette étude montre que, dans la moitié des cas, le traitement de la glabelle et de la patte d'oie, sans injecter le frontal, a un résultat bénéfique sur l'aspect du front du fait de l'affaiblissement des muscles abaisseurs.

Ce résultat incite les auteurs à proposer ce schéma thérapeutique n'injectant pas le frontal, avec une réévaluation après 2 semaines. Si le résultat est insuffisant sur les rides frontales, on peut les injecter secondairement, après discussion avec la patiente sur l'impact possible sur la position des sourcils. Mais les auteurs ont remarqué aussi qu'après 2 ou 3 sessions de traitement au niveau de la glabelle et de la patte d'oie seulement, les rides frontales s'atténuaient davantage et qu'alors la répétition des traitements pouvait être préférée à un traitement direct sur ces rides. Ces constations conduisent à éviter un traitement excessif du muscle frontal pour ne pas figer le tiers supérieur du visage et ne pas avoir d'impact négatif sur la position des sourcils.

Effets secondaires indésirables de traitements esthétiques

1. Acide déoxycholique dans la région sous-mentonnière : il peut y avoir des effets secondaires cutanés cicatriciels

L'injection d'acide déoxycholique (ADC) dans la graisse sous-mentonnière est considérée comme très sûre même si, par son principe même, elle est suivie d'effets inflammatoires assez marqués mais qui ne laissent pas de séquelles cicatricielles visibles au niveau de la peau. Des érosions cutanées ont été signalées mais n'ont pas laissé de cicatrices notables.

Les auteurs rapportent 2 cas pour lesquels ont été constatés des phénomènes cicatriciels définitifs [9] :

>>> **Dans le premier cas,** il s'agit d'une femme de 45 ans qui a subi une injection d'ADC dans une clinique extérieure. Elle a ressenti une douleur vive immédiate, puis les jours suivants sont apparues une rougeur et une induration qui se sont majorées jusqu'à l'apparition d'une escarre (***fig. 8A***), suivie 3 semaines après d'une cicatrice hypertrophique (***fig. 8B***). Il est très probable que, chez cette patiente, l'injection ait été trop superficielle. Rappelons que l'injection doit se faire dans la graisse et non dans le derme profond, en pinçant la peau et la graisse préplatysmale, l'aiguille (30 G, 0,5 *inch* = 1,27 cm) étant enfoncée sans inclinaison, à la verticale. Dans ce premier cas, il y a sans doute eu une erreur technique.

>>> **Le second cas** concerne une femme de 30 ans. L'injection a été réalisée dans les règles de l'art (0,2 mL par injection pour un total de 10 mg). Dix semaines après, une 2e séance a été réalisée suivant les mêmes modalités. La patiente a bien toléré ces 2 traitements et rien d'anormal n'a été noté. Un mois après la 2e séance, c'est l'ami de la patiente qui remarque un aspect ondulé de la peau lorsque le cou de la jeune femme est en hyperextension (***fig. 8C***). Cet aspect ondulé n'est pas visible quand

L'Année thérapeutique

Fig. 8: Effets secondaires indésirables de l'acide déoxycholique (ADC) ? **A**: escarre chez une patiente ayant subi une injection d'ADC ; **B :** cicatrice hypertrophique ; **C :** chez une autre patiente, aspect ondulé de la surface de la peau lorsque le cou est en hyperextension ; **D :** les séquelles cicatricielles de l'injection d'ADC ne sont pas visibles quand le cou est en position normale [9].

le cou est en position normale (***fig. 8D***). Les zones déprimées correspondent aux points d'injection de l'aiguille où la concentration d'ADC était plus importante. Sans qu'il soit possible de l'affirmer formellement, il ne semble pas qu'il y ait eu dans ce cas d'erreur technique ni d'injection trop superficielle. Ces cicatrices sont restées inchangées, sans amélioration, avec un recul de 2 ans et demi.

En fait, cet aspect cicatriciel ondulé, encore jamais signalé, n'est peut-être pas exceptionnel car les auteurs, après l'avoir constaté dans le 2e cas, l'ont recherché systématiquement et retrouvé chez 2 autres patients traités par 2 médecins différents. Là encore, ce n'était visible qu'en hyperextension du cou et les auteurs recommandent, lors du suivi des patients qui ont reçu de l'ADC, de les examiner avec le cou dans cette position pour ne pas méconnaître cette séquelle cicatricielle qui, sans cette manœuvre, peut passer facilement inaperçue. À leur avis, il faudrait informer les patients de ce risque lorsqu'on sollicite leur consentement éclairé.

2. Sclérothérapie au polidocanol au niveau du visage : prudence !

Cette femme de 31 ans est référée aux auteurs [10] pour des douleurs très vives, frontales et supra-orbitaires gauches, accompagnées, toujours à gauche, d'une éruption vésiculo-pustuleuse et de petites zones nécrotiques sur un fond d'érythème réticulé frontal s'étendant aussi au cuir chevelu (***fig. 9A et B***).

Un zona est d'abord évoqué et la patiente reçoit des antiviraux, sans amélioration. On apprend alors que, 7 jours plus tôt, elle a subi une sclérothérapie au polidocanol à 0,5 % sur des télangiectasies de la région sous-orbitaire gauche et du front. Les douleurs ont débuté 5 heures après la procédure et se sont majorées ensuite.

Devant ces aspects d'érythème violacé réticulé et la diffusion vers le cuir chevelu, la probabilité d'une injection intra-artérielle et non intraveineuse est retenue, par atteinte des artères supra-orbitaire et supratrochléaire gauches ou de collatérales de leur territoire. La patiente est traitée par prednisone (40 mg/j), ciprofloxacine (750 mg x 2), enoxaparine (0,6 mL/j), oxygénothérapie hyperbare et soins locaux. La cicatrisation frontale est obtenue, mais au cuir chevelu, dans la région pariétale gauche, se délimite une large escarre (***fig. 9C***) qui laissera place à une alopécie cicatricielle.

Ici, comme cela a été décrit au cours d'injections intra-artérielles accidentelles avec l'acide déoxycholique, l'atteinte artérielle et son obstruction sont liées à l'action irritante du polidocanol sur les cellules endothéliales et au vasospasme qu'il entraîne. Le mécanisme est donc différent de ce que l'on observe lors de l'obstruction d'une artère par un embole de filler.

La sclérothérapie par polidocanol a été assez largement utilisée pour les veinules et les télangiectasies des membres inférieurs. Elle est aussi admise au niveau du

Fig. 9 : Nécrose du scalp suite à la sclérothérapie de télangiectasies de la région sous-orbitaire et du front. **A et B :** éruption pustulo-croûteuse du front et du cuir chevelu confondue initialement avec un zona ; **C :** cicatrisation du front mais nécrose du scalp. L'injection a été vraisemblablement intra-artérielle et non intraveineuse [10].

visage pour scléroser de grosses télangiectasies, des veinules dilatées et même des malformations veineuses. Pourtant, les complications ne sont pas rares comme en témoigne la revue d'Odeyinde en 2013 et les plus graves sont probablement liées à une injection malencontreusement intra-artérielle plutôt qu'intraveineuse (nécroses, complications neurologiques et ophtalmologiques).

Les praticiens qui ont l'expérience de cette technique recommandent de l'éviter en région périoculaire, mais aussi à trop forte concentration et avec des volumes trop importants. En raison de la riche et complexe vascularisation du visage, la plus grande prudence est donc recommandée pour l'injection de télangiectasies.

La cellulite aujourd'hui

Plus de 90 % des femmes ont de la cellulite. Pourtant, peu d'articles traitent de ce sujet. Celui de Davis vient combler cette lacune, à partir d'une revue de la littérature et de sa propre expérience [11].

La cellulite, ou liposclérose, se caractérise par l'aspect ondulé, irrégulier et inesthétique de la surface de la peau, comparée à de la peau d'orange et même au fromage *cottage* au niveau des fesses, des cuisses et des hanches. Elle apparaît et se développe en période post-pubertaire, entre 20 et 30 ans. Bien que certains considèrent la cellulite comme quasiment physiologique, son retentissement psychologique est souvent marqué. De nombreuses patientes ne se contentent pas de l'automédication par des crèmes, souvent peu efficaces, mais réclament un traitement plus actif à leur médecin.

1. Comprendre la cellulite pour la traiter

>>> Facteurs favorisants

La cellulite survient presque exclusivement chez la femme (2 % chez les hommes). Les estrogènes sont favorisants, surtout pour la lipogenèse, par stimulation de la lipoprotéine lipase mais aussi pour la prolifération fibroblastique, la production de collagène et l'hypertrophie adipocytaire. L'orientation perpendiculaire des septa conjonctifs sous-cutanés chez la femme est favorable à l'apparition de la cellulite, tandis que chez l'homme leur entrecroisement s'oppose à la protrusion du tissu adipeux.

Il existe souvent une prédisposition familiale et ethnique, la cellulite étant plus fréquente chez les Caucasiennes que chez les Africaines ou les Asiatiques.

La surcharge pondérale, un régime riche en sucres rapides, une vie sédentaire sont des facteurs favorisants, tout comme la grossesse au cours de laquelle la prolactine et l'insuline peuvent augmenter la lipogenèse et la rétention des fluides.

>>> Physiopathologie

La cellulite résulte d'un défaut architectural du tissu sous-cutané, où la graisse fait hernie de façon irrégulière entre les septa, ces travées collagènes fibreuses verticales qui vont des fascia jusqu'à la peau, donnant un aspect ondulé à la peau en surface. Cet aspect ondulé s'accentue en position debout et est plus marqué chez les femmes qui ont une surcharge pondérale. Les facteurs hormonaux sont prédominants avec augmentation de la lipogenèse par stimulation de la lipoprotéine lipase, alors que la lipolyse est freinée. L'accumulation de fluides d'origine veineuse ou lymphatique dans les espaces interstitiels peut entretenir la cellulite, de même que les macromolécules libérées au cours de l'inflammation.

>>> Examen clinique de la patiente

Les zones où la cellulite est à son maximum (fesses, cuisses) sont examinées tandis que la patiente est en position debout, puis en décubitus ventral où l'aspect ondulé de la peau peut s'atténuer ou même disparaître. L'éclairage sera le même pour les photos comparatives avant et après traitement, mais pour l'examen initial on fait souvent varier la luminosité pour mieux apprécier les reliefs et l'ombre des dépressions de la surface cutanée. Le pincement de la peau dans les formes discrètes peut mettre en évidence un aspect de type peau d'orange. L'importance de la cellulite selon les échelles de cotation (CSS : *Cellulite severity scale* adaptée d'Hexel et complétée par l'échelle de Nurnberger-Muller pour la cellulite) tient compte du nombre et de la profondeur des dépressions, des altérations de la surface et de la laxité de la peau, de la surcharge graisseuse ou de la perte de volume, plus rare. Ces diverses altérations s'associent de façon variable et ce sont elles qui détermineront le traitement à proposer à ces patientes.

2. Les options thérapeutiques

Elles sont résumées dans le ***tableau II***. Les traitements les plus récents s'attaquent aux anomalies anatomiques de la cellulite, en particulier aux septa fibreux.

>>> Les crèmes anticellulite

De nombreux actifs sont proposés, mais peu ont fait l'objet d'études incontestables. Parmi eux, les auteurs retiennent surtout :
– la caféine qui, en inhibant l'activité de la phosphodiestérase, favorise la lipolyse et facilite la microcirculation ;
– le rétinol qui, grâce à la néocollagénèse qu'il induit, améliore la surface de la peau ;
– la forskoline, davantage prescrite par voie orale qu'en topique, facilite quant à elle l'élimination de la graisse.

>>> Injection de la collagénase de Clostridium histolyticum

La collagénase hydrolyse la triple hélice du collagène et vise sélectivement les septa fibreux qui conditionnent la cellulite. Ce produit a fait l'objet de plusieurs études dont celle, récente, de Sadick [12]

L'Année thérapeutique

	Option 1	Option 2	Option 3
Perte de volume et cellulite	1 : MFU-V ou RF 2 : PLLA et CaHA	1 : subcision contrôlée 2 : MFU-V ou RF 3 : PLLA ou CaHA	1 : subcision contrôlée 2 : transfert de graisse
Excès de graisse et cellulite	1 : lypolyse avec détergent ou cryolypolyse 1 mois après subcision contrôlée	1 : liposuccion ou radiofréquence 1 mois après subcision contrôlée	1 : subcision contrôlée 2 : 1 mois plus tard liposuccion ou cryolipolyse
Laxité cutanée et cellulite	1 : MFU-V ou RF 2 : Subcision contrôlée	1 : subcision contrôlée 2 : PLLA ou CaHA	1 : subcision contrôlée 2 : 1 mois plus tard MFU-V ou MRF 3 : PLLA ou CaHA
Perte de volume/laxité cutanée/cellulite	1 : MFU-V ou RF 2 : PLLA ou CaHA	1 : transfert de graisse 2 : 1 mois plus tard MFU-V ou RF	1 : transfert de graisse 2 : subcision contrôlée 3 : 1 mois plus tard MFU-V ou RF
Perte de volume/excès de graisse (localisations différentes)/cellulite	1 : cryolipolyse ou lipolyse par détergents 2 : subcision contrôlée 3 : PLLA ou CaHA	1 : liposuccion 2 : RF sous-dermique 3 : 1 mois plus tard PLLA ou CaHA	1 : liposuccion 2 : subcision contrôlée 3 : 1 mois plus tard PLLA ou CaHA
Laxité cutanée/excès de graisse/cellulite	1 : cryolipolyse 2 : subcision contrôlée 3 : MFU-V ou RF 4 : PLLA ou CaHA	1 : liposuccion 2 : RF sous-dermique	1 : liposuccion 2 : subcision contrôlée 3 : 1 mois plus tard PLLA ou CaHA
Abréviations : CaHA : calcium hydroxylapatite ; PLLA : acide L polylactique ; MFU-V : ultrasons microfocalisés avec visualisation ; RF : radiofréquence.			

Tableau II : Cellulite : associations thérapeutiques possibles.

portant sur 375 patientes (*Clostridium histolyticum* [CCH] : 189 ; placebo : 186), injectées en 3 sessions. À J71, le pourcentage de patientes dont l'amélioration était ≥ 2 niveaux du score était de 10,6 % pour la CCH (contre 1,6 % pour le placebo) et pour 1 niveau de 44,6 % pour la CCH (contre 17,9 % pour le placebo), soit $p > 0{,}001$ pour les 2 niveaux (***fig. 10A***). Les injections dans les régions cellulitiques ont cependant l'inconvénient de s'accompagner de réactions inflammatoires (82 %).

>>> La radiofréquence bipolaire

Seule ou combinée à la lumière infrarouge et à une manipulation mécanique type vacuum à succion, la radiofréquence bipolaire (RFB) obtient une diminution du tissu adipeux, augmente le drainage lymphatique, étire les septa fibreux, d'où l'amélioration de l'aspect cellulitique de surface.

>>> Radiofréquence monopolaire

La radiofréquence monopolaire (RFM) agit plus profondément que la RF bipolaire. Elle permet aussi de corriger l'hyperlaxité cutanée.

>>> Ultrasons microfocalisés avec visualisation

Cette technique non invasive permet de remettre en tension et d'épaissir une peau hyperlaxe si elle est associée à la cellulite qui devient alors moins visible.

>>> Technologie agissant sous la peau et visant les septa fibreux

Le laser Cellulaze de Cynosure 1 440 nm Nd/Yag cible le tissu adipeux et l'eau. Il est utilisé à 3 niveaux vers la profondeur (à 2 cm) pour réduire le tissu adipeux, puis parallèlement à la peau pour s'attaquer aux septa fibreux et, enfin, dans le derme pour y remodeler le collagène et l'élastine.

La RFM peut corriger la laxité cutanée qui majore l'aspect cellulitique (ThermiTight).

Enfin, le BodyTite (RFB associant une électrode externe placée sur la peau et l'autre interne sous le derme) est bien adapté au traitement de la cellulite, permettant à la fois la réduction du tissu adipeux, celle des septa et la néocollagénèse dermique (***fig. 10C***).

>>> Subcision

Elle peut être réalisée sous anesthésie par tumescence, manuellement à l'aiguille à triple lame de Nokor pour libérer les septa fibreux et atténuer les dépressions de surface de la cellulite. Un nouvel appareil (Cellfina) permet une subcision contrôlée assistée par vacuum, avec une microlame qui sectionne les septa fibreux à 6 ou 8 mm de profondeur.

Un article récent [13] rapporte sur 53 patientes, en une seule séance, de bons résultats au 180e jour évalués sur un score global par les patientes (91 % des cas) et les médecins (96 % des cas). Une contention élastique est souhaitable dans les suites (***fig. 10B***).

>>> Les fillers

On utilise surtout les fillers qui agissent par biostimulation, l'acide L polylactique (PLLA) et le calcium hydroxyapatite (CaHA) pour obtenir un épaississement et

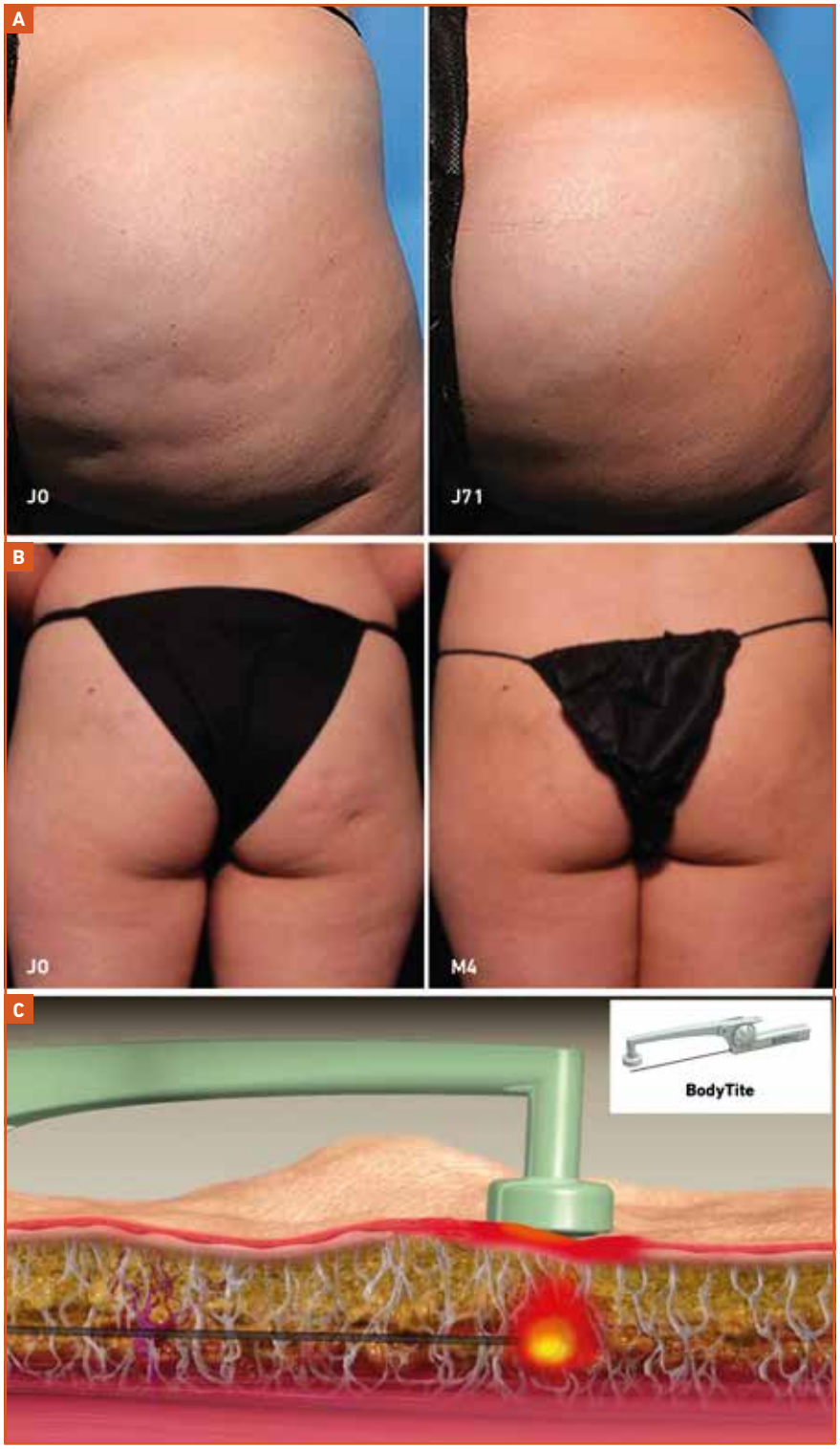


Fig. 10: Traitement de la cellulite. **A**: résultat des injections de collagénase *Clostridium histolyticum*, à J0 et après 3 séances à J71 [12]; **B**: résultat après une séance de subcision contrôlée assistée par vacuum [11]; **C**: le système BodyTite radiofréquence bipolaire avec ses 2 électrodes, une sur la peau et l'autre sous le derme pour détruire les septa fibreux (photo du fabricant).

une remise en tension de la peau, et pour atténuer les dépressions. Le CaHA dilué (1:1 à 1:2) a été utilisé avec succès par plusieurs auteurs. Il est possible d'associer des MFU-V ou de la MRF et ces fillers, si c'est dans la même séance : d'abord ces techniques, ensuite les fillers. Si les fillers sont d'abord injectés, il faut attendre 1 mois pour les MFU-V ou la MRF.

3. Les associations thérapeutiques

On peut combiner plusieurs traitements et les patientes souhaitent souvent que cela se fasse au cours d'une même séance. Si la cible de ces traitements ne se trouve pas dans des tissus situés dans le même plan, c'est possible mais néanmoins déconseillé car trop agressif. Le cas échéant, il faut programmer plusieurs rendez-vous dans le délai précisé sur le ***tableau II***, établi d'après l'expérience des auteurs dans des centaines de cas. Les traitements sont progressivement plus invasifs de l'option 1 (moins invasifs) à l'option 3 (plus invasifs).

Vieillissement cutané

1. Pollution et majoration du vieillissement cutané : enfin des preuves !

Si les manifestations cutanées irritatives ou allergiques à court terme de certains polluants peuvent être assez facilement mises en évidence, le rôle de la pollution dans le vieillissement cutané, suspecté depuis longtemps, est difficile à prouver car il s'agit d'effets à long terme, difficiles à dissocier des autres causes de vieillissement, souvent dominantes. De plus, les polluants sont nombreux et, quand ils s'associent, leurs actions respectives sont difficiles à évaluer. Mais, récemment, plusieurs études épidémiologiques comparant des populations très exposées aux polluants, notamment aux particules fines, à des populations vivant dans des régions peu polluées confirment le rôle de la pollution dans le vieillissement cutané.

L'Année thérapeutique

>>> Andrea Vierkötter [14] a publié en 2010 la première étude épidémiologique. Dans la Ruhr, en Allemagne, un groupe de 200 femmes soumises à une forte densité de particules fines avec suie avait 20 % de taches pigmentées de plus au visage qu'un groupe témoin de même effectif vivant en zone résidentielle relativement épargnée par la pollution. L'effet sur l'accentuation des rides était plus discret.

>>> Plus récemment, des travaux ont été effectués en Chine, notamment par le Centre de recherche et d'innovation L'Oréal de Shanghai, en liaison avec celui de France. Ainsi, en 2018, à Baoding, ville de 11 millions d'habitants considérée comme l'une des plus polluées de Chine, un groupe de 102 femmes (âgées de 25 à 45 ans) y résidant depuis au moins 15 ans présente plus d'altérations de la texture de la peau, de rides et de taches pigmentées. Ces femmes paraissent plus âgées que leur âge réel, par comparaison avec un groupe de 102 femmes vivant à Dalian, une ville moins polluée [15]. Les mêmes observations ont été faites chez les hommes dans les mêmes villes, avec le même effectif (100/101) : ceux qui vivent à Baoding présentent des signes de vieillissement cutané plus précoces et paraissent plus âgés que leur âge réel [16].

>>> Il a aussi été démontré en Chine, sur une cohorte de 857 femmes, que la pollution de l'air à l'intérieur de la maison, due au fait que le charbon est le combustible utilisé pour la cuisson des aliments, est associée à des rides plus profondes (de 5 à 8 %) au visage et surtout à de fines rides au dos des mains (risque augmenté de 74 %) [17].

Parallèlement, des recherches fondamentales ont commencé à explorer les mécanismes physiopathologiques en cause dans l'accélération du vieillissement cutané lié à la pollution et ils sont très complexes [18]. Les polluants liés aux particules fines sont capables de franchir la barrière épidermique – et ce d'autant qu'ils l'ont préalablement altérée – puis d'arriver jusqu'au derme qu'ils peuvent aussi atteindre par voie sanguine (***fig. 11***). Leurs effets nocifs s'exercent surtout par

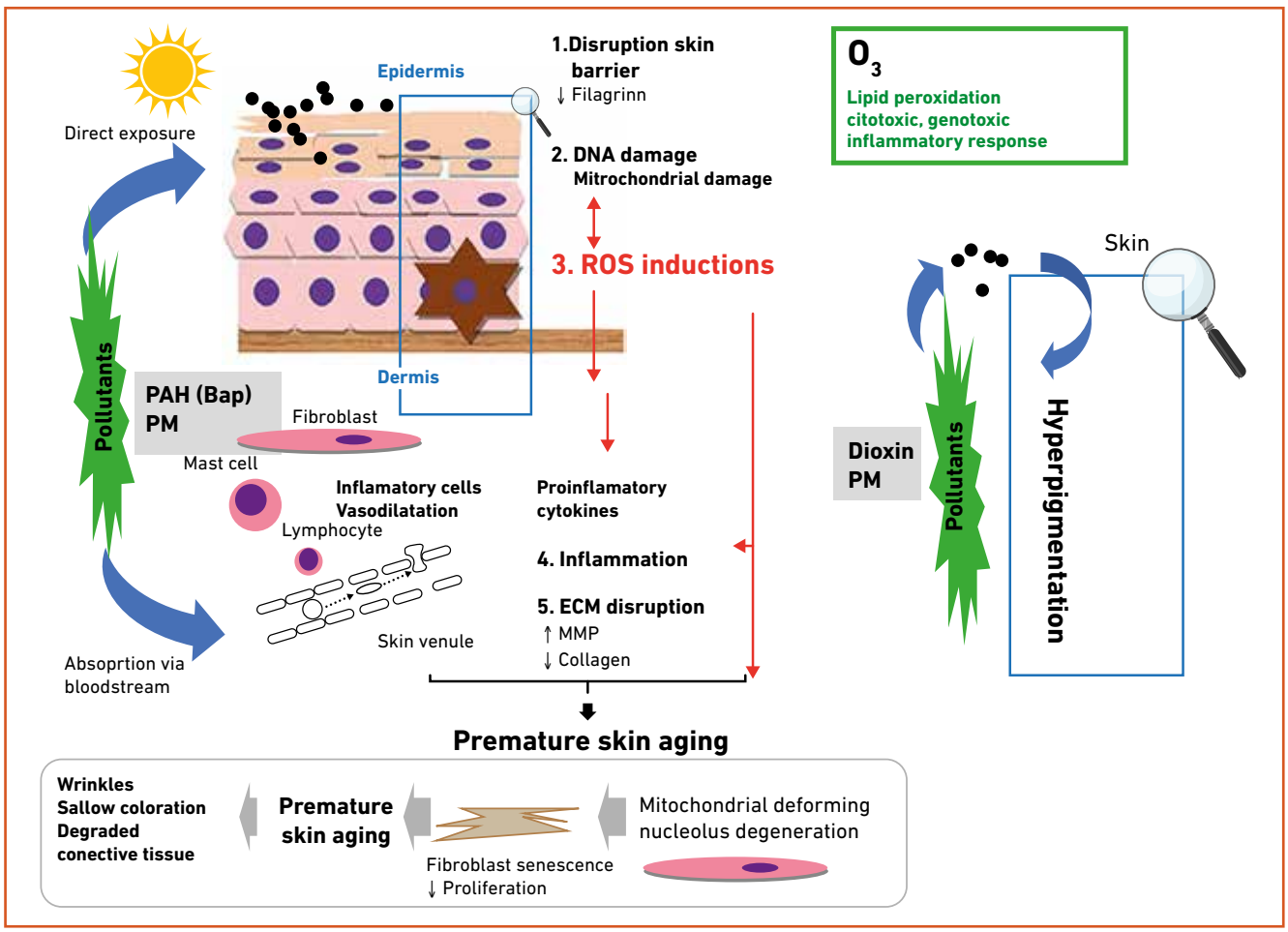


Fig. 11 : Réponse de la peau aux pollutions de l'air (PM : particules fines ; PAH : hydrocarbones polycycliques aromatiques ; O_3 : ozone) et rayons UV. D'après [18].

l'intermédiaire des radicaux libres et du stress oxydatif. Ils sont proches de ceux incriminés dans le photovieillissement et ont les mêmes conséquences. De plus, l'induction d'une cascade inflammatoire caractérise les effets nocifs des polluants de l'air ambiant sous l'effet de cytokines inflammatoires et l'activation du récepteur aryl hydrocarbone (ARH) majore l'inflammation.

Ce récepteur aryl hydrocarbone [19] a un rôle régulateur important sur la prolifération et la différenciation kératinocytaire, la fonction barrière de l'épiderme, la mélanogenèse, l'immunité, le maintien de l'intégrité cutanée et son adaptation aux situations de stress. Mais son activation chronique par divers facteurs environnementaux, en particulier les polluants, favorise un vieillissement cutané prématuré et le développement de cancers, en affectant le métabolisme local, le remodelage de la matrice extracellulaire, l'inflammation, la pigmentation, la réparation de l'ADN et l'apoptose [19].

Alors, faudra-t-il protéger notre peau des méfaits des polluants comme nous le faisons déjà pour ceux du soleil ? Plusieurs études vont dans ce sens et proposent notamment des polyphénols extraits de plantes pour leurs effets antioxydants qui pourraient diminuer les dommages oxydatifs induits par les particules fines [20]. Ce type de produit pourrait être associé dans la même préparation à des antisolaires ou à d'autres antivieillissement tels que les rétinoïdes.

2. Photovieillissement atrophique et hypertrophique. L'élastose actinique protectrice vis-à-vis des cancers cutanés ?

Déjà, en 2001, Brooke attirait l'attention sur la discordance entre les rides et les carcinomes basocellulaires : les personnes qui ont une peau épaisse et beaucoup de rides ont moins de carcinomes basocellulaires que ceux dont la peau est atrophique et finement ridée.

L'équipe de Voorhees [21] reprend la notion de 2 types différents de photovieillissement, atrophique (PVA) et hypertrophique (PVH), et formule des hypothèses pour expliquer la différence d'incidence des cancers cutanés dans ces 2 types. 53 patients ont été étudiés de façon détaillée.

>>> Sur le plan clinique

Dans le PVA, la peau est plus fine, le visage est rouge car il y a davantage de télangiectasies, les kératoses actiniques et séborrhéiques sont plus nombreuses de même que tous les types de cancers cutanés, non seulement les carcinomes basocellulaires mais aussi les carcinomes spinocellulaires et les mélanomes. Inversement, dans le PVH, le score de photovieillissement est plus élevé, la peau est épaisse, de couleur homogène jaunâtre et profondément ridée, mais il y a moins de cancers cutanés. Les lésions pigmentées et le nombre de lentigines n'étaient pas statistiquement différents dans les 2 types.

>>> Sur le plan histologique

La différence essentielle entre les 2 types est l'élastose actinique, beaucoup plus importante dans le PVH (extensive chez 65 % des patients) que dans le PVA (19 %). Elle occupe 19,5 % de la surface du derme dans le PVH et 11,5 % dans le PVA. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les 2 types de PV pour le collagène, les proportions de collagène de type I et III, l'expression des gènes des métalloprotéinases 1, 3 et 9 qui dégradent le collagène, l'expression du gène du versican et l'*elastin binding-protein* élevée dans l'élastose solaire.

>>> Alors, pourquoi cette différence entre les 2 types pour l'incidence des cancers cutanés ?

En se basant sur les différences cliniques et surtout histologiques observées dans les 2 types de PV, les auteurs avancent les hypothèses suivantes, qui restent néanmoins à confirmer :

- ***Rôle protecteur de l'élastose actinique dans le PVH vis-à-vis des cancers cutanés ?***

L'importance de l'élastose actinique pourrait expliquer qu'il y ait moins de cancers dans le PVH. En effet, il a été souligné récemment que la matrice extracellulaire dermique participait activement à la formation des cancers épithéliaux et surtout à leur propagation dans le derme. L'importance et l'épaisseur de l'élastose actinique pourraient être un obstacle à leur extension dermique. Il est aussi possible que cette élastose soit une réponse protectrice de la peau vis-à-vis des dommages cancérigènes liés aux radiations solaires.

- ***Rôle facilitateur de la vascularisation dans le PVA vis-à-vis des cancers cutanés ?***

L'importance de la vascularisation apporterait un microenvironnement favorable au développement des tumeurs et les modifications des cytokines pourraient altérer la régulation immunitaire de façon à faciliter le développement de cancers.

BIBLIOGRAPHIE

1. Goldie K, Peeters W, Alghoul M *et al.* Global consensus guidelines for the injection of diluted and hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for skin tightening. *Dermatol Surg*, 2018;44:S32-S41.
2. Trindade de Almeida A, Figueredo V, Gonzaga da Cunha AL *et al.* Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2019;7:e2160.
3. Sadeghpour M Quatrano NA, Bonati LM *et al.* Delayed-Onset Nodules to Differentially Crosslinked Hyaluronic Acids Comparative Incidence and Risk Assessment. *Dermatol Surg*, 2019;45: 1085-1094.
4. Beleznay K, Carruthers JD, Carruthers A *et al.* Delayde onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/ml hya-

L'Année thérapeutique

luronic acid filler: cause and management. *Dermatol Surg*, 2015;41:929-939.

5. Turkmani MG, De Boulle K, Philipp-Dormston WG. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2019;12:277-283.
6. Humphrey S, Jones DH, Carruthers J *et al.* Retrospective review of delayed adverse events secondary to treatment with a smooth, cohesive. *J Am Acad Dermatol*, 2020 [Epub ahead of print]
7. Belhaouari L, Quinodoz P, Lauwers F *et al.* Myomodulation et acide hyaluronique. *J Med Esth Chir Derm*, 2019;Vol. XXXXVI 183:219-225.
8. Ballard TNS, Vorisek M, Few JW. Impact of Botulinum toxin type A treatment of the Glabella and crow's Feet on Static Forehead Rhytides. *Dermatol Surg*, 2019;45:167-169.
9. Ramirez M, Marinaro R, Whartan ML *et al.* Permanent cutaneous adverse events after injection with Deoxycholic Acid. *Dermatol Surg*, 2019;45:1432-1434.
10. Rota DD, Tamer F, Onder M *et al.* Skin Necrosis on the Face and Scalp due to Sclerotherapy. *Dermatol Surg*, 2018;44:1459-1461.
11. Davis DS, Boen M, Fabi SG. Cellulite/patient Selection and Combination Treatments for Optimal Results- A Review and Our Experience. *Dermatol Surg*, 2019;45:1171-1184.
12. Sadick NS, Goldman MP, Liu G *et al.* Collagenase Clostridium Histolyticum for the treatment of Edematous Fibrosclerotic Panniculopathy (Cellulite): A randomized Trial. *Dermatol Surg*, 2019;45:1047-1056.
13. Geronemus RG, Kilmer SL, Wall SH *et al.* An Observational Study of the Safety and Efficacy of Tissue Stabilized-guided Subcision. *Dermatol Surg*, 2019;45:1057-1062.
14. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U *et al.* Airborne Particle Exposure and Extrinsic Skin Aging. *J Invest Dermatol*, 2010;130:2719-2726.
15. Flament F, Bourokba N, Nouveau S *et al.* A Severe Chronic Outdoor Urban Pollution Alters Some Facial Aging Signs in Chinese Women. A tale of two cities. *Int J Cosmet Sci*, 2018;40:467-481.
16. Flament F, Ye C, Amar D. Assessing the impact of an aerial chronic urban pollution (UP) on some facial signs of differently-aged Chinese men. *Int J Cosmet Sci*, 2019;41:450-461.
17. Li M, Vierkötter A, Shikowski T *et al.* Epidemiologic al evidence that indoor air pollution from cooking with solid fuels accelerates skin aging in Chinese women. *J Dematol Sci*, 2015;79:148-154.
18. Parrado C, Mercado-Saenz, Perez-Davo A *et al.* Environnemental Stressors on Skin Aging. Mechanistic Insights. *Front Pharmacol*, 2019;10:759.
19. Vogeley C, Esser C, Tütting T *et al.* Role of the Aryl Hydrocarbon Receotor in Environnementally Induced Skin Aging and Skin carcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 2019;20:6005.
20. Boo YC. Can Plant Phenolic Compounds Protect the skin from Airborne Particulate matter? *Antioxidants* (Basel), 2019;8. pii: E379.
21. Sachs DL, Varani J, Chubb H *et al.* Atrophic and Hyperprophic Photoaging: Clinical, Histological and Molecular Features of Two Distinct phenotypes of photoaged Skin. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:480-488.

L'auteure a 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
Cabinet de Dermatologie, MAISONS-ALFORT.
Service de Dermatologie-vénéréologie,
CHU Ambroise Paré, BOULOGNE-BILLANCOURT.

La littérature dermato-chirurgicale fut très variée en termes d'études, de reconstructions originales et d'astuces chirurgicales. Voici une sélection d'articles pragmatiques parus en 2019 et qui aideront sûrement chacun d'entre nous au quotidien, que notre pratique soit hospitalière ou libérale.

Les études originales de l'année 2019

1. Effet de la taille de la seringue sur la sévérité de la douleur durant une anesthésie locale

Cette étude en simple aveugle, effectuée sur cuir chevelu divisé, avait pour objectif de déterminer si la taille de la seringue affectait l'intensité de la douleur durant une anesthésie locale, lors de l'utilisation d'aiguilles de même taille [1].

L'étude a inclus 20 patients, dont 16 hommes (âge moyen : 31,6 ans) et 4 femmes (âge moyen : 28,8 ans). Environ 10 mL de solution anesthésiante (xylocaïne à 1 % avec 1:100 000 d'adrénaline, à température ambiante) ont été injectés sur les parties antérieure et postérieure du cuir chevelu à l'aide d'une seringue de 1 mL avec une aiguille 30G sur une moitié du cuir chevelu et d'une seringue de 3 mL avec une aiguille 30G sur l'autre moitié. Après la procédure, il a été demandé aux patients d'évaluer leur douleur sur l'échelle des visages de Wong-Baker.

Les scores moyens de l'échelle de douleur obtenus durant une anesthésie locale utilisant une seringue de 1 mL étaient de 2,7 pour l'application sur la partie antérieure et de 2,45 pour l'application sur la partie postérieure ($p < 0,01$). Pour la seringue de 3 mL, les scores moyens étaient de 4,5 pour l'application sur la partie antérieure et de 4,25 pour l'application sur la partie postérieure ($p < 0,01$). Une différence d'intensité moyenne de la douleur a également été observée pour l'application sur la partie antérieure entre les hommes et les femmes selon la taille des seringues (2,5 chez les hommes contre 3,5 chez les femmes pour une seringue de 1 mL ; 4,3 chez les hommes contre 5,5 chez les femmes pour une seringue de 3 mL). Dans le cas des applications postérieures, les scores moyens étaient de 2,4 chez les hommes et de 2,8 chez les femmes pour une seringue de 1 mL, et de 4,2 chez les hommes et 4,5 chez les femmes pour une seringue de 3 mL ($p < 0,01$).

Les auteurs ont donc conclu que la taille de la seringue affecte l'intensité de la douleur durant l'anesthésie locale.

2. Comparaison des résultats cicatriciels entre les excisions rectangulaires et elliptiques pour le traitement des kystes épidermiques

Avoir une rançon cicatricielle minime dans l'excision de kystes épidermiques reste un challenge chirurgical. L'excision elliptique est la technique la plus communément utilisée, mais elle aboutit souvent à de grandes cicatrices de la taille du diamètre kystique.

Une étude coréenne [2] a comparé la rançon cicatricielle laissée par une technique d'excision rectangulaire. Cette dernière consiste à inciser un rectangle centré sur le point kystique dont la longueur est égale au demi-diamètre kystique et la largeur égale au point kystique. Deux autres incisions sont réalisées dans la continuité de la largeur pour former 2 couvercles par lesquels le kyste est extrait. La réparation de la perte de substance (PDS) se fera par un lambeau en H ou en U (***fig. 1***).

Au total, 123 excisions de kystes (58 elliptiques et 65 rectangulaires) ont été étudiées. Le groupe incision rectangulaire avait de meilleurs résultats esthétiques sur une évaluation photographique par 3 dermatologues indépendants (***fig. 2***) et il n'y avait pas plus de complications postopératoires.

3. La décontamination du gîte staphylococcique nasal avant chirurgie micrographique de Mohs (CMM)

Une décontamination nasale des gîtes staphylococciques permettrait une diminution significative des infections du site opéré après CMM, et ce même

L'Année thérapeutique

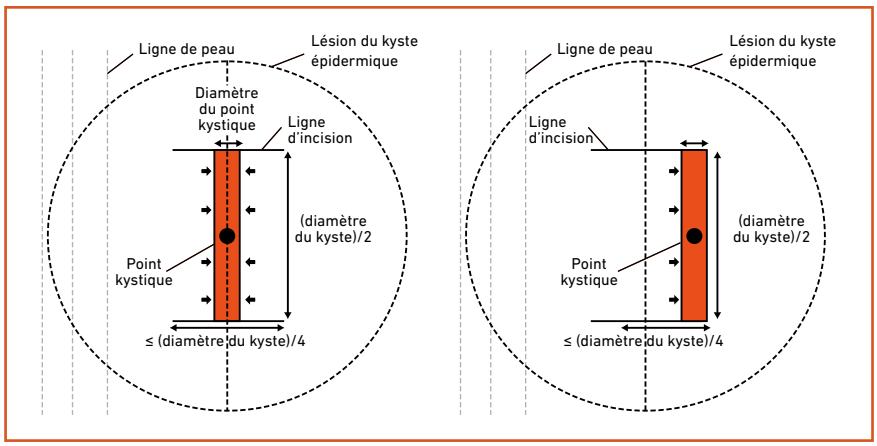


Fig. 1: Schéma de l'incision rectangulaire.

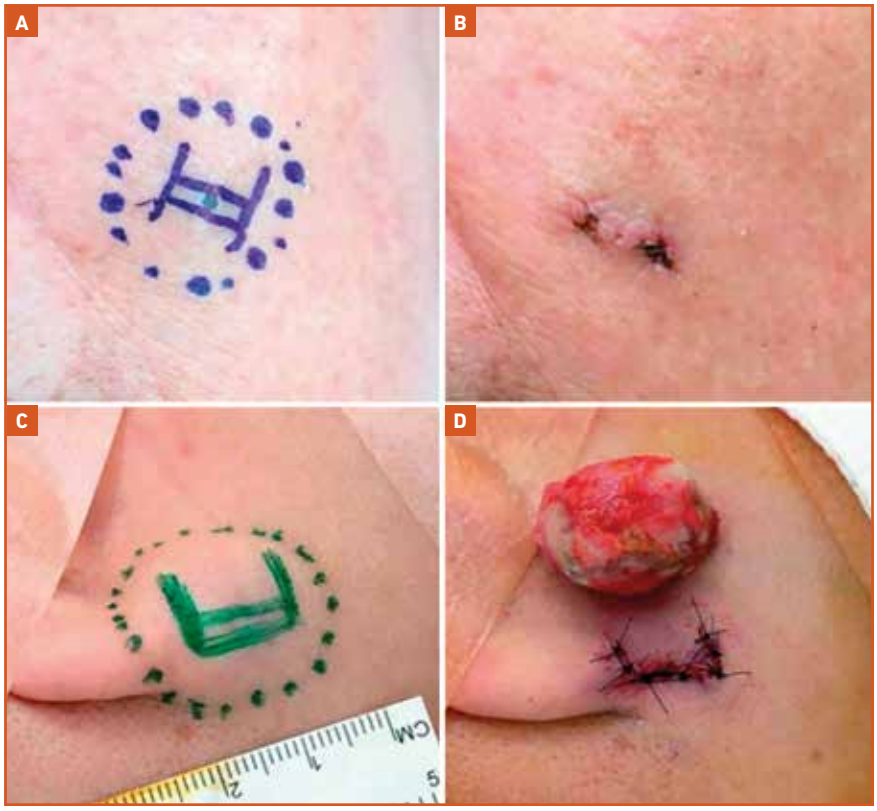


Fig. 2: **A**: schéma préopératoire pour une excision de kyste; **B:** évaluation photographique postopératoire à S2; **C:** schéma préoparatoire pour une excision de kyste unilatérale; **D:** évaluation photographique immédiatement après l'intervention.

si le prélèvement du gîte est négatif. C'est en tout cas ce que montre cette étude interventionnelle randomisée australienne après avoir comparé 1 350 patients bénéficiant de ce type de chirurgie et ayant un prélèvement du gîte nasal staphylococcique négatif [3]. 661 d'entre eux ont bénéficié d'un protocole de décontamination (mupirocine 2 % crème 2 fois par jour dans le nez et 50 mL de chlorhexidine solution à 4 % tous les jours sur tout le corps) les 5 jours précédant la chirurgie. Les autres constituaient le groupe témoin. Au total, 14 interventions (1 %) ont été comptabilisées dans le groupe intervention *versus* 29 dans le groupe témoin avec un risque relatif diminué de manière significative (OR : 0,5 ; 0,3-0,9 ; p = 0,03).

Les réparations de l'année 2019

1. Une réparation originale d'une perte de substance transfixiante de l'aile narinaire

Les réparations de pertes de substances (PDS) narinaires transfixiantes sont souvent des challenges chirurgicaux complexes à résoudre (***fig. 3***). La difficulté vient de la nécessité de recréer de la muqueuse narinaire, d'éviter tout effet valve et de conserver le sillon nasogénien.

Un lambeau de transposition labial supérieur appelé *apical lip flip* a donc été proposé par une équipe britannique dans ce contexte [4]. La première étape consiste en une greffe composite à partir de l'anthélix avec maintien de la peau sur la face interne pour recréer la muqueuse narinaire et suturée à cette dernière par du fil résorbable sur la base alaire et la pointe nasale latérale inférieure.

Un lambeau de transposition triangulaire labio-alaire à base supérieure est dessiné avec un premier trait d'incision vertical partant du pied de l'aile narinaire jusqu'à la jonction lèvre blanche et

Fig. 3: Perte de substance transfixiante après une chirurgie micrographique de Mohs.

Fig. 4: Dessin du lambeau.

Fig. 5: Postopératoire immédiat.

Fig. 6: Résultat à 1 mois.

Fig. 7: Perte de substance fronto-pariétale initiale étendue.

rouge supérieure, et le second trait d'incision remontant en oblique et en latéralité jusqu'au sillon labio-génien de façon à ce que la largeur du lambeau transposé soit égale à la largeur de la PDS (***fig. 4***).

Le plan de dissection du lambeau se fait dans le plan sous-cutané et plonge à sa base proximale pour englober quelques fibres de l'orbiculaire et l'artère angulaire (***fig. 4***). La transposition va ainsi créer un excès tissulaire en cône inversé qui va être conservé pour recréer le sillon naso-génien (***fig. 5 et 6***). Ce lambeau a néanmoins pour inconvénient d'apporter une zone pileuse sur une zone de peau glabre, notamment chez l'homme.

2. Lambeau en îlot pour des réparations de PDS fronto-temporales

Les PDS étendues entre les régions frontale et temporale aboutissent souvent à des réparations complexes liées au manque de réserve tissulaire, à la proximité de zones à ne pas déformer (queue du sourcil, lisière du cuir chevelu) et de structures anatomiques à risque (branche frontale du nerf facial et rameau temporal superficiel de l'artère temporale), rendant impossibles les fermetures directes et les lambeaux traditionnels (rotation, avancement temporal, transposition…) (***fig. 7***) La greffe de peau peut également être une option mais elle est pourvoyeuse d'une cicatrice sur la prise de greffe et d'un risque de nécrose.

Le lambeau en îlot pédiculé avec rotation a été proposé dans cet article [5]. Après exérèse, la PDS a été reportée sur la zone donneuse temporale dont la dissection se fait dans le plan sous-cutané, au-dessus du fascia temporo-pariétal et du système musculo-aponévrotique superficiel (SMAS) afin de préserver le pédicule vasculonerveux au pôle supérieur, à proximité de la PDS pour assurer une bonne vascularisation et fiabilité du lambeau (***fig. 8***). La PDS primaire est

Fig. 8: Conception et dissection du lambeau.

L'Année thérapeutique

alors recouverte par un mouvement de rotation à 180° en veillant à ne pas trop tirer sur le pédicule. La zone donneuse puis la zone receveuse sont ensuite suturées en 2 plans par du Monocryl® 4/0 et du Prolène® 5/0 sans tension ni déformation des structures avoisinantes (***fig. 9***).

Les sutures sont retirées à J15 et aucune complication n'est notée avec un résultat esthétique satisfaisant du fait de l'apport d'une peau similaire (***fig. 10***). Le principe de ce lambeau peut-être adaptable pour des PDS nasales (alaire, *dorsum*), du tibia et rétro-auriculaires du dos de la main comme le montre l'article sélectionné suivant, avec des rotations variant de 45 à 180° [6-8].

Le dos de la main est une localisation fréquente de lésions carcinomateuses UV-induites. Les réparations y sont difficiles en raison du manque de laxité et de la nécessité de préserver l'articulation métacarpo-phalangienne. Deux approches réparatrices, utilisant le principe de l'îlot pédiculé et la transposition, simples d'exécution, fiables et répondant aux contraintes mécaniques de la région, ont attiré mon attention cette année.

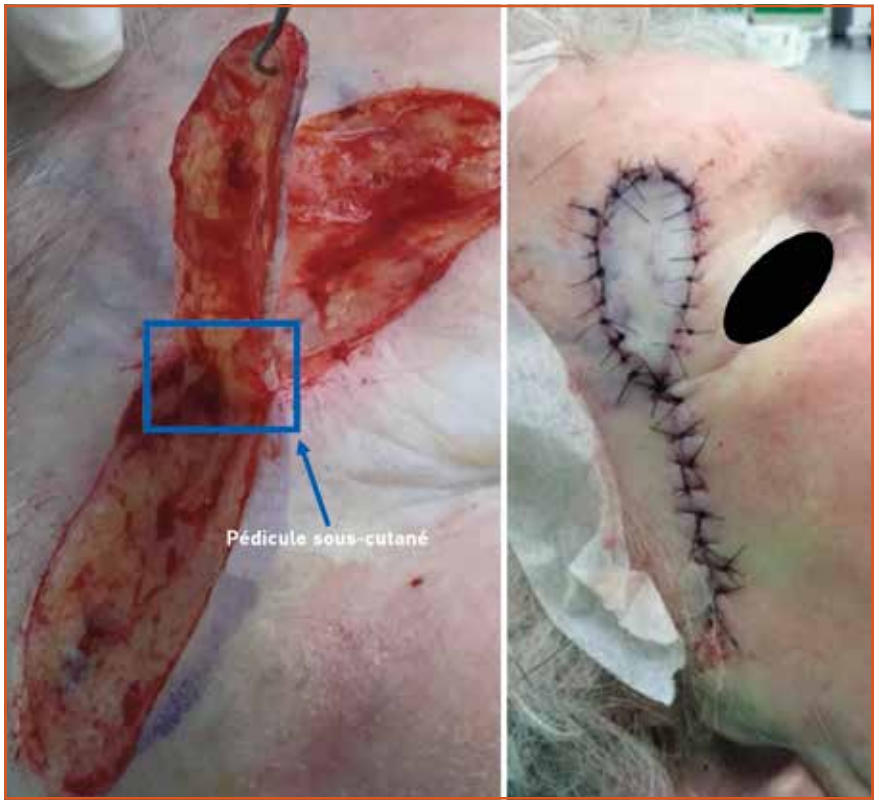


Fig. 9 : Individualisation du pédicule et rotation de 180°.

Fig. 10 : Résultat à 2 semaines (**à gauche**) et 6 semaines (**à droite**).

3. Lambeau en îlot pour des réparations de PDS phalangiennes proximales

Un lambeau en îlot centré sur l'artère perforante de l'artère métacarpienne, dorsale, repérée par échographie Doppler préalable, a été envisagé dans cet article (***fig. 11***) [9]. Pour ce faire, la PDS a été reportée sur le dos de la main en comprenant l'artère perforante (***fig. 11, flèche***). Le lambeau est ainsi levé au-dessus du fascia tendineux puis tourné de 180° autour du pédicule pour recouvrir la PDS. La cicatrisation à 7 semaines ne montrait pas de limitation de l'amplitude articulaire (***fig. 12***).

Ce lambeau semble donc adapté, fiable, d'exécution rapide et donc envisageable en ambulatoire sous anesthésie locale pour ce type de PDS.

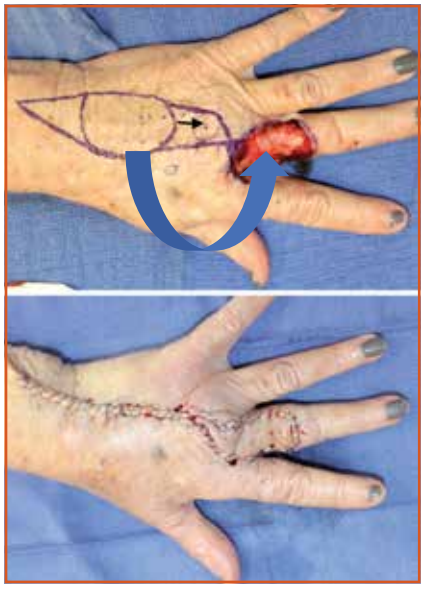


Fig. 11 : Dessin du lambeau en îlot avec repérage de l'artère métacarpienne dorsale (**flèche**).

Fig. 12 : Cicatrisation à 7 semaines.

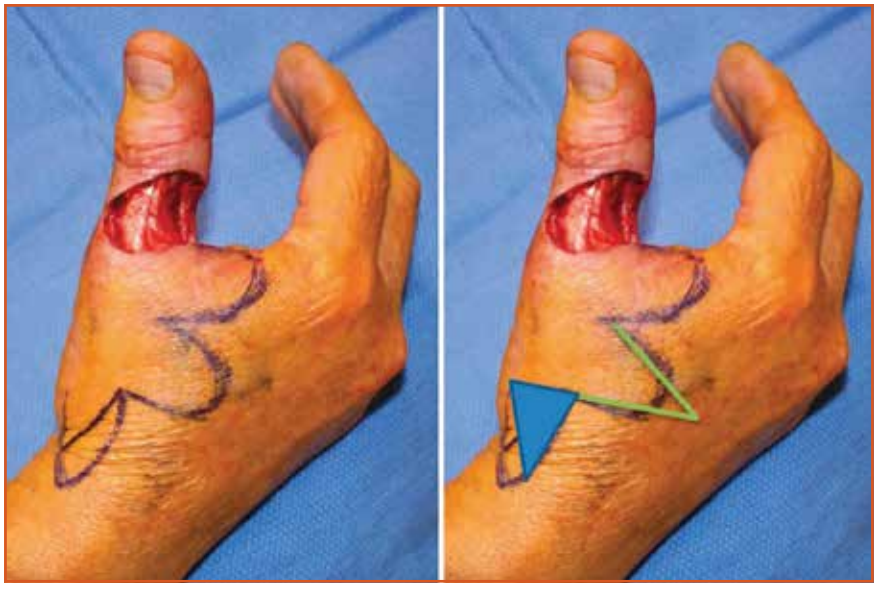


Fig. 14 : Dessin du lambeau bilobé avec triangle de Burow (**bleu**).

4. Lambeau bilobé, également une solution pour les chirurgies du dos de la main [10]

Une réparation par lambeau bilobé associé à une greffe du triangle de Burow (**en bleu**) (***fig. 14***) a été imaginée par David *et al.* pour une PDS post-CMM d'un carcinome épidermoïde de la base du pouce avec exposition du tendon long extenseur de l'hallux (***fig. 13***). Ce triangle est donc enlevé puis greffé dans l'espace interdigital, entre les 2 lobes mis en place afin d'éviter toute mise en tension des lambeaux (***fig. 15***). À 2 mois, la cicatrisation était parfaite et sans limitation de l'amplitude articulaire (***fig. 16***).

Tout comme le dos de la main, les reconstructions du pavillon et de la conque de l'oreille ont également inspiré les auteurs cette année.

Fig. 13 : Perte de substance initiale après exérèse du carcinome épidermoïde.

Fig. 15 : Résultat en postopératoire immédiat.

Fig. 16 : Résultat à 2 mois.

5. Lambeau original de reconstruction des PDS auriculaires antérieures

Les réparations des PDS auriculaires antérieures (conque, anthélix, scapha, fosse triangulaire) (***fig. 17***) sont parfois compliquées en raison du manque de

Fig. 17 : Région antérieure de l'oreille externe concernée par l'étude.

L'Année thérapeutique

Fig. 18 : Procédure chirurgicale en fonction du site concerné.

Fig. 19 : Perte de substance initiale.

laxité de la région [11]. Les lambeaux en îlot transcartilagineux semblent être adaptés pour les réparations de cette zone. Ils consistent en une incision à la face postérieure de l'oreille d'un patron de la PDS, directement en arrière de celle-ci, en laissant un pédicule vasculaire central issu de l'artère rétro-auriculaire. Une fenêtre cartilagineuse est ensuite créée pour permettre le passage du lambeau en îlot sur la partie antérieure de l'oreille où il sera fixé par des points simples (***fig. 18***, ***vidéo ci-dessous***). La PDS secondaire est suturée par la suite le long du sillon rétro-auriculaire.

http://links.lww.com/DSS/A128

Une étude rétrospective inédite s'est intéressée aux paramètres pré- et post-opératoires de 232 réparations de la sorte post-CMM. La taille moyenne des PDS était de 1,9 x 1,5 cm. Les principales complications rencontrées étaient l'hypertrophie cicatricielle (2,6 %), le saignement postopératoire (1,7 %) et une nécrose partielle du lambeau (0,9 %). Aucun patient ne s'est plaint d'une gêne fonctionnelle ni esthétique. Ce lambeau transcartilagineux, variante du célèbre lambeau de Gordon-Masson, est accessible au dermatologue chirurgien et paraît intéressant pour des PDS auriculaires antérieures.

6. Lambeau de transposition tunnelisé pour des PDS conquales

Les réparations des PDS conquales font le plus souvent appel à des greffes ou des cicatrisations dirigées. Leurs utilisations peuvent cependant être limitées lorsque les PDS sont importantes à cause notamment du risque de surinfection locale du fait de la proximité du gîte staphylococcique et de nécrose pour les greffes.

Fig. 20 : Reconstruction par lambeau tunellisé.

Fernández-Canga *et al.* ont décrit dans cet article un lambeau de transposition tunnelisé pour réparer une PDS causée par une exérèse non transfixiante de carcinome basocellulaire après CMM (***fig. 19***) [12]. Le lambeau est levé en rétro-auriculaire, à pédicule inférieur, puis il est desépidermisé à l'endroit de son passage dans le tunnel. Ce dernier est créé par une incision cartilagineuse transfixiante au pôle inférieur du défect conqual (***fig. 20***). Ce lambeau a pour avantage d'apporter une peau non insolée et de masquer la rançon cicatricielle.

7. Pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple ?

C'est en tout cas ce que nous montrent ces 2 articles pour des PDS nasales et du bord libre inférieur de l'œil.

Fig. 21 : Brosse métallique rotative utilisée pour la dermabrasion.

Le premier article [13] rapporte une réparation d'une PDS nasale superficielle post-CMM par dermabrasion de l'ensemble de la sous-unité nasale concernée avec lissage des bords de la PDS à l'aide d'une brosse métallique ou d'une fraise diamantée (***fig. 21***) ayant des mouvements anti-horaires. Le résultat esthétique à 4 mois est parfait, sur un nez séborrhéique qui plus est (***fig. 22***).

Le second article [14] s'est intéressé, à travers une étude rétrospective sur 17 patients, aux PDS totalement ou partiellement transfixiantes du bord libre palpébral inférieur post-CMM réparées par cicatrisation dirigée (***fig. 22***). Les pansements étaient réalisés avec de la vaseline recouverte par une compresse stérile. La rançon esthétique était évaluée, dès cicatrisation, par 4 chirurgiens indépendants et par les patients. Cette dernière était bonne à excellente dans la majorité des cas et la cicatrisation était obtenue en 2 semaines La seule complication rencontrée était un trichiasis résolu après ablation du cil. Les résultats

Fig. 22 : Réparation d'une PDS nasale par dermabrasion.

L'Année thérapeutique

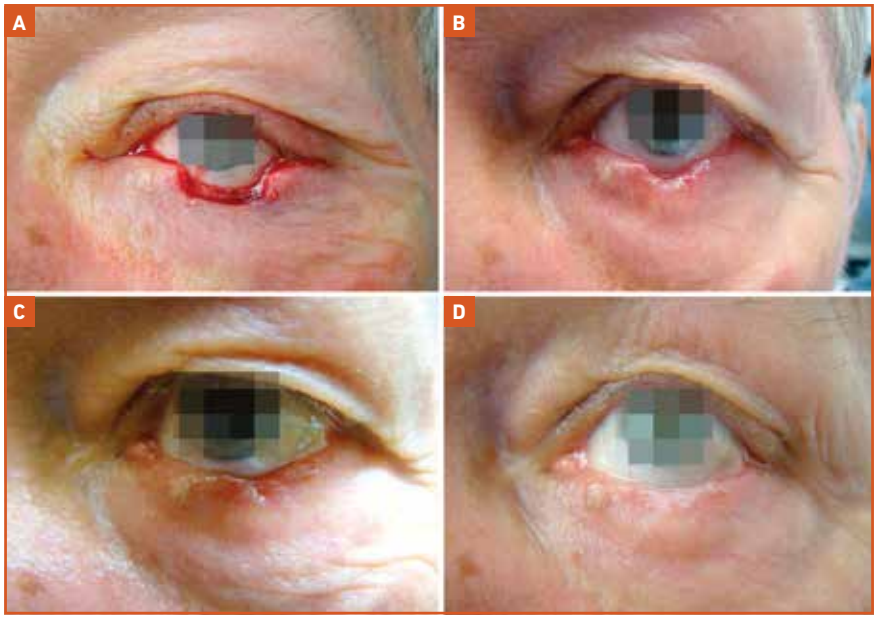


Fig. 23 : **A**: exérèse transfixiante du bord libre palpébral inférieur traité par cicatrisation dirigée avec résultat à 2 semaines (**B**), 6 semaines (**C**) et 20 semaines (**D**).

ont continué à s'améliorer avec le temps (***fig. 23***). La cicatrisation dirigée est donc une option envisageable, simple, sans réelle complication pour des réparations de PDS transfixiantes ou non de moins de 1/4 du bord libre palpébral inférieur, avec pour seuls inconvénients un temps de cicatrisation prolongé, une perte des cils et un risque d'ectropion sur une paupière laxe (*snap test* positif).

Mise au point de l'année 2019

1. Allergies de contact per- et postopératoires

Une mise au point parue dans la revue *Dermatologie Pratique* [15] refait le point sur les allergies aux gants opératoires qui sont de 2 sortes : types I et IV. Elles surviennent souvent dans un contexte d'altération préalable de la barrière cutanée (dermite irritative, eczéma de contact allergique, dermatite atopique).

Les allergies de contact peropératoires, de type I, impliquant comme allergènes **des protéines du latex** (Hev b 1, 2, 3, 5, 6.01, 6.02, 7 et 13), surviennent le plus souvent **5 à 30 minutes après** le port de gants en latex. Elles toucheraient 1 % de la population, jusqu'à 12 % du personnel soignant et 20 % des patients. Elles se manifestent le plus souvent par une urticaire des poignets et du dos des mains (***fig. 24***) mais également des **conjonctivites** (***fig. 25***), œdèmes

Fig. 25 : Conjonctivite allergique aux protéines aéroportées.

périorbitaires, rhinites, réactions asthmatiformes, troubles digestifs voire chocs anaphylactiques. Le *prick test* aux protéines de latex, à réaliser en milieu hospitalier, permet de confirmer le diagnostic évoqué cliniquement. Le traitement est l'éviction du latex et le port de gants en caoutchouc synthétique ou en polystyrène synthétique ou encore en vinyle.

Les allergies de contact postopératoires (***fig. 26***), de type IV, s'observent quant à elles **les jours suivant** l'intervention sous forme de dermatose eczématiforme

Fig. 26 : Dermatite de contact allergique aux gants en caoutchouc synthétiques de type polyisoprène chez un chirurgien.

Fig. 24 : Urticaire de contact aux protéines de latex.

des mains [16]. Elles sont principalement déclenchées par les **accélérateurs de vulcanisation et antioxydants** contenus dans les gants en caoutchouc synthétiques dont les plus fréquents sont les dithiocarbamates, les thiurames, le 2-mercaptobenzothiazole (MBT) et le **1,3 diphénylguanidine (1,3 DPG)** qui est l'allergène émergent présent dans le carba-mix de la batterie standard européenne.

Trucs et astuces de l'année 2019

1. Technique d'hémostase nasale avec pince nasale de nageur

Tout acte chirurgical nasal nécessite une aide opératoire afin de comprimer la base de la pyramide nasale et d'éviter tout saignement, source d'inconfort pour le patient comme pour le chirurgien. Une équipe espagnole [17] a proposé une technique toute simple consistant à comprimer les vaisseaux par un pince-nez de nageur stérilisé avec 2 compresses stériles pour absorber les éventuelles coulées de sang (***fig. 27***).

Fig. 27 : Pince-nez hémostatique.

2. Un nœud coulissant pour les fermetures à haute tension

La fermeture de grandes PDS pose souvent le problème de la capacité du 1er point de suture à absorber la tension. Nous connaissons tous le point de palan, très utile dans ce contexte. Une équipe texane [18] nous décrit un autre point

Fig. 28 : Nœud coulissant de traction.

coulissant qui consiste à réaliser un point sous-cutané et à amorcer un premier nœud en réalisant 2 tours dans le même sens sur le porte-aiguille puis à plaquer ce dernier sur une des berges de la cicatrice, puis un autre tour dans le même sens et à tirer les 2 chefs de manière continue le long de la cicatrice (***fig. 28***). Ce nœud est simple d'exécution et minimise le risque de desserrement et de rupture du fil résorbable.

3. Le signe de la bougie : témoin de l'agressivité des carcinomes basocellulaires

"*Les choses ne sont pas toujours ce qu'elles semblent être, donc on se laisse tromper par les apparences. Rares sont ceux qui ont l'intelligence de voir ce qui se cache derrière le masque*", Phaedre.

Cet article illustre bien cette citation avec la description d'un nouveau sous-type clinique de carcinome basocellulaire agressif identifié grâce au signe de la cire de bougie (***fig. 29***) [19]. Celui-ci se présente sous la forme d'une macule ou plaque d'aspect xanthomateux, à surface lisse comme une fine pellicule de cire de bougie tombée sur la peau. Une étude américaine prospective parue dans le *JAAD* [20], portant sur plus de 1 000 cancers cutanés non mélaniques, s'est également intéressée à ce sujet et a conclu que ce signe était associé de manière significative à un

Fig. 29 : Signe de la cire de bougie.

plus grand nombre d'étapes en CMM et à des PDS plus importantes, donc à des carcinomes basocellulaires plus agressifs (confirmation par le sous-type histologique : sclérodermiforme, infiltrant, micronodulaire et desmoplastique) (***fig. 30***). Une reconnaissance précoce de ce signe favorise donc une meilleure

L'Année thérapeutique

Fig. 30: Perte de substance post-CMM d'un CBC agressif présentant le signe de la bougie.

Fig. 31: Création de la fenêtre au niveau de la tablette unguéale.

Fig. 32: Exposition de la matrice après repli cuticulaire.

Fig. 33: Rançon cicatricielle à 1 an de la biopsie.

estimation du tissu tumoral à extraire et permet de poser plus facilement l'indication d'une CMM.

4. Évaluation d'une technique de biopsie unguéale par shaving pour la prise en charge des mélanonychies longitudinales

La prise en charge diagnostique des mélanonychies longitudinales nécessite fréquemment une biopsie unguéale, geste souvent appréhendé par les dermatologues.

Une étude chinoise a évalué une série de 67 biopsies par *shaving* dans le cadre de la prise en charge de mélanonychies longitudinales [21]. Pour cela, une fenêtre de la tablette unguéale est créée par laser CO_2 à 2 mm de part et d'autre de la mélanonychie complétée par une incision à la lame 15 (***fig. 31***). Puis, 2 incisions latérales à la jonction entre les replis proximal et latéral de l'ongle sont réalisées afin de replier la cuticule et d'exposer la lésion pigmentée responsable de la mélanonychie qui sera biopsiée par *shaving* (***fig. 32***). La tablette excisée est replacée sur le lit de l'ongle en tant que pansement et la cuticule est ensuite suturée.

Dans la série analysée, toutes les biopsies ont permis une analyse anatomopathologique, 75 % n'ont pas eu de dystrophie unguéale (***fig. 33***) et seulement 13,3 % ont eu une récidive de la mélanonychie. Cette technique de biopsie unguéale semble donc adaptée, rapide d'exécution et accessible dans la prise en charge des mélanonychies.

5. La décalcomanie au service de la greffe de peau

Juger de la taille d'une prise de greffe est parfois un exercice périlleux, surtout lorsque les PDS à greffer se situent sur des zones difficilement mesurables comme le nez, les oreilles ou la main.

Une équipe australienne a publié un moyen simple et efficace pour nous faciliter la tâche. La PDS est dessinée au feutre chirurgical avant exérèse puis reportée par décalcomanie sur la face adhésive du ruban (***fig. 34***). Cette décalcomanie est ensuite repassée au feutre chirurgical (***fig. 35***) puis reportée sur la zone de prise de greffe par nouvelle décalcomanie (***fig. 36***). Cette technique est simple, reproductible et facilement accessible.

Fig. 34 : Décalcomanie de la perte de substance initiale sur le côté adhésif du ruban.

Fig. 35 : Repassage au feutre chirurgical sur la décalcomanie de la face adhésive du ruban.

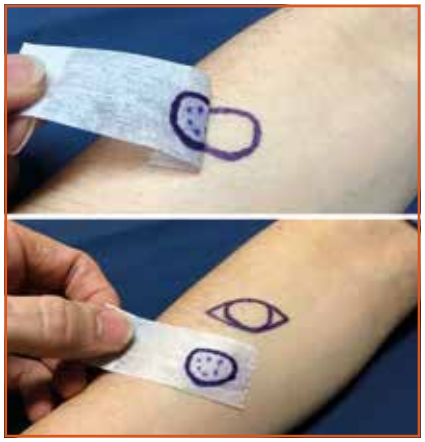


Fig. 36 : Nouvelle décalcomanie du ruban adhésif sur la zone traitée.

6. Astuce simple pour réparer 2 pertes de substance adjacentes

Une astuce utile pour nos patients présentant des champs de cancérisation importants avec des lésions carcinomateuses adjacentes (***fig. 37***) consiste à réaliser

Fig. 37 : 2 PDS adjacentes.

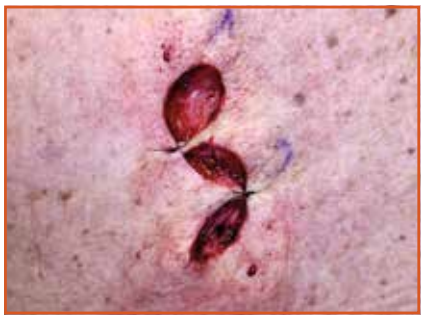


Fig. 38 : Transformation en 3 PDS ovalaires.

Fig. 39 : Cicatrice en Z.

un lambeau appelé 2 à Z qui sacrifie l'îlot de tissu sain entre les pertes de substance puis à les faire pivoter pour créer 3 pertes de substance ovalaires (***fig. 38***) qui, après suture, donnent cette cicatrice en Z (***fig. 39***) [22]. Cette technique, simple et rapide d'exécution, évite la réalisation de lambeaux complexes ou des cicatrices linéaires importantes en englobant les 2 pertes de substance en une seule.

7. Une technique simple diminuant la récidive des chéloïdes opérées

Les cicatrices chéloïdes de l'oreille ne sont pas éligibles à une excision en raison du risque de récidive, à l'exception de celles du lobe qui sont accessibles à la pressothérapie *via* des boucles d'oreille pression qui restent cependant très onéreuses. Une astuce simple et peu coûteuse consiste à appliquer un aimant en néodyme (***fig. 40***), beaucoup plus puissant qu'un aimant ferromagnétique, en post-opératoire immédiat. Cet aimant génère une pression 10 fois plus importante que les aimants ferromagnétiques pour une taille et un poids 2 fois moins importants. Ce dernier doit être appliqué 12 h. Il peut

Fig. 40 : Aimant en néodyme.

Fig. 41 : Aimant néodyme transformé en boucle d'oreille.

L'Année thérapeutique

être facilement dissimulé derrière une décoration simulant une boucle d'oreille (***fig. 41***) et se trouve facilement pour un prix dérisoire sur des sites marchands en ligne par exemple [23].

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahmad M. Effect of syringe size on severity of pain during local anesthesia administration. *J Cosmet Dermatol*, 2019;18:1856-1859.
2. Kwon SH, Kim M, Shin JW *et al.* Comparison of Surgical Outcomes of Rectangular Lid Excision *Versus* Elliptical Excision for the Treatment of Epidermal Cysts. *Dermatol Surg*, 2019; 45:1141-1146.
3. Smith H, Borchard K, Cherian P *et al.* Randomized Controlled Trial of Preoperative Topical Decolonization to Reduce Surgical Site Infection for Staphylococcus aureus Nasal Swab-Negative Mohs Micrographic Surgery Patients. *Dermatol Surg*, 2019;45: 229-233.
4. Humphreys TR, Goldberg LH, Wiemer DR. Repair of defects of the nasal ala. *Dermatol Surg*, 1997;23:335-349; quiz 350-351.
5. Kwak Y, Marrugo J, Goldberg LH *et al.* A Unique Repair of Defects Involving the Lateral Forehead and Temple. *Dermatol Surg*, 2019;45:1669-1672.
6. Sanford LJ, Somani AK. Treatment of a large intermammary defect using bilateral 180° rotated island pedicle flaps. *Dermatol Surg*, 2013;39:126-129.
7. Salmon PJ, Klaassen MF. The rotating island pedicle flap: an aesthetic and functional improvement on the subcutaneous island pedicle flap. *Dermatol Surg*, 2004;30:1223-1228.
8. Kovach BT, Sengelmann RD. The flipped island pedicle flap: a new twist on an old favorite. *Dermatol Surg*, 2008;34: 1709-1717.
9. Etzkorn JR, Goldbach HS, Sobanko JF *et al.* Repair of a Deep Defect on the Proximal Phalanx. *Dermatol Surg*, 2019;45:1315-1318.
10. Chen DL, Collins LK, Goldman GD. Repair of a Deep Proximal Thumb Defect. *Dermatol Surg*, 2019;45:601-603.
11. Dyson ME, Orangi M, Goldberg LH *et al.* Repair of Anterior Ear Defects Using Transcartilage Island Pedicle Flaps. *Dermatol Surg*, 2019;45:1222-1227.
12. Fernández-Canga P, Varas-Meis E, Rodríguez-Prieto MA. Pull-through inferiorly based island pedicle flap for a conchal bowl defect. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:e5-e6.
13. Tolkachjov SN, Harmon CB. How We Do It: Dermabrasion as a Primary Reconstruction Option for Nasal Defects. *Dermatol Surg*, 2019;45:627-630.
14. Trieu DN, Drosou A, White LE *et al.* Outcomes of Second Intention Healing of the Lower Eyelid Margin After Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*, 2019;45:884-889.
15. Allergies de contact "per- et postopératoires". Dermatologie Pratique, 2019. https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/008663-allergies-contact-postoperatoires.
16. Tripathi SV, Hurst EA. Pacemakers, Deep Brain Stimulators, Cochlear Implants, and Nerve Stimulators: A Review of Common Devices Encountered in the Dermatologic Surgery Patient. *Dermatol Surg*, 2019;45:1228-1236.
17. Riquelme-McLoughlin C, Fustà-Novell X, Podlipnik S *et al.* How to obtain a punch biopsy specimen from the nose using swimmers' clips for hemostasis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:e151-e152.
18. Scott JF, Ascha M, Pollard W *et al.* A granny sliding knot for high-tension closures. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80:e145-e146.
19. ODonnell B. The Candle Wax Sign and Aggressive Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*, 2019;45:1697.
20. O'Donnell BP, Duarte CW. A prospective evaluation of the candle wax sign: A visual clue to diagnose aggressive basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:163-164.
21. Zhou Y, Chen W, Liu ZR *et al.* Modified shave surgery combined with nail window technique for the treatment of longitudinal melanonychia: Evaluation of the method on a series of 67 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:717-722.
22. Blattner CM, Perry B, Young J *et al.* 2-to-Z flap for reconstruction of adjacent skin defects. *J Am Acad Dermatol*, 20109;80:e77-e78.
23. Jangra RS, Gupta S, Gupta S *et al.* Use of neodymium magnetic discs as pressure earrings for earlobe keloid postexcision. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:e53-e54.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en lasers ?

J.-M. MAZER, M. JOURDAN
Centre Laser International de la Peau, PARIS.

Quelques nouveautés en 2019, en particulier sur le plan des indications médicales des lasers en dermatologie. Cette année marque en effet la mise à disposition de deux nouvelles techniques dont le point commun est de reposer sur la synergie entre un laser et une molécule, en l'occurrence un médicament dans le cas des angiomes plans et un marqueur photosensibilisant de photothérapie dynamique dans le cas de l'acné polymorphe évolutive.

Traitement de l'acné par microparticules d'or activées par un laser épilatoire

Ce traitement de l'acné évolutive, et non pas des cicatrices d'acné, risque d'être la grande nouveauté de l'année dans la mesure où il s'agit d'un traitement apparaissant réellement efficace sur l'acné évolutive et surtout proposant logiquement, du fait de son mode d'action et des résultats des études publiées, des améliorations relativement durables. Ce traitement est le Sebacia. Il s'agit en fait d'une photothérapie dynamique utilisant un marqueur qui va s'accumuler au sein des glandes sébacées pour servir de chromophore pour les photons émis par un laser, un laser en l'occurrence bien connu puisqu'il s'agit d'un laser épilatoire. Cela est responsable d'une photothermolyse des glandes sébacées, source d'une atrophie secondaire.

L'idée de départ de ce traitement est simple : nous savons que les lasers épilatoires sont efficaces sur les poils foncés mais pas sur les poils blancs ou très clairs, du fait d'un manque de chromophore. De même, les glandes sébacées ne constituent pas des cibles de ce laser. L'idée a donc été de mettre au point des microparticules qui associent une fine couche d'or sur des grains extrêmement fins de silice, microparticules capables après application locale, et à la suite d'un massage avec un appareil à ultrasons, de venir s'accumuler au sein des glandes sébacées. Une fois qu'elles sont accumulées, elles "colorent" les glandes sébacées et en font des chromophores pour les lasers épilatoires. Cette lotion est noire, ressemblant vaguement à un cirage liquide. Une fois appliquée sur le visage et après le massage, celui-ci est nettoyé mais il est démontré – et c'est parfaitement visible en dermoscopie – que les glandes sébacées restent colorées en noir pendant environ 2-3 heures alors que les microparticules Sebacia vont ensuite s'éliminer grâce aux flux sébacés. On soulignera d'ailleurs que des études ont démontré qu'il n'y avait pas de risque d'accumulation d'or dans l'organisme : les dosages de l'or dans le sang ont montré des résultats tout à fait rassurants, ne différant en rien de la normale malgré de multiples applications de ces microparticules silicate or sur la peau.

Les glandes sébacées étant devenues des chromophores pour les lasers épilatoires, le médecin pratiquera alors une épilation laser sur le visage qui aura un double effet : une épilation, bien sûr, et une photothermolyse des glandes sébacées responsable d'une atrophie secondaire de celles-ci. Dans les semaines qui suivent, on note une disparition du nombre de ces glandes responsables de l'acné. Les conséquences en seront une réduction des scores d'acné et de l'hyperséborrhée. En pratique, toutes les études ont été pratiquées en proposant 3 séances pour obtenir des résultats consistants. Ces séances sont espacées de seulement 1 semaine si l'on veut éviter chez l'homme un effet d'épilation puisqu'une seule séance se révélera efficace pour l'épilation mais cela n'empêchera pas la repousse pilaire dans un second temps. À l'inverse, si la patiente souhaite profiter en même temps d'une épilation du visage, on pourra espacer les séances un peu plus de façon à apporter un effet dépilatoire plus net.

Les premières études avaient été publiées en 2016 et avaient montré des réductions de l'ordre de 70 % des lésions inflammatoires et comédoniennes sur des traitements effectués chez des patients présentant des acnés modérées. Il est clair qu'en aucun cas ce traitement ne doit être opposé à l'isotrétinoïne par voie orale lorsque celle-ci est nécessaire, en particulier en cas d'acné résistante ou sévère. C'est une alternative aux autres traitements, nombreux, des acnés modérées, voire des hyperséborrhées essentielles. Le point le plus important, c'est que du fait du mode d'action impliquant une atrophie des glandes sébacées, les effets se révèlent durables : en effet, lors des études effectuées, les résultats ne montraient pas de variation significative des scores 3 et 6 mois après la dernière séance et il existe aujourd'hui des reculs à 9 mois le confirmant [1].

L'Année thérapeutique

Deux nouvelles études [2, 3] ont été récemment proposées, dont l'une en Europe, et elles viennent confirmer ces résultats encourageants dans la mesure où des réductions de l'ordre de 70 % sont observées, ce qui est finalement ce que nous observons à peu près lorsque nous prescrivons un traitement par tétracyclines en sachant, bien sûr, que dans ce cas le résultat ne sera pas très durable.

Les effets secondaires du traitement sont très simples puisqu'ils sont limités à ceux d'une épilation. Le laser utilisé est soit un laser diode 810 nanomètres, comme lors de la première étude, soit un laser alexandrite 755 nanomètres. Il est possible de traiter les phototypes élevés à condition d'utiliser, comme en matière d'épilation, un laser Nd:Yag. Cependant, toutes les études ont porté sur le visage. Le dos et le décolleté n'ont pas fait l'objet d'étude et quelques résultats préliminaires ne semblent pas encourageants au niveau du dos, peut-être du fait de l'épaisseur plus importante du revêtement cutané qui s'opposerait à une bonne pénétration du principe actif. Ainsi, les microparticules d'or proposées par le laboratoire Sebacia, associées à une irradiation secondaire par laser épilatoire, semblent réellement prometteuses dans la mesure où l'on peut considérer logiquement que seul un traitement présentant un effet durable peut être intéressant en matière de laser. Certes, il existe de nombreuses autres techniques laser qui ont fait la preuve d'une certaine efficacité à court terme mais ici on parle bien de résultats à long terme, ce qui change radicalement la donne.

Ainsi, les dermatologues pourraient raisonnablement voir le traitement Sebacia s'installer dans leur arsenal thérapeutique. Son principal inconvénient siège dans le coût du traitement, car la lotion est onéreuse et l'ensemble du traitement, lotion + séance d'épilation du visage, revient à un coût de l'ordre de 1 500 € au total. Par conséquent, ce traitement ne pourra pas être proposé à tout le monde, mais il n'en garde pas moins son intérêt. L'autre inconvénient est que le traitement est assez chronophage pour le médecin, car la préparation du patient est longue, mais essentielle dans la mesure où c'est d'elle que va dépendre la pénétration, et donc l'efficacité des microparticules d'or. Il faut compter environ une bonne 1/2 heure pour réaliser l'application du produit qui doit être suivie d'un massage optimisant cette pénétration.

À suivre donc, en sachant que ce traitement est désormais homologué en France (et donc tout à fait utilisable chez nos patients) comme aux États-Unis pour le traitement de l'acné évolutive du visage.

Lasers vasculaires

1. Angiomes plans et inhibiteurs de la néoangiogenèse

Le traitement des angiomes plans évolue depuis quelques années non pas tant sur le plan des lasers proposés que sur celui de la recherche d'une synergie entre le laser et des traitements à visée anti-angiogénique. En effet, si le traitement de référence des angiomes plans reste bien sûr, et en particulier chez l'enfant, le laser à colorant pulsé, dont une nouvelle version est apparue chez Candela il y a maintenant 1 an, il est clair que l'amélioration des résultats passe probablement par l'association d'un traitement anti-néoangiogénique.

Lorsque nous pratiquons un traitement laser, nous provoquons la sclérose de nombreux vaisseaux dysplasiques. Certes, plus nous en sclérosons, plus le résultat devrait être favorable. Mais nous savons dorénavant qu'il existe dans les semaines qui suivent, et en particulier du fait d'une stimulation par l'inflammation secondaire au traitement laser, la formation de nouveaux vaisseaux. Cette néoangiogenèse vient limiter l'efficacité puisque le résultat d'une séance est finalement la somme des vaisseaux sclérosés moins la somme des vaisseaux réapparus. Si on ne peut plus améliorer nettement les lasers en sclérosant davantage de vaisseaux, on peut néanmoins limiter la recrudescence de ces vaisseaux, ce qui repose sur l'adjonction dans les semaines qui suivent les séances d'un traitement anti-néoangiogenèse.

Plusieurs études ont été publiées récemment [4]. Elles confirment toutes l'intérêt, au moins théorique pour l'instant et probablement pratique dès que les études seront un peu plus consistantes, de proposer ce type de traitement. Le tout est de trouver le bon agent anti-angiogenèse. En effet, soit nous avons recours à un traitement par voie orale tel le sirolimus (ou rapamycine) mais cela pose le problème de la tolérance d'un traitement par voie orale, tolérance qui toutefois ne semble pas de mauvaise qualité dès lors qu'on le donne aux patients en bonne santé comme le sont les patients que nous traitons. Soit nous donnons un traitement par voie locale. Celui-ci est bien sûr beaucoup plus simple et ne pose pas les problèmes de tolérance au niveau systémique, mais la problématique est de s'assurer qu'il existe une bonne pénétration des agents pharmacologiques appliqués sur la zone traitée.

Ainsi, il s'avère que l'imiquimod, qui est un médicament que nous connaissons bien et qui présente entre autres un effet anti-angiogenèse, peut éventuellement être utilisé, mais avec des résultats semble-t-il modérés. Des études contrôlées, comparant une zone traitée par laser recevant l'imiquimod à une zone traitée par laser ne recevant pas l'imiquimod, montrent une légère différence en faveur de l'association. La rapamycine par voie locale peut être utilisée mais les résultats des différentes études semblent discordants, posant probablement le problème de la pénétration de cette molécule. Celle-ci pourrait être améliorée soit par la mise au point d'une galénique plus efficace, soit par l'association dans le traitement, juste après les séances, à un laser de type fractionné ablatif ou peut-être non ablatif. Ce traitement permet-

trait une meilleure pénétration de la rapamycine. Toutefois, nous savons que la pénétration va probablement augmenter, mais seulement pendant une période assez courte, et l'on peut donc se demander si cela est vraiment la solution pour optimiser nos traitements. Il reste donc probablement encore des mises au point à faire sur les voies topiques avec les différents agents inhibiteurs de la néoangiogenèse que nous connaissons. Les bêtabloquants ne semblent pas efficaces. Mais c'est clairement une voie passionnante pour l'avenir. On notera que les études pratiquées avec la rapamycine n'étaient efficaces que lorsque le visage était traité, et la rapamycine semblait ne rien apporter lorsque l'angiome plan siégeait au niveau du corps.

2. Hémangiomes et bêtabloquants

Une étude a évalué l'efficacité du propranolol, le traitement de référence des hémangiomes, à la pingyanmycine, un inhibiteur de l'angiogenèse, lorsque ces traitements étaient associés à un traitement par laser à colorant pulsé chez l'enfant [5]. 120 enfants présentant un hémangiome ont été traités, pour moitié avec le laser plus une des deux molécules, pour l'autre moitié avec le laser et l'autre molécule. Dans le même temps, 60 enfants en bonne santé étaient comparés afin de servir de groupe témoin. Les auteurs concluent que l'association laser à colorant pulsé + propranolol est le meilleur traitement, car si les deux molécules semblent provoquer une efficacité comparable, la tolérance du propranolol est meilleure. On notera toutefois qu'ils associent systématiquement le laser alors que, pour nombre de médecins, le traitement de première intention est le bêtabloquant et la place du laser à colorant est encore discutée dans certains cas, soit seulement en cas de lésions extrêmement menaçantes telles que celles situées sur le nez ou près des yeux afin d'éviter un retentissement sur la vision, par exemple, ou sur la respiration. D'autres sont plus larges dans leurs indications, mais cela reste un débat d'actualité.

3. Quel délai idéal entre les séances de laser à colorant pulsé pour angiome plan ?

Une étude suisse [6] a essayé de répondre à la question suivante : quel est le délai idéal pour effectuer 2 séances de laser à colorant pulsé lorsqu'on traite des angiomes plans ? En effet, en France, il est habituel de laisser un délai de 3 mois entre chaque séance, sauf avant l'âge de 1 an où le délai est raccourci. En fait, les auteurs ont comparé 2 études dans lesquelles l'évaluation était réalisée grâce à un système d'imagerie par laser Doppler qui semble montrer avec précision l'importance de la réduction des vaisseaux dysplasiques. Cette expérience a porté sur 3 séances rapprochées soit d'un mois, soit de 3 mois, réalisées chez 20 patients. La réponse de cette étude est claire : ils n'ont pas mis en évidence d'amélioration plus grande lorsque le délai entre les séances est réduit.

Ainsi, cela doit nous laisser penser que nous pouvons continuer à proposer des séances environ tous les 3 mois à nos patients. Chez l'enfant de moins de 1 an, cela ne remet pas en cause la notion de réduction du délai entre les séances. En effet, la logique est ici différente : nous souhaitons profiter de 2 caractéristiques favorables chez les nouveau-nés, à savoir la réduction de taille des lésions, puisque nous savons qu'elles vont grandir proportionnellement à l'accroissement du corps et que donc toute surface traitée très précocement est plus petite que celle que nous observerons quelques années plus tard. L'autre raison est qu'avant l'âge de 1 an, sur un plan pratique, les séances sont plus simples car l'enfant est moins stressé, l'anesthésie topique est alors particulièrement efficace. Nous pouvons donc, si nous nous référons à cette étude suisse, garder nos habitudes actuelles.

4. Incidence et traitement des séquelles d'hémangiomes

Une étude italienne [7] vient confirmer une notion qui était admise mais qu'il est toujours intéressant de prouver, s'il en est besoin, par une étude publiée. Il est habituel de considérer que le traitement des séquelles télangiectasiques d'hémangiomes est un traitement relativement facile dans la mesure où l'utilisation de lasers de type laser à colorant pulsé donne généralement des résultats très satisfaisants avec une excellente tolérance. Mais le point le plus important est que cette étude rétrospective a également comparé l'importance des séquelles observées à l'adolescence chez des enfants ayant présenté dans la première année un hémangiome. Ainsi, sur un recul de 10 années, 432 enfants ont été inclus. En comparant les enfants ayant été traités par bêtabloquants, ceux n'ayant pas été traités et ceux ayant reçu bêtabloquants + laser ou laser seul, il s'avère que ceux ayant bénéficié à la fois du traitement bêtabloquant et du traitement par laser présentaient le moins de séquelles à l'adolescence. À l'inverse, les enfants n'ayant pas été traités présentaient le maximum de séquelles.

Les auteurs concluent que si les bêtabloquants de type propranolol constituent à l'évidence le traitement de choix des hémangiomes, l'adjonction du traitement par laser à colorant pulsé leur permet de minimiser les séquelles, en particulier télangiectasiques mais aussi chalazodermiques, fréquemment observées après résorption de ces hémangiomes, notamment lorsqu'ils sont assez volumineux. On peut donc penser que lorsque l'hémangiome est menaçant, c'est-à-dire étendu ou placé près d'un orifice naturel, le traitement par bêtabloquant peut être associé à un laser qui trouvera alors une place complémentaire.

5. Intérêt de l'oxymétazoline en association au laser vasculaire ?

L'adjonction de l'oxymétazoline, un alpha-1a agoniste, au traitement par laser vasculaire permettrait-elle d'améliorer le traitement des rosacées, en particulier des rosacées de type érythrose ?

L'Année thérapeutique

Cette molécule commercialisée pour ses effets vasoconstricteurs locaux dans les sinusites et certaines rhinites (pour le situer, son nom commercial bien connu est l'Aturgyl) présente du fait de ses propriétés vasoconstrictrices un possible intérêt si on l'associe à un traitement par laser vasculaire de maladie vasculaire. C'est en tout cas l'hypothèse [8] posée par les auteurs qui ont ainsi réalisé une étude *in vitro* sur des chambres transparentes installées sur des souris de façon à pouvoir traiter par laser des vaisseaux qu'elles présentaient, en évaluant l'effet de sclérose sur ceux-ci suivant qu'il était associé à l'application locale au sein de la chambre d'observation avec soit de l'oxymétazoline diluée dans du sérum physiologique, soit du sérum physiologique seul. Il s'avère que, dans cette étude *in vitro*, il existe plus de sclérose vasculaire après traitement laser avec l'oxymétazoline. Les auteurs ont conclu que cela pourrait, sur un plan théorique, être intéressant dans le traitement de différents désordres vasculaires (rosacées, et pourquoi pas les angiomes plans ?). À suivre donc.

6. Le laser à colorant pulsé et les angiomes stellaires

Nous savons par expérience que le laser à colorant pulsé et probablement les autres lasers vasculaires sont efficaces dans le traitement des angiomes stellaires, en particulier lorsque ceux-ci ont résisté à l'électrocoagulation. Il est cependant toujours intéressant d'avoir une étude qui le confirme enfin, s'il en était encore besoin. Ainsi, 110 enfants âgés de 2 à 12 ans avec des angiomes stellaires ont été traités par laser à colorant pulsé. Les auteurs confirment la grande efficacité de ce traitement [9]. Le plus intéressant est qu'ils ont détaillé la façon de traiter en fonction du diamètre d'impact choisi et de la présence ou non, au sein de l'angiome stellaire, d'une zone centrale légèrement surélevée. En comparant les différents traitements et les lésions, ils considèrent que, lorsque l'angiome stellaire présente une lésion centrale surélevée, il faut associer un premier impact de petite taille au centre et compléter le traitement par des impacts plus larges sur l'ensemble de l'angiome stellaire. Cela vient confirmer une impression que nous avions, à savoir qu'il faut parfois dupliquer les impacts.

7. Laser vasculaire et cicatrices post-chirurgicales

De plus en plus, nous proposons un traitement précoce par laser vasculaire dans la prise en charge des cicatrices post-chirurgicales. Et ce traitement peut être précoce puisqu'il semble que, non seulement le laser vasculaire peut traiter un érythème persistant sur une cicatrice, mais surtout il pourrait prévenir les anomalies souvent observées sur les cicatrices, et donc en améliorer la qualité finale. Toutefois, les études comparatives, c'est-à-dire respectant une zone témoin, sont rares.

Une étude thaïlandaise [10] est intéressante car elle a porté sur le traitement systématique d'une moitié de la longueur d'une cicatrice, l'autre moitié servant de témoin. Les cicatrices étaient comparables puisqu'il s'agissait de cicatrices après chirurgie du genou, en général après rupture ligamentaire. 40 patients présentant un total de 41 cicatrices ont été traités précocement par 3 séances de laser à colorant pulsé à 1, 2 et 3 mois après la chirurgie. L'évaluation selon les critères de Vancouver (VSS : *Vancouver Scar Scale*) a été utilisée. Il s'avère que les moitiés traitées par laser à colorant pulsé montrent une qualité de cicatrisation nettement supérieure aux zones témoins qui n'avaient pas reçu de traitement laser. Aucune complication n'est enregistrée dans les zones traitées par laser à colorant pulsé. Les auteurs concluent sur l'intérêt particulier de cette technique à un stade précoce, bien démontré par le caractère comparatif de l'étude (zone traitée par laser comparée à une zone témoin non traitée) qui apporte ici un argument fort pour vaincre le scepticisme assez net que nous rencontrons chez nos confrères chirurgiens.

Traitement des cicatrices : les recommandations d'un groupe d'experts indiscutés

Un article très important devrait être lu par tout dermatologue. Il s'agit d'une publication parue dans la revue de l'American Society for Laser in Medicine and Surgery (ASLMS). Cet article reprend toutes les discussions et conclusions qui ont été faites lors d'une réunion d'experts qui regroupait pas moins de 30 des principaux experts en laser dans le traitement des cicatrices. Il s'agit d'un article important en volume, également car chaque point thérapeutique est discuté, qu'il s'agisse de la place des lasers dans le traitement du prurit, dans celui de l'hypertrophie, de l'achromie, etc. Bref, tous les aspects thérapeutiques des différentes anomalies visibles au niveau d'une cicatrice, quelle que soit l'étiologie de celle-ci, sont discutés. Dans cette réunion de consensus [11], des recommandations ont donc été émises. Ces recommandations sont les suivantes :

>>> La place des lasers peut être envisagée aussi bien dans la prise en charge tardive des cicatrices que dans leur prise en charge précoce dans les premiers jours, voire les premières semaines qui suivent le traumatisme, et c'est là une notion nouvelle. En particulier dans la prise en charge des cicatrices de brûlure, aussi bien limitées qu'étendues, les lasers peuvent être utilisés dans les 4 premiers mois du traitement. À l'inverse, il n'est jamais trop tard pour débuter un traitement laser, même pour des cicatrices très anciennes.

>>> Différents lasers peuvent être utilisés en fonction des objectifs thérapeutiques. La prise en charge idéale implique donc qu'on ait à sa disposition un plateau technique important, incluant laser vasculaire (en particulier à colorant pulsé), lasers fractionnés ablatif et non ablatif, laser pigmentaire (pico ou nanoseconde), essentiellement.

>>> Évidemment, dans certains cas, la place de la chirurgie s'impose et peut être complémentaire et synergique avec les lasers.

>>> Considérant les lasers fractionnés ablatifs, même si le risque d'infection est finalement extrêmement faible, les experts recommandent l'utilisation de pommades antibiotiques plutôt que des administrations par voie orale.

>>> Au niveau du visage, la prescription d'antiviraux contre l'herpès reste classique. Les lasers fractionnés ablatifs et non ablatifs sont en réalité plus complémentaires, synergiques, qu'opposables. En effet, les lasers non ablatifs ont des suites plus simples avec un taux de complications extrêmement faible. Ils s'imposent en particulier sur les peaux ethniques et sont d'autant mieux tolérés que l'on traite des régions extra-faciales. Ils peuvent être utilisés avec des irradiances élevées afin de pénétrer profondément et des densités qui varient suivant les avis des experts. À l'inverse, pour les fractionnés ablatifs, les experts s'accordent à recommander une puissance importante avec une densité plus modérée plutôt qu'une augmentation de la densité au détriment de la puissance qui permet d'agir plus profondément.

>>> Pour les patients présentant des cicatrices érythémateuses non hypertrophiques, les lasers vasculaires sont l'option thérapeutique idéale. Dans certains cas, il est possible d'utiliser plusieurs lasers au cours de la même séance. Dans ce cas, c'est le laser vasculaire qui sera utilisé en premier. En cas de cicatrice hypertrophique, si les premières séances peuvent être réalisées avec un laser vasculaire, rapidement les lasers fractionnés ablatifs et non ablatifs, plus particulièrement les premiers, doivent être proposés. Évidemment, il est souvent important d'associer à ces lasers des traitements médicamenteux tels que des pansements exerçant un effet de pression et également des applications ou des injections de corticostéroïdes. Celles-ci peuvent être réalisées sur des cicatrices hypertrophiques en utilisant des applications locales de triamcinolone, juste dans les minutes qui suivent un laser ablatif afin de provoquer une pénétration de la molécule. Ensuite, il faut idéalement appliquer un pansement gras.

>>> Les experts s'accordent à considérer que les lasers fractionnés ont jusqu'à présent été largement sous-utilisés dans le traitement des cicatrices de brûlure. Ils constatent également que le prurit, qui est parfois important, diminue rapidement après ces traitements.

>>> Considérant les effets secondaires de ces lasers, les experts notent que, finalement, ce taux de complications est extrêmement faible, quel que soit le type de laser utilisé, et que les bénéfices obtenus sont importants.

Il ne s'agit bien sûr que d'un résumé de ce long article. On invitera chaque dermatologue à le lire (ou il pourra éventuellement se reporter à la bibliographie du mois d'avril proposée par le Groupe Laser de la SFD, où cet important article a été analysé).

Traitement de la cellulite à type de capitons par subcision contrôlée

Le traitement de la cellulite à capitons par la technique de subcision contrôle (traitement Cellfina) est apparu il y a quelques années et constituait le premier traitement efficace de cette forme particulière de cellulite. Il permet en effet d'assurer la subcision des cordons fibreux qui tirent le derme par le fond, créant cliniquement ces capitons. Plusieurs études avaient bien sûr été proposées initialement et nous pouvons citer une nouvelle étude importante, canadienne, qui a évalué 25 patientes traitées [12]. Les auteurs concluent que les résultats sont réellement excellents puisque 95 % des patientes étaient satisfaites des résultats, alors qu'une amélioration évidente était obtenue sur l'ensemble des patientes sur des photos contrôlées évaluées en aveugle. Aucune patiente n'a présenté de complication significative. Les zones traitées, comme habituellement dans ce type de cellulite, étaient l'arrière des cuisses et les fesses. Les auteurs concluent sur la bonne efficacité et l'excellente tolérance de cette technique.

Cette étude est complétée par une autre étude rétrospective, portant sur 3 années d'expérience, des auteurs de Boston qui avaient présenté les premières études [13]. Ceux-ci confirment les bons résultats et surtout le maintien des résultats 3 ans après le traitement réalisé en général en une seule séance dans presque tous les cas. Ce traitement, considéré comme *minimally invasive*, constitue donc un traitement satisfaisant de cette forme particulière, et jusqu'alors sans traitement, de cellulite. Cette étude est aussi complétée par une étude réalisée à New York par l'équipe de Geronemus [14]. Le traitement de 53 patientes donne, là encore, des taux de satisfaction de 96 % à 6 mois. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté.

Traitement de l'hyperhidrose par micro-ondes courtes (Miradry)

Nous savons que les traitements par micro-ondes courtes (Miradry en France) constituent depuis quelques années le traitement de référence de l'hyperhidrose axillaire. L'un des principaux avantages de ce traitement est son caractère définitif puisqu'en une seule séance dans plus de 3/4 des cas et 2 séances dans 1/4 on obtient une atrophie des glandes sudorales axillaires, alors que celles-ci n'ont, contrairement aux autres annexes cutanées, aucune tendance à se régénérer. Cela explique le caractère définitif du traitement qui l'oppose donc clairement au caractère suspensif, et donc beaucoup moins durable, de la toxine botulique.

L'Année thérapeutique

Une nouvelle étude japonaise [15] vient confirmer ces caractéristiques. Cette étude était comparative dans la mesure où une seule aisselle était traitée, l'autre servant de témoin. En dehors de l'efficacité importante du traitement, les auteurs constatent chez ces 24 patients traités un seul cas de récidive partielle (4 %) à 1 an. Aucun effet secondaire sérieux n'a été observé, des histologies ont été pratiquées et ont démontré du côté traité une diminution importante du diamètre, mais surtout du nombre de glandes sudorales et de fibres nerveuses situées autour de ces glandes eccrines. Les auteurs ont conclu qu'un traitement unique par micro-ondes courtes utilisées ici à la puissance de niveau 5 (qui est celle habituellement utilisée dans le protocole de traitement de référence) donnait des résultats durables, importants et très satisfaisants en termes de qualité de vie pour le patient.

Une étude sur la cryolipolyse avec un appareil autre que l'appareil de référence, associant chauffage préalable au refroidissement

De nombreuses études ont porté sur l'efficacité de l'appareil de référence de cryolipolyse, à savoir le CoolSculpting. Malheureusement, peu d'études ont été faites sur les autres appareils qui se sont multipliés depuis quelques années et dont la qualité est probablement très variable. La question est de savoir si tous les appareils se valent. C'est un point de discussion difficile, parfois passionnel, et nombre de médecins considèrent qu'à l'évidence tous les appareils ne se valent pas. Toutefois, l'absence d'étude sur d'autres appareils rendait toute réponse impossible : en effet, comment affirmer qu'un appareil est moins efficace qu'un autre si cet appareil n'a lui-même pas fait l'objet, non seulement d'études comparatives avec l'appareil de référence mais d'études cliniques ouvertes ? Celles-ci sont donc malheureusement trop rares. D'où l'intérêt de signaler une étude de très bonne qualité méthodologique [16], réalisée au Brésil avec un appareil prétendant même améliorer les résultats de la cryolipolyse classique en chauffant préalablement les tissus afin d'assurer un choc thermique, lequel est suivi du refroidissement du tissu graisseux.

Cette étude était une étude contrôlée, réalisée après déclaration au ministère de la Santé brésilien, sans conflit d'intérêts. Elle a été réalisée chez 34 patientes âgées de 18 à 48 ans. La méthodologie était vraiment de bonne qualité puisque les évaluations comparatives étaient réalisées en aveugle, complétées par des études en ultrasons et des calculs de l'épaisseur du pli graisseux. Le résultat semble "étonnant" dans la mesure où les auteurs ne rapportent aucune efficacité de la technique sur l'ensemble des 34 patientes traitées et ils concluent donc qu'avec cet appareil une seule session de traitement ne saurait être efficace pour traiter les bourrelets graisseux de la partie inférieure de l'abdomen. Le suivi des patientes s'est effectué sur 3 mois, sans aucune amélioration significative sur aucun des paramètres. Bien sûr, on ne saurait conclure qu'en dehors de l'appareil de référence les autres appareils ne sont pas efficaces, mais on peut en tout cas envisager le fait qu'il existe bien aujourd'hui 2 types d'appareils de cryolipolyse : ceux qui sont efficaces et ceux qui ne le sont pas. C'est donc insister sur l'intérêt que chaque constructeur, plutôt que de revendiquer des résultats identiques à l'appareil des référence sur la seule affirmation qu'il s'agit également d'une cryolipolyse, serait bien inspiré de réaliser des études cliniques de bonne qualité pour mettre fin au débat.

Répétons-le : il ne faut pas mettre tous les appareils dans le même panier, mais il serait temps de faire la différence entre les divers systèmes. On ne saurait également insister sur les problèmes de tolérance qui semblent apparaître avec certains appareils, des effets secondaires parfois inquiétants ayant été signalés avec les machines qui sont justement celles qui ne bénéficient pas d'études cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fuchs CSK, Bay C, Adatto M *et al.* Acne Treatment With Light Absorbing Gold Microparticles and Optical Pulses: An Open-Label European Multi-Centered Study in Moderate to Moderately Severe Acne Vulgaris Patients. *Lasers Surg Med*, 2019;51:686-693.
2. Park KY, Han HS, Hong JY *et al.* Gold nanoshell-mediated photothermal therapy for acne vulgaris. *Dermatol Ther,* 2020;33:e13189.
3. Fuchs CSK, Ortner VK, Mogensen M *et al.* Transfollicular delivery of gold microparticles in healthy skin and acne vulgaris, assessed by *in vivo* reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography. *Lasers Surg Med*, 2019. [Epub ahead of print]
4. Lipner SR. Topical Adjuncts to Pulsed Dye Laser for Treatment of Port Wine Stains: Review of the Literature. *Dermatol Surg*, 2018;44:796-802.
5. Huang Z, Zhang N, Cai H *et al.* Efficacy of propranolol and pingyangmycin, respectively, combined with pulsed dye laser on children with hemangioma. *Exp Ther Med*, 2020;19:1197-1202.
6. El Ezzi O, Tessa M, Pierluigi B *et al.* Is it better to reduce the intervals between pulsed dye laser treatments for port wine stains in children? Laser Doppler Imaging based study. *J Pediatr Surg*, 2019. [Epub ahead of print]
7. Chelleri C, Monzani NA, Gelmetti C *et al.* Residual Lesions After Pharmacological and Dye-Laser Treatment of Infantile Hemangiomas: Critical Review of 432 Cases. *Lasers Surg Med*, 2019. [Epub ahead of print]
8. Kelly A, Pai A, Lertsakdadet B *et al.* Microvascular Effects of Pulsed Dye Laser in Combination With Oxymetazoline. *Lasers Surg Med*, 2020; 52:17-22.
9. Zhang C, Ge HS, Yang S *et al.* Clinical efficacy of 595-nm pulsed-dye laser in treatment of childhood facial spider nevi: a retrospective study of 110 patients. *Chin Med J* (Engl), 2019; 132: 2417-2422.

10. Pongcharoen P, Pongcharoen B, Disphanurat W. The effectiveness of a 595 nm pulsed-dye-laser in the treatment of surgical scars following a knee arthroplasty. *J Cosmet Laser Ther*, 2019;21:352-356.
11. Seago M, Shumaker PR, Spring LK *et al.* Laser Treatment of Traumatic Scars and Contractures: 2020 International Consensus Recommendations. *Lasers Surg Med*, 2020;52:96-116.
12. Nikolis A, Enright KM, Sapra S *et al.* A Multicenter, Retrospective Evaluation of Tissue Stabilized-Guided Subcision in the Management of Cellulite. *Aesthet Surg J*, 2019;39:884-892.
13. Kaminer MS, Coleman WP, Weiss RA *et al.* A Multicenter Pivotal Study to Evaluate Tissue Stabilized-Guided Subcision Using the Cellfina Device for the Treatment of Cellulite With 3-Year Follow-Up. *Dermatol Surg*, 2017;43:1240-1248.
14. Geronemus RG, Kilmer SL, Wall SH *et al.* An Observational Study of the Safety and Efficacy of Tissue Stabilized-Guided Subcision. *Dermatol Surg*, 2019;45:1057-1062.
15. Kaminaka C, Mikita N, Inaba Y *et al.* Clinical and histological evaluation of a single high energy microwave treatment for primary axillary hyperhidrosis in Asians: A prospective, randomized, controlled, split-area comparative trial. *Lasers Surg Med*, 2019;51:592-599.
16. Falster M, Schardong J, Santos DPD *et al.* Effects of cryolipolysis on lower abdomen fat thickness of healthy women and patient satisfaction: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*, 2019. [Epub ahead of print]

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

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

Prix Galien 2019

OBJECTIFS PARTAGÉS

BIEN-ÊTRE RETROUVÉ

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.(1) DUPIXENT® est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.(2)

1er anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe spécifiquement les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, deux cytokines majeures dans le mécanisme de la dermatite atopique.

Pour une information complète, se reporter au résumé des caractéristiques du produit DUPIXENT® disponible sur la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ou en flashant le QR code :

DUPIXENT® est un médicament d'exception, respecter 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. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

IL : interleukine

1. Résumé des caractéristiques du produit DUPIXENT® (dupilumab).
2. HAS. Avis de la commission de la transparence DUPIXENT® (dupilumab) s- 11 juillet 2018.

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

DUPIXENT® (dupilumab) Injection 300mg

SANOFI GENZYME

700002754/10/2019 - VISA N° 19/07/64627916/PM/012