Mensuel
Septembre 2020
Cahier 1

réalités

n° 293

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

L'immunité de type 2 dans la dermatite atopique

Lupus : que faire après les APS ?

Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 2)

Dermocorticophobie chez les soignants

Prise en charge de la maladie de Verneuil

Le concept de morpho-esthétique faciale

Une arthrite postopératoire trompeuse

www.realites-dermatologiques.com

La FMC du dermatologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

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

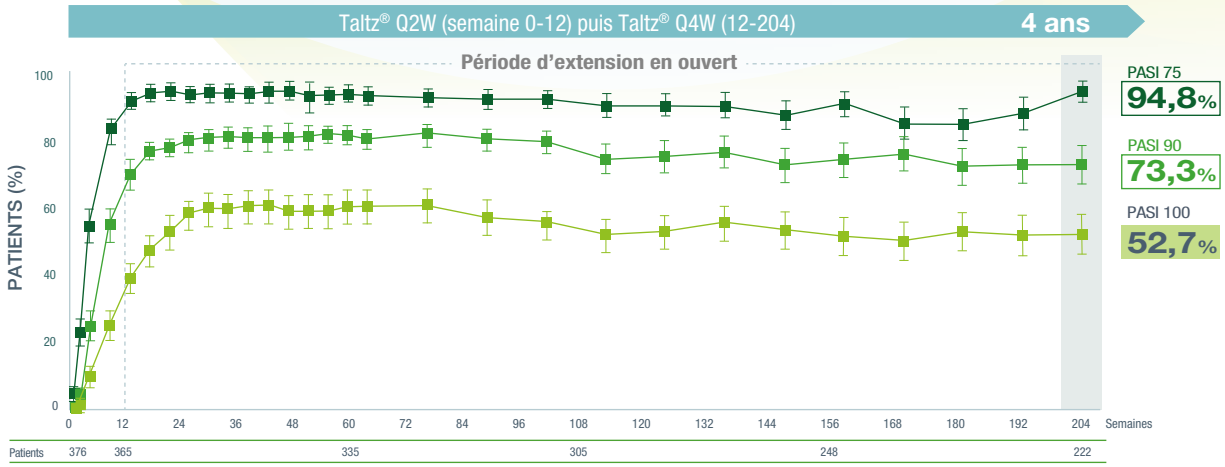
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. [2]

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.

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 : 3e trimestre 2020

Sommaire

Septembre 2020
Cahier 1
n° 293

Revues générales

7 **L'immunité de type 2 dans la dermatite atopique**
C. Roux, J.-D. Bouaziz

10 **Lupus : que faire après les APS ?**
J.-B. Monfort

16 **Impact des maladies de la peau sur le développement de l'enfant et de l'adolescent**
M. Squillante

22 **Prise en charge de la maladie de Verneuil : quels objectifs réalistes aujourd'hui ?**
Z. Reguiaï

26 **Dermocorticophobie chez les soignants : exemple de la dermatite atopique**
M. Bourrel-Bouttaz

33 **Le concept de morpho-esthétique faciale. Application au traitement et à la prévention du vieillissement facial par les injections d'acide hyaluronique volumateur**
T. Michaud

Peau et médecine légale

43 **Arthrite postopératoire trompeuse pour un dermatologue**
S. Kornfeld-Lecanu

Micronutrition et médecine fonctionnelle

44 **Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 2). Recommandations, pathologies liées à leur carence et supplémentation**
S. Béchaux

Repères pratiques

49 **Désinfection de la peau des atopiques : utile ou délétère ?**
C. Duretz

Un cahier 2, "2e édition digitale SpeedDI", est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 25.

Image de couverture
©Prostock-studio@shutterstock.

LE PSORIASIS NE SE LIMITE PAS À MA PEAU

JE CONNAIS LES SIGNES AUXQUELS ÊTRE ATTENTIF, ET VOUS ?

Je ne laisserai jamais mon psoriasis m'empêcher de travailler la terre.

Quand j'ai su que mon psoriasis pouvait être associé à un rhumatisme psoriasique provoquant douleurs et gonflements aux articulations [1], j'en ai tout de suite parlé à mon dermatologue et il m'a tout expliqué.

PARLEZ-EN À VOTRE DERMATOLOGUE

pour comprendre comment le psoriasis ne se limite pas à votre peau.

www.viadermato-psoriasis.fr

NOVARTIS en collaboration avec Association France Psoriasis – Association Pour la Lutte Contre le Psoriasis

1. Lloyd *et al.* Psoriatic Arthritis: An Update. 2012

I456112 - Juin 2020 - Copyright Novartis Pharma SAS

Revues générales

L'immunité de type 2 dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : L'immunité de type 2 est une boucle inflammatoire qui implique de nombreux acteurs cellulaires et des médiateurs solubles (cytokines de type 2 : IL4, IL5, IL9, IL13 et IL31). Dans la dermatite atopique, les signaux de type 2 impliqués sont des alarmines (TSLP, IL25, IL33), produites par les kératinocytes. On retrouve une activation des lymphocytes T Th2 par les cellules dendritiques qui rencontrent et présentent les allergènes de l'environnement et une cascade d'événements inflammatoires impliquant les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les polynucléaires éosinophiles et les lymphocytes B qui produisent des IgE.

C. ROUX[1], J.-D. BOUAZIZ[2]
[1] Assistance publique des hôpitaux de Paris, PARIS.
[2] Hôpital Saint-Louis et unité Inserm U976, équipe immunité cutanée et inflammation, PARIS.

L'immunité de type 2 définit un type de réaction immunitaire essentiellement dirigée contre les allergènes (donc impliquée en particulier dans les maladies atopiques) et les parasites, mais elle intervient aussi dans les réactions immunitaires qui induisent de la fibrose et, de manière moins prégnante, dans tout type de réaction inflammatoire. L'immunité de type 2 ne semble pas indispensable à la qualité des défenses antivirales, notamment contre la COVID-19, puisque son blocage par le dupilumab (un anticorps monoclonal anti-cytokine de type 2) ne semble pas favoriser les infections virales [1]. Elle fait intervenir l'immunité adaptative impliquant les lymphocytes T CD4 dits Th2 (T *helper* ou "aidants" ou "auxiliaires" de type 2) considérés comme les véritables chefs d'orchestre de l'inflammation allergique, qui vont induire la production d'anticorps de type immunoglobuline E par les lymphocytes B et les plasmocytes.

Il existe d'autres types de réaction immunitaire, dont les principales sont les immunités de type 1 (Th1, réponse cellulaire plutôt utile contre les pathogènes intracellulaires) et 17 (Th17, jouant un rôle important contre les bactéries extracellulaires et les champignons, en amplifiant la réponse innée avec les polynucléaires neutrophiles). Une revue complète sur les mécanismes moléculaires fins de régulation de l'immunité de type 2 a été publiée dans la revue *Allergy* [2].

Les acteurs

1. Les alarmines Th2

Les alarmines sont des motifs moléculaires associés au danger. Dans la peau, suite à l'exposition à des allergènes par exemple, les kératinocytes vont produire des alarmines qui peuvent activer l'immunité de type 2. Dans la dermatite atopique (DA), les alarmines les plus connues sont la TSLP, l'IL33, l'IL25 et le GM-CSF.

2. Les lymphocytes T conventionnels dits Th2

Les lymphocytes polarisés Th2 expriment un facteur de transcription qui définit leur lignée fonctionnelle dont le nom est GATA3. Ces lymphocytes Th2

Revues générales

POINTS **FORTS**

- L'immunité de type 2 est centrée par les lymphocytes T CD4 auxiliaires Th2 qui produisent les cytokines de type 2.
- L'immunité de type 2 est primordiale dans l'allergie (dont la dermatite atopique) et pour les réponses immunitaires contre les parasites.
- Les cytokines de type 2 sont l'IL4, l'IL5, l'IL9, l'IL13 et l'IL31.

se caractérisent par leur propension à produire des cytokines Th2.

3. Les cytokines de type 2

Il existe 5 cytokines de type 2 :

>>> L'IL4 : elle stimule les lymphocytes B, ce qui les incite à produire davantage d'immunoglobulines, et favorise la différenciation de celles-ci en immunoglobuline E (IgE). De plus, l'IL4 permet à un lymphocyte T CD4 non polarisé (Th0) de devenir un lymphocyte Th2.

>>> L'IL5 : cette interleukine joue un rôle fondamental dans le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles. Elle semble avoir un rôle important dans l'asthme mais pas dans la dermatite atopique.

>>> L'IL9 : elle augmente l'expression des interleukines 4, 5 et 13, et agit comme une boucle de stimulation dans l'inflammation de type 2.

>>> L'IL13 : elle partage les fonctions et le récepteur de l'IL4 à la différence qu'elle ne permet pas à un lymphocyte Th0 de devenir Th2. L'IL13 semble avoir un rôle important dans la dermatite atopique mais pas dans l'asthme, en diminuant notamment la cohésion interkératinocytaire.

>>> L'IL31 : cette cytokine est considérée comme la cytokine Th2 du prurit dont il existe des récepteurs sur certains neurones de la peau

Les principaux anticorps monoclonaux ciblant les cytokines de type 2 qui ont l'AMM ou qui sont en cours de développement dans la DA sont le dupilumab qui cible la sous-unité commune des récepteurs à l'IL4 et l'IL13 (IL4-Rα) (AMM en France chez l'adulte en 2e ligne de systémique et en 1re ligne de systémique chez l'adolescent de plus de 12 ans), le lebrikizumab (phase III) et le tralokinumab (phase III terminée) qui ciblent l'IL13 ainsi que le nemolizumab (phase III en cours) qui cible le récepteur à l'IL31.

4. Les IgE

Ce sont des immunoglobulines (produites par les plasmocytes) clés dans l'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

5. Les polynucléaires éosinophiles

Ce sont des cellules myéloïdes issues de la moelle osseuse qui, à la fois, ont besoin d'IL5 pour s'activer et qui produisent de l'IL5 elles-mêmes. Ils ont un rôle crucial dans l'asthme mais un rôle "spectateur"/"*bystander*" dans la dermatite atopique. Les dommages tissulaires qu'ils peuvent induire dans le poumon sont en partie liés à leur production de protéines granuleuses comme les protéines basiques (MBP) et la peroxydase éosinophilique (EPO).

6. Les cellules dendritiques

Ce sont des cellules présentatrices de l'antigène (allergènes et parasites dans l'inflammation de type 2) qui sont indispensables pour activer les lymphocytes Th2.

7. Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (*innate lymphoid cells*, ILC) sont des effecteurs tissulaires qui se distinguent des lymphocytes B et T par l'absence de récepteur de l'antigène issu de réarrangements géniques. Elles ne sont donc pas spécifiques d'un allergène par exemple. Elles sont polarisées comme les lymphocytes T *helper* et ce sont les ILC2 qui produisent les cytokines de type 2.

8. Les mastocytes

Ce sont des cellules innées de la lignée granuleuse qui peuvent être activées par les cytokines de type 2 et qui produisent des cytokines de type 2. Les mastocytes relarguent aussi des médiateurs lipidiques, de l'histamine et des protéases (qui digèrent les protéines) à l'origine de dégâts tissulaires dans l'inflammation allergique.

9. Les polynucléaires basophiles

Ce sont également des cellules innées dérivées de la lignée granuleuse qui produisent beaucoup d'IL4 et qui possèdent, comme les mastocytes, les récepteurs aux IgE de haute affinité. Les basophiles, les éosinophiles et les mastocytes interagissent avec les cellules nerveuses et sont à l'origine dans la peau d'un grand nombre de molécules pruritogènes comme les cytokines, les neuropeptides, les protéases et des médiateurs lipidiques.

10. Les inhibiteurs de la voie Th2

Un rétrocontrôle de la voie Th2 existe, notamment par des cytokines inhibitrices telles que l'IL10 et le TGFβ, produites par des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les autres types de réponse immunitaire, Th1 et Th17, peuvent également l'enrayer. La réponse immunitaire globale résulte donc sensiblement d'un équilibre entre

les différentes voies. Un dérèglement avec une polarisation excessive vers la voie Th2 entraîne ainsi des pathologies comme la dermatite atopique.

L'histoire de l'immunité de type 2 dans la dermatite atopique

L'histoire est simplifiée et décrite comme unidirectionnelle dans cet article mais les voies d'activation sont multidirectionnelles et comprennent des boucles d'amplification multiples [3] (***fig. 1***). L'épiderme des patients atteints de dermatite atopique est plus perméable à l'exposome allergisant (allergènes, pollution, irritants) (1A). Les kératinocytes s'activent et produisent les alarmines Th2 (TSLP, IL25, IL33, GM-CSF) (1B). Les alarmines Th2 activent les ILC2, les cellules dendritiques et les mastocytes (1C). Les cellules dendritiques présentent les allergènes aux lymphocytes Th qui deviennent Th2 (1D). Ces lymphocytes Th2 vont produire des cytokines de type 2, activer et recruter les polynucléaires éosinophiles et basophiles (1E) et *in fine* induire la production d'IgE par les lymphocytes B (1F).

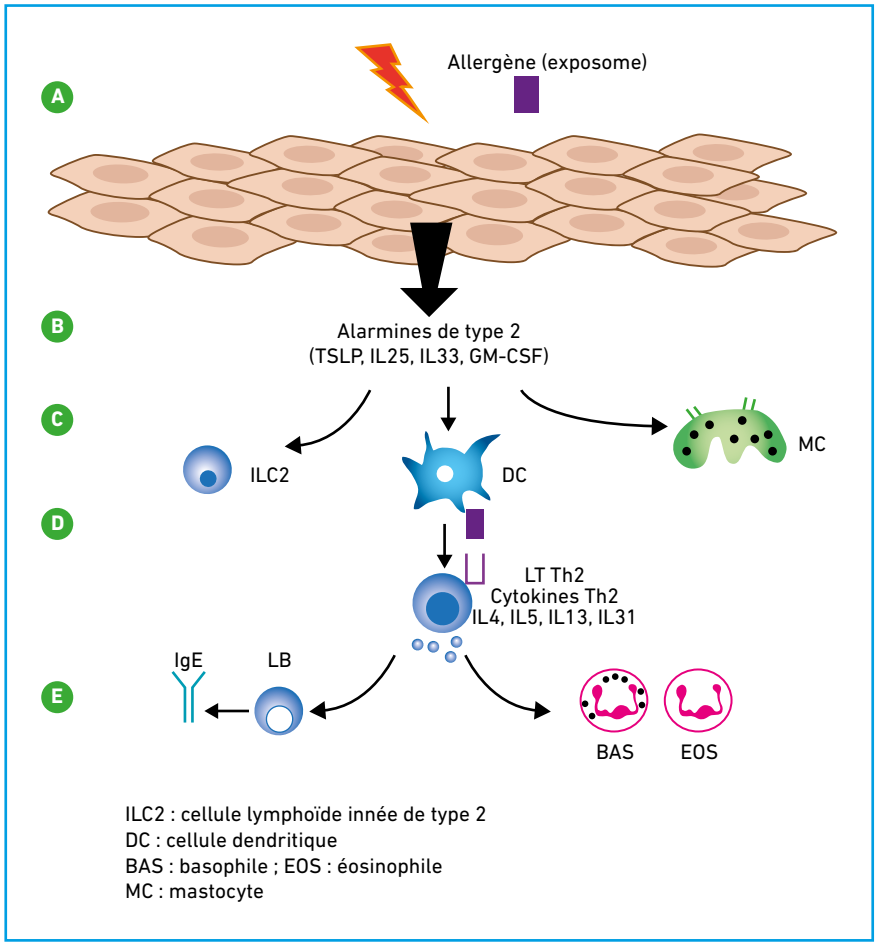


Fig. 1.

Conclusion

Il y a d'autres maladies dermatologiques de type 2 en plus de la dermatite atopique, les témoins indirects biologiques de routine qui permettent de les suspecter sont l'hyperéosinophilie et l'hyper-IgE. La meilleure compréhension des mécanismes de l'immunité de type 2 a permis de voir apparaître de nouvelles thérapeutiques approuvées ou en cours de développement ciblant les cytokines de type 2, les alarmines de type 2 et leurs récepteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Patruno C, Stingeni L, Fabbrocini G *et al.* Dupilumab and COVID-19: What should we expect? *Dermatol Ther*, 2020. *Online ahead of print.*
2. Cezmi AA, Arkwright PD, Brüggen MC *et al.* Type 2 Immunity in the skin and Lungs. *Allergy*, 2020;75:1582-1605.
3. Connelly D *et al.* Atopic dermatitis: emerging and current treatments. The Pharmaceutical Journal, 2017;298. online I DOI:10.1211/PJ.2017.20202373.

C. Roux a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
J.-D. Bouaziz a déclaré les liens d'intérêts suivants : orateur, expert ponctuel et investigateur pour Sanofi (dupilumab), Lilly (lebrikizumab), LEO Pharma (tralokinumab), et Galderma (nemolizumab).

Revues générales

Lupus : que faire après les APS ?

RÉSUMÉ : Le lupus érythémateux cutané (LEC) est une pathologie inflammatoire parfois difficile à traiter. Le dermatologue est surtout confronté aux formes cutanées pures, dont la prise en charge est différente des formes systémiques avec atteinte viscérale.
Les antipaludéens de synthèse restent le traitement de 1re intention. En cas d'échec, il est possible de contrôler le taux sanguin d'APS et d'augmenter la posologie si besoin, l'observance étant souvent médiocre. Le thalidomide reste le traitement de 2e intention le plus efficace, mais sa toxicité en limite parfois l'utilisation. La plupart des traitements de 2e ligne sont à prescription hospitalière.

J.-B. MONFORT
Service de Dermatologie, Allergologie et Médecine vasculaire, Hôpital Tenon, PARIS.

Le lupus érythémateux cutané est une pathologie que le dermatologue est amené à voir en consultation. Les antipaludéens de synthèse (APS) restent aujourd'hui le traitement de 1re intention. En cas d'échec, il faut suivre une démarche simple :
– s'assurer de l'observance des APS, des topiques et des traitements non médicamenteux ;
– modifier la prescription des APS ;
– enfin, discuter d'un traitement de 2e voire 3e ligne.

S'assurer de l'observance des APS, des topiques et des traitements non médicamenteux

La **photoprotection** est la première mesure à mettre en place. Une étude récente a confirmé expérimentalement la nécessité de la photoprotection chez les patients lupiques par irradiation UVA/UVB, avec et sans protection solaire (indice SPF60) [1].

Le rôle de la **vitamine D** est aussi important, la carence étant fréquente chez ces patients qui s'exposent peu au soleil. Elle doit donc être recherchée et corrigée si nécessaire.

Le **tabac** est un facteur de résistance aux APS, cela a été clairement démontré dans une méta-analyse récente [2]. Il faut donc encourager les patients à arrêter de fumer.

Les **dermocorticoïdes** d'activité modérée à forte peuvent permettre une action rapide sur l'atteinte cutanée, mais leur prescription doit impérativement se limiter à quelques jours. Le risque d'atrophie cutanée est majeur, notamment dans les LEC de type discoïde. Le **tacrolimus topique** peut être utilisé à visée d'épargne cortisonique. Il est essentiellement efficace dans le LE discoïde et le LE *tumidus*.

Les APS restent le traitement de 1re intention du LEC : hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ) et quinacrine (non disponible en France). Une méta-analyse récente a mis en évidence une efficacité légèrement supérieure de l'HCQ par rapport à la CQ, mais de façon non significative [3]. On privilégie l'HCQ en 1re intention car la toxicité rétinienne est plus faible. La dose est de 2 comprimés par jour, soit 400 mg/j, sauf pour les poids extrêmes : 6,5 mg/kg/j.

L'observance des APS est mauvaise dans le LEC. Selon les études, 43 % à 75 % des lupiques seraient non observants. Le dosage de l'hydroxychloroquine sanguine permet de vérifier l'observance. En effet, la pharmacocinétique des APS permet d'avoir un dosage

abbvie

LIBÉREZ VOS PATIENTS

Maintenant disponible

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

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65% selon la procédure des médicaments d'exception conformément aux indications mentionnées dans la FIT. Agréé aux collectivités.

▼ 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.

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]

Place dans la stratégie thérapeutique et indication remboursable[2] :
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.

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

Pour une information complète sur SKYRIZI™, consultez la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicamente&txtCaracteres=SKYRIZI ou en flashant ce QR code.

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI™.
2. Avis de la Commission de la transparence SKYRIZI™ du 06/11/2019 – HAS.

Skyrizi™
(risankizumab)

20/01/67060271/PM/007 – FR-SKZD-190050 – 01/2020

Revues générales

POINTS **FORTS**

- L'arrêt du tabac doit être fortement encouragé, car c'est un facteur de résistance aux APS.
- L'hydroxychloroquine est l'antipaludéen de synthèse (APS) à prescrire en 1re intention car sa toxicité rétinienne est moindre. La posologie est de 400 mg/j, sauf pour les poids extrêmes.
- L'observance des APS est médiocre dans le LEC. Un dosage sanguin de l'HCQ permet de vérifier l'observance.
- En cas d'échec d'un APS, on peut soit augmenter la dose, soit switcher d'APS, soit associer 2 APS.
- Le thalidomide reste le traitement de 2e ligne le plus efficace pour le LEC. Les effets indésirables potentiels en limitent parfois l'utilisation.
- La corticothérapie générale n'est jamais justifiée pour un lupus érythémateux cutané sans atteinte systémique.

sanguin représentatif de l'observance sur les dernières semaines avant le prélèvement. Cet examen est facile à avoir, mais n'est pas remboursé en ville. On interprète selon le résultat :
– concentration HCQ < 200 ng/mL : mauvaise observance indiscutable [4] ;
– concentration HCQ entre 200 et 750 ng/mL : observance incomplète ou bien bonne observance mais des facteurs métaboliques interfèrent (poids, etc.). La dose journalière doit être augmentée ;
– concentration > 750 ng/mL : associé à une bonne réponse thérapeutique [5], taux satisfaisant, bonne observance.

Modifier la prescription des APS

Dans le cas où l'observance des APS est parfaite, on peut modifier la prescription de ces traitements avant de discuter d'un traitement de 2e ligne :
– soit on augmente la posologie de l'APS : si le taux sanguin est satisfaisant, il est tout de même possible d'augmenter la posologie temporairement (passer à 3 comprimés par jour d'HCQ, par exemple). Dans une étude comprenant 26 patients répondeurs à l'augmentation de l'HCQ, il a été possible de diminuer la dose dans les mois suivants chez 15 d'entre eux, sans ajout de traitement systémique ;
– soit on switche d'APS : arrêt de l'HCQ, remplacée par la CQ. D'après une étude récente, le taux de réponse est de 50 % à 3 mois [2]. Cependant, il s'agit d'une solution temporaire car le taux de réponse diminue avec le temps ;
– soit on associe 2 APS : le taux de réponse est de 66 % d'après une méta-analyse récente [3]. Le risque de toxicité rétinienne est évidemment plus élevé.

Au total, ces mesures permettent de contrôler un lupus cutané réfractaire aux APS, en général de façon temporaire, mais elles évitent d'ajouter un traitement systémique.

Discuter d'un traitement de 2e voire 3e ligne

Dans le cas où le dosage sanguin en APS est satisfaisant, que les changements de prescription des APS n'ont pas fait effet ou bien que l'APS est contre-indiqué, un traitement de 2e ligne doit se discuter.

La corticothérapie générale n'est jamais justifiée pour un lupus érythémateux cutané sans atteinte systémique.

>>> L'**acitrétine** à 50 mg/j a été évaluée dans un essai contrôlé randomisé *versus* HCQ, qui a conclu à une efficacité globalement similaire, avec davantage d'effets indésirables sous acitrétine [6]. Nous la réservons essentiellement pour les lupus discoïdes acraux, souvent érosifs et douloureux, ou très kératosiques.

>>> Le **méthotrexate** (MTX), dont l'efficacité a été bien établie pour les atteintes articulaires du lupus, peut être utilisé en 2e ligne. Il est surtout efficace pour le lupus subaigu et le lupus discoïde peu étendu. La comparaison de son efficacité à 10 mg/semaine à celle de la CQ à 120 mg/j n'a pas montré de différence significative sur les lésions cutanées, avec davantage d'effets indésirables sous MTX [7]. Nous le prescrivons à dose plus élevée, essentiellement pour le lupus subaigu et pour certains lupus discoïdes.

>>> Une étude a évalué l'efficacité de la **dapsone** sur 34 patients en monothérapie ou en association aux APS. Sur ces 34 patients, 30 avaient une réponse partielle ou complète (59 %) dont 75 % des lupus subaigus et 60 % des lupus discoïdes [8]. Nous réservons la dapsone essentiellement pour le lupus bulleux. Dans notre expérience, la dapsone est assez décevante pour le lupus discoïde.

>>> Le **thalidomide** reste le traitement le plus efficace dans le lupus cutané, en 2e ligne. Une méta-analyse a mis en évidence un taux de réponse partielle dans le lupus cutané de 89 % et un taux de réponse complète de 64 % [9]. Il est efficace dans tous les types de lupus cutanés, mais légèrement moindre dans la panniculite lupique. Ses effets indésirables potentiels en limitent l'utilisation (24 % d'arrêt du traitement pour effet

indésirable) : neuropathie périphérique (15 %), risque thromboembolique (2 %), tératogénicité, somnolence (40 %). La prescription est uniquement hospitalière. Son efficacité est suspensive, car 71 % des patients rechutent à l'arrêt du traitement. Cependant, la poursuite d'une dose minimale efficace permet de n'avoir que 34 % de rechute et un risque de neuropathie négligeable. En pratique, nous l'utilisons essentiellement pour les lupus discoïdes étendus, et parfois dans les subaigus et certaines panniculites lupiques. L'association avec de l'aspirine à visée antiagrégante est systématique.

>>> Une étude rétrospective sur 16 patients atteints de LEC réfractaires aux APS et à un traitement de 2e ligne (dont 14 sous thalidomide) a mis en évidence une efficacité du **lénalidomide** chez 14 d'entre eux (88 %) [10]. La dose a pu être diminuée, sans rechute chez 13 patients. Il n'y a pas de neuropathie périphérique sous lénalidomide. Nous utilisons donc le lénalidomide en cas de neuropathie périphérique sous thalidomide. La prescription hospitalière est hors AMM pour le lupus.

>>> Le **belimumab**, anticorps monoclonal humain dirigé contre la protéine BLyS (activant les lymphocytes B), a l'AMM pour le lupus érythémateux systémique actif malgré un traitement standard. Il est essentiellement utilisé pour l'atteinte articulaire. Il a démontré son efficacité dans l'atteinte systémique, mais il n'existait aucune donnée sur d'éventuels sous-types de lupus cutanés chez ces patients. Des petites séries ont mis en évidence une efficacité modérée de ce traitement, notamment dans le lupus chronique. Une étude rétrospective sur 16 patients a mis en évidence une efficacité chez 50 % des malades, mais non significative [11].

>>> Les données sont assez pauvres sur le **rituximab**, anticorps anti-CD20. Bien que les essais contrôlés randomisés de phase III soient négatifs pour le lupus systémique, les études de vraie vie mettent en évidence une efficacité de ce traitement pour l'atteinte rénale et hématologique. Les données concernant l'atteinte cutanée sont pauvres. Une étude a mis en évidence l'absence de réponse chez 8 patients atteints d'un lupus cutané chronique [12]. En pratique, nous n'utilisons pas le rituximab dans le lupus cutané.

>>> L'**ustekinumab**, anticorps anti-IL12/IL23, utilisé pour le psoriasis en plaques, a été évalué dans le lupus érythémateux systémique dans une étude contrôlée randomisée de phase II *versus* placebo (102 patients). Il a démontré son efficacité pour l'atteinte systémique à 6 mois. Chez les patients avec lupus cutané, il existait une différence significative à 6 mois (score CLASI) entre les 2 groupes [13]. Cependant, il n'y avait aucun renseignement quant au type de lupus cutané.

>>> Le **mycophénolate mofétil** et l'**azathioprine** sont parfois utilisés pour le lupus cutané. Il n'existe aucune étude contrôlée randomisée. Le taux de réponse est le meilleur pour le lupus cutané aigu et subaigu (72 %-93 % de réponse) [14]. L'efficacité est très mauvaise dans le lupus *tumidus*. Dans une revue de la littérature portant sur 1 002 patients, le mycophénolate mofétil était associé à un taux de réponse de 90 % pour le lupus discoïde (sur 10 patients seulement). Dans notre expérience, ce taux est nettement plus bas, avec une efficacité en général moyenne de ce traitement sur le lupus, notamment discoïde.

>>> Quelques cas d'efficacité de l'**apremilast** dans le lupus discoïde ont été rapportés dans la littérature, dans des études ouvertes [15].

>>> Le futur sera probablement axé sur la voie de l'interféron, et notamment les anti-JAK et anti-interférons. Un essai contrôlé randomisé de phase II sur 314 patients a mis en évidence une discrète efficacité du **baracitinib** sur le lupus érythémateux systémique. Concernant l'atteinte cutanée, seul le lupus cutané aigu était concerné. Il existait une différence significative, bien que discrète, à 6 mois [16]. Un cas dans la littérature a été rapporté avec une efficacité du ruxolitinib dans le lupus-engelure.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kuhn A, Gensch K, Haust M *et al.* Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:37-48.
2. Chasset F, Arnaud L, Jachiet M *et al.* Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: A multicenter observational study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:107-114.e1.
3. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N *et al.* Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2017;177:188-196.
4. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS *et al.* Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2007;66:821-824.
5. Francès C, Cosnes A, Duhaut P *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. *Arch Dermatol*, 2012;148:479-484.
6. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G *et al.* Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*, 1992;127:513-518.
7. Islam MN, Hossain M, Haq SA *et al.* Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*, 2012;15:62-68.
8. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature. *Dermatology*, 2016;232:91-96.

Revues générales

9. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E *et al.* Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:342-350.e4.
10. Fennira F, Chasset F, Soubrier M *et al.* Lenalidomide for refractory chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus: 16 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1248-1251.
11. Salle R, Chasset F, Kottler D *et al.* Belimumab for refractory manifestations of cutaneous lupus: a multicenter, retrospective observational study of 16 patients [published online ahead of print, 2020 May 18]. *J Am Acad Dermatol*, 2020;S0190-9622(20)30923-3.
12. Quelhas da Costa R, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA *et al.* Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1432-1440.
13. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*, 2018;392:1330-1339.
14. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N *et al.* Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*, 2013;12:444-454.
15. De Souza A, Strober BE, Merola JF *et al.* Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:1224-1226.
16. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y *et al.* Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [published correction appears in Lancet. 2018 Aug 11;392(10146):476]. *Lancet*. 2018;392:222-231.

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

TRAITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE DU VISAGE ET/OU DU TRONC EN PRÉSENCE DE NOMBREUX COMÉDONS, PAPULES ET PUSTULES CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE 12 ANS ET PLUS

CS TERRES DU SUD - 20/01/63631908/PM/003 - AKL003F

DANS L'ACNÉ IL N'Y A PAS QUE LE VISAGE

52% DES PATIENTS AVEC DE L'ACNÉ SUR LE VISAGE ONT DE L'ACNÉ SUR LE TRONC. 78% D'ENTRE EUX VEULENT AUSSI LA TRAITER [1]

- Double action : anti-inflammatoire et anti-rétentionnelle [2]

NOUVEAU TRAITEMENT

Liste I • Non remb.Sec.Soc. • Non agréé coll.

Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : l'utilisation du peroxyde de benzoyle ou d'un rétinoïde local est recommandée pour les acnés très légères (grade 1), la combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyenne (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os [3]

Pour une information complète, consultez le RCP du produit sur la base de données publique du médicament http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

1. Del Rosso JQ, et al. J Drugs Dermatol 2007;6:597–600 - **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Aklief 0,005% **3.** Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "traitement par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015

GALDERMA

CHANGER LEUR HISTOIRE

AKLIEF® (trifarotene) 0,005%, Crème

Revues générales

Impact des maladies de la peau sur le développement de l'enfant et de l'adolescent

RÉSUMÉ : Les liens privilégiés entretenus par la peau et le cerveau se rattachent, d'une part, à une même origine embryonnaire et, d'autre part, au rôle de la peau dans les interactions précoces parents-enfants si fondamentales dans le développement de tout individu. Ce qui justifie la traduction dans la nosographie de ces liens et dans la clinique la collaboration que dermatologue et psychiatre sont amenés à mettre en œuvre.

À partir de notre expérience de la consultation conjointe dermatologue-pédopsychiatre, nous nous sommes attachés à décrire l'impact des maladies cutanées sur les stades du développement de l'enfant et de l'adolescent en lien avec leurs parents, ainsi que l'intérêt à saisir conjointement cet impact en proposant une prise en charge complémentaire.

M. SQUILLANTE
Psychiatre d'enfants et d'adolescents,
CHU de BREST.

"*Ce qu'il y a de plus profond dans l'homme c'est la peau.*" Ces mots de Paul Valéry [1] mettent en exergue les liens privilégiés qu'entretiennent la peau et le système nerveux. Ayant la même origine embryonnaire, ils se différencient progressivement de l'ectoderme, qui forme à la fois la peau, les organes de sens et le cerveau [2].

La complexité anatomique et physiologique de la peau préfigure la construction de l'individu sur le plan psychique. La peau, riche en terminaisons nerveuses, sensorielles et endocriniennes, intervient dans de nombreuses fonctions de lien entre l'extérieur et l'intérieur de notre organisme. Elle est essentielle dans notre vie relationnelle. Elle dévoile nos sentiments et nos émotions, et garde les traces de notre identité, de notre vie. Elle est à la fois limite et passage. Notre langage courant est d'ailleurs riche de métaphores se référant à ces liens : "*être bien ou mal dans sa peau*", "*avoir quelqu'un dans la peau*", "*se mettre dans la peau de l'autre*"…

C'est par la peau que la communication commence, avant la parole, et c'est souvent par elle qu'elle se termine quand les mots ne sont plus là et que seul le toucher est possible.

Le retentissement réciproque des maladies dermatologiques et des troubles psychiatriques a donné lieu à différentes classifications. Celle de 2002 différencie les troubles psychiatriques (dépression, anxiété) secondaires à des maladies cutanées chroniques (dermatite atopique, psoriasis…), les troubles psychiatriques favorisant les maladies cutanées, surtout dans les formes sévères, ainsi que les maladies cutanées modulées par des troubles psychopathologiques comme la dermatite atopique, le psoriasis, la pelade, l'urticaire et l'acné.

La physiopathologie nous aide à comprendre les liens entre les affections cutanées et les troubles psychopathologiques. Deux voies principales d'interaction existent entre la peau et le système nerveux : la voie neuro-immuno-cutanée et la voie endocrine,

particulièrement impliquée dans les situations de stress.

Nous allons évoquer les interactions de la peau et du psychisme dans le développement de l'individu, la constitution de son enveloppe psychocorporelle et l'impact de la maladie cutanée qui se manifeste au cours de l'enfance et de l'adolescence. La nature composite de ces interactions appelle dermatologue et psychiatre à travailler ensemble.

Peau et développement

La peau joue un rôle fondamental dans la structuration du sujet et dans la relation à l'autre. Première expérience de communication, première surface de contact entre le nouveau-né et ses parents, première assise de peau à peau sur le ventre de la mère, c'est par la peau que l'enfant entre dans le monde et dans la relation à l'autre. Cette réalité pendant un temps restée inaperçue est actuellement de plus en plus reconnue. Il est désormais de pratique courante, dans les maternités, de favoriser le premier contact peau à peau dès la naissance. En témoignent, par exemple, les programmes de soins peau à peau parent-nourrisson dans les situations de grande prématurité.

L'importance de la peau dans la construction de l'être humain est explicitée et partagée par les apports de la psychanalyse, de la psychologie du développement, de la théorie de l'attachement. Ces regards nous permettent d'affiner les nôtres et d'être plus attentifs à l'articulation entre "l'écorce et le noyau" [3].

Grâce aux soins que la mère va prodiguer, à la qualité de son toucher [4] au cours du nourrissage, du change…, l'enfant va acquérir ses limites externes et internes, sa peau psychique autant que physique [5]. À travers les mots que la mère va choisir pour transmettre à l'enfant ce qu'elle perçoit de ses éprouvés, celui-ci va parvenir à distinguer, attribuer, différencier, reconnaître, ressentir

Madonna del latte par Andrea Pisano (1290-1348).

ce qui lui vient du dedans ou du dehors. Le bébé va ainsi développer toutes les fonctions de la peau, aussi bien sur le plan physique que psychique [6]. Ce sont aussi les attributs que les parents choisissent pour transmettre à l'enfant le plaisir qu'ils éprouvent à être les parents de cet enfant-là et c'est ainsi que celui-ci va acquérir confiance en lui et consolider son narcissisme. Le toucher est donc un élément central dans la constitution de l'enveloppe corporelle et psychique, ainsi que du développement cognitif comportemental et émotionnel.

À l'adolescence, période de remaniements importants, la peau va de nouveau entrer en jeu. En effet, les changements psychiques et corporels amènent l'enfant à "sa forme définitive", l'identité sexuelle s'organise de manière irrévocable, les caractères sexuels se développent et deviennent visibles : le grain de la peau, les poils, etc. Dépasser la taille de ses parents ne laisse pas indifférent. L'aspect physique, la question de l'identité, la confrontation au corps de l'autre, aux pairs, deviennent essentiels.

L'adolescent doit se séparer du monde de l'enfance : il s'agit du deuxième processus de séparation-individuation [7], plus radical que le premier. Le jeune doit investir davantage les pairs, la relation à l'autre de verticale doit devenir horizontale. Il doit se faire une place parmi les autres et c'est toute la question de la confiance en soi, du narcissisme, de l'acceptation de son image et de ce que les autres lui renvoient. Les maladies de la peau à ce moment de la vie sont vécues comme une menace à sa propre image, à son estime de soi, à son identité.

Consultation conjointe

Notre pratique de consultation conjointe dermatologue-psychiatre nous permet une réflexion sur l'impact des maladies de la peau en relation avec le développement de l'enfant et de l'adolescent. Depuis de nombreuses années, la consultation conjointe conçue pour les enfants, pratiquée par le Dr Dupré et moi-même, est inscrite dans le projet global du service de dermatologie du Pr Laurent Misery au CHU de Brest [8], à côté d'un même dispositif adressé aux patients adultes.

La consultation conjointe nous permet l'approche psychosomatique prenant en compte l'unité du patient. Nous sommes convaincues de l'étiologie complexe des maladies cutanées. Les facteurs immunologiques, génétiques, allergiques n'excluent pas le rôle du stress, des traumatismes psychiques, des dysfonctionnements, des interactions, ainsi que le rôle des événements de la vie. Par notre présence conjointe, nous signifions aux parents et à l'enfant que nous sommes attentives à l'intrication du corps et du psychisme. Nous ne choisissons pas l'un au détriment de l'autre mais nous mettons l'accent sur leur nécessaire articulation.

Les patients s'aperçoivent de cet intérêt réciproque venu de praticiens s'intéressant à leur corps et à leur psyché. Ils peuvent profiter de cette situation pour s'approprier ce double regard. L'articulation entre expression

Revues générales

somatique et psychique, entre sensations et émotions, entre plainte et pensée peut s'en trouver facilitée.

Les consultations ont lieu dans le service de dermatologie, les patients nous sont adressés le plus souvent par des dermatologues de l'hôpital ou de ville. Il peut s'agir le plus fréquemment de dermatites atopiques, mais aussi de pelade, d'alopécie, d'excoriations récurrentes, de pathomimie. Un minimum de 45 minutes par consultation est prévu. Nous recevons dans un premier temps les parents et l'enfant puis, selon l'âge, l'enfant seul, pour terminer avec toute la famille. La consultation débute toujours par l'aspect dermatologique avec examen clinique puis une transition progressive se fait vers l'aspect psychologique. Au cours de la consultation, nous interagissons en respectant les espaces réciproques. Il arrive souvent que nous nous aidions à relancer, à soutenir la parole, parfois l'une est plus en contact avec les parents et l'autre avec l'enfant. La consultation se termine par une restitution commune qui permet de repartir avec une ébauche de compréhension de la problématique sous-jacente. Elle associe une prescription médicamenteuse quand elle est nécessaire, un retour vers son dermatologue, une orientation vers un autre type de prise en charge à caractère psy : psychomotricité ou consultation pédopsychiatrique, ou proposition de prise en charge au niveau de notre consultation quand l'articulation psyché-soma nous apparaît particulièrement impliquée.

Au cours de ces consultations conjointes l'attention est portée sur les manifestations de la peau, bien sûr, mais tout autant sur l'expression verbale et non verbale, sur le langage du corps, sur ses postures. Le recueil de l'anamnèse précoce, notamment, nous aide à nous forger une représentation des premières interactions et des échanges par le toucher. Il faut souligner, à la suite du Dr Sylvie Consoli [9], la disponibilité non seulement psychique mais aussi corporelle qui doit nous habiter pour éprouver quasiment dans notre corps les difficultés du patient, et pouvoir ainsi l'aider à les transformer dans une forme plus métabolisable et aboutir à une certaine réparation. Le rôle thérapeutique des consultations conjointes est intrinsèquement lié à leur cadre et à leur déroulement, facilitateur d'une circulation entre les sensations et les pensées, permettant souvent de sortir de l'impasse de la recherche de la cause pour se fier plutôt à la logique du symptôme, aux répétitions qu'il engendre accompagnées de bénéfices secondaires pour les deux partenaires, parent et enfant, et qu'il faut essayer de défaire.

Ces consultations transdisciplinaires en pratique assez rares se révèlent très utiles pour nos patients.

L'impact des maladies de la peau

Nous recevons des pathologies assez sévères et chroniques, principalement des dermatites atopiques, dont on sait l'impact sur la qualité de vie [10]. Au cours des consultations, ces enfants et adolescents nous donnent à voir des corps enveloppés de manière rigide par des peaux épaissies, carapaces qui mettent l'autre à distance, donnant une impression d'autosuffisance qui renferme, en réalité, une forme de nostalgie d'un contact lointain et raté, ou à l'inverse des enfants éparpillés avec des peaux poreuses, sans tenue, sans limite, donnant l'impression de presque se dissoudre dans le monde environnant dans lequel ils cherchent appui.

Leur énergie est prise par la peau qui les gratte. Quand le regard de l'autre se pose sur ces peaux abîmées on peut lire dans le regard la honte de se sentir dépouillé, à découvert, c'est alors tout le sentiment de soi, bien avant l'estime de soi, qui est mis à mal. Souvent, ces enfants et ces adolescents inhibés qui se cachent au regard des autres semblent fatigués par leurs symptômes, leurs traitements, ils manquent d'élan, apparaissent déprimés. L'atteinte narcissique qu'ils vivent prend la forme d'un certain renoncement au plaisir de vivre, et favorise la problématique de la dépendance et du lien à l'autre. Ces enfants parlent peu ou laissent parler leur parent pour eux comme si une partie de leur vie ne leur appartenait pas. Nous sommes souvent amenées à devoir les solliciter pour qu'ils soient plus présents à eux-mêmes et à nous, pour qu'ils sortent d'une espèce de brouillard qui les enveloppe.

Le cadre de la consultation permet également de mettre en évidence l'incidence de la peau et de ses maladies dans la relation parents-enfant [11], et plus tard de l'adolescent à ses parents. Au cours de la consultation, les enfants jeunes sont souvent physiquement collés à leurs parents. Ils plongent leurs mains dans le sac de leur mère à la recherche d'objets qui représentent cette proximité indifférenciée sans, le plus souvent, qu'il y ait de réaction de la part de celle-ci. Les enfants peu conscients de l'état de leur peau laissent leur parent exprimer sa propre souffrance, porte-parole de la leur. Dans ce cas, le trouble de l'attachement [12] est bien plus global et concerne souvent tous les aspects du développement : troubles du sommeil, de l'alimentation, angoisse de séparation, phobie sociale, manque d'imagination, difficulté à jouer, parfois à apprendre.

De même, pour les plus grands, il est difficile de regarder leur peau, de lui attribuer une qualité, de discriminer les sensations, de ressentir la douleur, d'indiquer le traitement et ses effets, comme si la peau ne leur appartenait pas en entier. Déléguer aux parents permettrait de mettre la réalité à distance. Parfois, la dépendance se noue, dès le début de la maladie, suite à des soins prolongés, lourds et sans résultats immédiats. Le climat d'anxiété est majoré et la problématique principale concerne alors les troubles de l'attachement. La charge des soins se concentre souvent sur un

POINTS **FORTS**

- Au delà des liens anatomiques et physiopathologiques que peau et système nerveux entretiennent, la peau joue un rôle fondamental dans la structuration du sujet et dans sa relation à l'autre.
- L'approche psychosomatique nous aide à saisir ces liens par une attention portée conjointement à l'étiologie complexe des maladies cutanées et à la globalité du sujet et de sa problématique.
- La clinique psychosomatique, exercée grâce à la consultation conjointe dermatologue-pédopsychiatre, nous permet de percevoir, dans le cadre d'affections cutanées sévères, l'impact réciproque de la peau et du psychisme dans le développement de l'enfant et de l'adolescent. Cet impact se révèle principalement en termes de dépendance, d'atteinte de l'estime de soi, de dépressivité.
- Il est important d'offrir un cadre thérapeutique qui puisse prendre en compte conjointement le soin à la peau et le soutien aux ressources internes de l'enfant et de l'adolescent en lien à ses parents.

seul parent et la qualité de l'interaction peut insensiblement en être entravée et rejaillir sur l'ensemble des relations parent-enfant et/ou adolescent. On retrouve alors une trop grande proximité, un désir excessif de protection ou parfois un mouvement d'éloignement face à une peau trop abîmée qui blesse aussi le narcissisme parental. À l'adolescence, cette proximité se teinte plus particulièrement d'une certaine agressivité ou excitation qui rend plus difficile la juste distanciation nécessaire pour grandir et prendre son autonomie.

La consultation conjointe est un lieu thérapeutique qui utilise comme levier l'abord de la peau doublé de la mise en représentation et en mots grâce à notre présence simultanée. Nous proposons d'observer ensemble la peau en soutenant le regard de l'enfant et de l'adolescent à sa propre découverte. Nous l'aidons à discriminer ce qu'il voit, ses sensations, les affects associés, les différences qu'il remarque d'une fois sur l'autre. Nous nous intéressons aussi avec lui et avec ses parents au traitement et aux projections qui l'entourent. S'approprie-t-il ces questions ou laisse-t-il son parent s'en occuper ? L'explication du mécanisme de la maladie et du médicament adaptée à l'âge est aussi un moment qui permet l'expression des théories que chacun se forge sur sa propre maladie, sur ce qu'on imagine sur sa cause, sur son mécanisme, sur l'action du médicament.

Nous pouvons ainsi travailler sur la passivité, qui est un trait fréquemment retrouvé, en faisant des liens avec d'autres activités quotidiennes qui sont souvent déléguées aux parents et dont ceux-ci se plaignent tout en s'exécutant. Aux parents, nous offrons l'occasion de prendre conscience des cercles vicieux qui s'instaurent insidieusement et qui renforcent la dépendance. Le récit de l'histoire de vie permet de faire des liens, de redonner un sens à certains comportements, de déjouer les bénéfices secondaires qui enferment dans des répétitions. Nous représentons un binôme harmonieux avec des angles de vue différents qui s'intègrent et sur lequel nos jeunes patients et leurs parents peuvent prendre appui. Un exemple clinique peut illustrer le cadre thérapeutique de la consultation conjointe ainsi qu'un type de problématique fréquemment rencontré.

Vignette clinique

Victor a 14 ans. C'est un immense garçon à la peau noire avec un regard doux mais fuyant, qui se cache derrière sa capuche et ses gants et laisse parler sa mère. Victor souffre depuis quelques mois d'une dermatite atopique qu'il a négligée. Nous invitons rapidement les parents à aller dans la salle d'attente. Victor accepte l'examen, son eczéma est étendu, il s'est infecté, devenant assez visible. L'adolescent est gêné par le prurit et par la "honte" face aux autres. Il nous parle spontanément de lui : originaire de Guadeloupe, il a été adopté à la naissance, famille adoptive et biologique gardent des relations. La dermatite s'est manifestée au retour du dernier séjour au cours duquel Victor a appris la mort de son père et la nouvelle union de sa mère biologique. Le développement de Victor a été émaillé d'asthme, de troubles du sommeil, d'encoprésie, de colères aux frustrations et aux séparations d'avec sa mère adoptive. Plusieurs prises en charge rééducatives et psychologiques ont été tentées.

L'adolescence est marquée par un certain mal-être, par des attitudes contradictoires vis-à-vis de ses parents, oscillant entre l'éloignement et la proximité, ainsi que par des transgressions.

La scolarité est chaotique et Victor vient une nouvelle fois de changer d'établissement. Au terme de notre consultation, nous avons présenté à Victor la conduite à tenir pour soigner la dermatite, éviter les séquelles de dépigmentation. Nous lui avons proposé de l'aider à suivre le traitement pour sa peau et aussi à tenir dans sa nouvelle école. Victor s'est engagé avec nous dans un suivi régulier qui a duré 1 an et qui s'est terminé quand lui-même nous a dit : "*Je suis mieux dans ma peau.*" En effet, la dermatite s'était

Revues générales

bien améliorée et il avait trouvé une stabilité dans son comportement. Au cours du suivi, nous avons rencontré ponctuellement les parents pour faire le point sur le traitement et les aider à trouver une plus juste distance.

La problématique de Victor tournait principalement autour de la perte et de l'identité. Elle se cristallisait sur la peau qui se perdait et qui risquait de changer de couleur s'il n'y prenait pas garde. Victor était attentif et comme intrigué par notre présence conjointe. Il a été très respectueux du cadre prévu même quand tout se défaisait à nouveau autour de lui, acceptant de partager notre regard sur sa peau, ses sensations, ses impressions, son humeur, ses pensées. Il est possible que nous ayons représenté pour lui une occasion de différenciation et de complémentarité. Nous lui avons proposé un lieu apaisant, bienveillant, loin de l'excitation extérieure. Nous pensons que cette offre a contribué à lui permettre de restaurer sa peau et en même temps de réparer sa sécurité interne abîmée et source de mal-être pour lui.

Conclusion

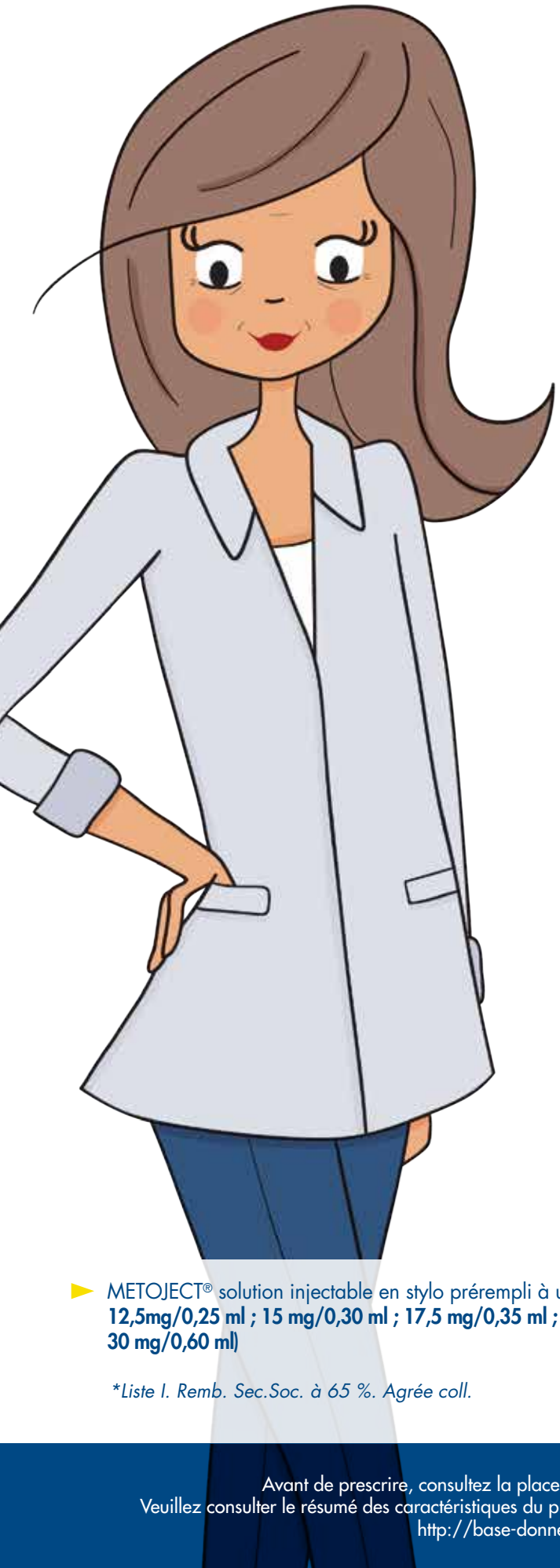
Les consultations conjointes nous mettent en contact direct avec l'impact des affections cutanées, aussi bien au regard de la construction de l'identité que de la relation aux autres. Elles nous permettent de saisir l'importance de l'articulation de la peau et du psychisme, mais aussi de proposer un cadre thérapeutique qui s'adresse aux deux.

Tous mes remerciements au Dr Dominique Dupré, dermatologue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Valéry P. *L'idée fixe ou deux hommes à la mer*. Gallimard, 1933.
2. Chastaing M, Misery L. Psychiatrie et Dermatologie. *EMC Dermatologie*, 2019;0:1-18.
3. Abraham N, Torok M. *L'écorce ou le noyau*. Flammarion, 1978.
4. Winnicott DW. *De la pédiatrie à la psychanalyse*. Payot, 1999.
5. Bick E. "L'expérience de la peau dans les relations d'objet précoces" (1968) in : *Un espace pour survivre*. Éditions du Hublot, 2006.
6. Anzieu D. *Le Moi-Peau*. Dunod, 1997.
7. Jeammet Ph. *Paradoxes et dépendances à l'adolescence*. Éditions Fabert, 2014.
8. Misery L, Chastaing M. Joint consultation by a psychiatrist and a dermatologist. *Dermatolog Psychosom*, 2003;4: 160-164.
9. Misery L. Dermatite atopique et stress. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2005;132: S112-115.
10. Consoli SG. Psychothérapie psychanalytique et dermatologie: Supplément à *Nervure-Journal de Psychiatrie*, mars 2006.
11. Squillante M, Chastaing M, Misery L. La dermatite atopique dans la vie de famille. *Cutis et Psyché*, juin 2006.
12. Guedney N, Guedney A. *L'attachement approche clinique et thérapeutique*. Elsevier Masson, 2016.

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



METOject® Stylo

méthotrexate
50 mg/ml

Intensément METO,
Résolument PATIENT

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

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

**Liste I. Remb. Sec.Soc. à 65 %. Agrée coll.*

medac

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

18/10/6947219 5/PM/001 – DP 20 05

Revues générales

Prise en charge de la maladie de Verneuil : quels objectifs réalistes aujourd'hui ?

RÉSUMÉ : La période récente a été marquée par un plus grand intérêt pour la maladie de Verneuil. Si le développement de plusieurs essais thérapeutiques dans cette pathologie peut faire espérer des objectifs thérapeutiques plus ambitieux dans un futur proche, aujourd'hui ces objectifs restent plus modestes. Une meilleure reconnaissance de la maladie de Verneuil en tant que maladie systémique et une harmonisation des pratiques associées à une optimisation de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible doivent être des éléments majeurs pour l'amélioration de la prise en charge de nos nombreux patients fortement impactés par cette maladie très invalidante.

Z. REGUIAÏ
Service de Dermatologie
Polyclinique Courlancy, REIMS.

La maladie de Verneuil est une maladie systémique associant un *background* génétique, une réponse inappropriée au biofilm bactérien, une dysrégulation des voies inflammatoires et une exacerbation par des facteurs environnementaux (tabagisme, obésité notamment). Elle touche de manière majoritaire les femmes jeunes (*sex ratio* de 3 à 4 femmes pour 1 homme) et débute le plus souvent au moment de la puberté. Sa prévalence est estimée à 1 % de la population générale [1]. Elle a un impact considérable sur la qualité de vie des patients atteints de par ses symptômes (douleurs, prurit, écoulements purulents…), la topographie des zones anatomiques touchées (notamment pour les atteintes génitales) et le caractère chronique et imprévisible des poussées [2].

De nombreuses études ont montré que les manifestations cliniques de la maladie de Verneuil étaient associées à une augmentation du risque de dépression [3], d'addiction [4] et d'un risque suicidaire estimé 2,4 fois plus important que celui de la population générale [5]. Alors que dans d'autres dermatoses inflammatoires, comme le psoriasis ou la dermatite atopique, la révolution thérapeutique que nous vivons année après année entraîne des objectifs thérapeutiques de plus en plus ambitieux visant à faire disparaître tout signe clinique de la maladie, force est de constater qu'en ce qui concerne la maladie de Verneuil, les objectifs thérapeutiques demeurent bien plus modestes.

Une errance diagnostique et thérapeutique

Le diagnostic de la maladie de Verneuil est clinique, basé sur la mise en évidence de lésions typiques (nodules inflammatoires ou non, abcès, fistules drainantes ou non) survenant au niveau des plis ou de la région périnéale et évoluant de manière chronique. Malgré ces critères simples, le retard diagnostique est malheureusement fréquent et estimé en moyenne à 8 ans et 6 médecins vus [6], 1/3 des patients posant eux-mêmes leur diagnostic sur internet. Ce retard diagnostique est plus important pour les patients dont la maladie de Verneuil a débuté avant l'âge adulte, indépendamment du niveau socio-économique et de la sévérité de la maladie. Cette méconnaissance

des critères diagnostiques de la maladie par le corps médical (médecin généraliste, gynécologue, urgentistes, chirurgien et parfois même dermatologue) peut être responsable d'un défaut de prise en charge adaptée, les patients se trouvant contraints de devoir subir des incisions-méchages douloureuses en urgence. L'absence de diagnostic et de stratégie globale de prise en charge peut laisser les patients seuls face à leur maladie et à ses symptômes, et lourdement grever l'évolution ultérieure avec l'apparition de séquelles physiques (fistules, cicatrices parfois chéloïdes) et psychiques (pauvre estime de soi, vie sexuelle durablement altérée, dépression et addiction).

Une maladie avec de multiples comorbidités

De grand progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physio-pathogéniques de la maladie de Verneuil. Il est maintenant clairement établi qu'il s'agit d'une maladie systémique impliquant un dysfonctionnement de l'immunité innée, elle-même responsable d'une auto-inflammation (avec notamment l'implication de cytokines inflammatoires IL-1β, IL17 et TNFα notamment) [7, 8]. À l'instar du psoriasis, la maladie de Verneuil est donc une maladie systémique et de nombreuses comorbidités vont y être associées.

L'association avec des maladies inflammatoires du colon et de l'intestin (MICI) est classiquement décrite, la prévalence des MICI au cours de la maladie de Verneuil oscillant entre 2 et 5 % des patients selon les études (majoritairement des maladies de Crohn). La fréquence des colites indéterminées y est également non négligeable [9, 10]. L'association à un rhumatisme inflammatoire est encore plus fréquente [11]. Une étude de cohorte longitudinale sur une période de 15 ans a ainsi mis en évidence pour des patients atteints de maladie de Verneuil un surrisque de 65 % d'avoir une spondylarthrite, 44 % un rhumatisme psoriasique et 16 % une polyarthrite rhumatoïde [12]. Plus de 2/3 des patients ayant une maladie de Verneuil sont en surcharge pondérale et plus de 80 % sont tabagiques. De manière attendue, une association significative est également retrouvée avec le syndrome métabolique, l'obésité et l'hypertension [13].

Ces différentes comorbidités sont lourdes de conséquences puisqu'elles vont avoir pour répercussion une augmentation nette du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) dans cette population. Les manifestations cutanées de la maladie de Verneuil peuvent donc ne représenter que la partie émergée de l'iceberg. Par une fonction de sentinelle, le dépistage de ces comorbidités par les dermatologues constitue de ce fait un objectif thérapeutique majeur [14].

Une maladie avec des phénotypes distincts

Si la maladie de Verneuil est de diagnostic clinique aisé, elle demeure néanmoins une maladie avec de multiples facettes pouvant entraîner une évolution et des prises en charge thérapeutiques différentes. L'identification de phénotypes clairement identifiés (avec corrélation clinique et génétique) pourrait permettre d'individualiser des évolutions potentielles vers des formes plus sévères et des traitements plus adaptés en fonction des phénotypes. Une tentative de classement en 3 phénotypes différents avait été proposée en 2013 par Canoui-Poitrine *et al.* [15] : LC1 (profil axillaire-mammaire), LC2 (folliculaire), LC3 (glutéal). Malheureusement, cette analyse statistique des classes latentes était difficilement transposable à la pratique clinique avec de multiples patients ayant des caractéristiques pouvant les classer dans plusieurs profils en même temps.

Plus récemment Frew *et al.* [16] ont proposé de classer ces phénotypes en 3 groupes distincts :
– les formes typiques (lésions typiques de maladie de Verneuil siégeant au niveau des plis) (***fig. 1***) ;
– les formes atypiques (folliculaires, cicatricielles, conglobata…) (***fig. 2***) ;
– les formes syndromiques associées à des manifestations cliniques extra-cutanées (PASH, PAPASH, etc.).

Cette nouvelle classification semble être plus transposable à la pratique clinique et entraîner moins de discordance interindividuelle, et donc permettre une meilleure reproductibilité des classifications.

Une harmonisation des pratiques nécessaire

Depuis les recommandations européennes de 2015, de nombreux consensus

Fig. 1A : Abcès. **B :** Fistules drainantes.

Revues générales

Fig. 2A : Lésions folliculaires "acnéiformes". **B :** Lésions folliculaires cicatricielles.

ont été proposés [17, 18]. L'ensemble de ces recommandations s'accordent sur la nécessaire multidisciplinarité pour la prise en charge globale du patient (dermatologue, chirurgien, gastro-entérologue, rhumatologue, diététicien, psychologue…). Sur le plan thérapeutique, seule la chirurgie est curatrice (notamment pour les topographies axillaires). Pour les formes localisées, l'utilisation d'injections intralésionnelles de corticoïdes peut être utile. Les schémas d'antibiothérapie(s) varient selon la fréquence et la sévérité des poussées (mono-antibiothérapie ou associations d'antibiotiques). Les rétinoïdes et notamment l'acitrétine peuvent se discuter en cas de phénotype folliculaire de la maladie. Les anti-TNF (infliximab, adalimumab) sont recommandés en cas d'associations à des maladies inflammatoires rhumatismales ou colo-intestinales et, dans la plupart des recommandations internationales, en cas de formes sévères en échec d'une prise en charge antibiotique. Il est à noter que ces recommandations se basent sur une littérature pauvre puisque les seules études de phase III réalisées dans la maladie de Verneuil l'ont été pour évaluer l'intérêt de l'adalimumab.

La prise en charge de la maladie de Verneuil est complexe et peut nécessiter la combinaison de plusieurs armes de l'arsenal thérapeutique à des moments variés de l'évolution (chirurgie, antibiothérapie et biothérapie). La distinction entre les lésions dynamiques (nodules, abcès) justifiant plutôt d'un traitement médical et des lésions statiques (cordons, fistules non inflammatoires, cicatrices en accordéon, cicatrices contractées, lésions mutilantes et suspicion de carcinome) relevant plutôt d'un traitement chirurgical est primordiale. L'utilisation de l'échographie, lorsqu'elle est bien maîtrisée, peut être une aide précieuse pour réadapter la prise en charge thérapeutique.

Enfin, l'identification de facteurs de risque de progression de la maladie (sexe masculin, surpoids, tabac, évolution sur le long terme, et topographies périanales, glutéales et sous-mammaires) est absolument nécessaire. L'ensemble de ces éléments peut permettre de traiter les patients de manière plus précoce (fenêtre d'opportunité) [19] par des traitements ciblant la part inflammatoire de la maladie avant l'apparition des fistules drainantes et autres lésions profondes qui justifieront pour leur part essentiellement une prise en charge chirurgicale.

POINTS **FORTS**

- Diagnostic plus précoce pour éviter l'errance diagnostique et thérapeutique des patients.
- Dépistage et prise en charge des comorbidités et maladies associées : rôle de sentinelle +++.
- Définir des marqueurs d'activité de la maladie : cliniques, biologiques et radiologiques.
- Traitements à adapter aux comorbidités, aux phénotypes et à la dynamique de la maladie.

Conclusion

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de la maladie de Verneuil. De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours de manière à permettre enfin de soulager ces très nombreux patients en souffrance. Une amélioration de l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques passe par un diagnostic rapide de la maladie, de ses comorbidités, de son phénotype et de son statut évolutif pour permettre de proposer à ces patients le bon traitement au bon moment et éviter l'inertie thérapeutique qui va lourdement grever le pronostic fonctionnel de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*, 2012;366:158-164.
2. Hamzavi IH, Sundaram M, Nicholson C *et al.* Un- covering burden disparity: A comparative analysis of the impact of moderate-to-severe psoriasis and hidradenitis suppurativa. *J Am Acad.* Dermatol, 2017;77:1038-1046.

3. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S *et al.* Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:473-478.
4. Garg A, Papagermanos V, Midura M *et al.* Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:495-500.e1.
5. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH *et al.* Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*, 2018;138:52-57.
6. Loget J, Saint-Martin C, Guillem P *et al.* Misdiagnosis of Hidradenitis Suppurativa Continues to Be a Major Issue. The R-ENS Verneuil Study. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:331-338
7. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG *et al.* Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-1β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-α and IL-1β. *Br J Dermatol*, 2011;164:1292-1298.
8. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A *et al.* Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:670-675.
9. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB *et al.* Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*, 2017;137:1060-1064.
10. Garg A, Hundal J, Strunk A. Overall and Subgroup Prevalence of Crohn Disease Among Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Population-Based Analysis in the United States. *JAMA Dermatol*, 2018;154:814-818.
11. Fauconier M, Reguiai Z, Barbe C *et al.* Association Between Hidradenitis Suppurativa and Spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*, 2018;85:593-597.
12. Schneeweiss MC, Kim SC, Schneeweiss S *et al.* Risk of Inflammatory Arthritis After a New Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2020;156:342-345.
13. Egeberg A, Gislason G, Hansen P. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with Hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2016;152:429-434.
14. Dauden E, Lazaro P, Aguilar M *et al.* Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:129-144.
15. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE *et al.* Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1506-1511.
16. Frew JW, Hawkes JE, Sullivan-Whalen M *et al.* Inter-rater reliability of phenotypes and exploratory genotype-phenotype analysis in inherited hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2019;181:566-571.
17. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA *et al.* A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*, 2019;1-16.
18. https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-hidradénite-suppurée
19. Marzano AV, Genovese G, Casazza G *et al.* Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. *Br J Dermatol*, 2020;10.1111/bjd.18983. (sous presse).

L'auteur a déclaré avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Janssen-Cilag, Novartis, UCB.

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 :

Revues générales

Dermocorticophobie chez les soignants : exemple de la dermatite atopique

RÉSUMÉ : La corticophobie est un problème quotidien du dermatologue. Si les réseaux sociaux amplifient le phénomène, les soignants dans leur ensemble y contribuent également. S'intéresser au problème de la corticophobie chez le patient sans s'interroger sur celle du soignant devient insuffisant. Cet article invite le dermatologue à s'évaluer et à remédier à ses difficultés.

M. BOURREL-BOUTTAZ
Cabinet de Dermatologie, CHAMBÉRY.

Historique de la corticophobie topique

C'est en 1979 [1] que s'exprime pour la première fois la réserve des médecins sur l'emploi de la cortisone topique, cortisone proposée alors sous forme inhalée dans le traitement de l'asthme. Alors que cette crainte allait largement se répandre à travers le monde et dans toutes les populations, il revient au Dr Hélène Aubert [2] d'avoir mis en évidence l'origine de ce phénomène : l'association de discours parasites et de discours discordants chez les soignants eux-mêmes (***tableau I***).

La diffusion de la corticophobie et les réseaux sociaux

L'année 2004 voit naître sur la toile un réseau social qui permet à ce jour à plus de 2 milliards de Terriens d'échanger entre eux. En 2012, apparaissait le groupe ITSAN.org, groupe militant pour l'existence d'une addiction aux dermocorticoïdes (DC), l'existence d'un syndrome de la peau rouge ("RSS syndrome"), fortement relayé par le réseau social évoqué précédemment, alors même que la National Eczema Association américaine répondait en 2015 à leurs allégations par un article [3] mettant en évidence le mésusage du dermocorticoïde dans plus de 80 % des cas. Il suffit de "surfer" sur ces forums et sites hautement corticophobes pour voir l'ampleur du phénomène et se poser la question de la sociologie sous-jacente. Pierre Mercklé, maître de conférences en sociologie à Lyon, répond dans son livre *Sociologie des réseaux sociaux* [4] : "*Internet se révèle particulièrement en phase avec de nouvelles formes de citoyenneté politique caractérisées par la contestation des élites et la confiscation de l'autorité de la décision au nom de la compétence, et donc par le refus de déléguer les prises de décision aux élus et aux experts.*"

Ampleur de la corticophobie

Selon les études, la corticophobie pourrait atteindre 40 % à 80 % de la population de patients atopiques ou de familles d'enfants atopiques [5].

Discours parasites	*La cortisone, c'est une semaine pas plus !*	*Mettez-en un peu seulement*	*Un tube de Tridesonit par mois, pas plus !*
Discours discordants	*De toute façon, c'est le stress*	*Il est trop petit pour être traité*	*La cortisone : surtout pas au soleil !*

Tableau I : Discours parasites et discours discordants chez les soignants. Le discours parasite sous-entend un implicite de danger dissimulé, les discours discordants expriment des désaccords des soignants entre eux.

XELJANZ®

(citrate de tofacitinib)

5 mg comprimés pelliculés

EFFICACITÉ RAPIDE & MAINTENUE

1er inhibiteur de JAK* à disposition des dermatologues hospitaliers dans le rhumatisme psoriasique[1]

Réponse clinique dès la **2e semaine**[2]

Données cliniques disponibles sur **plus de 9 ans**[3**]

Plus de **200 000** patients traités[4**]

XELJANZ en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD°) antérieur.

Place dans la stratégie thérapeutique[1] : la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur http://www.signalement-sante.gouv.fr.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie et en dermatologie. Remb. Séc. Soc. à 65% selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique). Collect.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : *http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/*

* AMM obtenue le 25/06/18. ** Toutes indications confondues. ° Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

1. Avis de la Commission de Transparence XELJANZ du 5 décembre 2018. 2. RCP XELJANZ. Délais d'apparition de la réponse clinique dès la 2e semaine dans les études OPAL Broaden et OPAL Beyond. 3.ORAL Sequel. Wollenhaupt J *et al. Arthritis Research & Therapy* 2019;21(1):89. 4. Données internes Pfizer Inc, New York, NY.

TBWA\Adelphi - Visa n°20/01/68330200/PM/024 - V1 - PP-XEL-FRA-0157 - Janvier 2020. Pfizer Société par actions simplifiée au capital de 47.570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue – 75014 Paris. 433 623 550 RCS Paris. Locataire-gérant de Pfizer Holding France.

Pfizer *Inflammation et Immunologie*

Revues générales

Impact sur la prise en charge thérapeutique

Une forte réticence à l'emploi du dermocorticoïde, ajoutée aux nombreux préjugés sur la maladie, entraîne un défaut de soins : traitement commencé trop tard, arrêté trop tôt, appliqué en quantité insuffisante et vécu dans un climat de défiance. Moins de 30 % des enfants semblent bénéficier de soins corrects [6]. Or, l'insuffisance de soins est à l'origine d'un cortège de complications : allergies alimentaires [7], asthme et dégradation de l'estime de soi, ce qui souligne aussi la méconnaissance de la part des patients, de leur famille mais aussi de nombreux soignants des effets délétères de ne pas traiter.

L'éducation thérapeutique est une réponse à la corticophobie du patient

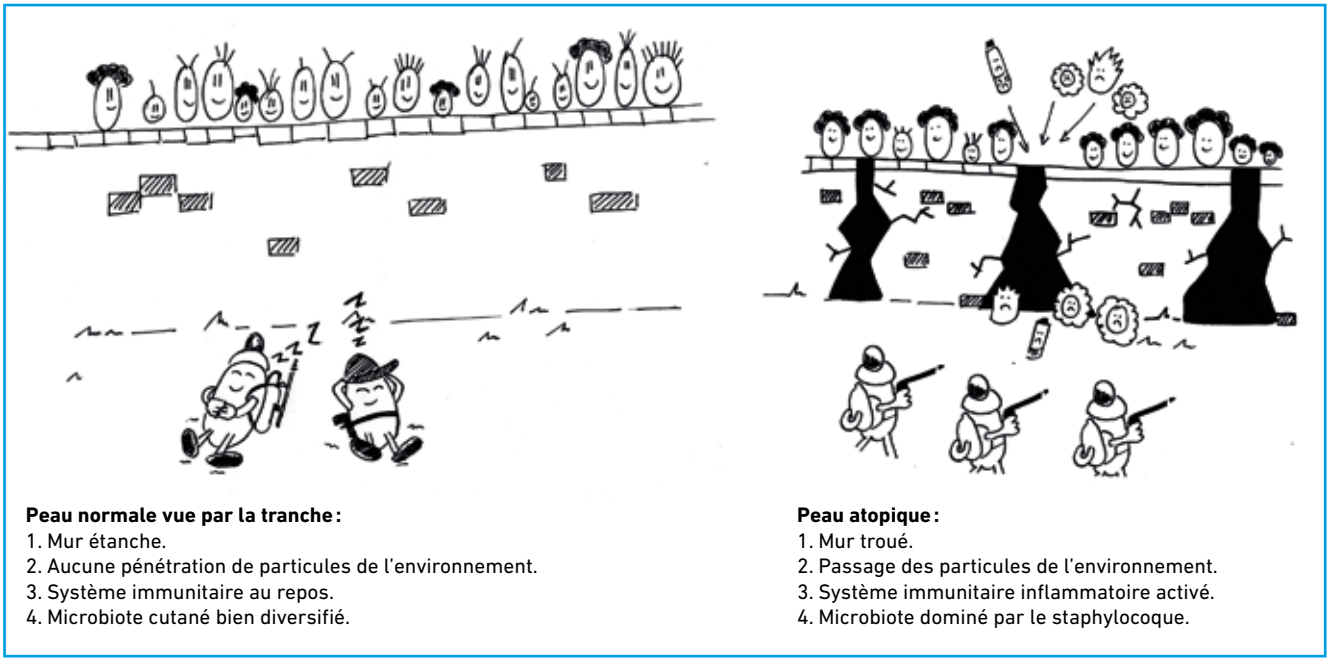
L'éducation thérapeutique (ETP) est la réponse la mieux adaptée. Son efficacité s'appuie sur une prise en charge globale du patient : ses jugements de valeur, ses préjugés, son ressenti, son état émotionnel, sans oublier ce qu'il croit savoir de la maladie et ce qu'il fait vraiment, ce qui permet d'envisager le monde dans lequel il évolue, sa culture, ses références, ses ressources et ses obstacles. La corticophobie n'est qu'un des aspects de ses difficultés, elle peut même parfois focaliser tous les autres aspects non abordés dans la consultation. Il s'agit alors de donner du temps au patient afin de lui permettre de déconstruire ses conceptions erronées et d'en construire de nouvelles, basées sur un rationnel médico-scientifique, en créant autour de lui un climat de confiance et de sécurité.

Treize établissements sont actuellement engagés dans l'éducation thérapeutique dans la dermatite atopique (DA) sur 45 CHU en France. Cette offre permet d'atteindre environ un millier de patients par an, probablement parmi les plus sévères, sur une population globale estimée aux environs de 4 millions de patients, compte tenu d'une prévalence de 10 à15 % chez les enfants [8] et de 4 à 8 % chez les adultes [9], d'où l'intérêt de pouvoir élargir la prise en charge au cabinet en adoptant une attitude éducationnelle.

Pratiquer l'attitude éducationnelle ne revient pas uniquement à prendre du temps pour expliquer au patient. Expliquer n'est pas suffisant pour permettre au patient de changer de conceptions. Il est d'abord nécessaire d'accueillir les siennes, de pouvoir en parler simplement, sans jugement de valeur, et ensuite de proposer des outils pédagogiques pour lui permettre d'en construire de nouvelles.

On peut s'aider de dessins (jeu des 4 différences, ***fig. 1***), de jeux de rôle (on fait tomber le crayon sur la table : peau normale, rien ne pénètre ; puis on fait tomber le crayon par terre et on demande au patient de le ramasser : la peau est poreuse, le système immunitaire s'active, cf. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, n° 285, oct. 2019), de films sur YouTube (technique de l'habillage dans les cas de dermatite atopique).

Ce travail est plus facile quand il s'opère sur le mode questions du médecin/réponses du patient (***tableau II***).



Peau normale vue par la tranche :
1. Mur étanche.
2. Aucune pénétration de particules de l'environnement.
3. Système immunitaire au repos.
4. Microbiote cutané bien diversifié.

Peau atopique :
1. Mur troué.
2. Passage des particules de l'environnement.
3. Système immunitaire inflammatoire activé.
4. Microbiote dominé par le staphylocoque.

Fig. 1 : Jeu des 4 différences. Dessin de Eric Van Wetter.

Pensez-vous que la DA soit une allergie ?	*Pensez-vous que les médecins ne cherchent jamais la cause ?*	*Pensez-vous que la DA se passe dans la tête ?*
Pensez-vous que le traitement soit plus dangereux que la maladie ?	*Pensez-vous que le traitement ne sert à rien puisque ça revient tout le temps ?*	*Pensez-vous que la cortisone soit dangereuse ?*

Tableau II : Questionner les conceptions du patient.

Et du côté des soignants ?

Une étude belge de 2019 [10] a comparé pharmaciens, généralistes, pédiatres et dermatologues face à la corticophobie en utilisant le TOPICOP modifié pour les professionnels de santé. Les pharmaciens restent les plus corticophobes (48 % de réponses corticophobes) et les dermatologues le moins (32 % de réponses corticophobes). Une étude hollandaise de la même année [11] compare la corticophobie – toujours selon le score TOPICOP – chez les parents d'enfants atopiques et les infirmières, les pédiatres, les généralistes. Les infirmières ont le même score que les parents (44 %), les généralistes sont à 39 % et les pédiatres à 31 %.

>>> Chez les pharmaciens en France :
– l'étude menée par l'équipe de Tours avait pour but d'évaluer le degré de confiance des pharmaciens dans environ 500 officines de France [12]. Ce degré de confiance s'évaluait de 0 à10. Les résultats se situent entre 3 et 4. Les *Annales de Dermatologie* on publié le résultat de ce travail en 2015 [13] ;
– entre 2017 et 2018, 3 thèses furent consacrées à l'étude de la corticophobie à l'officine à Lille (C. Berrubé et E. Dhalluin) et Nancy (M. Becker) : 2/3 des pharmaciens pensent que le dermocorticoïde ne doit être donné qu'en cas de poussées sévères et sur une durée maximum de 5 jours, 85 % pensent que le DC passe dans le sang.

>>> Chez les futurs généralistes de France

Ce type d'enquête n'avait jamais été réalisé en France avant la thèse de Thomas Lecoq [14] en 2017. Ce travail avait 2 axes principaux :
– évaluer la corticophobie chez les internes en médecine générale en France : le taux moyen de corticophobie est équivalent à celui de la population des patients atopiques. L'outil utilisé est TOPICOP modifié. Le résultat est à 43 % chez les internes en médecine générale pour une moyenne à 44 % chez les patients ;
– mettre en évidence les facteurs protecteurs comme les facteurs favorisant la corticophobie au cours du parcours scolaire de l'étudiant (***tableau III***).

Il y a des facteurs collectifs et des facteurs personnels permettant d'éviter la corticophobie :
– collectifs : l'enseignement facultaire des centres engagés dans un programme ETP/DA est plus efficace pour lutter contre la corticophobie ;
– personnels : la confrontation à l'expérience, soit personnelle, soit professionnelle *via* les remplacements en ville permet d'accéder à une meilleure confiance dans l'usage du dermocorticoïde.

>>> Et chez les dermatologues français ?
Testez-vous sur le TOPICOP ci-joint comme si vous étiez le patient. La colonne de gauche est cotée 0, celle tout à droite est à 3. Le maximum est à 36. Le seuil de corticophobie est proposé à 16 sur 36 (***fig. 2***).

Discussion

>>> La discordance des discours des médecins et des pharmaciens provient d'un manque de formation. La qualification "d'études universitaires scientifiques" ne met pas à l'abri les étudiants des idées circulant dans la société, préjugés et craintes *via* les réseaux sociaux. La meilleure formation contre la corticophobie provenant des CHU engagés dans un programme d'ETP dans la DA, il serait intéressant de s'appuyer sur leur formation pour la décliner dans les autres universités.

>>> Les principes de l'ETP ne s'adressent pas uniquement aux patients mais aussi aux soignants. Le principe de base est qu'il est possible de changer de conceptions uniquement si on peut identifier celles qui sont déjà présentes et ensuite les confronter à des données scientifiques rationnelles, prouvées. Ces principes ont un double avantage : le soignant apprend les bonnes pratiques selon une méthode qui va lui permettre à son tour de les transmettre aux patients de façon durable, fiable, construite. Il ne s'agit pas d'enseigner mais de faire comprendre.

Facteurs protecteurs contre la corticophobie au cours des études	Être externe dans un CHU engagé dans l'ETP dans la DA p < 0,001	Être interne dans un CHU engagé dans l'ETP dans la DA p < 0,001	Avoir fait un stage en dermatologie p = 0,001	Avoir déjà remplacé en ville p = 0,023	Avoir soi-même une maladie inflammatoire chronique et utiliser les DC au long cours p = 0,006
Facteurs favorisant la corticophobie au cours des études	Être externe dans un CHU non engagé dans l'ETP/DA	Être interne dans un CHU non engagé dans l'ETP/DA	Avoir eu connaissance d'un effet indésirable p = 0,037		

Tableau III : Les facteurs favorisants ou protecteurs de la corticophobie chez les futurs généralistes de France.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Être étudiant dans un CHU engagé dans un programme d'ETP dans la DA est un atout pour devenir un soignant non corticophobe.
- Être un soignant non corticophobe ne suffit pas pour lutter contre la corticophobie du patient.
- La lutte contre la corticophobie passe par les principes de l'éducation thérapeutique : accueillir les conceptions du patient et disposer d'outils pour lui permettre d'en changer.

Questionnaire : eczéma et crèmes corticoïdes

Votre médecin vous a prescrit ou s'apprête à vous prescrire, à vous ou à votre enfant, un traitement qui consiste à appliquer sur la peau une crème contenant des corticoïdes. Grâce à ce questionnaire nous souhaiterions connaître ce que vous ressentez à l'idée de suivre ce traitement.

Répondez à chaque question en entourant la case qui correspond le mieux à ce que vous ressentez. Cochez une case par ligne

Au cours de ce questionnaire nous utiliserons le terme CC pour désigner les crèmes aux corticoïdes, encore appelées dermocorticoïdes ou crèmes à la cortisone.

CROYANCES : 6 items

1. Les CC passent dans le sang
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
2. les CC favorisent les infections
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
3. les CC font grossir
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
4. les CC abîment la peau
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
5. les CC ont des effets sur ma santé future
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
6. les CC favorisent l'asthme
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord

COMPORTEMENTS : 6 items

7. Je n'en connais pas les effets secondaires mais j'ai peur des CC
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
8. J'ai peur d'utiliser une dose de crème trop importante
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
9. J'ai peur d'en mettre sur certaines zones où la peau est plus fine comme les paupières
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
10. Je me traite le plus tard possible
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
11. Je me traite le moins longtemps possible
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord
12. J'ai besoin d'être rassuré vis-à-vis du traitement par CC
❑ pas du tout d'accord ❑ pas vraiment d'accord ❑ presque d'accord ❑ tout à fait d'accord

Fig. 2 : Score de corticophobie TOPICOP.

>>> L'idée que l'éducation thérapeutique serait déléguée au personnel hospitalier faute de temps de la part des médecins est à reconsidérer.

>>> Les praticiens non corticophobes sont-ils à même de lutter contre la corticophobie du patient ? Le fait de connaître les bonnes pratiques permet-il d'adapter son attitude pour faire changer les conceptions du patient ? Il y a entre ces deux notions (connaître/changer) la place de la pédagogie qu'entend transmettre l'attitude éducationnelle.

>>> La corticophobie des patients atopiques est-elle le reflet de celle de la population ? Le fait que des patients se déclarant non corticophobes à priori l'étaient devenus du fait de l'errance médicale pourrait laisser penser que les deux scores ne sont pas obligatoirement les mêmes.

>>> La corticophobie des soignants est-elle de même nature que celle des patients ? En effet, le test TOPICOP [15, 16], reconnu de façon internationale, teste dans les 6 premières questions les croyances et les peurs (risque sur la santé, prise de poids, passage dans le sang, altération de la peau, induction de l'asthme) alors que les 6 suivantes testent plutôt les bonnes pratiques (quelle quantité, combien de temps et où faut-il appliquer le dermocorticoïde ?) Croyances et bonnes pratiques peuvent très bien être réparties différemment selon la population testée, à savoir patients ou soignants.

Quelles solutions ?

>>> **Adapter la formation des étudiants** dans les facultés de médecine, de pharmacie, sans oublier les sages-femmes et les infirmières en partant de leur propre spécificité. Ainsi, une étude japonaise [17] de 2014 réalisée auprès de pharmaciens met en évidence un besoin d'être sécurisé par les bonnes pratiques cliniques : 86 % des pharmaciens interrogés voulaient être formés sur "comment appliquer le DC, où et combien de fois par jour".

>>> **Promouvoir l'attitude éducationnelle au cabinet :** un atelier dénommé "L'attitude éducationnelle face au défi de la DA", présenté au titre de la FMC par le Groupe Éducation Thérapeutique en Dermatologie (GET) [18], est à la disposition de toutes les associations de dermatologues sur demande.

>>> **Faire connaître le GET** [19] : il vient de réaliser en partenariat avec la Fondation pour l'Eczéma, fondation d'entreprise des laboratoires Pierre Fabre,

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

Revues générales

un e-learning de 12 heures adressé au pharmacien d'officine du nom de "POP Training".

>>> **Investir les réseaux sociaux** pour y offrir un contrepoids scientifique à la diffusion de *fake news* [20]. Peut-être est-ce là une place pour les patients experts ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Tuft L. "Steroid-phobia" in asthma management. *Ann Allergy*, 1979;42:152-159.
2. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A *et al.* Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*, 2011;165:808-814.
3. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM *et al.* the National Eczema Association Task Force. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:541-549.e2.
4. Mercklé P. *Sociologie des réseaux sociaux*. La Découverte, coll. Repères, 2011.
5. Aubert H, Barbarot S. Observance thérapeutique en dermatologie. Non-adhésion et corticothérapie. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139 Suppl 1:S7-12.
6. Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C *et al.* Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56:211-216.
7. Huang A, Brar K. Atopic Dermatitis: Early Treatment in Children. *Curr Treat Options Allergy*, 2017;4:355-369.
8. Mercer MJ, Joubert G, Ehrlich RI *et al.* Socioeconomic status and prevalence of allergic rhinitis and atopic eczema symptoms in young adolescents. *Pediatric Allergy Immunol*, 2004;15:234-241.
9. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W *et al.* Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatology*, 2014;150:593-600.
10. Lambrechts L, Gilissen L, Morren MA. Topical Corticosteroid Phobia Among Healthcare Professionals Using the TOPICOP Score. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:1004-1008.
11. Bos B, Antonescu I, Osinga H *et al.* Corticosteroid phobia (corticophobia) in parents of young children with atopic dermatitis and their health care providers. *Pediatr Dermatol*, 2019;36: 100-104.
12. Raffin D, Giraudeau B, Samimi M *et al.* Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:177-180.
13. Raffin D, Giraudeau B, Samimi M *et al.* Corticophobie des pharmaciens dans la dermatite atopique de l'enfant : une étude française nationale. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:S488-S489.
14. Dermocorticophobie chez les internes de médecine générale. Thèse présentée à la Faculté de Médecine Claude Bernard Lyon Sud en 2017 par Thomas Lecoq.
15. Aubert H, Stalder JF, Moret L *et al.* TOPICOP investigative group. Corticophobie dans la dermatite atopique: étude internationale de validation du score TOPICOP. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:S140-S141.
16. Moret L, Anthoine E, Aubert-Wastiaux H *et al.* TOPICOP: a new scale evaluating topical corticosteroid phobia among atopic dermatitis outpatients and their parents. *PLoS One*, 2013;8:e76493.
17. Kaneko S, Kakamu T, Matsuo H *et al.* Questionnaire-based study on the key to the guidance to the patients with atopic dermatitis by pharmacist. *Arerugi*, 2014;63:1250-1257.
18. Atelier de FMC "Attitude éducationnelle face au défi de la DA", présenté par le Dr Bourrel dans le cadre du GET, de la FFFCDV et de la SFD.
19. GET Dermatologie : http://www.edu-dermatologie.com
20. Vigneron C, Gaudy-Marqueste C, Dalmazzone I *et al.* Impact de la littératie sur la corticophobie et la prise en charge de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:S60-S61.

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

Revues générales

Le concept de morpho-esthétique faciale Application au traitement et à la prévention du vieillissement facial par les injections d'acide hyaluronique volumateur

RÉSUMÉ : La morpho-esthétique faciale est un paradigme établissant le lien entre le squelette osseux facial et la morphologie du visage. L'esthétique du visage est fortement déterminée par son support osseux. Par ailleurs, le vieillissement facial est, lui aussi et pour une part importante, en corrélation directe avec les altérations osseuses liées au vieillissement spécifique du squelette facial. Chaque visage possède un "capital" osseux qui va intervenir dans le soutien des parties molles de la face et dans leur vieillissement. Ainsi, un support osseux fort, notamment au niveau du menton, des arcades zygomatiques et de la mandibule, permet le maintien prolongé d'un visage bien dessiné ; *a contrario*, un support osseux faible dans ces zones impose une suppléance volumétrique plus précoce pour compenser les pertes de volume liées au relâchement et à la ptôse. De ce fait, l'analyse de la morpho-esthétique faciale est importante dans le cadre de la prévention du vieillissement facial : l'identification des patients à faible support osseux permet de dépister les sujets pour lesquels de faibles pertes de volume ou un relâchement tissulaire modéré auront des conséquences négatives importantes sur la perception de l'âge. L'apparition sur le marché d'acides hyaluroniques aux propriétés rhéologiques adaptées avec une cohésivité et une élasticité très élevées ("*bone fillers*") permet la suppléance précoce des supports osseux déficients, contribuant ainsi à la prévention du vieillissement facial et donnant tout son sens à ce paradigme.

T. MICHAUD
Cabinet de Dermatologie, MULHOUSE.

Le concept de morpho-esthétique faciale est un paradigme qui établit le lien étroit entre l'esthétique faciale et la morphologie osseuse dont elle est en grande partie dépendante.

Nous connaissons bien le vieillissement de chacune des quatre structures faciales majeures intervenant dans sa morphologie (la peau, les muscles et tendons, les compartiments graisseux et l'os). En ce qui concerne les parties molles, nous disposons d'un ensemble de techniques maintenant bien codifiées (acide hyaluronique et autres fillers, toxine botulinique, lasers et techniques apparentées, techniques physiques ou chimiques, cosmétologie active, technologies biologiques) permettant d'intervenir sur le vieillissement du visage, soit pour le corriger, soit pour le prévenir. Le support osseux était jusqu'à présent relativement délaissé par l'ensemble de ces techniques ; l'apparition sur le marché d'acides hyaluroniques fortement volumateurs, possédant des caractéristiques rhéologiques associant une cohésivité et une élasticité très élevées qui permettent

Revues générales

de suppléer les carences du support osseux, éclaire d'un jour nouveau la correction et la prévention du vieillissement facial et donne tout son sens à ce paradigme.

Rappel : le vieillissement global des parties molles de la face

Le vieillissement facial est bien connu et a fait l'objet de multiples publications.

Au niveau des parties molles, le vieillissement facial est caractérisé par :

- La ptôse et l'atrophie cutanée.
- L'atrophie graisseuse des compartiments graisseux superficiels et profonds de la face avec la ptôse des compartiments graisseux superficiels.
- L'étirement et l'atrophie des muscles peauciers du visage avec hypertonie musculaire compensatrice.

Les modifications morphologiques faciales liées au vieillissement des parties molles réalisent la classique inversion du triangle de jeunesse du visage qui est associée à l'apparition des expressions négatives du visage (***fig. 1***). Ces expressions négatives sont directement en rapport avec les modifications morphologiques liées à l'âge et ne témoignent pas de la personnalité du patient. Ces modifications morphologiques, à type de tristesse, de fatigue, de sévérité ou encore d'amertume ou de mépris peuvent altérer la "lecture émotionnelle" du visage face au miroir ou par l'entourage, avec un retentissement péjoratif sur l'estime de soi, la qualité de vie sociale ou professionnelle (***fig. 2***). Ainsi, bien souvent, la demande esthétique n'est pas directement conditionnée par la volonté de corriger les stigmates du temps mais bien plus de gommer un décalage inapproprié entre l'image et la personnalité et de retrouver son "visage de référence". Les points clés du vieillissement facial responsables des expressions négatives peuvent ainsi être identifiés et définis à chaque étage du visage. Ils sont répertoriés succinctement dans les ***figures 3 à 7,*** avec leurs corrections spécifiques. La correction de ces expressions négatives suppose, bien entendu, un abord global de toutes les altérations morphologiques impliquées.

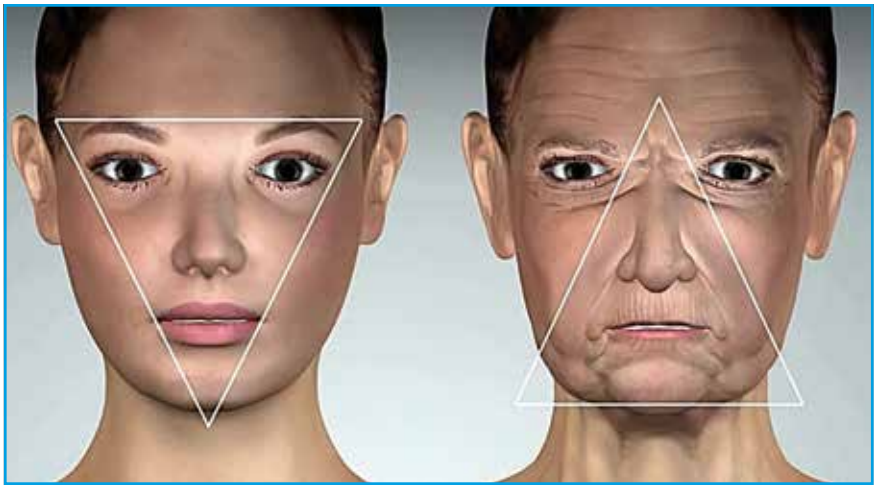


Fig. 1 : Vieillissement facial et inversion du triangle de jeunesse.

L'ensemble des modifications morphologiques du visage liées au vieillissement des parties molles est bien entendu

Fig. 2 : Le vieillissement simule les expressions négatives de tristesse, colère, mépris, dégoût.

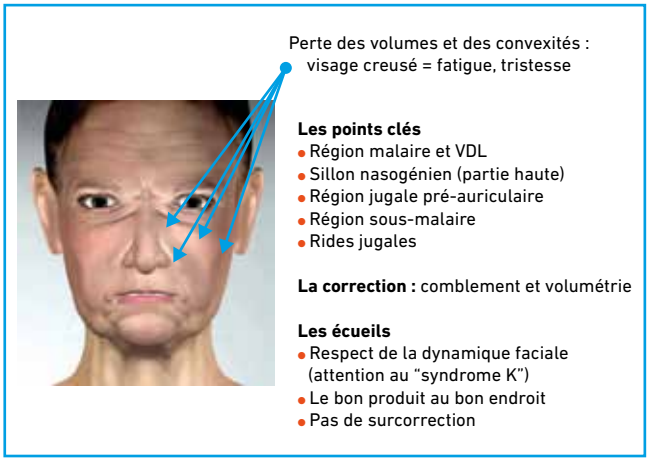


Fig. 3 : Les points clés des expressions négatives du tiers moyen et les principes de leur correction.

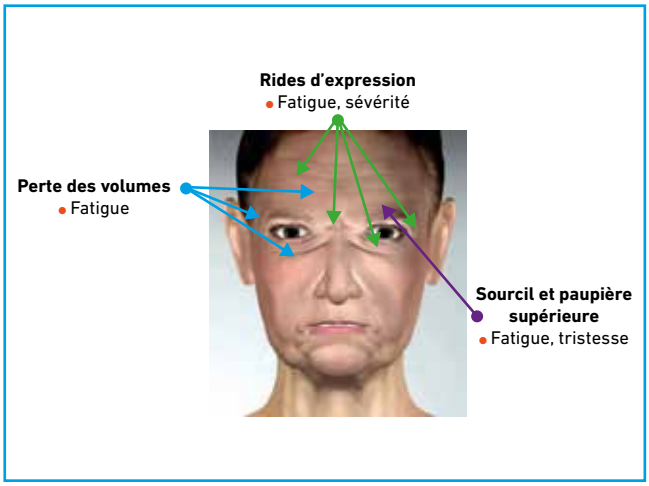


Fig. 4: Les points clés des expressions négatives dans la zone du regard.

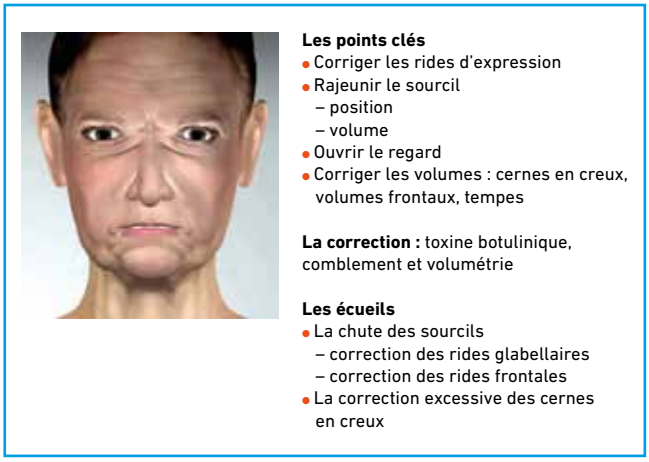


Fig. 5 : Les points clés des expressions négatives dans la zone du regard et les principes de leur correction.

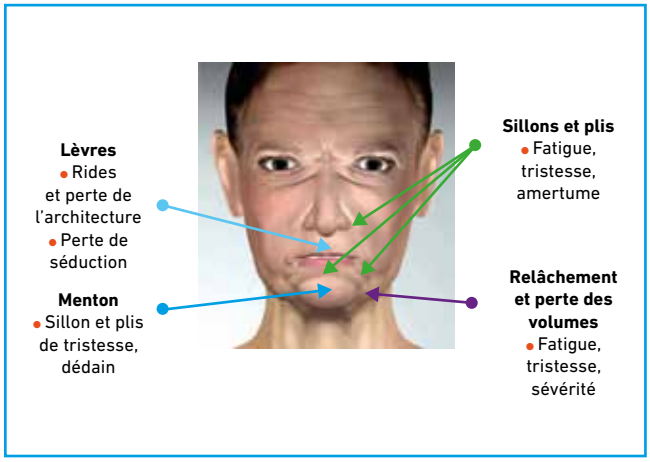


Fig. 6 : Les points clés des expressions négatives dans la zone du sourire.

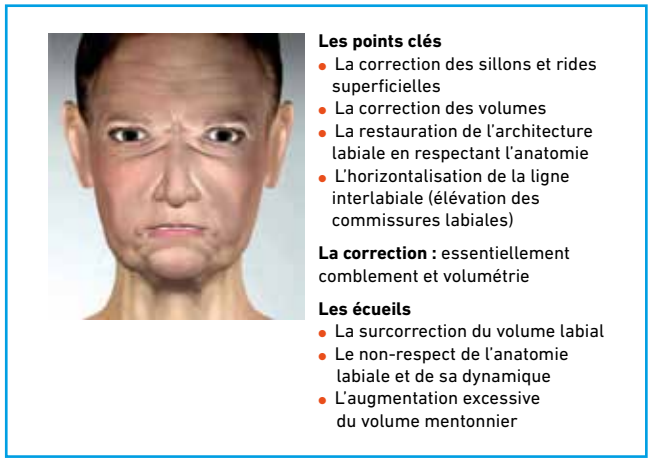


Fig. 7 : Les points clés des expressions négatives dans la zone du sourire et les principes de leur correction.

indissociable de celles liées au vieillissement osseux spécifique qui y participe grandement, comme nous le verrons dans un paragraphe ultérieur.

Le support osseux et la morphologie faciale

Le support osseux joue un rôle primordial dans la morphologie faciale et dans le vieillissement du visage. Cette notion fondamentale permet de définir le concept de morpho-esthétique faciale : ce terme définit un concept qui permet de mettre en exergue le lien étroit entre la forme du visage et la morphologie osseuse qui la sous-tend en grande partie. Bien entendu, les masses des parties molles et le jeu musculaire responsable de la dynamique faciale sont essentiels mais le support osseux joue lui aussi un rôle crucial dans le déterminisme de l'esthétique de la face. On comprend dès lors que les modi-

Revues générales

Fig. 8 et 9 : Correspondance entre le masque mortuaire d'Agnès Sorel et l'image obtenue par reconstitution informatique à partir du squelette crânien.

Fig. 10 : Morphotypes masculin et féminin et correspondances osseuses.

fications osseuses liées au vieillissement vont, elles aussi, intervenir de façon majeure dans le vieillissement global du visage. La morpho-esthétique faciale détermine le paradigme qui établit le lien étroit entre morphologie osseuse et esthétique faciale, englobant également le vieillissement du visage.

Le rôle primordial du support osseux est bien mis en évidence par les travaux de nos confrères médecins légistes qui disposent de logiciels spécialisés permettant les reconstructions faciales à partir du squelette osseux. Outre son intérêt médico-légal, cette démarche a aussi été largement utilisée pour la reconstitution faciale de personnages célèbres.

Un exemple en est donné ici, avec la reconstitution du visage d'Agnès Sorel (1422-1450), favorite du roi de France Charles VII à qui elle donna trois filles légitimées comme princesses de France (***fig. 8 et 9***). Cette reconstitution à partir du squelette crânien d'Agnès Sorel est à confronter avec les statues d'époque dont nous disposons, montrant l'excellente correspondance avec l'image obtenue grâce au logiciel, démontrant ainsi *de facto* la fiabilité de la méthode et par là même le rôle crucial du squelette osseux dans la morphologie du visage.

Fig. 11 et 12 : d'après Chung HK *et al.*

Le concept de morpho-esthétique faciale est également corroboré par les différences morphologiques entre les visages masculins et féminins, avec les correspondances entre particularités morphologiques faciales et spécificités osseuses propres à chaque sexe, même s'il s'agit là de données un peu caricaturales tant tous les intermédiaires sont possibles entre les morphotypes masculins et féminins caractéristiques (***fig. 10***).

Enfin, les correspondances entre le support osseux et la morphologie faciale ont été étudiées par nos confrères chirurgiens maxillo-faciaux qui disposent de logiciels spécialisés pour anticiper les résultats de la chirurgie orthognatique. Notons au passage que ce concept de morpho-esthétique faciale s'applique à toutes les ethnies (***fig. 11 et 12***).

Le vieillissement osseux spécifique

Comme il a déjà été dit, le vieillissement osseux est un processus dynamique qui va fortement impacter l'esthétique faciale. Bien étudié grâce en particulier à la scanographie 3D, il est caractérisé globalement par une atrophie et une perte des volumes qui vont avoir comme conséquence essentielle une diminution du support et de la projection des parties molles, impactant tous les étages du massif osseux facial.

Si l'on disposait jusqu'à présent de peu de moyens simples pour compenser la diminution du support osseux, l'arrivée sur le marché d'acides hyaluroniques possédant des caractéristiques rhéologiques spécifiques (élasticité et cohésivité suffisamment élevées) permet à présent la correction précoce des pertes de volume osseux liées au vieillissement ("*bone fillers*").

Les principales modifications morphologiques du vieillissement osseux sont résumées sur les ***figures 13 à 15***.

L'observation de nos patients permet souvent de retrouver les correspondances entre le support osseux et l'apparition des signes de vieillissement liés à une perte de support osseux, notamment dans le cas des asymétries faciales (***fig. 16***).

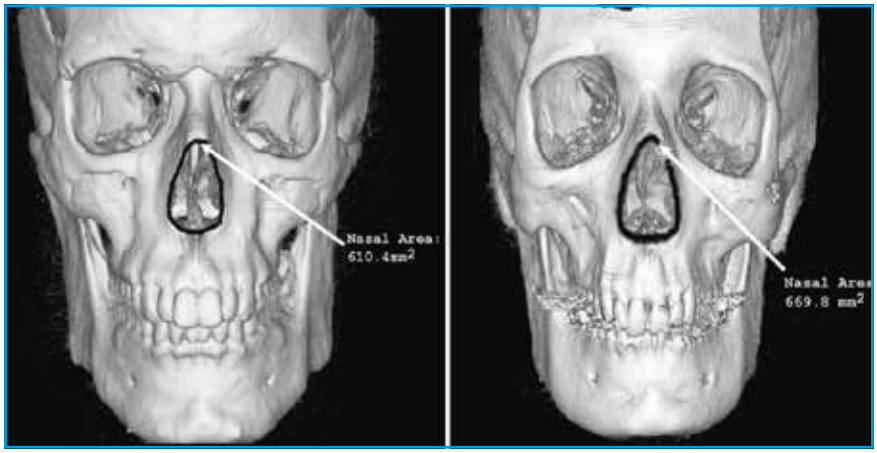


Fig. 13 : À gauche, agrandissement de l'ouverture orbitaire avec éloignement des bords orbitaires. **À droite,** agrandissement de l'ouverture pyriforme.

Fig. 14 : D'après Mendelson *et al.* **À gauche,** visualisation du rôle de la rétrusion maxillaire dans la formation du sillon naso-labial. **À droite,** diminution des angles glabellaire, pyriforme et maxillaire.

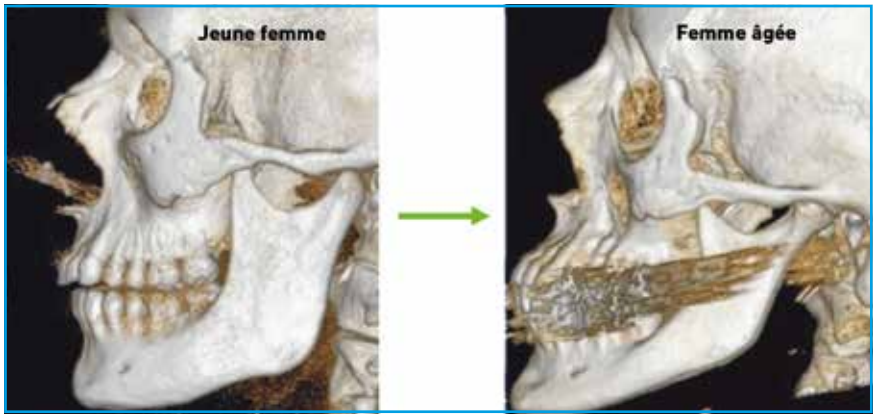


Fig. 15 : D'après Robert Shaw *et al.* **À gauche,** rôle de l'atrophie mandibulaire dans la perte de définition de l'ovale. **À droite,** rôle de la perte de projection du menton dans le relâchement des parties molles.

Revues générales

Fig. 16 : Asymétrie du support osseux facial : impact sur l'apparition du sillon nasogénien et le pli d'amertume.

Ainsi, on comprend aisément que, tant dans la morphologie faciale que dans le vieillissement facial, la notion de "haubanage osseux" est primordiale et va définir le "capital osseux" facial. Tous les étages sont, bien sûr, à considérer : front, arcades orbitaires, support ostéo-dentaire maxillaire, mandibule et menton.

Une attention particulière doit être apportée aux arcades zygomatiques et au menton : un support osseux fort à ce niveau réalise un véritable haubanage qui va permettre de maintenir les parties molles en tension et de limiter les phénomènes de relâchement ; *a contrario,* un support osseux faible favorisera la ptôse et la visualisation des pertes de volume, notamment dans les compartiments graisseux.

Le squelette facial et la prévention du vieillissement du visage

Il est particulièrement intéressant d'étudier le vieillissement facial à la lumière de tout ce qui vient d'être dit. Considérons ces deux morphotypes de visage, l'une avec un support osseux fort et un haubanage important des parties molles ***(fig. 17)***, l'autre avec un support osseux et un haubanage plus faibles du visage ***(fig. 18)***.

>>> La première aura besoin de peu de gestes de correction des pertes de volume et du relâchement des parties molles : sa structure osseuse permet le maintien plus prolongé d'un visage bien dessiné grâce à une bonne projection des arcades zygomatiques, du menton et de la mandibule notamment.

>>> La seconde est caractérisée par une structure osseuse avec moins de projection, notamment au niveau du menton, des arcades zygomatiques et de la mandibule, et aura besoin d'une suppléance volumétrique plus précoce pour compenser les pertes de volume d'apparition plus précoce et liées au déficit osseux relatif.

Ainsi, la morpho-esthétique faciale est importante à considérer, notamment dans le cadre de la prévention du vieillissement facial. L'identification des patients à faible support osseux permet de dépister ceux pour lesquels de faibles pertes de volume ou un relâchement tissulaire modéré auront des consé-

Fig. 17 : Support osseux fort avec haubanage important des parties molles.

Fig. 18 : Support osseux faible avec haubanage peu marqué des parties molles.

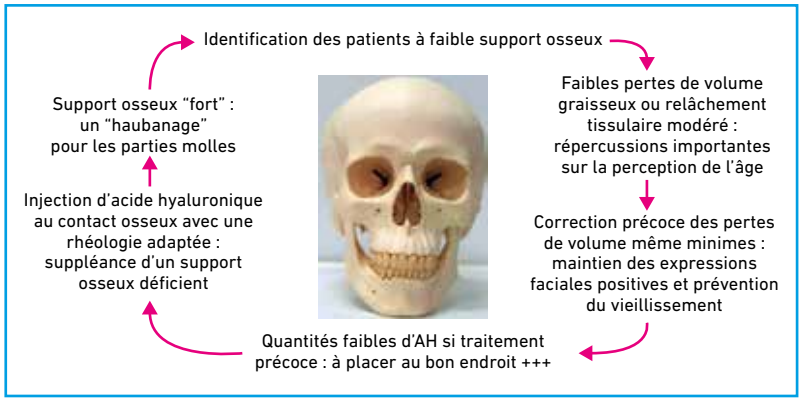


Fig. 19 : Intérêt de la morpho-esthétique faciale pour le dépistage et le traitement précoce des sujets à support osseux déficient : rôle dans la prévention du vieillissement facial.

Rhéologie	Juvederm® Volux	Juvederm® Voluma
Concentration en acide hyaluronique	25 mg/mL	20 mg/mL
Lidocaïne	0,3 %	0,3 %
G'(Pa) : élasticité	665	353
Cohésivité (gmf)	93	35

Tableau I : Caractéristiques rhéologiques de 2 produits de comblement.

Fig. 20 : Avant et immédiatement après injection de 2 mL de Juvederm® Volux :
– correction du menton par *bone filler* : amélioration de la ligne mandibulaire grâce à la meilleure projection du menton ;
– prévention du relâchement ;
– intérêt dans la myomodulation de la zone concernée.

quences négatives importantes sur la perception de l'âge. Chez ces patients, la correction précoce des pertes de volume même minimes aura un résultat très positif dans la mesure où elle permettra le maintien d'expressions faciales positives ainsi que la prévention du vieillissement facial. De plus, dans le cas d'un traitement précoce, les quantités d'acide hyaluronique nécessaires seront faibles si elles sont placées au point clé identifié par l'analyse du vieillissement, contribuant ainsi au naturel du résultat. Enfin, comme il a été dit, la mise à disposition de *bone fillers* à la rhéologie adaptée permet, avec des injections au contact osseux, la suppléance précoce des supports osseux déficients (***fig. 19***). Ces acides hyaluroniques sont caractérisés par une cohésivité et une élasticité importantes, permettant de parler de *bone fillers*.

Le ***tableau I*** détaille les caractéristiques rhéologiques de 2 produits de comblement adaptés aux structures profondes.

Cette démarche de prévention est illustrée par le cas clinique correspondant à la ***figure 20***.

Le concept de morpho-esthétique faciale peut être explicité à travers le cas de cette patiente de 45 ans, jamais traitée auparavant, dont la demande est celle de la correction d'une expression négative à

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La morpho-esthétique faciale établit le lien entre le support osseux et la morphologie du visage ainsi que les rapports entre le vieillissement osseux et le vieillissement facial global.
- L'analyse du vieillissement osseux spécifique permet de repérer les sujets à supports osseux forts pour les parties molles du visage, mieux armés que les sujets à faibles supports osseux dans le cadre du vieillissement facial global.
- La morpho-esthétique faciale est importante à considérer pour la prévention du vieillissement facial global, permettant la correction précoce des déficits de support osseux facial.
- La mise à disposition d'acide hyaluronique aux propriétés rhéologiques adaptées avec une cohésivité et une élasticité très élevées (*bone fillers*) permet l'amélioration des supports osseux déficients, jouant ainsi un rôle majeur dans la correction esthétique du visage et la prévention du vieillissement facial.

type de fatigue qui la gêne beaucoup car elle ne correspond nullement à sa personnalité (***fig. 21 à 23***).

L'analyse morphologique met en évidence un support osseux déficient, notamment au niveau de l'arcade zygomatique, du menton et de la mandibule, favorisant l'apparition d'un sillon médio-jugal et contribuant à une mauvaise définition de la ligne mandibulaire et à la ptôse du bas du visage.

Le plan de traitement qui est ici global associe en 1 temps :

- L'injection de toxine botulinique sur la partie haute du visage.
- L'injection d'un acide hyaluronique volumateur dans le tiers moyen du visage. (MD codes™ CK1, CK2, CK3) correspondant à une quantité totale de 1,9 mL.
- L'injection d'un *bone filler* au niveau du menton et de la ligne mandibulaire (MD codes™ C2, C4, JW1 et JW3), correspondant à une quantité totale de 1,9 mL.
- L'injection d'un acide hyaluronique dans les sillons nasogéniens et rides d'amertume (MD codes™NL1, NL2, NL3 et M1), correspondant à une quantité totale de 2 mL.
- La correction labiale par un acide hyaluronique spécifique (MD codes™ LP1, LP3, LP8, LP4 et LP5) correspondant à une quantité totale de 2 mL.
- La correction du cerne avec les MD codes™ Tt1, Tt3 avec une quantité totale de 1 mL d'acide hyaluronique. L'accent est mis sur la correction des supports osseux déficients de façon à améliorer la projection des parties molles dans les zones concernées et à diminuer l'impression de relâchement et les pertes

Fig 21 à 23 : Aspect clinique avant traitement.

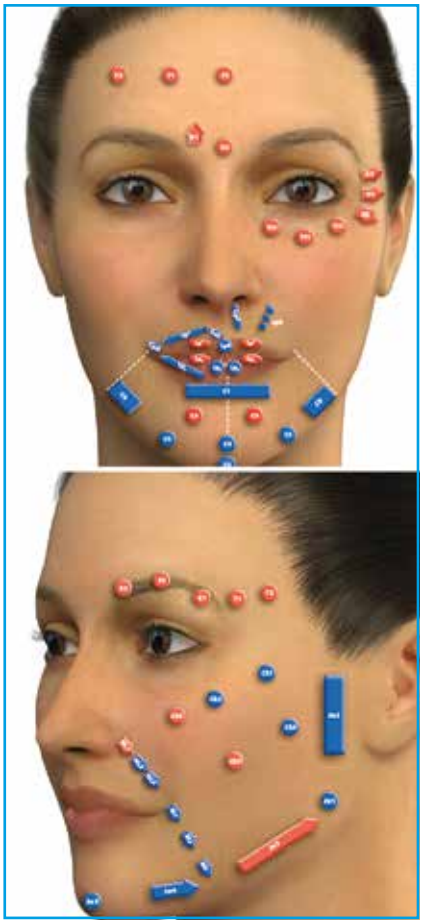


Fig. 24 : Les MD codes™ issus de l'expérience clinique du Dr Mauricio De Maio.

Fig. 25 : Après traitement avec un acide hyaluronique VYC 20 mg/mL avec 1,9 mL au niveau du tiers moyen et VYC 25 mg/mL avec 1,9 mL au niveau du menton et du contour.

de volume responsables de l'expression négative (***fig. 24***). Les résultats correspondent à la ***figure 25.***

Conclusion

La morpho-esthétique faciale est un nouveau paradigme qui souligne le rôle majeur joué par le support osseux dans la morphologie du visage ainsi que dans son vieillissement. Elle débouche sur l'identification des sujets dont le vieillissement facial sera accéléré en raison d'un support osseux déficient, favorisant les pertes de volume et le relâchement des parties molles, contribuant ainsi à l'apparition précoce des expressions négatives liées à l'âge.

La prise en compte du support osseux permet ainsi de réaliser, à travers le dépistage et la correction des patients exposés, une véritable prévention du vieillissement facial. Cette correction précoce s'avère aujourd'hui possible grâce à la mise au point d'acides hyaluroniques aux caractéristiques rhéologiques adaptées en termes de viscosité et d'élasticité, autorisant la suppléance d'un support osseux déficient.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Shiffman MA, Di Giuseppe A, Prendergast PM. Anatomy of the Face and Neck. Cosmetic Surgery, DOI 10.1007/978-3-642-21837-8_2, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.
- Belhaouari L, Gassia V. L'art de la toxine botulique. Arnette, 2013 (2e éd.).
- Michaud T, Belhaouari L, Gassia V. Rhéologie des acides hyaluroniques et rajeunissement facial dynamique : spécificités topographiques. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie n° 249, Suppl. Dermatologie Esthétique n° 9*, 2016:5-11.
- Michaud T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: topographical specificities. *J Cosmet Dermatol*, 2018;17:736-743.
- Michaud T, Gassia V, Belhaouari L. Facial dynamics and emotionnal expressions in facial aging treatments. *J Cosm Dermatol*, 2015;14:9-21.
- Michaud T. La prévention du vieillissement facial par les injectables (toxine botulinique et acide hyaluronique). *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénéréologie,* 2017;266 (cahier 2):1-10.

Revues générales

- Michaud T. Les particularités morphologiques du visage masculin : intérêt pour le rajeunissement facial de l'homme par les injectables. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénéréologie,* 2017, 259 (cahier 2):1-7.
- Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 2007;119:2219-2227.
- Jones BM, Grover R. Anatomical considerations. In: Jones BM, Grover R. Facial rejuvenation surgery. *Mosby Press*, London, 2008, 18-22.
- Mendelson BC, Muzaffar AR, Adams WP. Surgical anatomy of the midcheek and malar mounds. *Plast Reconstr Surg*, 2002;110:885-896.
- Pessa JE, Zadoo VP, Mutimer KL *et al.* Relative maxillary retrusion as a natural consequence of aging. *Plast Reconstr Surg*, 1998;102:205-212
- Chung HK *et al.* Facial Creation of the virtual patient for the study of facial. Morphology *Plast Surg Clin North Am*, 2011;19:615-622.
- Lee EI. Aesthetic Alteration of the Chin. *Semin Plast Surg*, 2013;27:155-160.
- Joshi N, Hamdanb AM, Fakhouri WD. Skeletal Malocclusion: A Developmental Disorder With a Life-Long Morbidity. *J Clin Med Res*, 2014;6:399-408.
- Coleman SR, Grover R. The Anatomy of the Aging Face: Volume Loss and Changes in 3-Dimensional Topography. *Aesthet Surg J*, 2006;26:S4-9.
- Liu Y, Kau CH, Talbert L *et al.* Three-dimensional Analysis of Facial Morphology. *J Craniofac Surg*, 2014;25: 1890-1894.
- See MS, Roberts C, Nduka C. Age-gravity-related changes in Facial Morphology:3-DimensionalAnalysis of facial Morphology in Mother-Daughter Pairs. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008;66: 1410-1416.

L'auteur a déclaré être consultant pour le laboratoire Allergan.

Peau et médecine légale

Arthrite postopératoire trompeuse pour un dermatologue

➜ **S. KORNFELD-LECANU**
Service de Dermatologie,
Institut Arthur Vernes, PARIS.

Cas clinique

Le patient âgé de 53 ans est opéré d'un hallux rigidus du pied gauche : arthrodèse de la métacarpo-phalangienne (MP) et ostéotomie de Weil du second rayon. Il consulte le dermatologue 3 mois après l'intervention pour un problème de cicatrisation au niveau de son gros orteil gauche opéré. Le dermatologue note dans son observation : "*plaie propre, profonde, pas de nécrose.*" Le patient est sous amoxicilline + acide clavulanique prescrits par son chirurgien orthopédiste. Le dermatologue prescrit des pansements cicatrisants. Il revoit le patient 15 jours après et note : "*œdème du pied gauche, plaie propre moins profonde, apyrétique (toujours sous amoxicilline + acide clavulanique*)." Il intensifie les soins locaux avec des bains de pied (Bétadine®) et les soins infirmiers quotidiens.

Le patient est réopéré 3 semaines après : "*traitement d'une nécrose cutanée du gros orteil pied gauche par ablation du matériel d'ostéosynthèse, plastie cutanée et lambeau de glissement.*" Il revoit le dermatologue 1 mois après la seconde intervention. Il note un pied érythémateux et toujours une plaie persistante. Le dermatologue ne demande pas de radio osseuse car celle-ci a été effectuée au bloc il y a 1 mois. Il demande un bilan biologique avec CRP, VS normales et absence d'hyperleucocytose. Il fait faire des prélèvements bactériologiques au niveau de la plaie persistante qui retrouvent du *Staphylococcus aureus* sensible. Il met le patient sous pristinamycine car il craint un érysipèle secondaire.

Le patient consultera un autre chirurgien qui demandera une radio, laquelle confirmera la non-consolidation de l'arthrodèse avec signes d'arthrite de la MP et de l'IP (interphalangienne) du gros orteil du pied gauche. Le patient ne sera toutefois opéré que 2 mois plus tard : "*sepsis sur ancienne tentative d'arthrodèse MTP1 (métatarsophalangienne) gauche, lavage, reprise d'arthrodèse de MTP1, arthroplastie de l'IPP (interphalangienne proximale.*"

Discussion médico-légale

L'indication chirurgicale était justifiée. L'intervention s'est compliquée d'une nécrose postopératoire précoce. Cette nécrose cutanée s'est surinfectée et est à l'origine de l'ostéoarthrite. Ce n'est pas une infection nosocomiale [1]. En effet, l'infection, si elle est considérée comme nosocomiale, est toujours prise en charge soit par les établissements de santé (sauf faute avérée du praticien), soit par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) si le seuil de gravité est supérieur à AIPP > 25 % [2].

Les infections post-chirurgie sont à l'origine de nombreuses plaintes de patients, les experts "chirurgiens" sont pratiquement toujours confrontés dans leur mission d'expertise à la question suivante du juge : l'infection est-elle nosocomiale ou non ? Dans cette expertise, le dermatologue a cru que la prise en charge orthopédique ainsi que le risque d'infection articulaire étaient gérés par le chirurgien, ce qui n'était pas le cas. Il a été rassuré par un bilan biologique normal et l'expert chirurgien orthopédique lui a reproché une perte de chance pour le patient car il n'a pas fait refaire de radiologie.

Au total, le dermatologue s'est vu attribuer une perte de chance de 10 % alors que le chirurgien a obtenu une perte de chance de 20 %. Cette décision nous paraît étonnante car le chirurgien aurait dû mieux assurer le suivi de son patient réopéré par ses soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades : Article L. 1142-5 "Procédure de règlement amiable en cas d'accidents médicaux, d'accidents iatrogènes ou d'infections nosocomiales".
2. Article L1142-1 Code de la santé publique.

L'auteure est membre du réseau de médecins conseils de la MACSF.

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 2)

Recommandations, pathologies liées à leur carence et supplémentation

S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

Dans la première partie de cet article (*Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie* mai-juin 2020 n°292), ont été abordés les rappels biochimiques des oméga-3, les eicosanoïdes, le statut en acide gras (AG) et leurs rôles. Nous décrirons dans cette seconde partie les recommandations, les pathologies liées à leur carence, en particulier les dermatoses inflammatoires, et les bénéfices sur la santé d'une supplémentation adéquate [1].

Nouveautés physiologiques

C'est grâce aux travaux révolutionnaires du professeur Charles Serhan, depuis 20 ans, que l'on a pu changer de paradigme au sujet de l'inflammation : "*la résolution de l'inflammation aiguë est un processus actif et coordonné, nécessaire à la guérison, qui est contrôlé par des médiateurs endogènes "pro-résolvants"*" [2, 3], "*il vaut mieux stimuler sa résolution que d'empêcher son déclenchement*".

L'inflammation comporte deux étapes :
– l'initiation, qui est médiée par des médiateurs lipidiques pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes, chemokines et cytokines pro-inflammatoires) ;
– puis la résolution, qui est médiée par une grande famille de médiateurs : les SPMs (*Specialized pro-resolving mediators*). Ils sont issus des oméga-3 : les lipoxines, les résolvines, les protectines et les marésines découvertes par l'équipe de C. Serhan.

L'inflammation persistante est à l'origine du vieillissement accéléré et des maladies chroniques. Elle devient une offense, avec l'intensité de la réponse qui est exagérée (douleur et destruction tissulaire). La réponse immunitaire étant persistante, la résolution est insuffisante et ne permettra pas à un retour à l'homéostasie [4].

On comprend alors mieux l'importance des oméga-3, en apport suffisant, dans notre alimentation quotidienne.

Recommandation des apports en lipides

Selon l'Anses 2019, les recommandations des apports en lipides doivent représenter 35-40 % des apports énergétiques totaux avec la répartition suivante [5] :
– AG monoinsaturés (AGMI) 60 % (une double liaison) ;
– AG saturés (AGS) 25 % (pas de double liaison) ;
– AG polyinsaturés (AGPI) 15 % (plusieurs doubles liaisons) : oméga-6 (ω-6) et oméga-3 (ω-3).

Les recommandations nutritionnelles de 2019 sont les suivantes : obtenir un rapport idéal oméga-6/oméga-3 de 5 pour 1, or il est actuellement de 20 pour 1. Idéalement, il faudrait un apport en acide docosahexaénoïque (DHA) de 250 mg/j et en acide eicosapentaénoïque (EPA) de 250 mg/j contenus dans les poissons gras des mers froides à raison d'un minimum de 2 fois/semaine [6].

1. Réguler l'apport en oméga-6

Il faut garder l'apport recommandé en acide linoléique, chef de file des oméga-6, car c'est un AG essentiel (2 g/j). Tout en évitant l'excès, par la consommation de margarine, d'huile de tournesol, de viandes (excès d'acide arachidonique AA) et de biscuiterie industrielle (huiles végétales saturées, risque d'AG

trans). L'alimentation issue des animaux d'élevage est actuellement trop riche en oméga-6 (animaux nourris au soja et au maïs).

2. Où trouver les oméga-3 dans l'alimentation ?

Adopter une diète méditerranéenne est la meilleure prévention. Elle se définit par la consommation en abondance de fruits, de légumes, de légumineuses, de céréales, d'herbes aromatiques et d'huile d'olive ainsi qu'une consommation modérée de produits laitiers d'origine variée, d'œufs, de vin et une consommation limitée de poissons et faible de viandes.

>>> Pour obtenir 1,3 g d'oméga-3 d'origine végétale, c'est-à-dire l'acide alpha-linolénique (ALA) contenu dans les huiles et les oléagineux, il est conseillé de consommer : 2 mL d'huile de lin ou 2 cuillères à café de graines de lin broyées, ou 1 cuillère à soupe d'huile de colza, ou ½ tasse de noix de Grenoble, ou 1 cuillère à soupe d'huile de soja.

>>> Pour obtenir 1,3 g d'oméga-3 d'origine animale (EPA/DHA), il est conseillé de consommer : 50 g de maquereau de l'Atlantique, 65 g de saumon d'Atlantique d'élevage, 80 g de saumon rose ou rouge en conserve, 80 g de hareng de l'Atlantique ou du Pacifique, 130 g de thon en conserve ou 130 g de sardines en conserve.

Le risque de déficit serait plus élevé chez les végétariens et les végétaliens stricts qu'il faudrait supplémenter systématiquement en oméga-3.

3. Filière Bleu-Blanc-Cœur

L'association ayant le label "Bleu-Blanc-Cœur" s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la chaîne alimentaire, du champ vers l'assiette. Elle accompagne les éleveurs pour les aider à mettre sur le marché des produits naturellement riches en oméga-3. En effet, le bétail ingère des fourrages et des graines riches en oméga-3 (herbe, lin, luzerne, féverole, lupin…). Les études ont montré que cette alimentation enrichie contribue au rééquilibrage des apports en AG avec diminution des AG saturés et augmentation des AGPI oméga-3 avec une amélioration de l'insulinorésistance, du cholestérol et de l'obésité [7-11].

Quels sont leurs effets sur la santé ?

1. Le développement cérébral du fœtus

Le DHA est indispensable au développement du système nerveux et de la rétine du fœtus. Il se met en réserve dans le tissu adipeux pour terminer le développement cérébral après la naissance. En conséquence, des apports suffisants sont indispensables aux femmes en âge de procréer, aux femmes enceintes et allaitantes, et aux enfants.

2. En cardiologie

L'index oméga-3 est un rapport fondamental à connaître pour la prise en charge nutritionnelle des patients. C'est Harris qui, en 2004 [12], propose le calcul de cet index qui devrait être au-delà de 8 % pour une prévention cardiovasculaire optimale. Il s'agit de la proportion EPA + DHA sur la totalité des AG de la membrane phospholipidique du globule rouge, évalué lors d'un profil des AG érythrocytaires. Or, en France, cet index est de 5 % en moyenne. Les oméga-3 diminuent la tension artérielle chez les hypertendus, le taux de triglycérides, ainsi que la morbidité et la mortalité chez les patients porteurs au préalable d'une pathologie cardiovasculaire. Ils ont une action anti-inflammatoire avec les eicocosanoïdes moins inflammatoires et les SPMs qui en découlent. Ils augmentent la fluidité membranaire et ont un impact direct sur l'électrophysiologie du myocyte en jouant sur les protéines transmembranaires que sont les canaux ioniques. Par ailleurs, les oméga-3 ont un effet hypo-triglycéridémiant et augmentent le HDL cholestérol.

3. Obésité

L'excès d'oméga-6 est obésogène par la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoires avec les risques cardio-métaboliques.

4. En diabétologie : insulino-sensibilisateur

Chez le diabétique, la Δ-6-désaturase hépatique n'est pas fonctionnelle ; le taux de conversion de ALA en EPA et DHA est faible, il faut donc supplémenter par des huiles de poissons riches en EPA/DHA. Leur apport lutte contre l'insulinorésistance et le syndrome métabolique, le surpoids et l'obésité, et prévient le diabète de type 2 et ses complications.

5. Le cerveau

Les oméga-3 ont un effet positif sur le maintien de la santé mentale (dépression, avec notamment la dépression du post-partum). En effet, le cerveau de l'enfant contient 60 % de lipides riches en DHA, il a donc épuisé les réserves en oméga-3 de sa mère au cours de son développement.

Par ailleurs, les démences, dont l'Alzheimer, peuvent bénéficier d'un apport en oméga-3.

Concernant la mémoire, le DHA est impliqué dans les fonctions de mémorisation en participant à la transmission du signal nerveux.

Concernant les troubles de l'humeur et la dépression, les oméga-3 ont montré leur rôle dans la plasticité cérébrale, dans la lutte contre la neuro-inflammation, réduisant les troubles cognitifs et prévenant l'apparition du stress, de l'anxiété et de la dépression.

6. En ophtalmologie

EPA et DHA sont impliqués dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) à condition de

Micronutrition et médecine fonctionnelle

manger au moins une portion de poisson gras/semaine.

En dermatologie [13]

1. Rappel sur la biochimie des lipides cutanés

La synthèse des dérivés (EPA/DHA) des AGPI oméga-3 est minime dans la peau car les enzymes Δ-6 et Δ-5-désaturases n'y sont pas exprimées. C'est le foie qui lui fournit les dérivés nécessaires. Ces enzymes sont cruciales dans la synthèse en cascade des modulateurs moins inflammatoires EPA-DHA et SPMs. Or, nous avons vu qu'il existe de nombreux facteurs limitants à la fonctionnalité de ces enzymes [1].

Il y a un taux de conversion très bas entre ALA oméga-6 et LA oméga-3.

L'épiderme est composé de cellules et d'une matrice extracellulaire (MEC) riche en lipides avec LA (acide linoléique oméga-6) devenant le principal AG. C'est le précurseur des céramides, un composant important de la matrice, qui forme la barrière perméable du *stratum corneum*. Cette barrière consiste en 3 principaux composants : la matrice lipidique extracellulaire, l'enveloppe cornéifiée et les fibrilles de kératine épaisses agrégées par la protéine filaggrine. Cette MEC comporte 50 % de céramides, 25 % de cholestérol et 15 % d'acides gras libres. L'épiderme peut synthétiser des AG monoinsaturés et saturés mais pas les AG polyinsaturés qui doivent obligatoirement être apportés soit par l'alimentation, soit par une supplémentation adéquate.

2. Les dermatoses inflammatoires

Des changements majeurs ont eu lieu ces dernières décades dans notre mode alimentaire alors que nos gènes n'ont pas changé depuis le Paléolithique. La *western diet*, déficiente en oméga-3 et riche en oméga-6, promeut la pathogénie de nombreuses maladies inflammatoires cutanées. La supplémentation des oméga-3 anti-inflammatoires devrait être encouragée.

3. La dermatite atopique (DA)

Sa physiopathologie est caractérisée par une dysfonction de la barrière épidermique, une dysrégulation de l'immunité et une altération du microbiome, ces 3 catégories pouvant chacune être modulée par des facteurs génétiques et environnementaux.

La supplémentation en huiles de poissons, contenant EPA/DHA, améliore les symptômes de la DA, grâce aux AGPI oméga-3 ayant des effets anti-inflammatoires, une inhibition de la prolifération des lymphocytes, une production de cytokines et d'anticorps, une expression de molécules d'adhésion, une activité des lymphocytes *Natural killer* et une apoptose ciblée.

Pendant la grossesse, la supplémentation en oméga-3 a été associée à l'amélioration de la sévérité clinique de la DA pendant la 1re année de l'enfant. L'allaitement maternel exclusif, pendant les 3 premiers mois de la vie, a un effet protecteur pour le développement de la DA chez les enfants dont la famille est porteuse de DA.

De plus, les eicosanoïdes interviennent dans la phase de résolution de l'inflammation aiguë. Dérivée de l'EPA, la résolvine E1 réduit la migration des cellules dendritiques, la production d'interleukine IL12, la migration transendothéliale de neutrophiles et l'inflammation du derme.

Par ailleurs, dans le traitement de la DA, l'utilisation de EPA/DHA peut améliorer l'inflammation par la modulation des *Toll like receptors* 2 et 4 (TLR2, TLR4) et des voies de signalisation intracellulaires qu'ils engendrent [13]. Ces TLRs sont des glycoprotéines localisées sur la plupart des membranes cellulaires et sont capables de reconnaître certaines molécules exogènes de microorganismes pathogènes : les PAMPs (*Pathogen-associated molecular patterns*). Dans la DA, un polymorphisme génétique dans le TLR2 a été démontré pour être associé à une capacité diminuée à nettoyer le *Staphylococcus aureus*.

4. Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie systémique inflammatoire multifactorielle ayant de nombreuses comorbidités telles que : mauvaise alimentation, obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2, maladies inflammatoires digestives, maladies cardiaques, dépression, tabac, trauma et stress. Celle-ci est caractérisée par une hyperprolifération anormale des kératinocytes qui augmentent liée à une activation des cellules T, consécutives à la production d'acide arachidonique oméga-6 qui génère une surproduction de médiateurs pro-inflammatoires.

L'action des AGPI en supplémentation est basée sur l'inhibition de l'inflammation par l'acide alpha-linolénique oméga-3 et ses dérivés. Elle repose sur la maintenance de la fonction barrière, la maturation et la différenciation du *stratum corneum* sur l'inhibition des eicosanoïdes pro-inflammatoires, la formation des corps lamellaires, l'inhibition de la lipooxygénase (LOX) et la suppression de cytokines.

En 2017, une revue systématique des effets des apports d'AGPI oméga-3 dans la sévérité du psoriasis a été publiée par Upala [14]. Pour optimiser le score PASI (*Psoriasis area and severity index*), il faut de hautes doses > 1 800 mg/jour et 2 mois de traitement pour améliorer l'érythème et la desquamation. Des bénéfices secondaires de cette supplémentation ont permis d'avoir des effets hypolipidémiants et une prévention sur l'obésité et l'insulinorésistance.

5. L'acné

L'acné vulgaire est une maladie inflammatoire chronique de la peau touchant

les follicules pilosébacés. Des facteurs génétiques, des mécanismes neuro-endocrines et l'alimentation occidentale sont en cause.

La ***figure 1*** présente les mécanismes par lesquels les AG oméga-3 diminuent les 4 facteurs pathogéniques principaux dans l'acné :
– augmentation de la production de sébum ;
– kératinisation folliculaire altérée ;
– colonisation par *Cutibacterium acnes* ;
– inflammation.

L'acné était peu décrite dans les sociétés peu industrialisées comme chez les Inuits ou à Okinawa (Japon), mais dès que ces populations adoptent une vie moderne avec une alimentation occidentale, la prévalence de l'acné augmente à des taux similaires à ceux de nos sociétés occidentales. L'alimentation occidentale est caractérisée par un rapport oméga-3/oméga-6 bas, avec très peu d'apport de poissons et de légumes. De plus les oméga-3 sont oxydés pendant leur fabrication et leur cuisson. Par ailleurs, les produits laitiers et les carbohydrates ayant un index glycémique élevé sont connus pour promouvoir l'acné. L'inflammation est l'événement le plus précoce dans la pathogénie de l'acné.

Cutibacterium acnes augmente l'expression des TLR1 et 2 à la fois sur les kératinocytes et sur les sébocytes amenant à l'activation du NF-kB, voie de signalisation de l'inflammation. Les oméga-3 empêchent la dimérisation des TLR1-2. Ils ont permis une meilleure hydratation des lèvres chez les patients sous isotrétinoïne qui présentaient une chéilite liée à l'activité sébo-suppressive du médicament. Par ailleurs, ils ont également permis de stabiliser l'augmentation prévisible des triglycérides.

La supplémentation

L'Anses estime que les ANC (apports nutritionnels conseillés) sont de 2 g/jour pour l'acide alpha-linolénique et 200 mg pour le DHA. Pour la supplémentation, l'idéal est de se baser sur le statut en acide gras érythrocytaires du patient pour être précis et juste. Il sera important de vérifier par un nouveau statut réalisé ultérieurement la bonne assimilation de

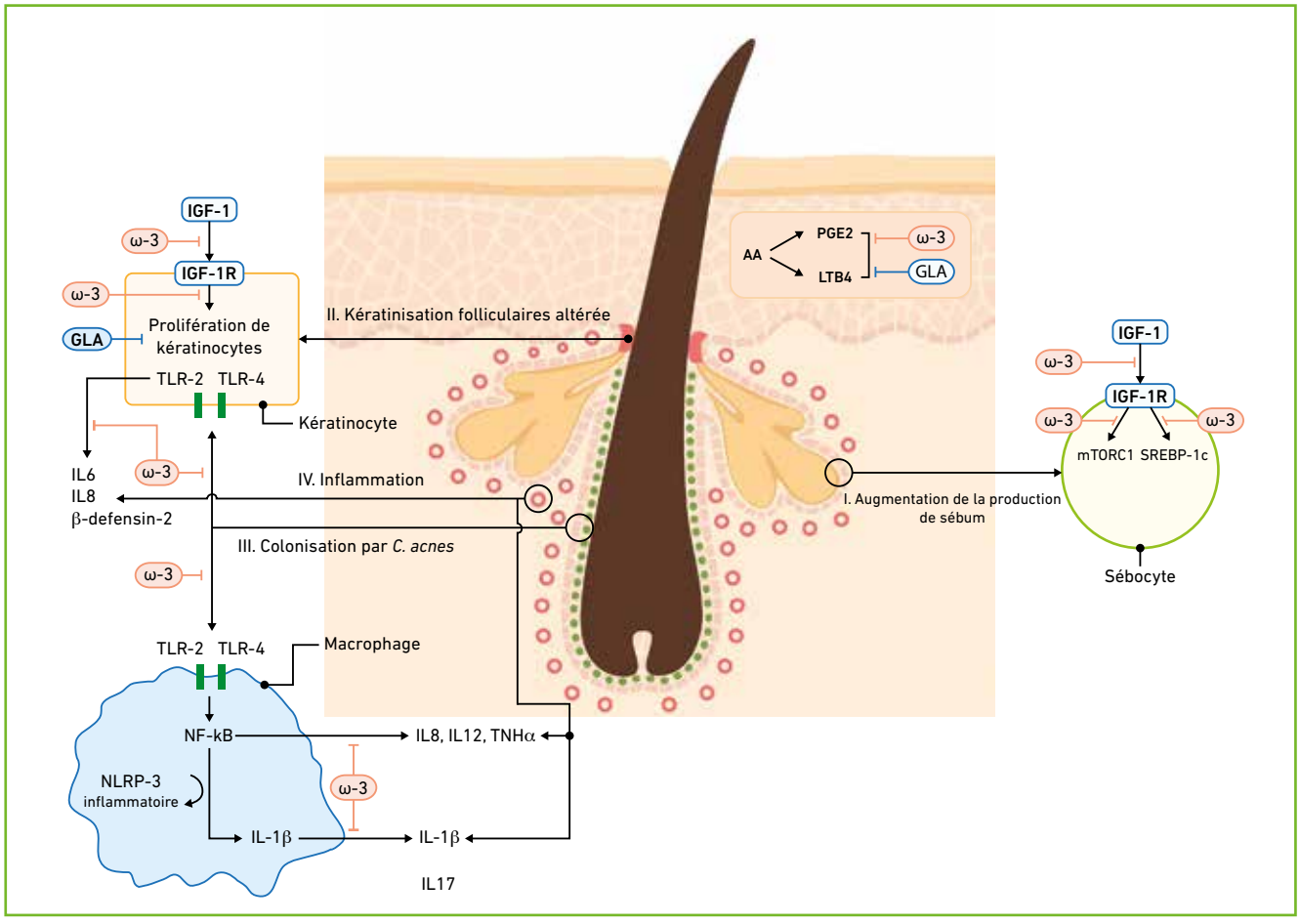


Fig. 1 : Schéma des mécanismes par lesquels les AG oméga-3 diminuent les 4 principaux facteurs pathogéniques de l'acné [13].

Micronutrition et médecine fonctionnelle

ces oméga-3 car cela nécessite une bonne digestion, la présence de sels biliaires et d'enzymes pancréatiques, ainsi qu'une bonne assimilation grâce à un intestin fonctionnel.

La qualité des huiles de poissons en supplémentation est primordiale. Une bonne huile est une huile concentrée en oméga-3, stable avec une bonne biodisponibilité, dépourvue de contaminants et avec une bonne traçabilité.

Le label EPAX® est la marque leader mondial des concentrés en oméga-3 ayant de très hautes qualités (durabilité, traçabilité, sûreté et pureté). Les huiles sont obtenues à partir de poissons sauvages pêchés en mer selon les exigences de la pêche durable 100 % écoresponsable et certifiées par l'organisme "*friend of the sea*". Il faudra les privilégier sous forme de triglycérides naturelles plutôt que sous forme d'esters car elles seront plus biodisponibles. L'indice TOTOX permet de mesurer le degré d'oxydation d'une huile : il doit être inférieur à 10.

La nouveauté est l'apparition de compléments alimentaires à base d'EPA/DHA dans lesquels on a rajouté les médiateurs de la résolution de l'inflammation (SPMs) qui semblent très prometteurs dans les pathologies inflammatoires cutanées [15]. Des études cliniques à grande échelle seront nécessaires pour confirmer ces premiers résultats.

Les oméga-3 en cosmétologie

On prescrit depuis longtemps des cosmétiques à base d'huile d'onagre et de bourrache (oméga-6) dans l'hydratation et dans le vieillissement cutané. Ils entrent dans la composition des céramides reconstituant les lipides épidermiques avec un maintien de l'élasticité de la peau. Par contre, les oméga-3 sont plus récents : il s'agit d'huile de cameline issue des graines du petit lin (*Camelina sativa*) aux propriétés adoucissantes, apaisantes, antioxydantes, réparatrices et surtout anti-inflammatoires, conseillée pour les peaux atopiques et sensibles.

En pratique

Les études cliniques prouvent l'importance des oméga-3 dans la résolution de l'inflammation. Si votre alimentation ne vous apporte pas l'huile d'olive, de colza, de chanvre, de lin ou de cameline à raison de 2-3 cuillères à soupe/jour, ni de petits poissons gras (anchois, sardines, maquereaux, harengs, saumon) au moins 2 fois/semaine, alors il est recommandé de vous supplémenter en EPA/DHA à raison de 1,5 g à 2 g/jour et de refaire une cure régulièrement. Comptez 3 mois minimum pour voir les bénéfices, notamment sur le cerveau avec les capacités de mémoire renforcées, et constater que l'inflammation systémique de bas grade a diminué.

BIBLIOGRAPHIE

1. Béchaux S. Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 1). Rappels biochimiques, eicosanoïdes, statut en acides gras et rôles. *Réalités Thérap en Dermato-Vénérologie* n°292, mai-juin 2020- Cahier 1.
2. Serhan CN. Novel pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 2014;510:92-101. Pdf en accès libre
3. Castronovo V. Innovation dans la gestion de l'inflammation. Les SPMs Specialized Pro-resolving Mediators. Webinar du 5/09/2020. Laboratoire Bionutrics.
4. Castronovo V. Cours de médecine fonctionnelle et nutritionnelle à Paris. Module 2 : Les acides gras. 2016.
5. www. anses.fr. Les lipides. Mis à jour le 7/03/2019.
6. www. anses.fr. Les acides gras oméga-3. Mis à jour le 6/03/2019.
7. www.bleu-blanc-coeur.org.
8. Gasq E. Comment améliorer les apports en omega-3 ? Des recommandations de l'ANSES à des conseils pratiques utiles aux généralistes. Thesante.ups.tlse.fr. 2014TOU31135 (PDF en accès libre).
9. Benedetti L. Les échos de la micronutrition n°48. Oméga-3 : l'alpha et l'oméga de la santé ? www. iedm.asso.fr.
10. Weil P, Chesneau G, Norohanta D *et al.* Effects of introducing in livestock diet on blood fatty acid composition of consumers of animal products. *Ann Nutr Metab*, 2002;46:182-191.
11. Legrand P, Schmitt B, Catheline D *et al.* The consumption of food products from linseed-fed animals maintains erythrocyte oméga-3 fatty acids in obese humans. *Lipids*, 2010;45:11-19.
12. Harris WS, Von Schacky C. The omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive medicine*, 2004;39:212-220.
13. Balić A, Vlašić D, Žužul K *et al.* Oméga-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci*, 2020;21:741.
14. Upala S, Yong WC, Theparee T *et al.* Effect of omega-3 fatty acids on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*, 2017;20:442-450.
15. CN Serhan, BD Levy. Resolvins in inflammation emergence of the pro resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest*, 2018;128:2657-2669.

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

Repères pratiques

Désinfection de la peau des atopiques : utile ou délétère ?

C. DURETZ
Consultation de Dermatologie,
Centre de santé Filieris, LENS.

Le terme de microbiote ou microbiome correspond à l'ensemble des microorganismes vivant dans un environnement spécifique. Au niveau cutané, le microbiote représente 10^6 bactéries par cm^2 de peau et est composé de plus de 500 espèces différentes dont la représentation varie selon les sites cutanés et les individus, constituant ainsi une carte d'identité microbienne propre à chacun.

La peau du nourrisson est colonisée dès le plus jeune âge principalement par des staphylocoques et des streptocoques, des bactéries *Propionibacterium* et *Corynebacterium*, des *Proteobacteria* et des *Bacteroïdes*. Cette répartition contraste avec le microbiote de l'adulte où les *Proteobacteria* dominent. Les différences anatomiques et l'augmentation de la diversité du microbiote avec l'âge indiquent que le microbiome cutané chez le nourrisson est instable.

La composition et la stabilité du microbiote à l'âge adulte peuvent aussi être affectées. L'établissement d'un microbiote cutané sain joue un rôle central dans la prévention de la colonisation de la peau par des microbes potentiellement infectieux.

Dans la peau normale, le microbiote joue un rôle essentiel de compétition avec les bactéries pathogènes et de modulation cellulaire. Cette symbiose est un processus co-évolutif d'interactions bénéfiques entre le microbiote et la barrière cutanée où les bactéries commensales ont un rôle essentiel.

Dans la dermatite atopique (DA), l'altération de la fonction barrière et la dysbiose sont deux phénomènes qui s'aggravent mutuellement :
– l'altération de la barrière permet la pénétration d'antigènes bactériens dans la peau déclenchant une réponse immunitaire Th2 excessive avec la production de cytokines qui altèrent la barrière cutanée ;
– les kératinocytes produisent moins de peptides antibactériens (qui ont pour rôle de bloquer les bactéries pathogènes), ce qui contribue à la colonisation de pathogènes et à la dysbiose (déséquilibre du microbiote).

Cela conduit au cercle vicieux de la dermatite atopique [1]. Les recherches sur l'écosystème microbien dans l'eczéma ont mis en évidence des variations du microbiome cutané à l'occasion des poussées de DA et dans les formes sévères de la maladie [2], avec une perte majeure de diversité microbienne au profit d'une colonisation par le staphylocoque doré (***fig. 1***).

Le rôle délétère de S. aureus

Le rôle délétère de *S. aureus* dans la DA a été largement étudié. Une étude menée en 2017 dans la population de dermatite atopique pédiatrique a mis en évidence une corrélation nette

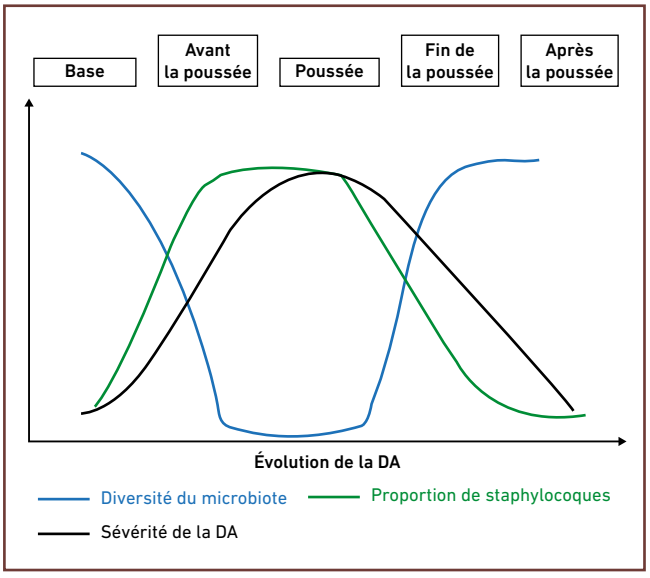


Fig. 1 : Variations du microbiote cutané au cours de la DA.

Repères pratiques

POINTS **FORTS**

- Les bactéries commensales ont un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de la barrière cutanée. La perte de la diversité du microbiote – dysbiose – est au cœur de nombreuses pathologies inflammatoires telles que la DA.
- La prolifération de *S. aureus* est corrélée à la sévérité de la DA.
- Il n'est pas justifié de désinfecter la peau atopique en l'absence de surinfection. L'efficacité thérapeutique repose sur une bonne hygiène, les dermocorticoïdes et l'utilisation large d'émollients.
- L'objectif n'est pas de détruire l'ensemble des microorganismes colonisant la peau, mais de préserver un microbiote de qualité.

entre l'abondance relative de *S. aureus* et la sévérité de la dermatite atopique, objectivée par le score de sévérité de la maladie (SCORAD). En revanche, la présence de *S. epidermidis* n'est pas corrélée à la sévérité. Les souches de staphylocoques au cours des poussées de dermatite atopique ont une spécificité, et il a été montré que plus la dermatite atopique est légère, plus *S. epidermidis* est abondant, tandis que plus la dermatite atopique est sévère, plus *S. aureus* est présent et clonal. Ainsi, les staphylocoques font partie de la flore cutanée, mais ne sont pas égaux à la surface de la peau des dermatites atopiques en termes de pathogénicité [3].

La responsabilité de *S. aureus* dans l'apparition des poussées de DA et dans la sévérité de la DA amène à s'interroger sur l'utilité d'une désinfection cutanée pour éliminer ce pathogène. Dès lors, quelle place accorder à un traitement antiseptique ou antibiotique ?

Nous distinguons deux situations : le traitement de lésions de DA surinfectées et la désinfection des lésions au moment des poussées en dehors de toute surinfection clinique.

• *Surinfection*

Les deux germes les plus souvent en cause en cas de surinfection sont *S. aureus* (70 %) et *S. pyogenes* (30 %), les deux pouvant être associés. Le diagnostic est clinique, avec la présence de croûtes mélicériques jaunes (***fig. 2***).

Fig. 2 : Impétiginisation d'une DA : noter les croûtes jaunes évocatrices d'une surinfection bactérienne.

Pour traiter la surinfection cutanée, les antibiotiques sont généralement efficaces et suffisants sous forme topique (acide fusidique ou mupirocine 2 × jour durant 5 jours), et une antibiothérapie orale est rarement utile et préconisée en cas de forme étendue (pristinamycine 2-3 g/24 h ou clindamycine 1,8 g/24 h, durant 7 jours). Il vaut mieux éviter une antibiothérapie topique prolongée pour éviter la survenue de résistances bactériennes. Le but de cette antibiothérapie est surtout de diminuer la charge bactérienne, l'éradication du portage de staphylocoque doré étant en pratique impossible. Il faut limiter l'utilisation d'autres antibiotiques contenant de la néomycine ou de la gentamicine, car ces molécules ne sont pas efficaces en monothérapie sur le staphylocoque doré et sont beaucoup plus sensibilisantes que l'acide fusidique.

Dans tous les cas, il est impératif de poursuivre les soins locaux par des anti-inflammatoires et des émollients [4].

• *Poussée de DA, sans signe clinique de surinfection*

Il n'y a pas de consensus établi. Les recommandations européennes proposent d'utiliser des antiseptiques, attitude rarement adoptée en pratique quotidienne en France.

Les Américains et les auteurs anglo-saxons proposent de désinfecter la peau des patients atteints de DA avec des bains d'eau de Javel diluée à 0,005 %, deux fois par semaine pendant 5 minutes (*bleach therapy*), l'eau de Javel permettant d'éliminer les staphylocoques, d'inhiber la formation de biofilm et de détruire le biofilm déjà constitué. La procédure est bien tolérée et il n'est pas mis en évidence de différence entre eau de Javel diluée et eau du robinet sur la fonction barrière et sur le pH cutané.

>>> La *bleach therapy* améliore-t-elle l'efficacité des dermocorticoïdes dans la DA ? Une étude randomisée, contre placebo, menée chez 24 enfants atteints de DA et 14 témoins, a montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité clinique, ni de la charge bactérienne totale, ni de la charge staphylococcique au niveau des lésions chez les enfants ayant bénéficié de la *bleach therapy* et les autres. Cela suggère que l'ajout d'eau de Javel fortement diluée dans le bain n'est pas utile pour améliorer la DA et pour neutraliser la dysbiose [5].

>>> La *bleach therapy* fait-elle mieux que les bains à l'eau du robinet ? Une méta-analyse regroupant 4 études comparant la *bleach therapy* au placebo a montré une légère amélioration clinique mais non significative des bains, qu'ils comportent ou non de l'eau de Javel diluée. Cela témoigne de l'importance de l'hygiène, mais pas de l'eau de Javel diluée [6].

>>> La *bleach therapy* a-t-elle un intérêt pour prévenir les surinfections ? L'effet préventif sur les surinfections de diverses mesures (eau de Javel diluée, acide acétique dilué, etc.) a été évalué chez plus de 1 000 enfants atteints de DA et aucune différence significative n'a été retrouvée entre celles-ci [7].

Du nouveau dans la DA légère à modérée : un probiotique par voie orale

La flore saprophyte apparaît comme essentielle au développement harmonieux du système immunitaire, et la diversité du microbiote est corrélée au bon niveau de santé des individus. Avec ces découvertes s'ouvrent de nouvelles voies conceptuelles et thérapeutiques dans la dermatite atopique.

>>> La première étude sur l'intérêt des probiotiques dans la DA est une étude finlandaise publiée en 2001 [8] qui a montré l'intérêt préventif des probiotiques administrés en fin de grossesse et lors des 6 premiers mois de vie sur la survenue d'une DA. Ces premiers résultats encourageants n'ont pas été confirmés par la suite par d'autres études mais il s'agissait d'études de faible effectif, non randomisées, avec des résultats difficilement comparables.

>>> En 2018, une étude espagnole monocentrique, contrôlée *versus* placebo, en double aveugle, a évalué l'intérêt de l'administration d'une association à parts égales de 3 différentes souches de probiotiques à la dose de 10^9 CFU par gélule (Probiolog Derma) sur les symptômes d'une population pédiatrique atteinte d'une DA légère à modérée. Cette étude a mis en évidence une efficacité de la combinaison de probiotiques contenue dans Probiolog Derma en traitement adjuvant de la DA modérée de l'enfant en permettant une réduction du SCORAD, une diminution du recours aux dermocorticoïdes et une réduction significative de l'étendue et de l'intensité des lésions [9].

Dans l'avenir, on pourra sans doute cibler les facteurs de virulence ou procéder à une transplantation de flore commensale le plus tôt possible chez les enfants à risque de DA afin de prévenir la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zeeuwen PJLM, Kleerebezem M, Timmerman HM *et al.* Microbiome and skin diseases. *Curr Open Allergy Clin Immunol*, 2013;13;514-520.
2. Kong HH, Oh J, Deming C *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Gen Res*, 2012;22:850-859.
3. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB *et al.* Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transi Med*, 2017;9:eaal4651.
4. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, 2014;59:147-159.
5. Gonzales-Lopez MA, Hernandez JL, Lacalle M *et al.* Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:329-335.
6. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R *et al.* Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017;119:435-440.
7. Asch S, Vork DL, Joseph J *et al.* Comparison of bleach, acetic acid, and other topical anti-infective treatments in pediatric atopic dermatitis: A retrospective cohort study on antibiotic exposure. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:115-120.
8. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H *et al.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001;357:1076-1079.
9. Navarro-Lopez V, Ramirez-Bosca A, Ramon-Vidal D *et al.* Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *Jama Dermatol*, 2018;154:37-43.

L'auteure a 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