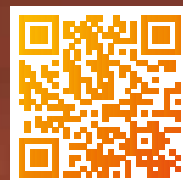


réalités

n° 296

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Comment je prends en charge un lupus cutané chronique

Savoir diagnostiquer précocement un rhumatisme psoriasique

Acné et micronutrition

Peau et infection par le VIH

Les inhibiteurs de JAK dans la dermatite atopique

Diagnostics biologiques des angioedèmes bradykiniques

Les cellules lymphoïdes innées et le dermatologue

Médicaments antipsoriasiques chez la femme en âge de procréer

www.realites-dermatologiques.com

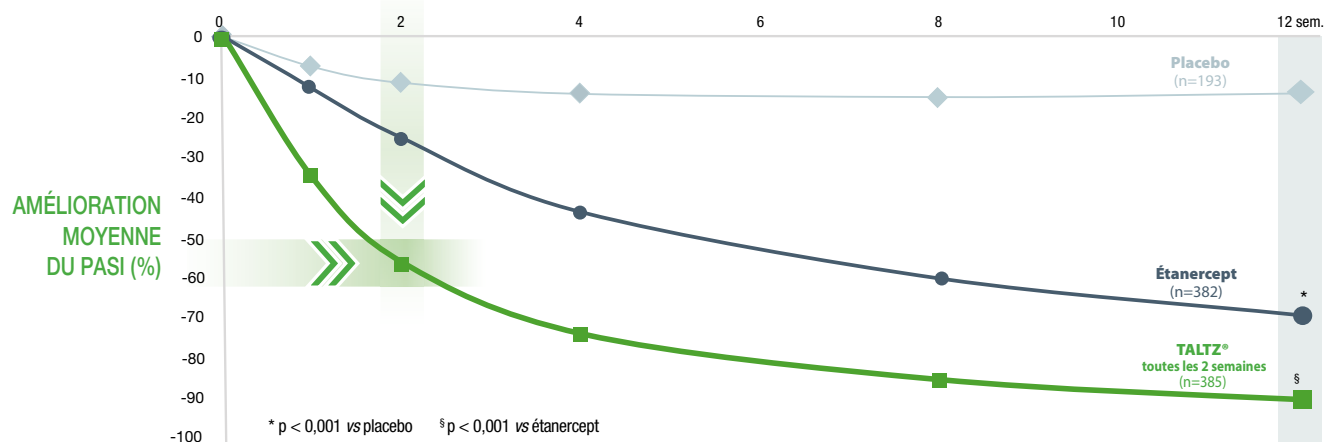
La FMC du dermatologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

- 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)

Etude UNCOVER-3

RAPIDITÉ D'ACTION (1,3)

Diminution ≥ 50% du score PASI moyen à la semaine 2 (mBOCF)



EFFICACITÉ À LA SEMAINE 12 (1)

A la semaine 12	Co-critères principaux		Critère secondaire	Critère secondaire
	Score sPGA 0/1	Réponse PASI 75	Réponse PASI 90	Réponse PASI 100
TALTZ® Q2W (n=385)	80,5%*§	87,3%*§	68,1%*§	37,7%*§
Étanercept (n=382)	41,6%*	53,4%*	25,7%*	7,3%*
Placebo (n=193)	6,70%	7,30%	3,10%	0%

* p < 0,001 vs placebo ; § p < 0,001 vs étanercept

PASI 75 (co-critère principal)



Près de
9/10
patients

PASI 90 (critère secondaire)



Près de
7/10
patients

PASI 100 (critère secondaire)



Près de
4/10
patients

MÉTHODOLOGIE (1)

UNCOVER-3 (1346 patients) est une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo et *versus* étanercept chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie et/ou à un traitement systémique. Les patients ont été randomisés dans 3 groupes de traitement selon un ratio de 1:2:2:2¹ :

Taltz® : dose initiale de 160 mg puis 80 mg Q2W jusqu'à la semaine 12

Étanercept : 50 mg Q2W jusqu'à la semaine 12

Placebo jusqu'à la semaine 12

Les co-critères principaux d'efficacité étaient le pourcentage de patients atteignant à la 12^{ème} semaine une réponse PASI 75 et un score sPGA 0/1 avec une amélioration du sPGA ≥ 2 points par rapport à l'inclusion. Les critères secondaires incluaient les pourcentages de patients atteignant à la 12^{ème} semaine des réponses PASI 90 et PASI 100.

¹En période d'induction, l'étude comportait un bras supplémentaire : ixékizumab 80 mg Q4W ; ce bras n'est pas présenté car cette posologie n'a pas été retenue dans l'AMM de Taltz®.

Q2W : Toutes les 2 semaines - Q4W : Toutes les 4 semaines

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.

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

** 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.

TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} 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)

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).



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

Jeudi 14 et vendredi 15 octobre 2021

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers

Jeudi 14 octobre 2021

**Épigénétique et génétique :
une nouvelle approche en dermatologie**

Pr Smaïl Hadj-Rabia

Dermatoses infantiles systémiques

Dr Maryam Piram

Vendredi 15 octobre 2021

La main en dermatologie

Prs Camille Francès et Philippe Berbis





cimzia®
200 mg solution injectable
certolizumab pegol



Pour elle. Pour lui.
Pour une autre vie.

PSORIASIS EN PLAQUES

Cimzia® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique (*indication remboursable⁽¹⁾ : psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, 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*).

RHUMATISME PSORIASIQUE

Cimzia®, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. Cimzia® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

SPONDYLOARTHRITE AXIALE

Cimzia® est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :
Spondylarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique) : Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA (également appelée spondyloarthrite axiale non radiographique) : Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Cimzia®, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans :
• le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée,
• le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs). (*Indication non remboursée. La prescription d'un médicament biologique [en association au méthotrexate ou en monothérapie], quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1^{re} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive des adultes non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond [DMARD] [1^{re} ligne de traitement]*)⁽²⁾.
Il a été montré que Cimzia® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

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

(1) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA® du 6 février 2019. (2) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA® du 7 septembre 2016.
Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne. Remboursé Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.



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

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



Inspired by patients.
Driven by science.

Inspirés par les patients. Guidés par la science.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

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 : 4^e trimestre 2020

Sommaire

Décembre 2020

Cahier 1

n° 296



REVUES GÉNÉRALES

- 8** Comment je prends en charge un lupus cutané chronique
F. Chasset
- 19** Peau et infection par le VIH : le dermatologue au cœur de la prise en charge
I. Poizot-Martin
- 30** Savoir diagnostiquer précocement un rhumatisme psoriasique
Z. Reguiaï
- 36** Les inhibiteurs de JAK dans la dermatite atopique
D. Staumont-Sallé
- 42** Risque des molécules antipsoriatiques chez la femme en âge de procréer : avons-nous toutes les assurances ?
J. Gottlieb
- 46** Diagnostics biologiques des angioedèmes bradykiniques
L. Bouillet

IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

- 51** Les cellules lymphoïdes innées et le dermatologue
O. Dereure

MICRONUTRITION ET MÉDECINE FONCTIONNELLE

- 54** Acné : comprendre et intégrer la micronutrition dans la prise en charge du patient afin d'élargir nos possibilités thérapeutiques
M.-P. Hill-Sylvestre, S. Béchaux

PEAU ET MÉDECINE LÉGALE

- 58** Méfiez-vous du robinet !
S. Kornfeld-Lecanu

Un cahier 2, "Les différents scores de la dermatite atopique utilisés en pratique de ville" et un encart Cynosure, "Des technologies de pointe pour la revitalisation de tous les types de peau", sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 29.
Image de couverture :

©3rdtimeluckystudio@shutterstock.

I Revues générales

Comment je prends en charge un lupus cutané chronique

RÉSUMÉ : Le lupus chronique comprend un groupe de plusieurs pathologies incluant le lupus discoïde, le lupus engelure, la panniculite lupique ± le lupus tumidus (considéré par certains auteurs comme un sous-type à part). Le lupus chronique peut s'associer ou non à un lupus systémique.

La prise en charge de cette maladie est mal codifiée et le traitement repose sur la sévérité de la maladie, l'association ou non à un lupus systémique et de nombreux autres facteurs. Nous détaillerons dans cet article la prise en charge du lupus chronique en insistant sur celle du lupus discoïde.



F. CHASSET

Service de Dermatologie et Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Le lupus cutané chronique est une maladie rare avec une prévalence estimée à 4 pour 100 000 habitants et une prédominance féminine de 3/1. Le lupus cutané chronique peut être divisé en lupus discoïde, lupus engelure, lupus à type de panniculite et lupus tumidus (individualisé par les Européens en lupus intermittent). Sauf mention particulière, nous traiterons ici principalement du lupus discoïde (DLE) qui représente plus de 80 % des lupus chroniques.

Comme toutes les maladies chroniques, la prise en charge est difficile et repose en premier lieu sur une adhésion thérapeutique des patients. L'*evidence-based medicine* est pauvre dans cette maladie et repose principalement sur des données d'experts. La publication de recommandations européennes sur la prise en charge du lupus cutané a permis d'harmoniser la prise en charge des patients. La modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'hydroxychloroquine (HCQ) en 2019 et l'épidémie de COVID-19 ont rendu célèbre l'hydroxychloroquine, et l'information des patients avant sa prescription est encore plus importante qu'avant. Dans cet article, nous essaierons de détailler de

manière pragmatique les points essentiels de la prise en charge des patients ayant un lupus cutané chronique en insistant sur les mesures de prévention et d'éducation thérapeutique.

Lupus, lupus systémique, lupus cutané : l'information est fondamentale

Le lupus systémique est une maladie auto-immune multisystémique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'atteinte cutanée est fréquente dans le lupus systémique et il existe un spectre entre lupus systémique et lupus cutané isolé. Pour un patient, l'annonce du diagnostic de "lupus" conduira quasi systématiquement à aller se renseigner sur internet et va s'accompagner, pour une immense majorité, d'une angoisse importante.

L'association à un lupus systémique dépend du sous-type cutané de lupus. Si l'atteinte systémique est quasi systématique (> 95 % des cas) dans un lupus aigu, elle est plus rare dans un lupus chronique. L'association entre DLE et lupus systémique varie entre 10 et 40 % entre les études. Cependant, dans le cadre du lupus systémique, le DLE

LE PSORIASIS NE SE LIMITE PAS À MA PEAU

JE CONNAIS LES SIGNES AUXQUELS ÊTRE ATTENTIVE, ET VOUS ?

Je ne laisserai jamais mon psoriasis m'empêcher d'être DJ et de mixer ma musique librement.

Quand j'ai su que mon psoriasis pouvait être associé à un rhumatisme psoriasique provoquant douleurs et gonflements aux articulations¹, 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



1. Lloyd et al. Psoriatic Arthritis: An Update. 2012
1456110 - Juin 2020 - Copyright Novartis Pharma SAS

I Revues générales

survient souvent après le diagnostic, parfois après plusieurs années d'évolution.

En cas de diagnostic d'un DLE isolé, une des questions les plus fréquentes des patients est de savoir s'ils ont un risque d'évolution vers un lupus systémique. En pratique, cette situation est rare (6 % dans une étude prospective de 77 patients) [1]. Le risque est plus fréquent en cas :

- de DLE disséminé, c'est-à-dire ne touchant pas uniquement le visage et le cuir chevelu ;
- de présence initiale d'anomalies biologiques : présence d'anticorps anti-nucléaires, d'anticorps (Ac) anti-ADN natifs, de consommation du complément ou d'une lymphopénie initiale.

En pratique, on réalisera donc un bilan biologique initial comportant : une numération formule sanguine, iono, urée, créatinine, bandelette urinaire, protéinurie/créatininurie, anticorps anti-nucléaire, Ac anti-ENA, Ac anti-ADN natifs, fraction C3, C4, CH50.

En cas de DLE localisé et d'absence d'anomalie biologique, le discours doit être extrêmement rassurant. En cas de lupus tumidus, il doit être encore plus rassurant, l'association entre un lupus tumidus et un lupus systémique étant exceptionnelle.

■ Les mesures de prévention

1. Arrêt du tabac

L'arrêt du tabac doit être une priorité du praticien qui prend en charge un DLE. La proportion de fumeurs est beaucoup plus importante chez les lupus que dans la population générale. Pour encourager l'arrêt du tabac, on peut informer le patient sur les points suivants [2] :

- le DLE est plus sévère chez les lupus sévères et s'accompagne de davantage de séquelles (cicatrices) ;
- le tabagisme actif est associé à une diminution de l'efficacité de l'hydroxychloroquine ;

- il existe des cas cliniques de rémission de lésions cutanées réfractaires à l'hydroxychloroquine après arrêt du tabac ;
- le tabagisme actif augmente le risque de survenue d'un lupus systémique.

En pratique, chez les patients fumeurs, il conviendra d'évaluer la consommation tabagique et d'encourager :

- la prescription des substituts nicotiques ;
- les consultations de tabacologie ;
- à répéter à chaque consultation.

2. Photoprotection : en pratique

La photosensibilité faisait partie des critères diagnostiques initiaux du lupus systémique. Il est difficile d'en faire une définition précise et la plupart des études ayant évalué la photosensibilité ont utilisé des tests de photoprovocation. Il est difficile de se photoprotéger pour les patients qui ne comprennent souvent pas les mesures nécessaires.

Aussi, il est important de rappeler qu'une poussée de lupus cutané est possible :

- après une exposition solaire n'ayant pas induit d'érythème solaire ;
- jusqu'à 3-4 semaines après l'exposition solaire en question.

La photoprotection comprend une protection vestimentaire et par crème solaire en privilégiant les crèmes SPF 50+ avec une protection forte contre les UVA. Chez les femmes ou les hommes qui se maquillent, on peut conseiller d'utiliser la crème solaire comme base de maquillage. Par ailleurs, l'usage du fond de teint est tout à fait possible sur les lésions de lupus cutané.

Certains patients avec un DLE sont probablement peu ou pas photosensibles. Chez ces patients, on insistera peu sur les mesures de photoprotection. À l'inverse, dans le lupus tumidus, qui est le sous-type le plus photosensible (avec le lupus subaigu), on insistera sur ces mesures.

Enfin, une supplémentation en vitamine D est systématique dans le lupus cutané et pourrait avoir un rôle photoprotecteur [3].

■ Résumé des recommandations européennes sur le traitement du lupus cutané

Les recommandations européennes [4] sont résumées dans la **figure 1**. En pratique, l'attitude thérapeutique se base sur le caractère localisé ou diffus du lupus cutané et la sévérité. Nous verrons par la suite que d'autres critères sont à prendre en compte. Ces recommandations sont basées sur un avis d'experts. Deux points méritent d'être soulignés :

>>> Il est recommandé d'utiliser des corticoïdes à la dose de 0,5 à 1 mg/kg pendant 2-4 semaines dans les formes sévères puis de diminuer progressivement sur quelques semaines. Cette attitude est basée sur un faible niveau de preuve scientifique et, dans notre expérience, les DLE sont peu sensibles aux corticoïdes et la dose nécessaire à l'amélioration expose à un risque trop important d'effet indésirable grave à long terme.

>>> Le thalidomide est recommandé comme un traitement de 3^e ligne. En France, son utilisation est possible en 2^e ligne après échec de l'hydroxychloroquine et est utile dans certaines situations (*voir ci-après*).

■ Prescrire les traitements topiques en pratique

Les traitements topiques sont recommandés pour les DLE localisés ou peu sévères. On peut utiliser les dermocorticoïdes et le tacrolimus topique.

Les dermocorticoïdes de classe III peuvent être utilisés dans le DLE du corps et d'utilisation limitée sur le visage en raison des risques d'atrophie

VOIE ORALE



XELJANZ 
[citrate de tofacitinib]
5 mg comprimés pelliculés

EFFICACITÉ RAPIDE & MAINTENUE

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

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

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^o) antérieur.

Place dans la stratégie thérapeutique¹ : 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 2^e 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.



Revue générale

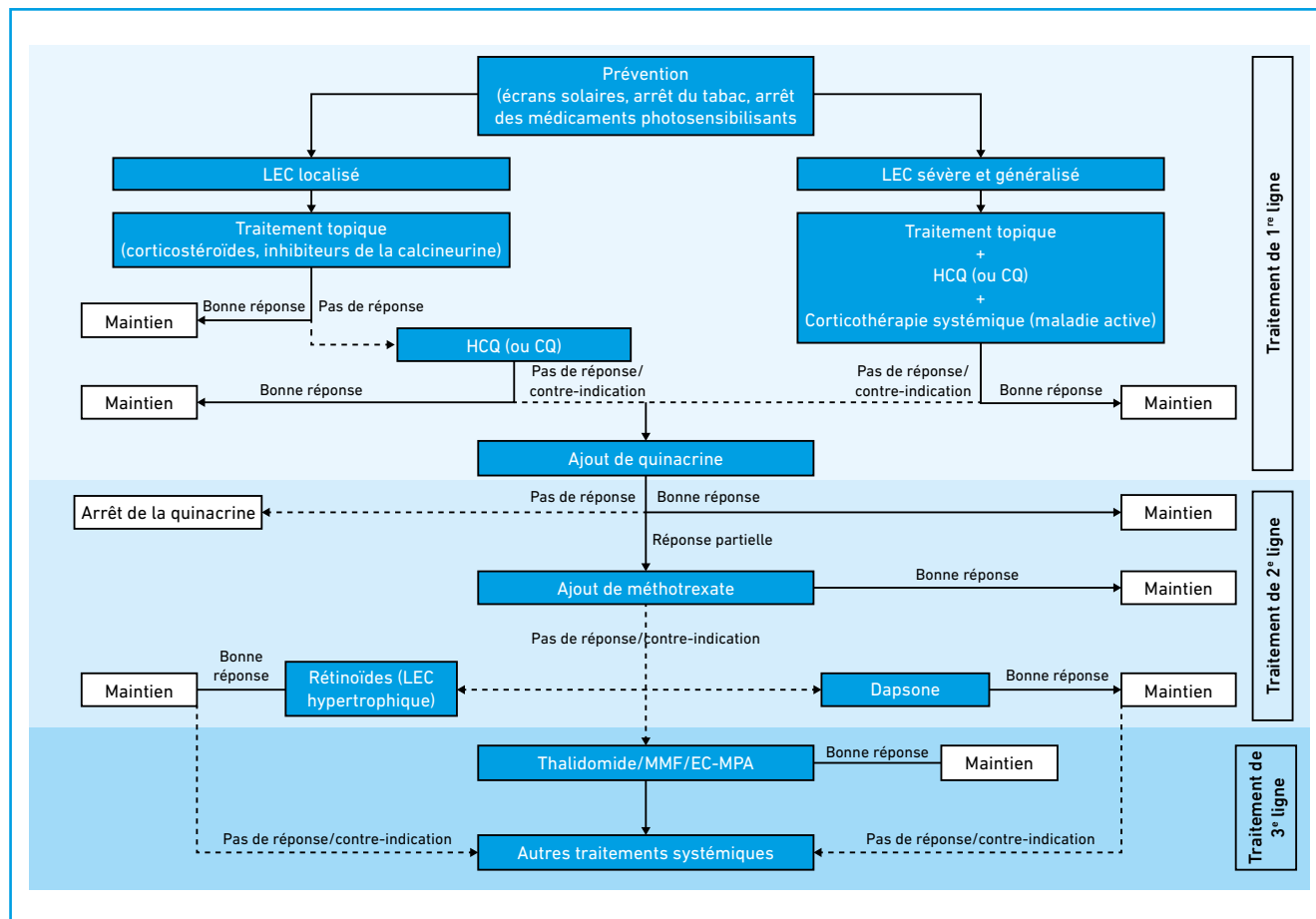


Fig. 1 : Recommandations européennes traitement CLE.

cutanée et d'acné ou rosacée cortico-induites qui sont bien connus. Sur le cuir chevelu, on peut utiliser les dermocorticoïdes de classe IV pendant plusieurs semaines. Pour le DLE érosif des mains ou le lupus engelure, qui sont des formes difficiles à traiter, on peut essayer les dermocorticoïdes classe IV en occlusion dans des gants.

Le tacrolimus topique 0,1 % a fait l'objet d'un essai contrôlé randomisé contre placebo dans le lupus cutané [5]. L'essai était négatif à J84 pour son critère de jugement principal mais positif à J28 et J56, suggérant une diminution de l'adhésion thérapeutique au long cours. En pratique dans notre expérience, le tacrolimus topique est utile dans plusieurs situations :

- pour la chéilite lupique des lupus discoïdes (utilisation possible sur les lèvres) ;
- sur les lésions du visage.

Il est important d'informer le patient du risque d'irritation cutanée ou de brûlure, souvent transitoire et que l'on peut diminuer en associant de l'aspirine 500 mg 30 min avant la prise la première semaine de traitement (attitude personnelle).

Prescrire l'hydroxychloroquine en pratique

1. Contexte général

Deux points majeurs récents vont probablement impacter la prescription de

l'HCQ et cela nécessite d'informer les patients avant d'initier le traitement. Tout d'abord, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a modifié en 2019 le RCP de l'hydroxychloroquine en raison d'un risque génotoxique théorique (voir la lettre de la Société Française de Dermatologie que nous avons écrite sur le sujet). En conséquence, l'utilisation de l'HCQ est donc actuellement contre-indiquée pendant la grossesse et une contraception est recommandée jusqu'à 8 mois après l'arrêt de l'HCQ avant de pouvoir débuter une grossesse. Puis, l'utilisation de l'HCQ comme potentiel traitement de la COVID-19 a mis en lumière dans l'information publique non médicale le risque de troubles cardiaques liés à l'HCQ.

Afin d'éviter de perdre la confiance des patients en raison d'une discordance entre les attitudes de prescription et la notice du médicament, l'information est capitale (**tableau I**).

2. Interrogatoire, bilan pré-thérapeutique et dose initiale

En raison du risque théorique d'allongement de l'intervalle QT avec l'hydroxychloroquine (en pratique exceptionnel aux doses du DLE), il conviendra de s'assurer à l'interrogatoire de l'absence de QT long congénital, de troubles de la conduction ou de médicament allongeant le QT. Il est important de souligner que l'association avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine ou la dompéridone est contre-indiquée dans le RCP du médicament. En pratique, dans notre expérience, leur utilisation est possible mais il est important d'informer le patient et de surveiller l'intervalle QT.

Aucun bilan biologique n'est nécessaire avant de débiter l'HCQ. Un bilan ophtalmologique sera réalisé dans la première année suivant la mise sous traitement.

La dose recommandée actuellement est de 5 mg/kg/j de poids réel. Cette dose est non pas liée à l'efficacité de l'HCQ, mais au risque augmenté de maculopathie. Cependant, cette dose de 5 mg/kg/j n'était pas la dose prescrite mais la dose retirée à la pharmacie par les patients, qui est probablement très différente. En pratique, sauf pour les petits poids < 50 kg, on prescrira une dose fixe de 400 mg/j.

3. Faut-il faire un électrocardiogramme avant de prescrire l'hydroxychloroquine ?

Dans notre expérience, il n'est pas nécessaire de réaliser un électrocardiogramme en l'absence d'antécédents pouvant

allonger le QTc ou d'association médicamenteuse. Il sera important de rappeler aux patients que les troubles de la conduction observés sous HCQ pendant l'épidémie de COVID-19 sont survenus à des doses plus importantes (600 mg/j) et qu'il n'est pas exclu que certains troubles cardiologiques soient liés à la COVID-19 elle-même plutôt qu'à l'HCQ.

4. Suivi ophtalmologique de l'hydroxychloroquine

Le bilan ophtalmologique doit être fait la première année suivant la mise sous HCQ pour rechercher une maculopathie préexistante. Le bilan comprend un fond d'œil et, si possible, un champ visuel central 10-2 et une tomodesitométrie par cohérence optique (*spectral-domain*). En l'absence de facteurs de risque, le suivi ophtalmologique suivant ne se fera qu'après 5 ans de traitement (**tableau II**).

Conditions	Proposition de prise en charge
Avant la prescription : ● Bilan biologique ● Électrocardiogramme ● Psoriasis associé ● Bilan ophtalmologique	NON NON sauf si notion de QT allongé ou médicament allongeant le QT Ne pas contre-indiquer si modéré, risque théorique de poussée faible Dans la première année suivant le début du traitement : FO, CV 10-2 ± OCT-SD
Prescription : ● Quelle dose ? ● Quel schéma ?	Théoriquement 5 mg/kg/j de poids réel, en pratique 400 mg/j sauf poids < 50 kg En fonction du souhait du patient +++ 1 ou 2 prises par jour
Tolérance immédiate : ● Troubles de la vision ● Troubles digestifs ● Toxidermies	Rassurer, probable trouble de l'accommodation/oculomotricité Traitement symptomatique, fractionner la dose, diminuer la dose Rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée et SJS/Lyell rapportés
Tolérance au long cours : ● Maculopathie ● Toxicité cardiaque ● Hyperpigmentation	Arrêt définitif, contre-indication à vie Rare mais grave, troubles de la conduction parfois sévères, arrêt définitif Atteinte zones traumatismes, muqueuses, ongles. Pas de traitement (baisser la dose ?)
Projet de grossesse : ● Lupus systémique associé ● Présence anti-SSA ● Lupus cutané isolé ● Allaitement	Risque de poussée de lupus et anomalies fœtales : poursuite HCQ Risque de BAV congénital ou lupus néonatal : poursuite HCQ Discussion avec la patiente (recommandation européenne : poursuite HCQ) Possible sous HCQ

Tableau I : Prescription de l'hydroxychloroquine en pratique. BAV : bloc auriculoventriculaire ; CV 10-2 : champ visuel central des 10° centraux ; FO : fond d'œil ; HCQ : hydroxychloroquine ; OCT-SD : tomodesitométrie par cohérence optique en domaine spectral ; SJS : syndrome de Stevens-Johnson.

Revue générale

Examens ophtalmologiques	Bilan de référence	1 à 5 ans	> 5 ans de prise
Fond d'œil	Oui	±	Tous les ans
Champ visuel central 10-2	Oui	±	Tous les ans
OCT-SD, ERG multifocal, cliché en autofluorescence du fond d'œil	Si possible	±	Si possible tous les ans

Tableau II : Suivi ophtalmologique de l'hydroxychloroquine. 10-2: des 10° centraux de la rétine ; ERG : électro-rétinogramme ; OCT-SD : tomodynamométrie par cohérence optique en domaine spectral. ± à faire tous les ans entre 1 et 5 ans si posologie élevée, insuffisance rénale ou hépatique, prise de tamoxifène, antécédent de rétinopathie compatible avec la prise d'hydroxychloroquine.

5. Hydroxychloroquine, grossesse et allaitement : que dire aux patientes ?

Le risque de génotoxicité potentiel de l'HCQ est basé sur l'extrapolation des données animales de la chloroquine à des doses supérieures à 30 fois celles utilisées chez l'humain. Les données pendant la grossesse sont extrêmement rassurantes et il n'a pas été retrouvé de risque de malformation ou de mort fœtale sous hydroxychloroquine dans une revue systématique de plus de 1 000 grossesses exposées à l'HCQ [6].

Il convient de différencier deux situations :

>>> En cas de lupus systémique associé ou de la présence d'Ac anti-SSA (qui expose au risque de bloc auriculo-ventriculaire [BAV] congénital), l'utilisation d'HCQ pendant la grossesse est fortement recommandée en raison de la diminution des poussées de la maladie et de la diminution des complications obstétricales [7]. Il sera expliqué aux patientes que la poursuite de l'HCQ est préconisée par les recommandations du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) et les recommandations européennes pour le lupus systémique.

>>> En cas de lupus cutané isolé, il est important d'expliquer aux patientes que le risque de complication obstétricale est

le même qu'en population générale. La poursuite de l'HCQ pendant la grossesse en cas de lupus cutané est recommandée [4]. Cependant, même si les données sur la sécurité de l'utilisation de l'HCQ sont extrêmement rassurantes, le lupus cutané étant une maladie bénigne, le choix de poursuivre ou non l'HCQ pendant la grossesse reviendra à la patiente après information éclairée.

En ce qui concerne l'allaitement, le passage dans le lait maternel est extrêmement faible et l'allaitement est possible.

6. Dosage sanguin de l'hydroxychloroquine

En cas de persistance d'activité d'un lupus cutané sous HCQ, on peut réaliser un dosage sanguin. Ce dosage n'est pas remboursé en ville et coûte environ 40 euros. Il a 2 avantages :

- identifier les patients avec une non-adhésion thérapeutique (dosage < 200 ng/mL) chez lesquels il convient de reprendre une éducation thérapeutique avant de prescrire des traitements potentiellement toxiques ;
- identifier de potentiels patients avec une prescription infra-thérapeutique. En cas de dosage sanguin < 750 ng/mL en effet, on peut augmenter la dose à 600 mg/j pendant quelques mois, ce qui permet d'améliorer environ 80 % des patients sans effet indésirable délétère [8].

7. Alternatives : chloroquine, quinacrine

En cas de persistance sous HCQ, il est possible de switcher pour la chloroquine (CQ). Ce switch s'accompagne d'une amélioration des lésions cutanées dans environ 50 % des cas [9] en prescrivant la CQ entre 200 et 250 mg/j. Il est important de signaler qu'en cas de mauvaise tolérance de l'HCQ, la CQ est bien tolérée dans 60 % des cas [9]. Cependant, il est nécessaire de rappeler que le risque de maculopathie est nettement plus important avec la CQ qu'avec l'HCQ [10].

L'ajout de quinacrine à la dose de 100 mg/j d'HCQ ou à la CQ est recommandé en cas de persistance d'activité des lésions cutanées [4]. La mépacrine n'est pas disponible en France en raison d'un risque possible d'anémie hémolytique. En pratique, la tolérance hématologique de ce médicament semble tout à fait rassurante [11] et il est possible d'obtenir la quinacrine à l'AP-HP et à Lille actuellement. Elle pourrait avoir l'avantage de ne pas donner de maculopathie en monothérapie.

Traitements de 2^e et 3^e lignes

1. Paramètres à prendre en considération avant d'initier un traitement de 2^e ou 3^e ligne

Les paramètres à prendre en compte en cas de lupus cutané chronique sévère sont les suivants :

- l'association avec un lupus systémique et les organes atteints (rein, cerveau), qui sont des urgences thérapeutiques et doivent guider la prescription thérapeutique ;
- le sous-type de lupus et le risque de séquelles : on aura en effet tendance à choisir un traitement plus agressif en cas de DLE sévère ou de panniculite, qui ont un risque cicatriciel majeur, alors qu'on privilégiera les antipaludéens de synthèse et les traitements topiques pour le lupus tumidus et le lupus engelure ;
- un désir de grossesse : un grand nombre de traitements de 2^e et 3^e lignes sont

Avec toi
la vie est insupportable
c'est CLAIR et NET
je te plaque

#FiniJeTePlaque

abbvie

FR-IMMD-200102 - 12/2020



Revue générale

POINTS FORTS

- Les règles de prévention sont une part essentielle de la prise en charge du lupus cutané et comprennent en particulier l'information sur la photoprotection et l'arrêt du tabac.
- L'évaluation de l'adhésion thérapeutique est essentielle pour éviter de surtraiter les patients. Un dosage sanguin d'hydroxychloroquine < 200 ng/mL permet d'identifier les patients qui ne prennent pas leur traitement.
- Avant de parler d'échec des antipaludéens de synthèse, plusieurs étapes sont possibles : dosage de l'hydroxychloroquine en visant une concentration > 750 ng/mL, switch de l'hydroxychloroquine vers la chloroquine, ajout de quinacrine (difficile d'obtention).
- Le choix du traitement doit prendre en compte plusieurs facteurs, en particulier le risque cicatriciel. Le thalidomide en 2^e ligne dispose d'une RTU en France et doit être discuté dans les formes sévères.
- Il n'existe actuellement pas de traitement validé des séquelles de lupus discoïde. Le maquillage médical est une option intéressante. Dans la panniculite lupique, l'injection de graisse autologue est possible au stade de la lipoatrophie.

contre-indiqués pendant la grossesse et il est important de connaître les projets de grossesse pour établir une stratégie thérapeutique ;

– les choix du patient et l'adhésion thérapeutique : le lupus cutané étant une maladie chronique, il convient d'expliquer les avantages et les risques des traitements afin d'éviter les arrêts qui sont fréquents.

>>> Méthotrexate

Le méthotrexate est recommandé comme traitement de seconde ligne préférentiel dans le lupus cutané [4]. Son utilisation est basée uniquement sur des études rétrospectives d'environ 50 patients [12] dans lesquelles il a montré un taux de réponse supérieur à 90 %. On prescrit classiquement une dose < 0,3 mg/kg par semaine. Le profil de tolérance du méthotrexate est acceptable. Il est nécessaire de prévenir du risque de troubles digestifs qui sont améliorés par la prise

d'acide folique. La voie sous-cutanée est à privilégier chez les patients avec une faible adhésion thérapeutique. Elle est associée à une diminution des troubles digestifs par rapport à la voie orale [13]. Dans de rares cas, la prescription par voie sous-cutanée s'accompagne de poussée de DLE sur les sites d'injection (phénomène de Koebner, *fig. 2*).

>>> Rétinoïdes et disulone

Les rétinoïdes sont recommandés dans les DLE hyperkératosiques. Cette



Fig. 2.

recommandation repose sur quelques cas cliniques isolés. Il existe un essai contrôlé randomisé ayant montré un taux de réponse équivalent entre acitrétine 50 mg/j (dose très élevée) et HCQ 400 mg/j, avec plus d'effet indésirable dans le groupe acitrétine. Dans notre expérience, l'acitrétine à 20 mg/j peut être efficace dans des DLE modérés mais peu efficace dans les formes sévères. Rappelons qu'une contraception 2-3 ans après l'arrêt de l'acitrétine est nécessaire avant une grossesse et que son utilisation n'est donc pas recommandée chez la femme ayant un désir de grossesse. L'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne peuvent être efficaces dans certains cas dans notre expérience et dans des séries de cas [14].

La disulone est le seul traitement de 2^e ligne utilisable pendant la grossesse. La recherche de déficit en G6PD est indispensable avant de débuter le traitement. Dans notre expérience, la disulone est peu efficace dans le DLE sévère. Elle peut être utile dans le lupus subaigu ou le lupus bulleux neutrophilique, pour lequel elle constitue le traitement de référence [15].

>>> Thalidomide et lénalidomide

Le thalidomide bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation dans le lupus cutané chronique en France depuis 2015, en 2^e ligne en cas d'échec des antipaludéens de synthèse. Dans les autres pays européens, le thalidomide est très peu utilisé en raison du profil de tolérance. Le taux de réponse est excellent avec une réponse partielle dans près de 90 % des cas et une réponse complète dans 60 % [16].

La tolérance globale est moyenne avec près de 25 % d'arrêts pour effets indésirables. En dehors de la tératogénicité bien connue qui nécessite l'utilisation d'une contraception obligatoire et d'une surveillance mensuelle des bêta-HCG, il existe un risque non négligeable de neuropathies périphériques. Ces neuropathies

nécessitent une surveillance clinique et par électromyogramme en cas de symptômes. Il est nécessaire d'arrêter le thalidomide en cas de neuropathies symptomatiques. Il existe également un risque de thrombose estimée à 2-3 pour 100 patients-années, en particulier chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire lourds, ce qui limite sa prescription dans cette population [17]. Enfin, il est essentiel de rappeler que l'efficacité du thalidomide est suspensive et qu'une rechute survient dans plus de 80 % des cas à l'arrêt.

En pratique, la prescription du thalidomide est hospitalière et nécessite une expertise de ce médicament :

– nous débutons actuellement ce traitement à 50 mg/j plutôt que 100 mg/j avec un meilleur profil de tolérance et une efficacité globalement comparable [16, 17];

– après amélioration, la dose de 50 mg/j est poursuivie pendant 3 mois, puis nous essayons de trouver la dose minimale efficace en diminuant progressivement la dose. Il est important de souligner qu'il n'a pas été rapporté de neuropathie à une dose inférieure ou égale à 50 mg/j 1 jour sur 2 [18];

– une contraception est obligatoire ainsi que la surveillance mensuelle des bêta-HCG plasmatiques quantitatifs 3 jours avant la represcription. Une grossesse est possible un mois après l'arrêt du thalidomide;

– une surveillance clinique de la survenue de neuropathie est nécessaire ± complétée par un EMG;

– il convient de peser la balance bénéfice/risque avant de prescrire du thalidomide en cas de facteurs de risque cardiovasculaire. Nous prescrivons systématiquement de l'aspirine 100 mg/j sans preuve de son efficacité [17].

En cas d'échec ou de mauvaise tolérance du thalidomide, le lénalidomide peut être discuté avec des résultats extrêmement prometteurs [19]. Ce médicament est réservé aux hématologues et sa prescription nécessite un avis spécialisé.

>>> Belimumab

Le belimumab (Ac monoclonal anti-BAFF) est la seule biothérapie ayant l'autorisation de mise sur le marché dans le lupus. Son utilisation est réservée aux lupus systémiques actifs en échec de traitement. Dans les essais de phase III, des analyses *post-hoc* ont montré que le belimumab était efficace sur les symptômes dermatologiques [20]. Cependant, les sous-types de lupus n'étaient pas évalués et il n'y avait pas de donnée sur le DLE. Dans notre expérience, le belimumab peut être efficace dans certains cas, en particulier en cas d'atteinte articulaire active associée, mais il est rarement très efficace dans les DLE sévères. À noter qu'une forme sous-cutanée est maintenant disponible, plus simple d'utilisation que la forme intraveineuse.

■ Traitement des séquelles

Le lupus cutané chronique peut donner des séquelles, en particulier le DLE et la panniculite lupique. Les lésions cicatricielles, notamment l'alopécie du DLE ou les atrophies du visage des panniculites, ont un retentissement majeur sur la qualité de vie.

Au stade de la cicatrice, il convient d'informer les patients du caractère définitif. Le tacrolimus topique 0,3 % dans une lotion alcoolique a permis la repousse des cheveux dans 3 cas d'alopécie cicatricielle de DLE dont 2 d'évolution très prolongée, suggérant un intérêt [21]. Dans notre expérience utilisant un gel ou une lotion hydroalcoolique sur 6 patients, ce traitement est inefficace (données non publiées).

Le maquillage médical est essentiel à la prise en charge des cicatrices des DLE. Le maquillage n'est pas contre-indiqué et, au contraire, un maquillage couvrant en utilisant une crème solaire SPF 50+ comme base de maquillage est une bonne méthode.

Dans la panniculite lupique, au stade des séquelles, l'injection de graisse autologue est une méthode très efficace bien que transitoire. Dans notre expérience, il n'y a pas de poussée de la maladie après les injections.

■ Conclusion

La prise en charge des lupus cutanés chroniques est une prise en charge globale associant une éducation, des mesures de prévention, une prise en charge médicamenteuse basée sur l'adhésion des patients. La prise en charge des séquelles est essentielle à la qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. WIECZOREK IT, PROPERT KJ, OKAWA J *et al.* Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*, 2014;150:291-296.
2. PARISIS D, BERNIER C, CHASSET F *et al.* Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*, 2019;18:102393.
3. SCOTT JF, DAS LM, AHSANUDDIN S *et al.* Oral vitamin D rapidly attenuates inflammation from sunburn: an interventional study. *J Invest Dermatol*, 2017;137:2078-2086.
4. KUHN A, ABERER E, BATA-CSÖRGŐ Z *et al.* S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:389-404.
5. KUHN A, GENSCHE K, HAUST M *et al.* Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:54-64, 64.e1-2.
6. KAPLAN YC, OZSARFATI J, NICKEL C *et al.* Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2016;81:835-848.
7. GUILLLOTIN V, BOUHET A, BARNETCHE T *et al.* Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*, 2018;85:663-668.

Revue générale

8. CHASSET F, ARNAUD L, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al.* The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:693-699.e3.
9. CHASSET F, ARNAUD L, JACHET 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.
10. MITTAL L, ZHANG L, FENG R *et al.* Antimalarial drug toxicities in patients with cutaneous lupus and dermatomyositis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:100-106.e1.
11. MITTAL L, WERTH VP. The quinacrine experience in a population of patients with cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:374-377.
12. WENZEL J, BRÄHLER S, BAUER R *et al.* Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol*, 2005;153:157-162.
13. MAZAUD C, FARDET L. Relative risk of and determinants for adverse events of methotrexate prescribed at a low dose: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Dermatol*, 2017;177:978-986.
14. KUHN A, PATSINAKIDIS N, LUGER T. Alitretinoin for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:e123-e126.
15. DE RISI-PUGLIESE T, COHEN AUBART F, HAROCHE J *et al.* Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 New cases and a literature review of 118 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 2018;48:83-89.
16. 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.
17. CESBRON E, BESSIS D, JACHET M *et al.* Risk of thromboembolic events in patients treated with thalidomide for cutaneous lupus erythematosus: a multicenter-retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:162-165.
18. BASTUJI-GARIN S, OCHONISKY S, BOUCHE P *et al.* Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol*, 2002;119:1020-1026.
19. 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.
20. MANZI S, SÁNCHEZ-GUERRERO J, MERRILL JT *et al.* Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:1833-1838.
21. MILAM EC, RAMACHANDRAN S, FRANKS AG. Treatment of scarring alopecia in discoid variant of chronic cutaneous lupus erythematosus with tacrolimus lotion, 0.3. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1113-1116.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : participation à des boards pour GSK et Celgene en liens avec le lupus.

■ Revues générales

Peau et infection par le VIH : le dermatologue au cœur de la prise en charge

RÉSUMÉ : En dépit des progrès thérapeutiques obtenus au cours de ces 30 dernières années, tant dans le domaine curatif que préventif avec la mise en œuvre du traitement de préexposition désigné par l'acronyme "PrEP", l'épidémie du VIH reste active en France. Or, les dermatologues jouent un rôle majeur dans le contrôle de cette épidémie par l'identification des personnes nouvellement contaminées et celles non encore dépistées au travers des manifestations cutanées liées à cette infection. Mais ils doivent également s'inscrire dans le parcours de soins des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) compte tenu de la fréquence de certaines d'entre elles, cette population étant par ailleurs à haut risque de cancers ano-génitaux et cutanés.



I. POIZOT-MARTIN

Aix-Marseille Univ, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences économiques & sociales de la santé & traitement de l'information médicale, APHM Hôpital Sainte-Marguerite, Service d'Immunohématologie clinique, MARSEILLE.

Dès le début de l'épidémie VIH, les dermatologues ont été confrontés à de nombreuses manifestations cutanéomuqueuses au premier rang desquelles figurait la maladie de Kaposi (MK). Certaines d'entre elles constituent encore des circonstances de découverte d'une séropositivité pour le VIH, que ce soit dans un contexte de primo-infection ou dans un contexte de diagnostic tardif chez des personnes sévèrement immunodéprimées.

Ainsi, le dermatologue conserve de nos jours un rôle majeur dans le dépistage et le contrôle de l'épidémie du VIH en France. Mais il doit également s'inscrire dans le parcours de soins d'une personne vivant avec le VIH (PVVIH) : la peau et les muqueuses restent, en effet, la cible de nombreux processus infectieux, tumoraux, inflammatoires ou en lien avec les thérapeutiques prises au long cours (syndrome de lipodystrophie). Le panel des atteintes cutanéomuqueuses des années 1990 a cependant évolué de façon parallèle aux progrès thérapeutiques et

au vieillissement des PVVIH, comme le soulignent deux revues récentes, certaines d'entre elles pouvant régresser après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace (ART) [1, 2].

Les PVVIH sont par ailleurs plus longuement exposées aux effets délétères de l'inflammation chronique secondaire à l'infection VIH qui persiste en raison d'un arsenal thérapeutique anti-VIH encore insuffisant (*encadré*). De plus, elles présentent par rapport à la population générale française un risque plus élevé pour certains types de cancer [3], qui a conduit à l'élaboration de recommandations spécifiques pour leur dépistage/diagnostic précoce, notamment pour les cancers cutanés et anogénitaux (*tableau I*). Ainsi, la sensibilisation des dermatologues vis-à-vis de l'infection par le VIH reste bien d'actualité.

Deux thématiques ont été retenues pour cette mise au point :

– **la MK**, en raison de son grand polymorphisme clinique alors qu'elle reste

I Revues générales

Infection par le VIH : une maladie inflammatoire chronique

Les multithérapies antirétrovirales (ART) ont considérablement modifié le pronostic de l'infection par le VIH avec une diminution drastique du nombre de décès annuel et des événements définissant le stade sida, une situation qui se maintient à la baisse en France depuis 1996. Leur efficacité se traduit par une augmentation constante du nombre de PVVIH sous traitement antirétroviral avec une charge virale plasmatique indétectable. Mais il persiste une évolutivité à bas bruit en lien avec :

- un contrôle imparfait de la réplication virale au niveau des sanctuaires et du réservoir ;
- une reconstitution immunitaire insuffisante ;
- une activation immunitaire persistante à l'origine d'une inflammation chronique [4].

Et c'est bien cette inflammation chronique qui explique en grande partie les nombreuses comorbidités auxquelles sont confrontées désormais les PVVIH et les causes de mortalité [5]. Certaines co-infections virales, oncogènes (papillomavirus, virus des hépatites B et C, virus Epstein-Barr, *Human Herpes virus 8* [HHV8]) et non oncogènes (cytomégalovirus, *herpes simplex virus*) viennent par ailleurs majorer cette activation immunitaire et cette inflammation [6, 7] et accélérer le processus d'immunosénescence induit par le VIH [8].

Toutes les conditions sont ainsi réunies pour une majoration du risque de cancer évalué à 2,5 à 3 fois plus haut par rapport à la population générale française [3].

	Profil du patient	Périodicité
Échographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine	Cirrhose, quelle que soit la cause	Tous les 3 à 6 mois
	Co-infection VHB et ADN VHB > 2 000 UI/mL Co-infection VHB et sujet âgé de plus de 50 ans Co-infection VHB et sujet originaire d'Asie ou Afrique subsaharienne quel que soit l'âge ATCD familial de carcinome hépatocellulaire	Tous les 6 mois
Examen proctologique (± cytologie anale et anoscopie haute résolution)* (<i>voir encadré 1</i>)	HSH Rapports anaux ATCD de condylomes ATCD de conisation ATCD de lésions du col	Bilan initial systématique, périodicité du suivi individualisée
Cytologie cervico-utérine : examen annuel durant les 3 premières années de suivi	Si CD4 > 500/mm ³ et charge virale VIH indétectable et absence d'anomalie sur les 3 cytologies consécutives	Tous les 3 ans
	Si ATCD de cytologie anormale (quel que soit le grade) Si ATCD de conisation	Une fois par an
Colposcopie	Si cytologie anormale gradée LSIL ou HSIL Si HPV + au niveau du col	À la demande
	Si ATCD de conisation ou si CD4 < 200/mm ³	Une fois par an
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si ASC-US à la cytologie cervicale et CD4 > 500 et CV VIH indétectable et plusieurs cytologies antérieures consécutives normales	À la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale (<i>voir encadré 2</i>)	Tous les patients	Une fois par an
Recherche de mélanome (<i>voir encadré 3</i>)	Sujets à risque (www.e-cancer.fr)	Tous les 6 mois
Palpation des seins et mammographie	Femmes âgées de 50 à 74 ans (dès 40 ans en cas d'ATCD familial)	Tous les 2 ans
Recherche de sang dans les selles (test immunologique)	Hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans	Tous les 2 ans
Toucher rectal	Hommes âgés de 50 à 75 ans	Une fois par an
Cytologie urinaire**	Hommes et femmes Exposition professionnelle pendant 1 an et plus à des carcinogènes chimiques (anyline, cyclophosphamide)	Tous les 6 mois à partir de la 20 ^e année qui suit la période d'exposition

Tableau 1 : Calendrier de dépistage carcinologique chez une PVVIH [16]. * Pour le dépistage des lésions de haut grade précancéreuses. ** Vigilance en cas d'ATCD de radiothérapie pelvienne.

Encadré 1

La prévalence des infections à papillomavirus humains (HPV), et notamment à HPV oncogènes, est particulièrement élevée chez les PVVIH [37, 38], expliquant le risque accru de cancer du col chez les femmes, et du canal anal chez les hommes et les femmes par rapport à la population générale. Des études françaises sont actuellement en cours pour mieux comprendre l'histoire naturelle des dysplasies anales afin d'établir un algorithme de dépistage et de prise en charge de ces lésions [16].

Les PVVIH relèvent des mêmes recommandations établies en population générale concernant la vaccination: le vaccin nonavalent est recommandé en initiation en 3 injections (M0, M2, M6) [39].

Vaccination anti HPV (*vaccination-info-service.fr*; mise à jour 12/05/2020)

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains, qui est recommandée actuellement en France pour les jeunes filles de 11 à 14 ans et dans le cadre du rattrapage vaccinal entre 15 et 19 ans, sera également recommandée à tous les garçons, aux mêmes âges à partir de janvier 2021.

Cette vaccination est également recommandée:

- jusqu'à l'âge de 19 ans chez les garçons et les filles immunodéprimés dans les mêmes tranches d'âge et chez les garçons et filles candidats à une transplantation d'organe solide dès l'âge de 9 ans;
- jusqu'à l'âge de 26 ans chez les hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec d'autres hommes.

Encadré 2

Les PVVIH ont un risque 2 à 5 fois plus élevé de survenue de cancers cutanés non mélanomes comparé à des personnes non infectées par le VIH [40], le risque étant cependant plus élevé pour le carcinome épidermoïde que pour le basocellulaire [41]. Le risque de carcinome épidermoïde est par ailleurs majoré en cas d'immunodépression sévère, actuelle ou passée [41, 42] et en cas de charge virale VIH élevée [41].

Encadré 3

Les données de la littérature concernant le risque de mélanome chez les PVVIH restent controversées [43]. En France, les sujets avec facteur(s) de risque doivent bénéficier d'un dépistage au même rythme que celui recommandé en population générale.

une circonstance de découverte d'une séropositivité au VIH en France et qu'elle peut venir émailler l'évolution d'une PVVIH sous antirétroviraux en situation immunovirologique contrôlée [9];

– **le recours aux thérapies innovantes chez une PVVIH** (immunothérapie, thérapies ciblées), compte tenu des multiples indications dermatologiques de ces nouvelles classes thérapeutiques et dont certaines présentent quelques spécificités en lien avec l'infection par le VIH: seul le **psoriasis** sera abordé dans le cadre de cette mise au point.

Peau et infection par le VIH: la primo-infection

Les atteintes cutanéomuqueuses figurent parmi les manifestations cliniques les plus fréquemment observées au cours d'une primo-infection par le VIH et surviennent dans 60 à 70 % des cas. Le diagnostic doit être évoqué devant un érythème généralisé fébrile chez un adulte, le plus souvent morbilliforme, prédominant sur le tronc, la racine des membres et le cou, parfois le visage, et pouvant atteindre les paumes et les plantes, associé ou non à des érosions

des muqueuses buccales, génitales ou anales [10]. Des ulcérations orales œsophagiennes et coliques ont été également rapportées [11].

Ce tableau clinique doit conduire à un test de dépistage du VIH **indépendamment de l'âge**, comme en témoigne l'analyse des circonstances de découverte des 6 003 nouveaux cas de séropositivité diagnostiqués en France en 2016. Dans cette analyse en effet, 19,7 % des sujets nouvellement diagnostiqués étaient âgés de 50 ans et plus (n = 1 184; 849 hommes, 335 femmes) dont 9,1 % dans un contexte de primo-infection [12]. La part des infections récentes en stade clinique de primo-infection ou avec un profil sérologique de séroconversion restait encore conséquente en France en 2018, représentant 25 % des découvertes de séropositivité [13], et concernait majoritairement des personnes nées en France, aussi bien parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes que parmi les hétérosexuels. Ces données récentes témoignent de l'absence de contrôle de l'épidémie VIH sur le territoire national.

Une parfaite connaissance des manifestations cutanéomuqueuses poten-

tiellement présentes lors d'une primo-infection à VIH est ainsi particulièrement importante, car l'initiation d'un traitement antirétroviral dès le début de l'infection permettrait de réduire efficacement la propagation du virus. En effet, l'efficacité du traitement comme prévention de la transmission du virus (concept du TasP, "*Treatment as Prevention*") n'est plus à démontrer et une grande part des contaminations provient de personnes ignorantes de leur séropositivité. Or, parmi les 3 principaux objectifs fixés par l'ONUSIDA pour 2020 (90/90/90: 90 % des PVVIH connaissent leur statut sérologique, 90 % des personnes infectées dépistées reçoivent un traitement antirétroviral et 90 % des personnes traitées ont une charge virale durablement supprimée), le premier n'est toujours pas atteint sur notre territoire, avec un nombre de personnes infectées et non encore dépistées estimé à environ 25 000 individus [14].

Cette lutte contre l'épidémie cachée constitue ainsi un enjeu majeur de santé publique alors que le nombre d'opportunités manquées de dépistage reste conséquent en France [15]. Dans cette étude

Revue générale

POINTS FORTS

Les dermatologues jouent un rôle majeur dans le parcours de soins des personnes vivant avec le VIH ainsi que dans les actions de prévention et de dépistage :

- En 2018 en France, la part des infections récentes par le VIH représentait 25 % des découvertes de séropositivité et, en 2016, près de 20 % des nouveaux dépistés étaient âgés de 50 ans et plus : un test de dépistage du VIH doit être prescrit indépendamment de l'âge.
- Un test de dépistage du VIH doit être réalisé au bilan initial de tout cancer et avant l'instauration d'une immunothérapie. Ce dépistage systématique concerne également les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.
- La maladie de Kaposi reste une circonstance de découverte d'une séropositivité et peut survenir chez un individu sous traitement antirétroviral efficace avec un taux de CD4 > 500/mm³.
- Les recommandations nationales pour le dépistage des cancers cutanés et ano-génitaux éditées spécifiquement pour les personnes vivant avec le VIH en raison d'un risque plus élevé par rapport à la population générale française doivent être connues des dermatologues.

- Dermatite séborrhéique d'apparition récente, floride et/ou résistante au traitement
- Psoriasis d'apparition récente, floride et/ou résistant au traitement, psoriasis inversé*
- Porphyrurie cutanée tardive**
- Infection sexuellement transmissible
- Zona de l'adulte jeune***
- Candidoses et dermatophytoses florides et/ou multirécidivantes
- Maladie de Kaposi
- Prurigo****

Tableau II : Principales manifestations cutanéomuqueuses devant conduire à la prescription d'un test de dépistage pour le VIH. *D'après [10, 18]; **avec un dépistage combiné de l'hépatite C [19]; *** et les sujets de 50 ans et plus [12]; **** d'après [20].

déprimé et dont le pronostic pourrait être aggravé par ce traitement [17]. Cette découverte de séropositivité permettra également d'amener au dépistage l'entourage et les partenaires de la personne nouvellement dépistée.

Maladie de Kaposi liée à l'infection par le VIH

Bien que l'incidence de la MK continue à décliner en France, comme dans les pays ayant un large accès aux ART [21, 22], le risque de survenue d'une MK en lien avec l'infection VIH est toujours plus élevé qu'en population générale [23]. Elle reste en France une circonstance de découverte de l'infection par le VIH et peut venir émailler l'évolution d'une PVVIH sous ART en situation immunovirologique contrôlée, comme en atteste l'analyse descriptive des 209 cas de MK diagnostiqués entre 2010 et 2015 au sein de la cohorte multicentrique française Dat'AIDS [24].

Dans cette cohorte, 19,6 % des cas de MK était révélateurs d'une séropositivité VIH avec un taux médian de CD4 au diagnostic de 41/mm³ (écart interquartile : 21 ; 160) et 11,4 % des cas étaient déclarés chez des patients traités avec une charge virale indétectable et un taux médian de CD4

évaluant le recours au soin au cours des 3 années précédant le diagnostic de séropositivité, Champenois *et al.* ont ainsi pu montrer que :

- 55 % des HSH (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes) n'avaient pas eu de prescription de test de dépistage alors que 48 % avaient déclaré leur orientation sexuelle lors de la première consultation ;
- parmi les participants qui avaient présenté des symptômes évocateurs d'une infection à VIH et qui avaient consulté durant ces 3 années (61 %), seuls 18 % avaient été testés ;
- un test de dépistage du VIH n'avait été prescrit que chez 52 % des personnes qui présentaient un symptôme évoquant une infection sexuellement transmissible (IST).

Ces résultats soulignent la nécessité d'une sensibilisation des soignants au dépistage du VIH.

Atteintes cutanéomuqueuses révélatrices d'une infection par le VIH

D'une manière générale, le caractère **chronique, récidivant ou résistant de toute atteinte cutanée**, quelle qu'en soit la nature, doit conduire à la prescription d'un test de dépistage de l'infection par le VIH. En dehors des manifestations identifiées comme souvent révélatrices d'une séropositivité (**tableau II**), un test de dépistage du VIH doit être également réalisé **lors du bilan initial de tout cancer et avant l'instauration d'une immunothérapie** [16].

Par ce dépistage, une personne infectée par le VIH pourra bénéficier non seulement d'un traitement antirétroviral mais aussi de la prescription encadrée d'un traitement cytotoxique, immunosuppresseur ou immunomodulateur à un patient potentiellement immuno-

OBJECTIFS (1-3)

Blanchir
LES LÉSIONS
CUTANÉES

Préserver
LES CAPACITÉS
FONCTIONNELLES

Améliorer
LA QUALITÉ
DE VIE

Psoriasis modéré à sévère :
seulement une question de peau ? ^(4,5)

**Agir sur l'inflammation en
surface et en profondeur :**
Cosentyx® (1)†

Cosentyx® (150 mg en solution injectable) est indiqué dans le traitement du :

- **Psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.**
Place dans la stratégie thérapeutique : Cosentyx® 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.*
- **Rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.**
Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence ne peut préciser la place du secukinumab par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de médicament biologique c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques.**
- **Spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.**
Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence considère que la place du secukinumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe en deuxième intention, après échec des anti-TNF.†

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

Liste 1.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie ou en médecine interne.

Cosentyx® est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx® est indiqué. Médicament d'exception, remboursement sécurité sociale à 65 % et Agréé aux Collectivités selon la procédure des médicaments d'exception.

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

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® qui est disponible sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

*Cosentyx® agit sur : les lésions cutanées du psoriasis en plaques et ses localisations spécifiques (atteinte unguéale, atteinte du cuir chevelu, atteinte palmo-plantaire) ; les atteintes articulaires liées au rhumatisme psoriasique actif (incluant les dactylites et les enthésites) et la progression des atteintes structurales associées au rhumatisme psoriasique ; qualité de vie liée à la santé.⁽¹⁾ * Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 5 octobre 2016. ** Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 22 Juin 2016. † Avis de la Commission de la Transparence du Produit Cosentyx® SA du 22 juin 2016.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®. 2. Amatore F, et al ; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464-83. 3. Wendling D, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):275-284. 4. Blauvelt A, Armstrong AW, Krueger GGJ. Essential Truths for the Care and Management of Moderate-to-Severe Psoriasis. *Drugs Dermatol*. 2015;14(8):805-12. 5. Kerdell F, Don F. The Importance of Early Treatment in Psoriasis and Management of Disease Progression. *J Drugs Dermatol: JDD*. 2018;17(7):737-42.

Revue générale

au diagnostic de $467/\text{mm}^3$ (255 ; 819). La prise en charge thérapeutique de ces cas survenant chez des patients en situation viro-immunologiquement contrôlée reste difficile avec un taux d'échec et de rechute conséquent [24]. Dans les autres situations cliniques, le traitement antirétroviral reste recommandé en première intention, complété d'emblée ou secondairement par une chimiothérapie (doxorubicine liposomale) selon les résultats du bilan initial [16].

Si le virus HHV-8 est bien l'agent étiologique de la MK, sa plus grande fréquence chez les hommes par rapport aux femmes a fait envisager un rôle protecteur des hormones féminines [25]. Le degré d'immunodépression, le niveau de la réponse immune anti-HHV-8 ainsi que de la charge virale VIH sont des facteurs clairement identifiés dans sa survenue. Leur impact varie cependant en fonction de la situation clinique : chez un patient qui initie un traitement antirétroviral,

l'immunodépression représente le principal facteur de risque, les lésions de Kaposi survenant dans le cadre notamment d'un syndrome de reconstitution immunitaire [26, 27], justifiant une surveillance attentive durant les premiers mois de traitement [16].

Chez un patient sous ART depuis plusieurs années, c'est la persistance d'une réplication virale VIH qui est le facteur prédominant, indépendamment du taux de CD4 [28] avec une relation dose-réponse entre le risque de MK et le niveau de charge virale, le risque augmentant avec l'augmentation de la CV. Par ailleurs, l'augmentation de la durée du contrôle virologique soutenu est associée à un moindre risque de Kaposi [21]. Quant aux cas survenant chez des patients virologiquement contrôlés, il existe plusieurs arguments en faveur du rôle d'une immunosénescence prématurée [21, 29], cette dernière ayant un effet négatif sur la réponse immune anti-HHV-8 [30].

Au cours de l'infection par le VIH, la MK se caractérise par un extrême polymorphisme clinique, allant d'une présentation pauci-lésionnelle (**fig. 1 à 3**) finement maculeuse, érythémateuse,



Fig. 1 : Maladie de Kaposi : forme pauci-lésionnelle.

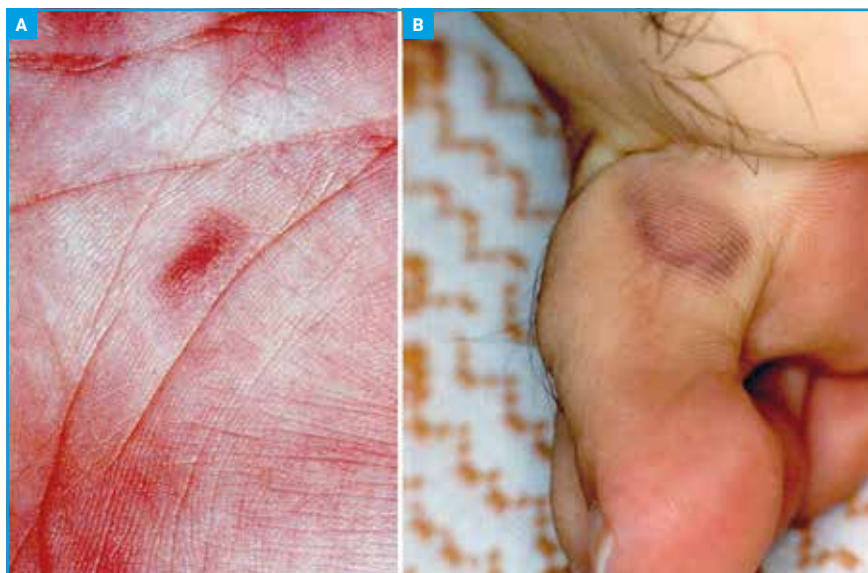


Fig. 2 : Maladie de Kaposi : des localisations discrètes à rechercher [1]. A : paume de la main. B : en interorteil.



Fig. 3 : Maladie de Kaposi : forme éruptive constituée d'éléments érythémato-maculeux et finement papuleux.



Fig. 4: Maladie de Kaposi: présentation sous forme d'un placard érythémato-violacé associé à une xérose sclérosante limitée à la zone lésionnelle.



Fig. 5: Maladie de Kaposi: placards indurés, nodulaires et compressifs, source de lymphœdème.



Fig. 6: Maladie de Kaposi: biligénèse périlésionnelle d'une lésion maculopapuleuse (A) et d'une lésion nodulaire (B).

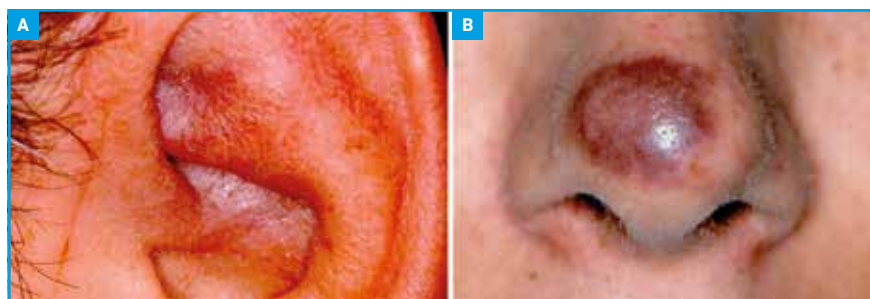


Fig. 7: Maladie de Kaposi: atteinte du visage [2]. A: lésion au niveau du pavillon de l'oreille. B: lésions au niveau de l'arête et de la pointe du nez.



Fig. 9: Maladie de Kaposi: différentes présentations cliniques possibles au niveau de la cavité buccale [1]. A: nodule du palais. B: nodule sur la pointe de la langue. C: nodule entre les piliers du voile du palais.

brune ou violacée, à des formes multinodulaires pouvant confluer en de larges placards érythémato-squameux violacés (**fig. 4**) compressifs et douloureux, source de lymphœdème (**fig. 5**). Une biligénèse périlésionnelle (**fig. 6**) est souvent présente dans les formes



Fig. 8: Maladie de Kaposi: des localisations discrètes à rechercher [2]. A: caroncule interne. B: face interne de la paupière inférieure.

Revue générale

très évolutives. Au niveau du visage, les lésions siègent très souvent au niveau de la pointe du nez et des pavillons des oreilles (**fig. 7**), mais d'autres localisations plus discrètes doivent être systématiquement recherchées (face interne de la paupière inférieure, angle interne de l'œil, **fig. 8**). L'examen de la cavité buccale doit être également particulièrement attentif (entre les piliers du voile du palais, gencive [pseudo-épuile], **fig. 9**).

Recours aux thérapies innovantes chez une PVVIH

Le recours à une immunothérapie (inhibiteurs du *checkpoint* [anti-PD1], anticorps monoclonaux [anti-CD30, anti-CCR4]) et aux thérapies ciblées est autorisé chez les PVVIH après vérification de l'absence d'interactions médicamenteuses avec le traitement antirétroviral [31], la réalisation d'un

bilan spécifique avant et en cours de traitement (**tableaux III et IV**) ainsi que l'instauration d'une prophylaxie vis-à-vis de certaines infections opportunistes [16]. Les indications dermatologiques de ces nouvelles thérapeutiques sont nombreuses et peuvent concerner des PVVIH, notamment en cas de cancers cutanés [32-34] ou de psoriasis évolutif invalidant et réfractaire à un traitement classique [35].

Au diagnostic du cancer
● Bilan de l'infection VIH. ● Les informations suivantes doivent être renseignées : – nombre de CD4/charge virale VIH; – sérologie toxoplasmose et CMV; – sérologie VHC : si +, ARN VHC; – sérologie VHB : si Ag HBS + ou Ac HBC isolé, ADN VHB; – en cas de co-infection VHB ou VHC : évaluation du score de fibrose; – en cas de cirrhose : évaluation du score de Child; – HLA-B*5701; – bilan rénal : ClCr; rapport protéinurie/créatininurie; – bilan CV : ECG, échocardiographie ou FEV. ● Instauration ou adaptation du traitement antirétroviral en anticipant les interactions avec la chimiothérapie et les traitements de confort. ● Initiation d'une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose. ● Patient avec sérologie CMV positive : PCR CMV si PCR CMV > 1 000 copies/mL : – fond d'œil systématique; – en l'absence de rétinite à CMV : initiation d'une prophylaxie. ● Initiation d'une prophylaxie anti-HSV/VZV chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopénisante. ● Définition du PPS carcinologique en RCP.
Suivi spécifique durant le traitement carcinologique
● Monitoring pharmacologique selon la RCP. ● Une fois par mois : – charge virale VIH; – si Ag HBS+ ou un Ac HBC isolé avec traitement par rituximab et ténofovir contre-indiqué : ADN VHB; – en cas de sérologie CMV + : PCR CMV; – suivi de l'observance : • au traitement ARV; • aux prophylaxies. ● Tous les 3 mois : – typage lymphocytaire CD4/CD8.
Suivi spécifique post-traitement carcinologique
● Réévaluation du TRT ARV. ● Arrêt des prophylaxies si CD4 > 200/mm³ ou 15 % depuis au moins 6 mois. ● Patient avec Ag HBS + : poursuite d'un traitement actif sur le VHB et du suivi habituel de cette co-infection. ● Patient avec Ac HBC isolé traité par rituximab et ténofovir contre-indiqué : suivi mensuel des transaminases ± de l'ADN VHB pendant 12 mois.

Tableau III : Calendrier de prise en charge carcinologique chez une PVVIH [16]. Les patients traités par thérapies ciblées doivent bénéficier en sus d'une surveillance pré-, per- et post-thérapeutique spécifique.

Bilan préthérapeutique
Interrogatoire et examen clinique : ● Recherche d'un ATCD récent d'infection ou de fièvre (à explorer de façon appropriée), d'une symptomatologie digestive (nausées, troubles du transit), pulmonaire (toux, dyspnée), neurologique (céphalées, neuropathie périphérique), cutanée (éruption), rhumatologique (arthralgie). ● Évaluation du <i>performans status</i> et des constantes (poids, taille, IMC, pouls, TA, température). ● Récupération de l'ensemble des traitements en cours.
Examens de laboratoire : ● Sanguins : hémogramme, plaquettes, glycémie, ionogramme, réserve alcaline, calcium, phosphore, acide urique, urée, créatininémie, clairance de la créatinine, bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, phosphatase alcaline, albumine, CRP, anticorps antinucléaires, anti-TPO, anti-thyroglobuline, TSH, T4, cortisol et ACTH mesurés à 8 heures, LH, FSH, estradiol, testostérone; charge virale EBV, HHV8, PCR CMV si sérologie CMV positive, IGRA-tuberculose, sérologie VHB (et ADN VHB si AgHBS + ou Ac HBC isolé), VHC si non disponible (et ARN VHC si sérologie positive). ● Urinaires : protéinurie sur échantillon (urines du matin, à jeun [g/L]) combinée à un dosage de la créatininurie (mmol/L) et analyse du sédiment urinaire. ● Imagerie : radio du thorax de référence ou scanner thoracique avec coupes sériées fines, clichés avec et sans injection.
Bilan préthérapeutique : avant chaque cure d'immunothérapie (à jeun)
● Sanguin : hémogramme, plaquettes, albumine, ionogramme, calcium, magnésium, phosphore, ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatases alcalines, GGT, glycémie, LDH, CRP, TP, créatininémie, clairance de la créatinine, typage lymphocytaire, charge virale VIH. ● Urinaire : protéinurie, glycosurie sur les urines du matin.
Bilan préthérapeutique : tous les 3 cycles d'immunothérapie
● TSH (T3, T4 si TSH anormale). ● Anticorps antinucléaires, anti-TPO. ● Patient co-infecté VHB (AgHBS + ou AC HBC isolé) : ADN VHB. ● Patient co-infecté VHC : ARN VHC.

Tableau IV : Bilan recommandé avant et pendant le traitement par immunothérapie chez une PVVIH [16].



Les Laboratoires A-DERMA

vous invitent à voir ou revoir
la *webconférence en différé*

Dermatite atopique : l'engagement des patients dans leur traitement

Modérateur : Pr Smaïl Hadj-Rabia,
Dermatologue, Hôpital Necker, Paris

◆ **Atopie et génétique**

Pr Smaïl Hadj-Rabia – Dermatologue, Hôpital Necker, Paris

◆ **Le traitement de fond de la dermatite atopique :
les émoullients, quel que soit le degré de sévérité**

Pr Anne-Claire Bursztejn – Dermatologue, CHRU, Nancy

◆ **Les ateliers de l'atopie au tournant de la décennie**

Mme Hélène Dufresne – École de l'atopie, Hôpital Necker, Paris

◆ **Le fardeau de la DA : perceptions différentes
entre le médecin et le patient**

Dr Valérie Bronsard – Dermatologue, Cagnes-sur-Mer



Cette webconférence est accessible sur le site :

<https://aderma.realites-dermatologiques.com>

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

Revue générale

Cette situation semble plus fréquente dans cette population, avec des formes cutanées de psoriasis plus sévères, y compris pour les cas de rhumatisme psoriasique, et des taux d'échec plus élevés au traitement classique par rapport à la population générale, indépendamment du niveau d'immunodépression [18]. Les données de tolérance et d'efficacité des thérapies innovantes dans le traitement du psoriasis chez les PVVIH restent limitées mais paraissent rassurantes et satisfaisantes [35, 36]. Compte tenu des spécificités liées au terrain et aux traitements associés, le recours à une RCP dédiée est fortement recommandé [16].

Conclusion

Cette mise au point souligne le rôle majeur des dermatologues non seulement dans le parcours de soin des PVVIH mais aussi dans les actions de prévention et de dépistage, éléments clés incontournables pour un contrôle de l'épidémie du VIH qui reste toujours active en France en 2020. Dans le contexte actuel de recrudescence des IST, ils doivent également pouvoir participer activement aux opérations "Ville sans sida et sans hépatites" initiées (ou sur le point de l'être) dans plusieurs villes françaises.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHELIDZE K, THOMAS C, CHANG AY *et al.* HIV-Related Skin Disease in the Era of Antiretroviral Therapy: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*, 2019;20:423-442.
2. COATES SJ, LESLIE KS. What's new in HIV dermatology? *F1000Research*, 2019;8.
3. LANOY E, SPANO J-P, BONNET F *et al.* The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: The ONCOVIH study. *Int J Cancer*, 2011;129:467-475.
4. HUNT PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2012;9:139-147.
5. FRENCH MA, COZZI-LEPPI A, ARDUINO RC *et al.* Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial. *AIDS Lond Engl*, 2015;29:847-851.
6. SACCHI P, CIMA S, CORBELLÀ M *et al.* Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection. *Dig Liver Dis*, 2015;47:218-225.
7. WITTKOP L, BITARD J, LAZARO E *et al.* Effect of cytomegalovirus-induced immune response, self antigen-induced immune response, and microbial translocation on chronic immune activation in successfully treated HIV type 1-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Infect Dis*, 2013; 207:622-627.
8. DEEKS SG, VERDIN E, MCCUNE JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol*, 2012;24:501-506.
9. POIZOT-MARTIN I, OBRY-ROGUET V, DUVIVIER C *et al.* Kaposi sarcoma among people living with HIV in the French DAT ' AIDS cohort between 2010 and 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1065-1073.
10. Item 165–UE 6–Infection à VIH: manifestations cutanéomuqueuses de la primo-infection à VIH. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2015;142:S135-138.
11. EMONET S, DETTWILER S, DER HAGOPIAN I *et al.* Unusual primary HIV infection with colonic ulcer complicated by hemorrhagic shock: a case report. *J Med Case Rep*, 2010;4:279.
12. BEH 40-41. Découvertes de séropositivité VIH chez les seniors en France, 2008-2016. 2018.
13. Santé Publique France, Bulletin de santé publique Edition nationale. Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de SIDA-France, 2018. 9 oct 2019.
14. MARTY L, CAZEIN F, PANJO H *et al.* Revealing geographical and population heterogeneity in HIV incidence, undiagnosed HIV prevalence and time to diagnosis to improve prevention and care: estimates for France. *J Int AIDS Soc*, 2018;21:e25100.
15. CHAMPENOIS K, COUSIEN A, CUZIN L *et al.* Missed opportunities for HIV testing in newly-HIV-diagnosed patients, a cross sectional study. *BMC Infect Dis*, 2013;13:200.
16. MORLAT P et sous l'égide du C et de l'ANRS. Cancer. In: Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH- Recommandations du groupe d'experts https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_cancers.pdf. 2017.
17. POIZOT-MARTIN I, BRÉGÉON S, TAMALET C *et al.* A Case of Undiagnosed HIV Infection in a 57-Year-Old Woman with Multiple Myeloma: Consequences on Chemotherapy Efficiency and Safety. *Case Rep Oncol Med*, 2016;2016:1-4.
18. ALPALHÃO M, BORGES-COSTA J, FILIPE P. Psoriasis in HIV infection: an update. *Int J STD AIDS*, 2019;30:596-604.
19. HANDLER NS, HANDLER MZ, STEPHANY MP *et al.* Porphyria cutanea tarda: an intriguing genetic disease and marker. *Int J Dermatol*, 2017;56:e106-117.
20. STÄNDER HF, ELMARIAH S, ZEIDLER C *et al.* Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:460-468.
21. POIZOT-MARTIN I, LIONS C, CHERET A *et al.* Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015. *AIDS Lond Engl*, 2020;34:569-577.
22. SHIELS MS, ENGELS EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017;12:6-11.
23. HLEYHEL M, BELOT A, BOUVIER AM *et al.* Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1638-1647.
24. PALICH R, VEYRI M, VALANTIN MA *et al.* Recurrence and Occurrence of Kaposi's Sarcoma in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and on Antiretroviral Therapy, Despite Suppressed HIV Viremia. *Clin Infect Dis*, 2020;70:2435-2438.
25. PFEFFER U, BISACCHI D, MORINI M *et al.* Human Chorionic Gonadotropin Inhibits Kaposi's Sarcoma Associated Angiogenesis, Matrix Metalloprotease Activity, and Tumor Growth. *Endocrinology*, 2002;143:3114-3121.
26. LODI S, GUIGUET M, COSTAGLIOLA D *et al.* Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102:784-792.
27. LACOMBE JM, BOUE F, GRABAR S *et al.* Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*, 2013;27:635-643.
28. Cancer Project Working Group for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCoord. Changing Incidence and Risk Factors for Kaposi Sarcoma by Time Since Starting Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of 21 European Cohort Studies. *Clin Infect Dis*, 2016; 63:1373-1379.
29. UNEMORI P, LESLIE KS, HUNT PW *et al.* Immunosenescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in antiret-

- roviral treated HIV infection. *AIDS Lond Engl*, 2013;27:1735-1742.
30. GUIHOT A, DUPIN N, MARCELIN AG *et al*. Low T cell responses to human herpesvirus 8 in patients with AIDS-related and classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis*, 2006;194:1078-1088.
 31. COURTILLAT E, VEYRI M, SPANO JP *et al*. Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et thérapies ciblées. *Innov Ther Oncol*, 2019;5:318-322.
 32. GUILLLOT B, DUPUY A, PRACHT M *et al*. [New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group)]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019; 146:204-214.
 33. HILLEN U, LEITER U, HAASE S *et al*. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*, 2018;96:34-43.
 34. KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al*. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1192-1204.
 35. NAKAMURA M, ABROUK M, FARAHNIK B *et al*. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. *Cutis*, 2018;101:38;42-56.
 36. BARTOS G, CLINE A, BEROUKHIM K *et al*. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of gesulkumab used and review. *Dermatol Online J*, 2018;24.
 37. TAMALET C, OBRY-ROGUET V, RESSIOT E *et al*. Distribution of human papillomavirus genotypes, assessment of HPV 16 and 18 viral load and anal related lesions in HIV positive patients: a cross-sectional analysis. *J Med Virol*, 2014;86:419-425.
 38. ALBERTS CJ, HEARD I, CANESTRI A *et al*. Incidence and Clearance of Anal Human Papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18 Infection, and Their Determinants, Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men in France. *J Infect Dis*, 2020;221:1488-1493.
 39. MORLAT P et sous l'égide du C et de l'ANRS. Infections chez l'adulte: prophylaxies et traitements curatifs. In: Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH- Recommandations du groupe d'experts. 2018.
 40. SILVERBERG MJ, LEYDEN W, WARTON E *et al*. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2013;105:350-360.
 41. ASGARI MM, RAY GT, QUESENBERRY CP *et al*. Association of Multiple Primary Skin Cancers With Human Immunodeficiency Virus Infection, CD4 Count, and Viral Load. *JAMA Dermatol*, 2017;153:892-896.
 42. OMLAND SH, AHLSTRÖM MG, GERSTOFT J *et al*. Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:689-695.
 43. YANIK EL, HERNÁNDEZ-RAMÍREZ RU, QIN L *et al*. Brief Report: Cutaneous Melanoma Risk Among People With HIV in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2018;78:499-504.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

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

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

I Revues générales

Savoir diagnostiquer précocement un rhumatisme psoriasique

RÉSUMÉ : Le psoriasis est une maladie inflammatoire systémique associée à de nombreuses comorbidités qui vont lourdement impacter la vie quotidienne des patients atteints. Au moins 20 % des patients ayant un psoriasis peuvent avoir un rhumatisme psoriasique associé. Les manifestations cutanées du psoriasis précédant le plus souvent l'atteinte articulaire, son diagnostic et sa prise en charge rapide peuvent éviter les destructions articulaires et l'impotence fonctionnelle qu'il peut entraîner. Malheureusement, de nombreuses études ont clairement mis en évidence un retard et un défaut de diagnostic fréquents potentiellement lourds de conséquences. Le dermatologue, en tant que praticien central impliqué dans le psoriasis, peut donc jouer un rôle majeur de sentinelle pour le dépistage, l'orientation et la prise en charge du rhumatisme psoriasique.



Z. REGUIAT

Service de Dermatologie, Polyclinique
Courlancy-Bezannes, REIMS.

Ce n'est qu'en 1964 que l'Association des rhumatologues américains a reconnu le rhumatisme psoriasique comme une entité individualisée au sein du spectre des spondylarthropathies. Il avait été initialement défini par Moll et Wright en tant que rhumatisme inflammatoire associé à la présence d'un psoriasis cutané et à l'absence de facteurs rhumatoïdes. Depuis, les critères se sont affinés et un certain nombre d'outils d'aide au diagnostic ont été développés.

La prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population de patients atteints de psoriasis est d'environ 20 % (environ 25 % en cas de psoriasis modéré à sévère et moins de 3 % avant l'âge de 18 ans) [1]. Il affecte de manière égale les hommes et les femmes, et survient le plus fréquemment entre 40 et 50 ans. Une étude prospective de suivi d'une cohorte de patients atteints de psoriasis cutané avait objectivé une incidence annuelle de survenue du psoriasis pour 2 à 3 % des patients [2]. Dans 85 % des cas, les manifestations cutanées du psoriasis

précèdent l'atteinte articulaire. En moyenne, une durée de 10 ans sépare les premiers signes cutanés du psoriasis de la survenue des premières manifestations articulaires [3].

Pourquoi le diagnostic de rhumatisme psoriasique est-il important ?

Le rhumatisme psoriasique est une pathologie inflammatoire chronique qui peut entraîner l'apparition de lésions érosives articulaires et fortement impacter le pronostic physique et fonctionnel des patients [4]. En plus de cette destruction articulaire, le rhumatisme psoriasique est associé à de très nombreuses comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle, coronaropathies, accidents vasculaires cérébraux, dyslipidémie, diabète et syndrome métabolique), ophtalmologiques (uvéïte), hépatiques (stéatose hépatique), psychiques (dépression) et digestives (maladies inflammatoires du colon et de l'intestin) [3, 5, 6].

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 rétinéoïde local est recommandée pour les acnés très légères (grade 1), la combinaison peroxyde de benzoyle + rétinéoïde 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 Akलिए 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

Revue générale

Dans l'arsenal thérapeutique dont nous disposons, tous les traitements n'ont pas la même efficacité sur l'atteinte articulaire. Et selon que le rhumatisme psoriasique est axial ou périphérique, les choix thérapeutiques peuvent être différents et requérir une approche holistique de la maladie, nécessitant notamment une coopération multidisciplinaire entre le dermatologue et le rhumatologue pour le choix de la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

Au moins 15 % des patients psoriasiques ayant un rhumatisme psoriasique actif ne sont pas diagnostiqués [7]. Le rhumatisme psoriasique peut être potentiellement destructeur au niveau des articulations. Dans une étude prospective réalisée en 2003, des lésions érosives articulaires étaient mises en évidence pour 27 % des patients lors de leur visite initiale et pour 47 % des patients dans les 2 ans. Dans cette même étude, une rémission clinique était obtenue pour 26 % des patients chez lesquels un traitement systémique était institué *versus* 11 % en l'absence de traitement [8].

Ces résultats étaient confortés par Haroon *et al.* Dans cette étude, les investigateurs avaient classé les patients atteints de rhumatisme psoriasique en 2 groupes : consultants précoces ou tardifs selon le délai de la consultation rhumatologique par rapport à la survenue des premiers symptômes (moins de 6 mois ou plus de 6 mois). Les résultats en analyse multivariée objectivaient une nette augmentation du risque de lésions érosives articulaires, de l'intensité de la douleur et du retentissement sur la qualité de vie (questionnaire HAQ) pour les consultants "tardifs" [9].

Le dermatologue a une place primordiale pour le diagnostic précoce du rhumatisme psoriasique. Si la prévalence du rhumatisme psoriasique est faible dans la population générale (estimée à 0,25 %), elle est conséquente parmi les patients ayant un psoriasis cutané (au moins 20 % d'entre eux). Les manifestations cutanées

précédant dans la grande majorité des cas les symptômes articulaires, le dermatologue se retrouve donc aux avant-postes pour permettre un diagnostic rapide du rhumatisme psoriasique.

Malheureusement, en pratique courante, de trop nombreux patients passent au travers des mailles du filet et ne sont pas diagnostiqués malgré l'existence d'une atteinte articulaire. Ainsi, dans une étude multicentrique internationale de 949 patients suivis en dermatologie, l'examen par un rhumatologue permettait de mettre en évidence un rhumatisme psoriasique pour 30 % des patients et seulement 59 % d'entre eux avaient été diagnostiqués comme tels par leur dermatologue [10] ! Une meilleure connaissance des critères diagnostiques du rhumatisme psoriasique par les dermatologues pourrait permettre un diagnostic plus rapide et avoir un impact significatif sur le fardeau de la maladie.

Quels éléments cliniques pour le diagnostic de rhumatisme psoriasique ?

Si, pour le rhumatologue, l'existence ou pas d'un psoriasis cutané va permettre d'individualiser le rhumatisme psoriasique au sein du spectre des spondylarthropathies, pour le dermatologue l'élément primordial à distinguer pour un patient suivi pour un psoriasis et signalant des douleurs articulaires va être de préciser le caractère des symptômes rhumatologiques : plutôt inflammatoire (pouvant s'intégrer dans le cadre d'un rhumatisme psoriasique) ou mécanique (en faveur d'un rhumatisme dégénératif et notamment de l'arthrose). De manière schématique, les arthralgies inflammatoires sont plutôt des douleurs survenant au repos (avec notamment un horaire nocturne), elles peuvent diminuer avec l'activité et s'associer à une raideur articulaire nécessitant un dérouillage matinal. Un œdème et une rougeur des articulations touchées peuvent être mis en évidence.

Certaines caractéristiques du psoriasis peuvent permettre d'individualiser des patients ayant un risque plus important de voir apparaître un rhumatisme psoriasique notamment : un psoriasis plus sévère [11], une atteinte du cuir chevelu (**fig. 1**), des plis (**fig. 2**) notamment inguinaux ou interfessier, et l'existence d'une dystrophie unguéale (**fig. 3**) [12]. Il existe également un lien significatif entre l'obésité et le rhumatisme psoriasique. Ainsi, chaque augmentation d'un point d'IMC au-dessus de 25 est associée à une augmentation de 5,3 % du risque de rhu-



Fig. 1 : Psoriasis du cuir chevelu et du cou.



Fig. 2 : Psoriasis des plis sous-mammaires.



Fig. 3 : Psoriasis des ongles.

matisme psoriasique [13] et un IMC > 30 à l'âge de 18 ans multiplie par 3 le risque de développer un rhumatisme psoriasique à l'âge adulte [14].

Le rhumatisme psoriasique est une maladie hétérogène dans sa présentation clinique et son évolution [2]. Dans leur description initiale, Moll et Wright avaient distingué 5 phénotypes différents : la spondyloarthrite avec atteinte axiale dominante, la polyarthrite symétrique ou asymétrique, l'oligoarthrite atteignant les orteils et/ou les doigts, et l'arthrite mutilante qui est une forme rare et très destructrice de rhumatisme psoriasique. Une enthésite (inflammation des points d'attache des tendons et ligaments) est mise en évidence pour 30 à 50 % des patients. Elle est particulièrement marquée au niveau du fascia plantaire, du tendon d'Achille, de la crête iliaque et de l'épicondyle. L'atteinte du fascia plantaire se manifeste par une talalgie d'horaire inflammatoire, survenant le matin au lever lors du premier pas et s'améliorant au cours de la journée. Elle est très évocatrice lorsque, survenant chez un sujet jeune, elle est bilatérale ou à bascule. Une dactylite est présente pour 40 à 50 % des patients avec un aspect caractéristique dit "en saucisse". Elle est le plus souvent associée aux formes sévères de rhumatisme psoriasique. En pratique courante, la distinction entre les formes axiales (avec une atteinte plus spécifique du rachis lombaire), périphériques (oligoarthrite, enthésite, dactylite) ou mixtes peut impacter la stratégie thérapeutique.

Quels examens paracliniques pour le diagnostic de rhumatisme psoriasique ?

● Examens biologiques

La recherche de facteur rhumatoïde et d'anticorps antipectides citrullinés est négative pour plus de 95 % des patients atteints de rhumatisme

psoriasique. Un quart des patients ayant un rhumatisme psoriasique présente une sérologie HLA-B27 positive. Une augmentation de la CRP et/ou de la vitesse de sédimentation n'est objectivée que chez 40 % des patients suivis pour un rhumatisme psoriasique. Ces examens biologiques ont peu d'intérêt en pratique courante dans ce contexte. Aucun biomarqueur n'existe, à ce jour, pour permettre de diagnostiquer et/ou évaluer la sévérité ou la progression du rhumatisme psoriasique.

● Examens radiographiques

L'aspect caractéristique d'un rhumatisme psoriasique associe des lésions érosives et des appositions périostées (néoformation osseuse juxta-articulaire), touchant principalement les articulations interphalangiennes proximales et distales [15]. Au niveau axial (rachis, sacro-iliaque) la sacro-iliite est le plus souvent asymétrique avec présence de syndesmophytes. L'IRM peut objectiver de manière plus précoce un œdème osseux qui peut précéder l'apparition des érosions. Au niveau axial, l'IRM peut permettre d'identifier des lésions inflammatoires qui se produisent à l'angle des corps vertébraux ou dans les ligaments intervertébraux avant que ne surviennent les ossifications caractéristiques telles que les syndesmophytes [3]. L'échographie

POINTS FORTS

- 20 à 30 % des patients ayant un psoriasis peuvent avoir un rhumatisme psoriasique associé.
- L'atteinte articulaire est très souvent sous-diagnostiquée et méconnue des patients et des médecins.
- Le retard de diagnostic et le défaut de prise en charge peuvent lourdement impacter la qualité de vie et le pronostic fonctionnel des patients atteints de rhumatisme psoriasique.
- Des critères diagnostiques bien individualisés peuvent permettre d'orienter le diagnostic et de réduire l'impact du rhumatisme psoriasique.

peut jouer un rôle majeur pour permettre la détection précoce de signes évocateurs de rhumatisme psoriasique.

En 2019, le GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) a précisé les critères échographiques pouvant permettre de retenir un diagnostic de rhumatisme psoriasique comprenant : la présence d'enthésophytes, un épaississement hypoéchogène péri-tendineux, un hypersignal Doppler articulaire ou péri-tendineux et une inflammation des enthèses au niveau de 6 sites anatomiques d'intérêt [16]. L'échographie reste cependant un examen opérateur-dépendant et nécessite une certaine expertise pour la détection de ces signes précoces.

Quels outils ou critères pour retenir le diagnostic de rhumatisme psoriasique ?

Il n'existe pas de critère diagnostique universellement validé pour le rhumatisme psoriasique. Des critères sont néanmoins largement utilisés dans les études cliniques pour individualiser des groupes homogènes de patients inclus : les *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (critères CASPAR) qui reposent sur la présence de lésions de psoriasis, d'anomalies des ongles, de dactylite, de

Revue générale

lésions articulaires visibles à la radiographie et d'absence de facteur rhumatoïde [17]. En cas de présence d'un rhumatisme inflammatoire (enthésite et/ou arthrite axiale ou périphérique), sa sensibilité est de 91,4 % et sa spécificité de 98,7 % (**tableau I**).

De nombreux questionnaires ont été développés pour la détection précoce du rhumatisme psoriasique. Les plus fréquemment utilisés sont le *Toronto PsA Screen* (ToPAS), le *Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation* (PASE) et le *Psoriasis Epidemiology Screening Tool* (PEST). Malgré leur grande sensibilité

et spécificité, leur usage en pratique quotidienne reste limité par leur relative complexité et leur longueur. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le **tableau II** [18, 19]. L'étude CONTEST, qui évaluait l'intérêt des PEST, PASE et ToPAS, n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre ces trois questionnaires pour la détection du rhumatisme psoriasique. Dans cette étude, il était cependant signalé le taux élevé de faux positifs et les difficultés plus grandes pour le diagnostic des formes axiales et enthésitiques de rhumatisme psoriasique en pratique courante [20].

Critères	Points
1. Psoriasis (un des items)	
● Actuel	2
● Antécédent personnel	2
● Antécédent familial	2
2. Onychose psoriasique	1
3. Absence de facteur rhumatoïde	1
4. Dactylite (un des items)	
● Actuelle	1
● Antécédent	1
5. Image d'ossification juxta-articulaire à la main ou au pied (en dehors de l'arthrose)	1

Tableau I : Critères CASPAR. Rhumatisme psoriasique si ≥ 3 points chez un patient ayant une maladie articulaire inflammatoire.

Questionnaire	Caractéristiques	Sensibilité/spécificité
ToPAS	● Auto-questionnaire ● 12 questions binaires (oui-non) ● Avec sous-sections pour chaque question ● Photos et diagrammes	Sensibilité 70-86,8 % Spécificité 93,1 %
PASE	● Auto-questionnaire ● 15 questions avec échelle de Likert de 1 (pas du tout d'accord) à 5 (tout à fait d'accord)	Sensibilité 59-82 % Spécificité 66-73 %
EARP	● Auto-questionnaire ● 9 questions	Sensibilité 85 % Spécificité 78-85 %
STRIPP	● Auto-questionnaire	Sensibilité 91,5 % Spécificité 93,3 %
SIPAS	● Auto-questionnaire ● 5 questions	Sensibilité 79, % Spécificité 87 %
PEST	● Auto-questionnaire ● 5 questions binaires (oui ou non) ● Diagrammes	Sensibilité 68-97 % Spécificité: 71-79 %
PURE-4	● Auto-questionnaire ● 4 questions binaires (oui ou non)	Sensibilité 85,7 % Spécificité: 83,6 %

Tableau II : Questionnaires pour la détection du rhumatisme psoriasique.

Conclusion

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension du psoriasis en tant que maladie systémique. L'évolution du rhumatisme psoriasique peut se compliquer de lésions érosives, d'ankylose et de destructions articulaires qui peuvent être destructrices de manière irréversible. L'identification de plus en plus précise des voies inflammatoires impliquées dans la physiopathogénèse du psoriasis nous a permis de bénéficier d'un arsenal thérapeutique qui s'étoffe d'année en année, ces traitements pouvant non seulement "blanchir" nos patients mais également diminuer le risque d'atteintes articulaires définitives.

Dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie, le diagnostic rapide du rhumatisme psoriasique par le dermatologue est un élément fondamental pour améliorer le pronostic fonctionnel du patient et orienter la stratégie de traitement en collaboration avec le rhumatologue.

Bibliographie

1. ALINAGHI F, CALOV M, KRISTENSEN LE *et al.* Prevalence of psoriatic arthritis in patient with psoriasis: a systemic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:251-265.e19.
2. EDER L, HADDAD A, ROSEN CF *et al.* The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:915-923.
3. RITCHLIN C, COLBERT R, GLADMAN D. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*, 2017; 376:957-970.
4. KANE D, STAFFORD L, BRESNIHAN B *et al.* A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* (Oxford, England), 2003;42:1460-1468.
5. OGDIE A, SCHWARTZMAN S, HUSNI ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2015;27:118-126.
6. CHARLTON R, GREEN A, SHADDICK G *et al.* Risk of uveitis and inflammatory bowel

- disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:277-280.
7. VILLANI AP, ROUZAUD M, SEVRAIN M *et al.* Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad of Dermatol*, 2015;73:242-248.
 8. KANE D, STAFFORD L, BRESNIHAN B *et al.* A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* (Oxford, England), 2003;42:1460-1468.
 9. HAROON M, GALLAGHER P, FITZGERALD O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:1045-1050.
 10. MEASE PJ, GLADMAN DD, PAPP KA *et al.* Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:729-735.
 11. REICH K, KRÜGER K, MÖSSNER R *et al.* Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009;160:1040-1047.
 12. WILSON FC, ICEN M, CROWSON CS *et al.* Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum*, 2009;61:233-239.
 13. ROUZAUD M, SEVRAIN M, VILLANI AP *et al.* Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28 Suppl 5:17-26.
 14. SOLTANI-ARABSHAHI R, WONG B, FENG BJ *et al.* Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*, 2010;146:721-726.
 15. POGGENBORG RP, ØSTERGAARD M, TERSLEV L. Imaging in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015;41:593-613.
 16. TOM S, ZHONG Y, COOK R *et al.* Development of a Preliminary Ultrasonographic Enthesitis Score in Psoriatic Arthritis-GRAPPA Ultrasound Working Group. *J Rheumatol*, 2019;46: 384-390.
 17. TAYLOR W, GLADMAN D, HELLIWELL P *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 2006;54:2665-2673.
 18. MACHADO PM, RAYCHAUDHURI SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014;28:711-728.
 19. AUDUREAU E, ROUX F, LONS DANIC D *et al.* Psoriatic arthritis screening by the dermatologist: development and first validation of the 'PURE-4 scale'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1950-1953.
 20. COATES LC, ASLAM T, AL BALUSHI F *et al.* Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol*, 2013;168:802-807.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Abbvie, Almirall, Amgen, Celgene, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, UCB.

I Revues générales

Les inhibiteurs de JAK dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de JAK (ou JAKi), qui ont déjà fait la preuve de leur intérêt dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, arrivent enfin en dermatologie. De nombreux JAKi sont en cours de développement très avancé dans la dermatite atopique (DA). Plusieurs études contrôlées de phase II et III ont démontré l'efficacité particulièrement rapide des JAKi administrés par voie orale à la fois sur les lésions d'eczéma et sur le signe le plus invalidant de cette affection qu'est le prurit, avec un profil de tolérance rassurant chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère.

La biodisponibilité de ces petites molécules permet également leur développement sous forme topique, ce qui peut être particulièrement intéressant dans des formes plus légères de DA ou pour traiter certaines localisations comme le visage ou les mains.

Nul doute que les JAKi trouveront leur place à côté des biomédicaments comme le dupilumab dans l'arsenal thérapeutique qui ne cesse – enfin – de s'élargir dans la DA.



D. STAUMONT-SALLÉ

Service de Dermatologie,
CHU Lille, Université de Lille,
INFINITE U1286 Inserm, LILLE.

Alors que la dermatite atopique (DA) est une dermatose fréquente, touchant 10-15 % des enfants et environ 4 % des adultes en Europe, et qu'elle a un impact majeur sur la qualité de vie, nous sommes restés depuis longtemps sans avancée thérapeutique pour cette affection, en comparaison à d'autres maladies dermatologiques comme le psoriasis ou le mélanome. En cas d'échec des traitements topiques, notamment dans les formes de DA les plus sévères, nous avons uniquement recours aux traitements systémiques conventionnels, comme la ciclosporine, dont le mode d'action non ciblé sur la physiopathologie de la DA peut limiter l'efficacité et qui ne sont pas dénués d'effets indésirables, notamment lorsqu'ils sont utilisés au long cours en l'absence d'alternative.

Avec l'arrivée du premier biomédicament dans cette indication, le dupilumab (anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'interleukine [IL] 4 et 13), nous

sommes enfin entrés dans une nouvelle ère thérapeutique. Depuis sa commercialisation en France, en mars 2019, le dupilumab a largement fait ses preuves dans notre pratique avec une efficacité remarquable sur les signes de la DA et la qualité de vie des patients, et un très bon profil de tolérance. Il reste toutefois en 2020 de la place pour de nouveaux médicaments dans la DA dont des petites molécules comme les inhibiteurs de JAK (JAKi), ou anti-JAK, qui sont en cours de développement très avancé dans cette indication.

En effet, une activation accrue des voies de signalisation passant par les 4 types de JAK est observée dans la DA [1]. L'intérêt des JAKi réside dans le fait qu'ils sont capables de bloquer simultanément l'action de plusieurs axes cytokiniques impliqués dans la réponse inflammatoire caractéristique de la DA (Th2, mais aussi Th22, Th1, Th17) en inhibant la voie de signalisation en aval de leur récepteur, mais aussi de réguler en partie

les altérations de la barrière cutanée *via* leur action sur les voies de signalisation impliquées dans la différenciation kératinocytaire. Leur autre intérêt est leur biodisponibilité rendant possible leur utilisation sous forme topique ou par voie orale, en comparaison aux biomédicaments qui sont administrés par voie injectable.

JAKi oraux développés dans la DA

Plusieurs molécules sont en cours de développement très avancé dans la DA modérée à sévère, avec des résultats significatifs en termes d'efficacité et de tolérance.

1. Anti-JAK1 sélectifs oraux : upadacitinib (ABT-494) et abrocitinib (PF-04965842)

● Upadacitinib

>>> L'upadacitinib a été évalué dans la DA modérée à sévère de l'adulte non contrôlée par les traitements topiques, dans un essai clinique de phase IIb. Dans cette étude contrôlée *versus* placebo [2], 167 patients recevaient l'upadacitinib à la posologie de 7,5 mg (n = 42), 15 mg (n = 42) ou 30 mg (n = 42) par jour ou le placebo (n = 41). À 16 semaines, le pourcentage moyen de diminution du score EASI (*Eczema Area Severity Index*) était respectivement de 39 % (p = 0,03), 62 % (p < 0,001) et 74 % (p < 0,001) dans les groupes traités par upadacitinib à la dose de 7,5, 15 et 30 mg, *versus* 23 % dans le groupe placebo. 50 % des patients ayant reçu l'upadacitinib à la dose de 30 mg/jour atteignaient l'EASI 90 (c'est-à-dire obtenaient une réduction de 90 % du score EASI) et un score IGA (*Investigator's Global Assessment*) de 0 (pas de lésion) ou 1 (quasiment pas de lésion). Une réduction significative du prurit était observée chez les patients recevant l'upadacitinib dès la 1^{re} semaine. Le profil de tolérance était

bon, les principaux effets indésirables dans le groupe upadacitinib étaient des infections des voies aériennes supérieures, des poussées de DA et de l'acné de mécanisme non élucidé. Aucun cas d'infection HSV ou VZV ni de manifestation thromboembolique n'était observé à 16 semaines quelle que soit la posologie de l'upadacitinib.

>>> Des données d'études de phase III ont été présentées au dernier congrès de l'EADV en octobre 2020 [3]. Dans les deux études pivot contrôlées contre placebo MEASURE UP1 et MEASURE UP2, l'upadacitinib était évalué en monothérapie à la posologie de 15 et 30 mg par jour chez des adolescents de plus de 12 ans et des adultes jusqu'à 75 ans. Les critères de jugement principaux étaient le pourcentage de patients obtenant l'EASI 75 et un score IGA à 0 ou 1 à la semaine 16. Cette période était suivie d'une période d'extension en aveugle pendant laquelle tous les patients recevaient l'upadacitinib. Les données présentées au congrès de l'EADV ne concernaient que la première période de 16 semaines. L'upadacitinib confirmait son efficacité dans les deux études, avec une supériorité pour la posologie de 30 mg/jour : dans MEASURE UP1 (281 patients inclus dans le groupe upadacitinib 15 mg/jour, 285 dans le groupe 30 mg/jour et 281 dans le groupe placebo), le score EASI 75 était atteint respectivement chez 69,5 %, 79,7 % et 16,3 % des patients (p < 0,001 *versus* placebo) et le score IGA 0-1 chez respectivement 48,1 %, 62 % et 8,4 % (p < 0,001 *versus* placebo) ; dans MEASURE UP2 (276 patients inclus dans le groupe upadacitinib 15 mg/jour, 282 dans le groupe 30 mg/jour et 278 dans le groupe placebo), le score EASI 75 était atteint respectivement chez 60,1 %, 72,9 % et 13,3 % des patients (p < 0,001 *versus* placebo) et le score IGA 0-1 chez respectivement 38,8 %, 52 % et 4,7 % (p < 0,001 *versus* placebo). L'efficacité de la molécule se traduisait également par une amélioration rapide du prurit et de la qualité de vie. Les données de tolé-

rance étaient comparables à celles des études de phase II, avec notamment une confirmation du risque d'acné induite par l'upadacitinib (rapportée respectivement chez 17,2 % et 14,5 % des patients sous 30 mg/jour dans MEASURE UP1 et MEASURE UP2 ; et chez 6,8 % et 12,7 % des patients sous 15 mg/jour dans MEASURE UP1 et MEASURE UP2).

>>> L'upadacitinib est disponible en France en ATU (nominative au moment de la rédaction de cet article) dans l'indication DA modérée à sévère de l'adulte éligible à un traitement systémique depuis début 2020, à la posologie de 15 mg et plus récemment de 30 mg par jour. Un essai comparant l'upadacitinib 30 mg au dupilumab est en cours.

● Abrocitinib

>>> Dans une étude de phase IIb contrôlée *versus* placebo portant sur 267 patients [4], l'abrocitinib à la posologie de 200 mg/jour permettait d'obtenir à 12 semaines une amélioration significative de la DA avec obtention d'un score IGA à 0 ou 1 chez 21/48 patients (43,8 % ; p < 0,001), *versus* 16/54 patients (29,6 % ; p < 0,001) dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour et 3/52 patients (5,8 %) dans le groupe placebo. La réduction du score EASI était de 82,6 % (IC 90 % : 72,4 %-92,8 % ; p < 0,001) chez les patients recevant 200 mg/jour d'abrocitinib, de 59,0 % (IC 90 % : 48,8 %-69,3 % ; p = 0,009) chez les patients sous 100 mg/jour d'abrocitinib et de 35,2 % (IC 90 % : 24,4 %-46,1 %) chez ceux recevant le placebo. Des effets indésirables étaient rapportés chez 184/267 patients (68,9 %), majoritairement des poussées de DA, des infections des voies aériennes supérieures, des céphalées, des nausées et de la diarrhée. Une diminution dose-dépendante des plaquettes était observée mais transitoire avec une normalisation après 4 semaines. Un cas d'*eczema herpeticum* a été rapporté dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour et un cas de pneumopathie bactérienne dans le groupe 200 mg/jour.

I Revues générales

>>> L'étude de phase III JADE MONO-1 a évalué le pourcentage de patients obtenant un score IGA 0-1 (avec au moins 2 points de moins par rapport à l'IGA de base) et un score EASI 75 à la semaine 12 d'un traitement par abrocitinib 100 mg/jour (156 patients sur un total de 387 patients) ou abrocitinib 200 mg/jour (154/387) ou placebo (77/387) chez des adultes et des adolescents âgés de plus de 12 ans présentant une DA modérée à sévère résistante aux soins locaux [5]. L'abrocitinib confirmait son efficacité par rapport au placebo : score IGA 0-1 obtenu chez 37 patients/156 (24 %) ($p = 0,0037$ *versus* placebo) dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour, 67/153 (44 %) ($p < 0,0001$ *versus* placebo) dans le groupe abrocitinib 200 mg/jour et 6/76 (8 %) dans le groupe placebo ; score EASI75 atteint chez 62 patients/156 (40 %) ($p < 0,0001$ *versus* placebo) dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour, 96/153 (63 %) ($p < 0,0001$ *versus* placebo) dans le groupe abrocitinib 200 mg/jour et 9/76 (12 %) dans le groupe placebo. L'effet de l'abrocitinib sur le prurit était perçu dès la 1^{re} dose et l'amélioration de la qualité de vie était significative dans les deux groupes abrocitinib comparativement au placebo. Des effets indésirables étaient observés chez respectivement 69 % (108/156) et 78 % (120/154) des patients recevant l'abrocitinib 100 mg/jour et 200 mg/jour, et chez 57 % (44/77) des patients sous placebo. Toutefois, ces effets indésirables étaient majoritairement légers à modérés avec principalement des troubles digestifs à type de nausées. Deux effets indésirables sévères étaient jugés imputables à l'abrocitinib, et résolutifs après arrêt complet de la molécule : 1 cas de colite inflammatoire dans le groupe abrocitinib 200 mg/jour et 1 cas de pancréatite aiguë dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour. Aucun événement thromboembolique n'était rapporté au cours des 12 semaines.

>>> Un essai comparant l'abrocitinib 200 mg/jour au dupilumab est actuellement en cours.

2. Anti-JAK1/2 oral : baricitinib

>>> Dans une étude de phase II contrôlée *versus* placebo [6], 124 patients adultes atteints de DA modérée à sévère étaient randomisés (après 4 semaines de traitement par dermocorticoïde) dans trois groupes : baricitinib 2 mg/jour, baricitinib 4 mg/jour ou placebo. Le dermocorticoïde pouvait être poursuivi pendant la période d'analyse. La proportion de patients atteignant au moins 50 % d'amélioration du score EASI (EASI 50) à la semaine 16 était de 61 % dans le groupe traité par baricitinib 4 mg/jour *versus* 37 % dans le groupe placebo ($p = 0,027$), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes baricitinib 2 mg/jour et placebo ($p = 0,065$). La réduction du prurit et l'amélioration de la qualité du sommeil étaient très rapides chez les patients sous baricitinib. La quantité de dermocorticoïdes utilisée par les patients sous baricitinib était réduite de 30 % par rapport au groupe placebo.

>>> Les essais de phase III BREEZE-AD 1 et BREEZE-AD 2 [7] ont confirmé l'efficacité et la bonne tolérance du baricitinib. Ces deux études indépendantes ont évalué le pourcentage de patients obtenant un score IGA 0-1 (avec au moins 2 points de moins par rapport à l'IGA de base) à la semaine 16 d'un traitement par baricitinib (sans dermocorticoïde associé) à la posologie de 1 mg/jour (127 patients sur un total de 624 patients dans l'étude BREEZE-AD 1 et 125 patients sur un total de 615 patients dans l'étude BREEZE-AD 2) ou 2 mg/jour (123/624 patients dans l'étude BREEZE-AD 1 et 123/615 patients dans l'étude BREEZE-AD 2) ou 4 mg/jour (125/624 patients dans l'étude BREEZE-AD 1 et 123/615 patients dans l'étude BREEZE-AD 2), comparative au placebo (249/624 patients dans l'étude BREEZE-AD 1 et 244/615 patients dans l'étude BREEZE-AD 2) chez des adultes présentant une DA modérée à sévère en échec des dermocorticoïdes. Le pourcentage de patients ayant obtenu

un score IGA 0-1 à la semaine 16 était significativement supérieur dans les groupes ayant reçu le baricitinib dans les deux études : 16,8 % ($p < 0,001$) dans le groupe baricitinib 4 mg/jour, 11,4 % ($p < 0,05$) dans le groupe baricitinib 2 mg/jour, 11,8 % ($p < 0,05$) dans le groupe baricitinib 1 mg/jour *versus* 4,8 % dans le groupe placebo dans l'étude BREEZE-AD 1 ; 13,8 % ($p = 0,001$) dans le groupe baricitinib 4 mg/jour, 10,6 % ($p < 0,05$) dans le groupe baricitinib 2 mg/jour, 8,8 % ($p = 0,085$) dans le groupe baricitinib 1 mg/jour *versus* 4,5 % dans le groupe placebo dans l'étude BREEZE-AD 2. Le prurit était significativement réduit dès la 1^{re} semaine chez les patients recevant 4 mg/jour de baricitinib et dès la 2^e semaine chez ceux traités par abrocitinib 2 mg/jour. De même, une amélioration notable de la qualité de vie et du sommeil et une réduction de la sensation de douleur cutanée étaient rapportées dès la 1^{re} semaine de traitement chez les patients recevant 4 mg/jour de baricitinib.

>>> Une analyse poolée [8] des données de tolérance issues de 8 essais cliniques randomisés (6 essais contrôlés contre placebo dont les études de phase II et phase III précédemment décrites ; 1 étude d'extension ; 1 étude "open-label") a confirmé le profil de tolérance favorable du baricitinib aux doses de 2 et 4 mg/jour pour un total de 2531 patients ayant reçu le baricitinib et avec une durée médiane de traitement de 310 jours. Les effets indésirables "tout confondus" étaient plus fréquents chez les patients sous baricitinib que chez les patients sous placebo, mais sans effet dose pour le baricitinib. Les effets indésirables légers à modérés observés sous baricitinib étaient principalement des céphalées (le plus souvent de courte durée), des troubles digestifs (diarrhée) et une élévation du taux sanguin de CPK sans traduction clinique. Ces effets indésirables avaient tendance à s'estomper dans les études d'extension pour les deux doses de baricitinib. La fréquence

POINTS FORTS

- Les inhibiteurs de JAK sont de petites molécules en cours de développement très avancé (études de phase II et III, AMM pour le baricitinib, ATU en cours pour l'upadacitinib) dans l'indication DA de l'adulte.
- Sous réserve de données à confirmer par des études en vraie vie, ainsi que des études comparatives, l'efficacité des JAKi oraux est au moins égale à celle du dupilumab, avec une réponse particulièrement rapide, notamment sur le prurit.
- Sous réserve de données supplémentaires, il existe un bon profil de tolérance. Dans les études menées dans la DA, on ne constate pas d'augmentation du risque d'infection par HSV et VZV, ni de tuberculose, de cancers ou de maladies thromboemboliques. Un contrôle régulier du bilan biologique est recommandé dans l'attente de données de tolérance supplémentaires (hémogramme avec formule leucocytaire et taux de plaquettes, bilan hépatique et rénal, bilan lipidique, CPK).
- Il n'y a pas d'immunogénicité, ce qui pourrait se traduire par un bon maintien thérapeutique à long terme.
- Leur biodisponibilité permet une prise orale ou une utilisation en topique.

globale des effets indésirables sévères observés dans ces études était faible (<2,5 %) et comparable entre les groupes baricitinib et placebo.

L'analyse des données s'est concentrée sur un effet indésirable d'intérêt "spontanément" fréquent chez les patients atteints de DA modérée à sévère, à savoir l'infection par HSV (ou *eczema herpeticum*). Les infections à HSV étaient plus fréquentes chez les patients traités par baricitinib que chez les patients recevant le placebo dans les phases contrôlées *versus* placebo de ces essais : elles concernaient 6,1 % des patients recevant le baricitinib 4 mg/jour et 3,6 % des patients sous baricitinib 2 mg/jour *versus* 2,7 % des patients sous placebo. Cependant, les études d'extension montraient que le taux d'incidence d'infection par HSV diminuait avec le temps (taux d'incidence de 9,6 sous baricitinib 2 mg/jour et 14,5 mg/jour sous bari-

citinib 4 mg/jour pendant les phases d'extension des études, *versus* 12,4 et 21,3 respectivement dans les phases contrôlées contre placebo).

Peu de cas de zona ont été rapportés dans l'ensemble des études portant sur le baricitinib dans la DA (notamment aucun cas dans le groupe baricitinib 4 mg/jour dans les périodes contrôlées *versus* placebo), alors que cet effet indésirable est plus fréquent chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par JAKi. Aucun cas d'infection opportuniste, de tuberculose, de néoplasie n'a été rapporté chez les patients recevant le baricitinib dans les phases contrôlées *versus* placebo de ces études. Deux cas de thrombophlébite ont été rapportés chez l'ensemble des patients ayant reçu le baricitinib à la dose de 4 mg/jour, ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,09 comparable à celui de la population générale.

Le baricitinib a obtenu le 19 octobre 2020 l'AMM européenne dans l'indication DA modérée à sévère de l'adulte éligible à un traitement systémique [9]. La posologie recommandée sera de 4 mg/jour avec mise à disposition de la dose de 2 mg/jour en particulier dans des situations de susceptibilité aux infections herpétiques ou en traitement d'entretien.

>>> Des études évaluant l'efficacité et la tolérance du baricitinib chez l'enfant et l'adolescent sont en cours.

3. Anti-JAK 1/3 oral : tofacitinib

Le tofacitinib par voie orale à la posologie de 5 mg 1 ou 2 fois par jour avait montré son intérêt dans une petite étude ouverte (n = 6) en association aux dermocorticoïdes [10]. Cependant, le développement du tofacitinib oral n'a pas été poursuivi dans la DA.

4. Anti TYK2/SYK : ASN002

ASN002 inhibe TYK2, tyrosine kinase de la famille des JAK, mais aussi une autre tyrosine kinase appelée SYK (*Splenic tyrosine Kinase*). Dans une étude preuve de concept de phase Ib [11], 36 patients recevaient un placebo ou 20, 40 ou 80 mg de la molécule ASN002. Des biopsies cutanées pour analyse de l'expression de gènes (par Microarray et RT-PCR) étaient réalisées avant la prise du traitement et à J15 et J29. Comparativement au placebo et au groupe ayant reçu ASN002 20 mg/jour, le traitement par ASN002 aux doses de 40 et 80 mg/jour induisait une modification profonde de l'expression des gènes de l'inflammation et de la filaggrine dans la peau lésée, avec un profil sous traitement se rapprochant de celui de la peau normale, et une corrélation avec une diminution du score EASI et de la surface cutanée atteinte.

L'efficacité et la tolérance de ASN002 sont en cours d'évaluation dans un essai randomisé *versus* placebo de phase IIb.

Revue générale

JAKi topiques développés dans la dermatite atopique

1. Anti-JAK 1/3 topique : tofacitinib

Une étude contrôlée de phase IIa a montré à 4 semaines une réduction significative du score EASI (-81,7 % par rapport à la *baseline*) chez des patients adultes atteints de DA légère à modérée ayant appliqué 2 fois par jour une pommade à 2 % de tofacitinib, en comparaison à des patients n'ayant reçu que le véhicule (-29,9 % ; $p < 0,001$) [12]. Le développement du tofacitinib topique ne semble cependant pas se poursuivre dans l'indication DA.

2. Anti-JAK1/2 topique : ruxolitinib (INCB018424)

Une étude de phase IIb a comparé l'efficacité et la tolérance d'une préparation à base de ruxolitinib à différents dosages (1,5 % 2 fois par jour ; 1,5 % 1 fois par jour ; 0,5 % 1 fois par jour ; 0,15 % 1 fois par jour) et d'un dermocorticoïde d'activité modérée (triamcinolone 0,1 % 2 fois par jour) chez 307 patients atteints de DA légère à modérée [13]. Le ruxolitinib topique à 1,5 % appliqué 2 fois par jour permettait d'obtenir les meilleurs résultats à 4 semaines, avec une réduction du score EASI significativement supérieure à ce qui était observé avec la triamcinolone 0,1 % (respectivement 71,6 % et 15,5 % de réduction du score EASI par

rapport à la *baseline* ; $p < 0,001$). L'effet sur le prurit était rapide, constaté dès la 36^e heure et maintenu à 12 semaines.

La préparation de ruxolitinib 1,5 % était bien tolérée, sans réaction au site d'application notamment.

3. Pan-JAK (anti-JAK 1/2/3) : delgocitinib (JTE-052)

>>> Une étude de phase II réalisée au Japon chez 327 patients adultes atteints de DA modérée à sévère a comparé l'efficacité et la tolérance du delgocitinib topique à différentes concentrations (0,25 %, 0,5 %, 1 % et 3 %) avec le tacrolimus topique à 0,1 % et le véhicule en placebo. L'efficacité du delgocitinib 3 % était comparable à celle du tacrolimus 0,1 % et supérieure à celle du placebo à 4 semaines, avec un pourcentage de diminution du score EASI par rapport à la *baseline* évalué à 73 % dans le groupe delgocitinib 3 %, 62 % dans le groupe tacrolimus 0,1 % et 12 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ versus véhicule pour toutes les concentrations de delgocitinib) [14]. L'effet sur le prurit était particulièrement rapide avec le delgocitinib topique, perçu dès le 1^{er} jour de traitement. La tolérance du delgocitinib était bonne, avec notamment moins de sensation de brûlure qu'avec le tacrolimus topique.

>>> Ces résultats ont été confirmés à plus long terme dans une autre étude

japonaise de phase III, évaluant le delgocitinib 0,5 % chez des patients âgés de plus de 16 ans atteints de DA modérée à sévère, avec une première période de comparaison au placebo de 4 semaines, suivie d'une période d'extension de 24 semaines pendant laquelle les patients recevaient tous le delgocitinib [15]. À la fin des 4 premières semaines, la réduction du score EASI par rapport à la *baseline* était supérieure dans le groupe delgocitinib 0,5 % en comparaison au placebo (-44,3 % vs 1,7 % ; $p < 0,001$). Cette amélioration était maintenue sous delgocitinib durant toute la période d'extension (les dermocorticoïdes étaient toutefois autorisés en association en cas de poussée de DA), avec une très bonne tolérance.

>>> Une 3^e étude japonaise de phase II, contrôlée contre placebo, a confirmé l'efficacité et la bonne tolérance du delgocitinib topique 0,25 % et 0,5 % chez des enfants âgés de 2 à 15 ans [16]. Le delgocitinib topique est également en cours de développement dans l'eczéma chronique des mains.

Conclusion

Les petites molécules, et en particulier les JAKi, ne manqueront pas de venir renforcer l'arsenal thérapeutique en plein essor dans la DA (*tableau 1*). Le positionnement des JAKi restera à définir,

Molécule	Mode d'action	Administration	Phase	Laboratoire
Upadacitinib	Anti-JAK1 sélectif	Orale	Phase II publiée [2] Phase III : résultats présentés à l'EADV2020 [3] ATU en cours en France (posologie 15 mg/jour)	AbbVie®
Abrocitinib	Anti-JAK1 sélectif	Orale	Phases II [4] et III [5] publiées	Pfizer®
Baricitinib	Anti-JAK 1/2	Orale	Phases II [6] et III [7] publiées AMM dans la DA modérée à sévère de l'adulte (19 octobre 2020) [9]	Eli Lilly®
ASN002	Anti-JAK TYK2 + anti-SYK	Orale	Phase II publiée [11]	Asana Biosciences®
Delgocitinib	Anti-JAK 1/2/3 (pan-JAK)	Pommade	Phase II publiée [14-16]	Japan Tobacco Inc® LEO Pharma®
Ruxolitinib	Inhibiteur de JAK 1/2	Pommade	Phase II publiée [13]	UAB Dermatology®

Tableau 1 : Principaux JAKi dans la DA.

notamment par rapport aux traitements topiques et systémiques conventionnels, et vis-à-vis du dupilumab et des autres biomédicaments également sur le point d'arriver sur le marché. Mais il n'y aura jamais trop d'options thérapeutiques pour couvrir tous les besoins et offrir une prise en charge thérapeutique personnalisée à nos patients en répondant à leurs besoins différents en fonction de l'âge, des comorbidités atopiques associées, des phénotypes cliniques, des endophénotypes moléculaires (toutes les DA ne sont pas médiées majoritairement par l'IL4 et l'IL13), des modes de vie et des préférences des patients pour un traitement topique, oral ou injectable.

BIBLIOGRAPHIE

1. RENERT-YUVAL Y, GUTTMAN-YASSKY E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020; 124:28-35.
2. GUTTMAN-YASSKY E, THAÇI D, PANGAN AL *et al*. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:877-884.
3. GUTTMAN-YASSKY E, TEIXEIRA HD, SIMPSON EL *et al*. Safety and efficacy of upadacitinib monotherapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 2 pivotal, phase 3, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (Measure Up 1 and Measure Up 2). 29th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 2020 October 31.
4. GOODERHAM MJ, FORMAN SB, BISSENETTE R *et al*. Efficacy and safety of oral Janus Kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2019;155:1371-1379.
5. SIMPSON EL, SINCLAIR R, FORMAN S *et al*. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;396:255-266.
6. GUTTMAN-YASSKY E, SILVERBERG JI, NEMOTO O *et al*. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:913-921.
7. SIMPSON EL, LACOUR JP, SPELMAN L *et al*. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids :results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*, 2020;183:199-200.
8. BIEBER T, THYSEN JP, REICH K *et al*. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020 Sep 14. doi: 10.1111/jdv.16948.
9. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1170.htm>
10. LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus Kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73:395-399.
11. PAVEL AB, SONG T, KIM HJ *et al*. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:1011-1024.
12. BISSENETTE R, PAPP KA, POULIN Y *et al*. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 2016;175:902-911.
13. KIM BS, HOWELL MD, SUN K *et al*. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:572-582.
14. NAKAGAWA H, NEMOTO O, IGARASHI A *et al*. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus Kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol*, 2018;178:424-432.
15. NAKAGAWA H, NEMOTO O, IGARASHI A *et al*. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:823-831.
16. NAKAGAWA H, NEMOTO O, IGARASHI A *et al*. Phase 2 clinical study of delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:1575-1583.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : investigateur pour AbbVie, Celgene/Amgen, Galderma, LEO Pharma, Eli Lilly, Novartis, Sanofi-Regeneron ; consultant et membre de board pour AbbVie, Eli Lilly, Janssen, LEO Pharma, L'Oréal/Cosmétique Active, Novartis, Sanofi, Pfizer ; orateur pour AbbVie, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi.

I Revues générales

Risque des molécules antipsoriasiques chez la femme en âge de procréer : avons-nous toutes les assurances ?

RÉSUMÉ : Un désir de grossesse, rarement verbalisé lors des premières consultations, peut rapidement être le sujet de préoccupation d'une patiente atteinte de psoriasis cutané, une fois les plaques prises en charge et la qualité de vie améliorée en conséquence.

La révolution thérapeutique des dernières années a permis de proposer des prises en charge plus personnalisées et nécessite plus de pédagogie auprès de nos patientes pour adapter les traitements de la phase préconceptionnelle, du 1^{er} ou du 3^e trimestre et, bien sûr, de l'allaitement. Cela ne sera réalisable qu'en connaissant parfaitement les limites de chaque molécule utilisée.



J. GOTTLIEB

Service de Médecine interne,
Hôpital Bicêtre, PARIS.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique multifactorielle touchant environ 3 % de la population française. Au sein de ces 2 millions de patients psoriasiques se trouvent des femmes (mais aussi des hommes) en âge de procréer. Ces femmes, appelées “jeunes” dans la suite de l'article, semblent pourtant sous-représentées dans les essais cliniques de phase III et également au sein des prescriptions de traitements biologiques (67 vs 33 %), malgré des scores de qualité de vie (DLQI, *Daily Life Quality Index*) plus altérés [1, 2]. Les femmes ressentent en effet une stigmatisation plus importante en lien avec leur psoriasis cutané [3].

Avant même l'expression d'un désir de grossesse, ces femmes jeunes ont donc à combattre une altération réelle de la qualité de vie, un potentiel syndrome anxio-dépressif associé [4] et un retentissement certain sur leur vie professionnelle [3, 5]. À ce sujet, l'étude PsoPRO, réalisée en partenariat avec l'association France Psoriasis, a mis en lumière 3 fois plus de périodes de chômage chez des

patientes atteintes de psoriasis, avec une carrière bloquée chez environ 1 patiente sur 3. Ce qui n'arrange donc en rien la situation déjà défavorable, en termes de carrière et de salaire, des femmes sur le marché du travail [6].

Il est important de parler de sexualité avant d'aborder la conception. Une dysfonction sexuelle est observée chez une très grande majorité de patients psoriasiques (94 %) et chez 50 % de leurs partenaires même si ceux-ci n'ont pas de psoriasis [7]. Cela va souvent (mais pas toujours) de pair avec une atteinte génitale psoriasique, symptomatique dans 72 % des cas [8]. Nul doute, dans ces conditions, que ces patientes renoncent à se mettre en couple et/ou à concevoir (dans tous les sens du terme) un enfant.

La situation ainsi dépeinte est cependant à nuancer à la lueur des progrès thérapeutiques réalisés dans le psoriasis depuis 10 à 20 ans, incluant la révolution des traitements biologiques (anti-TNF α , anti-IL12-IL23p40 puis plus récemment anti-IL17 et anti-IL23p19) et des petites

molécules (essentiellement l'aprémilast puisque les inhibiteurs de JAK n'ont pour l'instant d'AMM que dans le rhumatisme psoriasique).

Dès lors, pour peu qu'il s'agisse de patientes prises en charge en consultations libérales et/ou hospitalières, et qui seront donc assez bien contrôlées après une ou plusieurs lignes thérapeutiques, la question se pose différemment : *“Vais-je pouvoir débuter une grossesse/continuer une grossesse/allaiter selon les différents traitements que vous me proposez ?”*

Quels traitements envisager en cas de désir de grossesse ?

1. Chez les hommes

Les choses semblent ici assez bien cadrées puisque seul le méthotrexate, notoirement mutagène, nécessite des précautions d'emploi en cas de désir de grossesse de la partenaire, 5 mois d'arrêt selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) [9]. Il n'y a, en revanche, aucune donnée faisant craindre un effet mutagène sous traitement biologique.

2. Chez la femme jeune

● Les traitements non biologiques

Il faut aller plus en détail chez la femme “jeune” pour ce qui est des traitements non biologiques :

>>> L'acitrétine est formellement contre-indiquée du fait d'un risque tératogène qui pourrait persister jusqu'à 3 ans post-exposition, surtout en cas de prise d'alcool associée (du fait du stockage secondaire d'étrétinate). Elle est également contre-indiquée au cours de l'allaitement en raison de l'absence de données.

>>> Le méthotrexate est plus facilement gérable et l'on conseille aux patientes de finir leur plaquette de contraception orale, ce qui permet une conception dès

le cycle suivant. Toutefois, toutes les patientes ne prennent pas une pilule comme mode de contraception, il faut donc leur expliquer qu'une conception sans risque est théoriquement possible après 24 h sans exposition [10]. À noter que les RCP signalent cependant une durée nécessaire de 6 mois sans conception en post-exposition, ce qui est bien sûr beaucoup moins facilement gérable. L'allaitement est théoriquement possible sous méthotrexate puisque le passage se fait dans les 24 premières heures post-exposition : cela nécessite d'utiliser un tire-lait avant chaque exposition hebdomadaire afin de stocker la quantité suffisante pour le bébé pendant 1 jour.

>>> La ciclosporine, dont la prescription est réservée aux médecins hospitaliers, est permise pendant la grossesse et au cours de l'allaitement. Ses effets secondaires, notamment néphrologiques et sur la pression artérielle, imposent cependant de l'utiliser avec parcimonie.

>>> L'aprémilast souffre de l'absence de données et est donc contre-indiqué à tout stade de la grossesse et/ou de l'allaitement. Sa demi-vie d'élimination, inférieure à 10 h, permet en revanche d'envisager une grossesse dès 2 jours d'arrêt.

● Les traitements biologiques

Du côté des biologiques, une grande prudence a été – et reste – de mise : **toutes les biothérapies, à l'exception notable du certolizumab pegol, sont théoriquement contre-indiquées en préconceptionnel immédiat et en cours de grossesse.** Il faut donc, si on se fie aux différentes RCP, arrêter ces molécules 5 demi-vies avant la date théorique de conception. Dans la vie réelle, en dehors de protocoles de procréation médicalement assistée, la date de conception ne sera pas précisément connue et il faudrait donc conseiller l'arrêt de la molécule dès l'annonce d'un désir de grossesse, ou programmer l'arrêt de la contraception en accord avec les 5 demi-vies. Si la conception prend du retard, les patientes sont alors à risque

de nouvelles poussées cutanées, avec tous les désagréments associés (cf. supra) et le risque de voir disparaître leur projet de grossesse. On pourrait donc éventuellement conseiller l'utilisation des nouvelles thérapeutiques ciblant la voie Th17 qui, chez certains patients, offrent une rémission durable, au moins pour quelques mois. Cependant, cela est à mettre en balance avec, d'une part, l'absence actuelle de données pertinentes permettant d'identifier quel sous-groupe de patientes va continuer de répondre après une suspension des injections et, d'autre part, l'absence de recul important en 2020 sur ces inhibiteurs de l'IL17 ou IL23p19 en cas de grossesse.

À l'inverse, il existe dorénavant des données sur l'utilisation des anti-TNFα à tous les stades de la grossesse recensées à partir de l'utilisation continue de ces traitements chez des patientes enceintes traitées pour des rhumatismes inflammatoires chroniques ou des maladies inflammatoires chroniques intestinales sévères. Ainsi, par exemple pour l'adalimumab, si la RCP indique qu'il est préférable d'utiliser une contraception pendant au moins 5 mois en post-exposition, il est également fait mention de plus de “2 000 bébés Humira” nés sans accroissement notable du taux de malformations, et ce malgré le passage actif de la biothérapie (de structure IgG1) au niveau placentaire. Les recommandations, en cas de grossesse, sont d'arrêter au plus tôt les injections et notamment de ne pas faire d'injections au 3^e trimestre.

■ Et pour l'allaitement ?

Les voyants sont également au vert pour l'allaitement puisque les données cliniques (taux mesurés – faibles – dans le lait maternel) s'ajoutent à la théorie voulant que ces biothérapies, constituées donc d'immunoglobulines G, soient détruites avant absorption au niveau gastrique chez le nouveau-né allaité. En revanche, la littérature

Revue générale

recense des cas de BCGites, parfois fatales, chez des enfants vaccinés dans les premiers mois de vie et dont les mères étaient traitées par anti-TNF α au 3^e trimestre de leur grossesse [11]. Il existe donc une contre-indication aux vaccins vivants atténués, chez les nouveau-nés, dans les 6 mois post-injection d'adalimumab ou d'infliximab chez la mère (2 semaines pour l'étalement).

La situation, au sein des anti-TNF α , est plus claire encore avec le certolizumab pegol qui, de par sa structure sans Fc (fragment cristallisable), permet de garantir l'absence de passage actif de la molécule au niveau placentaire. Le passage reste possible vers le fœtus, passivement, mais avec des concentrations faibles et la démonstration de concentrations indosables ou quasi indosables au niveau du sang de cordon chez les nouveau-nés. Cela permet d'envisager assez sereinement la poursuite du certolizumab pendant toute la durée de la grossesse. Le principe de précaution impose tout de même, pour l'instant, de considérer un délai de 2 mois et demi selon le CRAT ou de 5 mois selon le RCP en post-exposition avant injection d'un vaccin vivant chez le nouveau-né d'une mère traitée par cette molécule.

Les données pour l'ustekinumab (anti-IL12-IL23p40) sont assez proches de celles des anti-TNF α non pégylés, notamment pour l'exposition au cours du 1^{er} trimestre.

Retentissement sur la fertilité

Pour toutes les biothérapies, il est difficile d'avoir des données sur l'éventuel retentissement sur la fertilité féminine (et donc l'utilisation en préconceptionnel). On pourra essayer de se rassurer avec des données sur la fertilité masculine [12], mais plusieurs articles viennent rappeler l'existence de risques chez la femme [13, 14]. Il existe néanmoins de nombreux facteurs de confusion, tant par la sévérité des

maladies inflammatoires sous-jacentes, des comorbidités éventuelles (obésité, alcool, tabac...) que par d'éventuels co-traitements (et notamment des AINS pour les rhumatismes inflammatoires inclus dans certaines méta-analyses). La prescription d'un anti-TNF α ou d'une autre biothérapie en préconceptionnel ou au cours d'une grossesse se fera donc, en attendant d'autres données de vie réelle, sur l'analyse raisonnée du bénéfice et du risque pour chaque patiente concernée [15].

Conclusion

Au total, dans le contexte du psoriasis de la femme "jeune" avec un désir de grossesse (actuel ou à venir, rarement verbalisé lors des premières consultations), il est important de garder à l'esprit qu'un psoriasis non maîtrisé est un frein (stigmatisation, problèmes de couple, comorbidités avec retentissement sur la fertilité...) à une éventuelle conception. L'amélioration du psoriasis va lever quelques verrous mais entraîner également des questions quant à la gestion des traitements en préconceptionnel, au 1^{er} trimestre, au 3^e trimestre puis lors de l'allaitement. Ces questions doivent idéalement être abordées assez rapidement

POINTS FORTS

- Contre-indication formelle pendant la grossesse du méthotrexate, de l'acitrétine et de l'aprémilast.
- Les anti-TNF α sont acceptables pendant la grossesse, si nécessaire, avec pour préférence au cours du 3^e trimestre le certolizumab pegol, qui ne passe pas activement la barrière placentaire.
- Contre-indication des vaccins vivants atténués chez le nouveau-né, qu'il faut considérer comme immunodéprimé (durée dépendant de la molécule et de la date de la dernière injection de biologique chez la mère).
- Allaitement possible sous anti-TNF α en particulier avec le certolizumab pegol.

au cours du suivi, comme dans toute autre maladie chronique inflammatoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. LESUIS N, BEFRITS R, NYBERG F *et al.* Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med*, 2012;10:82.
2. NAPOLITANO M, MASTROENI S, FANIA L *et al.* Sex- and gender-associated clinical and psychosocial characteristics of patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2020;45:705-711.
3. ARMSTRONG AW, SCHUPP C, WU J *et al.* Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One*, 2012;7:e52935.
4. LAMB RC, MATCHAM F, TURNER MA *et al.* Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br J Dermatol*, 2017;176:1028-1034.
5. CLAUDEPIERRE P, LAHFA M, LEVY P *et al.* The impact of psoriasis on professional life: Psopro, a French national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32:1702-1709.
6. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4248174>
7. HALIOUA B, MACCARI F, FOUGEROUSSE AC *et al.* Impact of patient psoriasis on partner quality of life, sexuality and empathy feelings: a study in 183 cou-

- ples. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;10.1111/jdv.16270. doi:10.1111/jdv.16270
8. LARSABAL M, LY S, SBIDIAN E *et al.* GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2019;180:647-656.
 9. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=15
 10. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=469
 11. CHEENT K, NOLAN J, SHARIQ S *et al.* Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2010;4:603-605.
 12. MICU MC, MICU R, SURD S *et al.* TNF- α inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2014;53:1250-1255.
 13. POTTINGER E, WOOLF RT, EXTON LS *et al.* Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2018;178:95-102.
 14. JOHANSEN CB, JIMENEZ-SOLE M, HAERSKJOLD A *et al.* The Use and Safety of TNF Inhibitors during Pregnancy in Women with Psoriasis: A Review. *Int J Mol Sci*, 2018;19:1349.
 15. PORTER ML, LOCKWOOD SJ, KIMBALL AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol*, 2017;3:21-25.

L'auteur a déclaré avoir été orateur pour AbbVie, UCB, Novartis, Janssen, Celgène. Il a participé à des réunions scientifiques rémunérées pour UCB, AbbVie, Janssen, Lilly, Novartis. Il déclare également être enseignant en dermatologie à l'École de maïeutique de Saint-Antoine (Paris).

I Revues générales

Diagnostiques biologiques des angioœdèmes bradykiniques

RÉSUMÉ : Le diagnostic biologique des angioœdèmes bradykiniques (AE-BK) repose en premier lieu sur l'exploration du C1 inhibiteur (C1Inh). En cas de déficit pondéral et/ou fonctionnel, une exploration du gène *SERPING1* doit être entreprise si la suspicion clinique est un AE héréditaire. Le dosage de C1q et la recherche d'un anticorps anti-C1Inh peut donner des éléments en faveur d'un AE-BK par déficit acquis en C1Inh. Si le dosage fonctionnel de C1Inh est normal et que la suspicion clinique d'AE-BK héréditaire est forte, il faut envisager la recherche d'une mutation sur les gènes *F12* ou *PLG*. Le diagnostic biologique des AE-BK est complexe et il ne faut pas hésiter à consulter un spécialiste du centre national de référence des AE (CREAK) pour le faire valider.



L. BOUILLET

Centre national de référence des angioœdèmes (CREAK),
Service de Médecine interne, CHU Grenoble Alpes,
GRENOBLE.

L'angioœdème (AE) est un syndrome clinique se caractérisant par un gonflement localisé sous-cutané ou sous-muqueux. Ce gonflement peut toucher toutes les parties externes du corps mais aussi toute la sphère ORL et les muqueuses digestives. Il existe 2 grandes types d'AE [1]:

- les AE histaminiques secondaires à une activation mastocytaire spécifique ou non, pathologies les plus fréquentes;
- les AE bradykiniques (AE-BK) secondaires à l'activation de la voie kallikréine-kinine (*fig. 1*). Ce sont des maladies rares regroupant plusieurs pathologies: les AE-BK avec déficit en C1 inhibiteur (C1Inh) héréditaires et acquis, les AE-BK avec C1Inh normal héréditaires et médicamenteux (associés à la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC]) [2].

Il est très difficile de différencier cliniquement les 2 types d'AE. Or, en cas de localisation laryngée, le pronostic est très différent: l'AE-BK est à haut risque de décès par asphyxie et ne répond pas aux traitements que l'on donne habituellement aux AE histaminiques comme les antihistaminiques, la cortisone ou l'adrénaline. Il n'existe pas de dosage

biologique pour confirmer le diagnostic d'AE histaminique. En revanche, pour les AE-BK, la biologie peut apporter une aide diagnostique importante.

Nous allons exposer les recommandations françaises issues du consensus du CREAK de 2017 [3].

Quand prescrire un bilan biologique d'AE bradykinique ?

Pour être interprétable, un examen biologique doit être prescrit face à des signes cliniques précis. On doit suspecter un AE-BK devant un AE qui dure au moins 24 heures et qui n'est pas associé à de l'urticaire superficielle. Ainsi, il est de la couleur de la peau (non érythémateux) et n'est pas prurigineux. Il est volontiers récurrent et peut toucher les muqueuses digestives. Il se caractérise alors par un épisode abdominal subocclusif durant au moins 24 heures, hyperalgique et induisant un alitement prolongé. Une ascite peut être associée. Ces épisodes abdominaux guérissent spontanément. Il existe souvent un contexte familial d'AE. La prise de cer-

Il y a des victoires qu'on n'oublie pas.



CP-84027-04/2019 - 19/04/68372441/PM001

TREMFYA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

1^{ère} biothérapie sélective anti-IL-23*

Place dans la stratégie thérapeutique du psoriasis en plaques :

Chez l'adulte dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.
PIH à 1 an - Initiation et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

Remb Séc Soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect. Inscrits sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.



ACCÉDER AUX MENTIONS LÉGALES DU PRODUIT EN FLASHANT LE QR CODE CI-CONTRE
OU EN CONSULTANT LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS
(<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

* 1^{ère} biothérapie anti-IL-23 ayant obtenu une AMM dans l'indication présentée.

1. Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) TREMFYA®. 2. Avis de la Commission de Transparence TREMFYA®.

Revue générale

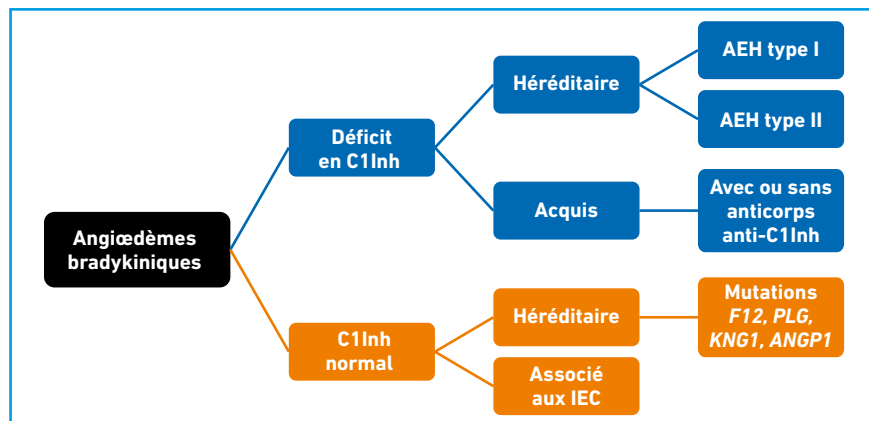


Fig. 1 : Classifications des angioedèmes bradykiniques. **AEH** : angioedème héréditaire ; **C1Inh** : C1 inhibiteur ; **IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

tains médicaments peut favoriser leur survenue : les pilules œstroprogestatives, les IEC...

Examens biologiques de première intention

Ce sont les examens incontournables qui reposent sur l'exploration du C1Inh. Le C1Inh contrôle la voie classique du complément en inhibant le C1r et C1s. Mais cela n'intervient pas dans la physiopathologie des AE-BK [4]. C'est en contrôlant la phase contact de la coagulation

qu'il joue un rôle fondamental dans la genèse des AE-BK. En inhibant le facteur Hageman, la kallikréine et la plasmine, il limite la synthèse de la BK (fig. 2). En cas de déficit pondéral ou fonctionnel de C1Inh, la voie kallikréine-kinine n'est plus contrôlée et la BK est alors libérée de manière excessive.

Pour éliminer un déficit en C1inh, il faut faire un dosage pondéral et fonctionnel. Ces dosages n'ont pas besoin d'être faits en cas de crise car, en cas de déficit, les anomalies biologiques sont constantes dans le temps.

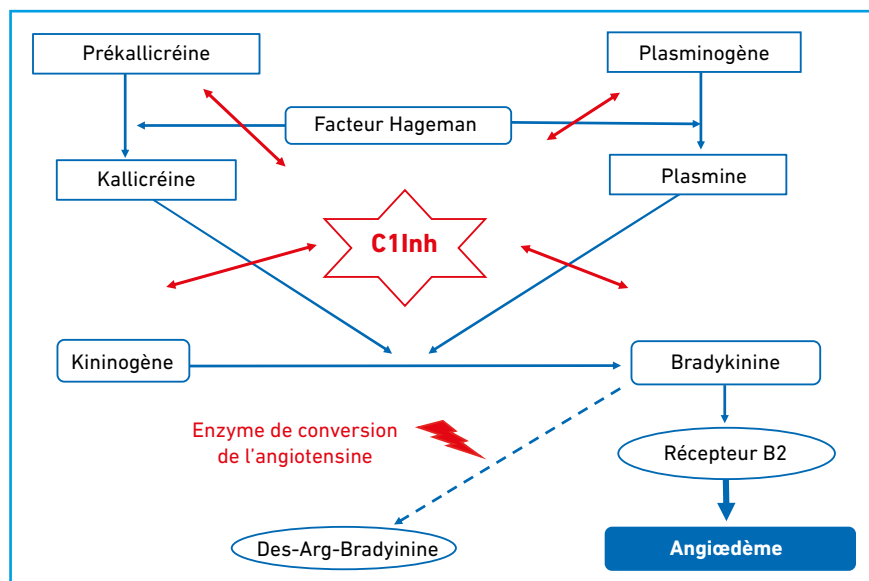


Fig. 2 : Voie kallikréine-kinine. **C1Inh** : C1 inhibiteur.

1. Recommandations pour les dosages [5]

Il est important de respecter les recommandations pour les conditions de transport des prélèvements, un transport inapproprié pouvant compromettre les résultats de l'analyse. En cas de prise de danazol, il faut arrêter celui-ci si possible 1 mois avant. En cas d'administration de concentré de C1Inh, il faut attendre 1 semaine avant la réalisation des analyses. En cas de diminution significative des taux, il est recommandé de reconstruire ces examens (deuxième prélèvement à distance du premier).

2. Dosage fonctionnel de C1Inh

Un déficit en C1Inh est évoqué lorsque l'activité fonctionnelle est inférieure à 50 % des valeurs de référence (VR). Lorsque l'activité fonctionnelle est entre 50-60 % des VR, le résultat doit être contrôlé sur un deuxième prélèvement, en concertation avec le biologiste et en association avec la clinique. Les résultats sont exprimés en unités/mL. Les VR varient en fonction des tests utilisés, des laboratoires [6, 7].

3. Concentration en C1Inh

Elle est exprimée en mg/L ou mg/dL. Les VR dépendent de la technique de dosage et varient d'un laboratoire à l'autre. Le taux est considéré comme abaissé s'il est inférieur à 50 % des VR [8].

4. Taux de C4

Il est presque toujours abaissé en cas de déficit en C1Inh (plus de 95 % des cas) [5]. Il doit faire partie de l'exploration du C1Inh. En effet et pour éviter toute erreur, il est important de considérer ensemble les résultats de ces 3 explorations pour poser un diagnostic.

Explorations biologiques de deuxième intention

En cas de déficit pondéral et/ou fonctionnel avéré en C1Inh, des explora-

tions complémentaires sont nécessaires pour déterminer la cause héréditaire ou acquise (**tableau I**).

1. En cas de forte suspicion d'AE héréditaire, analyse du gène *SERPING1*

L'AE héréditaire (AEH) avec déficit en C1Inh est une maladie à transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. La plupart des patients sont hétérozygotes. Il existe peu de cas rapportés d'homozygotie, essentiellement chez des familles consanguines. L'AEH est secondaire à des mutations sur le gène codant le C1Inh, appelé *SERPING1*, localisé sur le chromosome 11 [8]. La mutation causale est héritée d'un parent ou apparaît *de novo* chez le patient, ce qui signifie que l'absence de contexte familial ne doit pas exclure un déficit héréditaire en C1Inh. La recherche de mutation peut être infructueuse dans 10 % des cas [9]. Les mutations donnent 2 types de phénotypes biologiques (**tableau I**) :

– AEH de type I: 80-85 % des mutations induisent l'absence de production de la protéine C1Inh (dosage pondéral abaissé);
– AEH de type II: 15-20 % des mutations sont responsables d'une protéine C1Inh non fonctionnelle. Le phénotype biologique est une baisse de plus de 50 % de l'activité fonctionnelle et du taux de C4 mais une concentration normale voire augmentée de C1Inh.

Ces 2 types d'AEH donnent le même tableau clinique. Il n'y a pas de corréla-

tion évidente entre le type de mutation et le phénotype clinique [10].

La recherche d'une mutation doit se faire chez tout patient index d'une nouvelle famille, surtout en cas de phénotype atypique et de doute sur une forme acquise. L'information de la parentèle est obligatoire depuis quelques années (décret n° 2013-527 du 20 juin 2013) et doit ainsi permettre une meilleure prise en charge des patients symptomatiques et pré-symptomatiques en lien avec les services de génétique clinique.

2. En cas de forte suspicion d'AE acquis, dosage du C1q et recherche d'anticorps anti-C1Inh (**tableau I**)

Le taux de C1q est généralement normal en cas d'AEH. Une concentration inférieure à 70 % de la VR est évocatrice d'un

POINTS FORTS

- L'exploration du C1 inhibiteur est indispensable à tout diagnostic d'angioedème bradykinique.
- Un dosage fonctionnel normal du C1Inh exclut un déficit en C1Inh.
- Le diagnostic de déficit héréditaire en C1Inh doit être confirmé par une étude génétique au moins chez le cas index.
- Le diagnostic d'angioedème héréditaire à C1Inh normal repose sur la recherche de mutation sur les gènes *F12* et *PLG*.
- Les déficits acquis en C1Inh sont souvent associés à un déficit en C1q et à la présence d'un auto-anticorps anti-C1Inh.

AE acquis (AEA). Néanmoins, le taux de C1q est normal dans 20 % des cas d'AEA, surtout en présence d'anticorps (Ac) anti-C1Inh [11].

La recherche d'un Ac anti-C1Inh doit être réalisée en cas de forte suspicion de déficit acquis en C1Inh, chez une personne généralement âgée de plus de 40 ans, avec une apparition récente des crises, sans histoire familiale.

Cette analyse est réalisée uniquement par des laboratoires spécialisés. Aucune standardisation n'existe pour ces examens, aussi il est souhaitable d'effectuer le suivi d'un patient dans le même laboratoire. Les Ac anti-C1Inh sont retrouvés dans 48 à 70 % des AEA. Ils sont souvent associés à la présence d'une dysglobulinémie d'origine indéterminée de même isotype (70 % des cas) [12].

			C1Inh		C4	C1q	Anticorps anti-C1Inh	Mutation
			Pondéral	Fonctionnel				
AE héréditaire	Avec déficit en C1Inh	Type 1	< 50 % des VR	< 50 % des VR	< 50 % des VR	Normal	Absent	<i>SERPING1</i>
		Type 2	Normal	< 50 % des VR	< 50 % des VR	Normal	Absent	<i>SERPING1</i>
	Avec C1Inh normal		Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	<i>F12, PLG, KNG1, ANGPT1</i>
AE acquis	Avec déficit en C1Inh		< 50 % des VR	< 50 % des VR	< 50 % des VR	< 70 % des VR (80 % des cas)	Présent dans 70 % des cas	Aucune
	AE aux IEC		Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	Aucune

Tableau I : Profils biologiques des différents angioedèmes bradykiniques. **AE :** angioedème; **C1Inh :** C1 inhibiteur; **IEC :** inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; **VR :** valeurs de référence.

Revue générale

3. En cas de forte suspicion d'AEH à C1Inh normal

Les dosages pondéral et fonctionnel du C1Inh et du C4 sont normaux mais vous avez une forte suspicion d'AEH à C1Inh normal. Cette pathologie est connue depuis 2000 et la première mutation (identifiée sur le gène codant pour le facteur Hageman, gène *F12*) a été identifiée en 2006 [13, 14]. Depuis, 3 autres gènes d'intérêt ont été identifiés.

À ce jour, les mutations les plus fréquentes sont trouvées sur le gène *F12*, surtout chez des femmes dont les grossesses et/ou la prise exogène d'œstrogènes (contraception, THS) a déclenché les premières crises [15]. En cas d'absence de mutation sur le gène *F12*, on doit rechercher une mutation sur le gène *PLG* (plasminogène). Les patients ayant cette mutation ont souvent des AE de langue et la prise d'IEC peut révéler la maladie [16]. Ces 2 gènes (*F12* et *PLG*) sont analysés en France systématiquement en cas de forte suspicion d'AE héréditaire à C1Inh normal.

Une famille italienne a été identifiée avec une mutation dans le gène *ANGPT1* qui code pour la protéine angiopoïétine-1 [17]. En 2019, une nouvelle mutation a été identifiée chez une famille allemande sur le gène *KNG1* (kininogène 1) [18].

Cas particuliers

1. Les enfants

Les explorations du C1Inh ne sont fiables qu'à partir du 6^e mois de vie. En cas de mutation connue du parent atteint, un diagnostic génétique peut être proposé sur un prélèvement sanguin ou un écouvillonnage buccal [19].

2. Grossesse

Les perturbations physiologiques de la grossesse perturbent les taux de C1Inh. En cas de taux bas, il est recommandé de

contrôler les dosages à distance de l'accouchement (au moins 1 mois après), surtout si le taux de C4 est normal [5].

3. Patient sous IEC

Entre 0,5 et 1 % des patients sous IEC peuvent faire un AE-BK. Cet effet secondaire n'est pas induit par une baisse du contrôle de la voie kallikréine-kinine mais par une diminution du catabolisme de la bradykinine (fig. 2). En effet, la bradykinine a une demi-vie très courte car elle est rapidement dégradée par plusieurs kininases, dont la principale est l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les explorations de C1Inh sont donc normales. Il faut cependant vérifier cette normalité car il peut arriver qu'un AE héréditaire ou acquis par déficit en C1Inh soit révélé lors de la prise d'un IEC ou d'un ARA2 [20].

BIBLIOGRAPHIE

1. BELBÉZIER A, BOCQUET A, BOUILLET L. Idiopathic angioedema: current challenges. *J Asthma Allergy*, 2020;13:137-144.
2. WU MA, PEREGO F, ZANICHELLI A *et al*. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:162-169.
3. BOUILLET L, DEFENDI F, HARDY G *et al*. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. *Presse Med*, 2019;48:55-56.
4. KAPLAN A. complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:207-215.
5. FARKAS H, VESZELI N, KAJDACSI E *et al*. "Nuts and Bolts" of laboratory evaluation of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016; 51:140-151.
6. WAGENAAR-BROS IG, DROUET C, AYGOREN-PURUN E *et al*. Fonctionnal C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*, 2008;338:14-20.
7. CICARDI M, ZANICHELLI A. Functional C1Inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *Angioedema*, 2010;1:8-12.
8. LONGHURST H, CICARDI M. Hereditary angioedema. *Lancet*, 2012;379:474-481.
9. GERMEIS AE, MARGAGLIONE M, PESQUERO JB *et al*. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:901-911.
10. CSUKA D, SZILÁGYI Á, FARKAS H. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency—from a genetic point of view. *Hered Genet*, 2015;4:e112.
11. CASTELLI R, ZANICHELLI A, CICARDI M *et al*. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013;7:323-332.
12. GOBERT D, PAULE R, PONARD D *et al*. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine*, 2016;95:e4363.
13. BORK K, BARNSTEDT S, KOCH P *et al*. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 2000;356:213-217.
14. DEWALD G, BORK K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006;343:1286-1289.
15. DEROUX A, BOCCON-GIBOD I, FAIN O *et al*. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol*, 2016;185:332-337.
16. BELBÉZIER A, HARDY G, MARLU R *et al*. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy*, 2018;73:2237-2239.
17. BAFUNNO V, FIRINU D, D'APOLITO M *et al*. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141:1009-1017.
18. BORK K, WULFF K, ROSSMANN H *et al*. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, 2019;74:2479-2481.
19. NIELSEN EW, JOHANSEN HT, HOLT J *et al*. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res*, 1994;35:184-187.
20. NOSBAUM A, BOUILLET L, FLOCCARD B *et al*. Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema. *Rev Med Interne*, 2013;34:209-201.

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

Immunologie pour le praticien

Les cellules lymphoïdes innées et le dermatologue



O. DEREURE

Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER;
Inserm U1058.

La connaissance de la réponse immunitaire et de ses acteurs progresse toujours à un rythme soutenu, tant dans la description des mécanismes physiologiques que dans le décryptage des déviations de ces derniers et de leur implication dans des circonstances pathologiques essentiellement inflammatoires mais aussi tumorales. Ainsi, l'individualisation relativement récente d'une catégorie particulière d'acteurs cellulaires, appelés cellules lymphoïdes innées, est venue enrichir encore nos connaissances et le dermatologue y voit un intérêt particulier en raison de leur implication dans des affections bien connues.

Qu'est-ce qu'une cellule lymphoïde innée ?

Les cellules lymphoïdes innées (CLI ou ILC pour *Innate Lymphoid Cells*) ont été identifiées comme une catégorie

particulière de cellules immunitaires effectrices dites innées, distinctes des lymphocytes T et B. Composante nouvellement décrite du système immunitaire dans les années 2010, ces cellules jouent un rôle important dans le remodelage et l'homéostasie tissulaire, en particulier dans les tissus en contact avec le milieu extérieur jouant un rôle de "barrière" dont fait bien entendu partie la peau. Elles contribuent notamment à la mise en place d'une réponse immunitaire rapide à la suite d'agressions – en particulier de nature virale, bactérienne, parasitaire ou encore tumorale – avant le développement ultérieur d'une immunité adaptative spécifique de l'agresseur. Les CLI peuvent se définir par trois caractéristiques essentielles :

- absence de récepteurs de surface aux antigènes, produits du réarrangement des gènes codant pour les différentes sections du récepteur (V, D, J et C), ce qui implique qu'elles ne répondent pas spécifiquement à un antigène précis (ce dernier type de réponse caractérisant l'immunité adaptative et non innée);
- absence des marqueurs phénotypiques caractéristiques des cellules myéloïdes ou dendritiques;
- morphologie de type lymphoïde, d'où leur nom générique.

Issues de la différenciation d'un progéniteur lymphoïde commun, les cellules lymphoïdes innées sont divisées en deux grandes catégories : des cellules cytotoxiques de type *Natural Killer* (déjà abordées dans un chapitre précédent) et des cellules non cytotoxiques dites auxiliaires qui peuvent elles-mêmes être classées en trois grands groupes, en fonction de l'expression de certains facteurs

de transcription et de la production de certaines molécules notamment de type cytokines :

1. Les CLI du groupe 1 (CLI1) produisant de l'interféron γ (comme les cellules NK) et donc proches des lymphocytes TH1.
2. Les CLI du groupe 2 (CLI2) proches des lymphocytes TH2 et sécrétant IL4, IL5, IL9 et IL13.
3. Les CLI du groupe 3 (CLI3) proches des lymphocytes TH17/22 caractérisées par leur capacité à produire IL17A et/ou IL22 mais aussi du TNF α . Ce sous-groupe est en réalité hétérogène, notamment selon l'expression des récepteurs activateurs de type NCR.

Cette classification doit être nuancée par la plasticité fonctionnelle des CLI avec passage d'un phénotype à un autre, notamment sous l'influence de facteurs environnementaux, tandis que les CLI auxiliaires peuvent adopter dans certains tissus un comportement cytotoxique *via* l'expression de la molécule TRAIL (*Tumor necrosis factor Related Apoptosis Inducing Ligand*).

Quel(s) rôle(s) jouent-elles dans le fonctionnement du système immunitaire ?

Les CLI, localisées notamment de façon résidente (au contraire des lymphocytes T ou B qui ne sont pas des cellules résidentes) dans les zones "barrières" en contact avec le milieu extérieur (poumon, peau, tube digestif), sont des acteurs importants de l'immunité innée

Immunologie pour le praticien

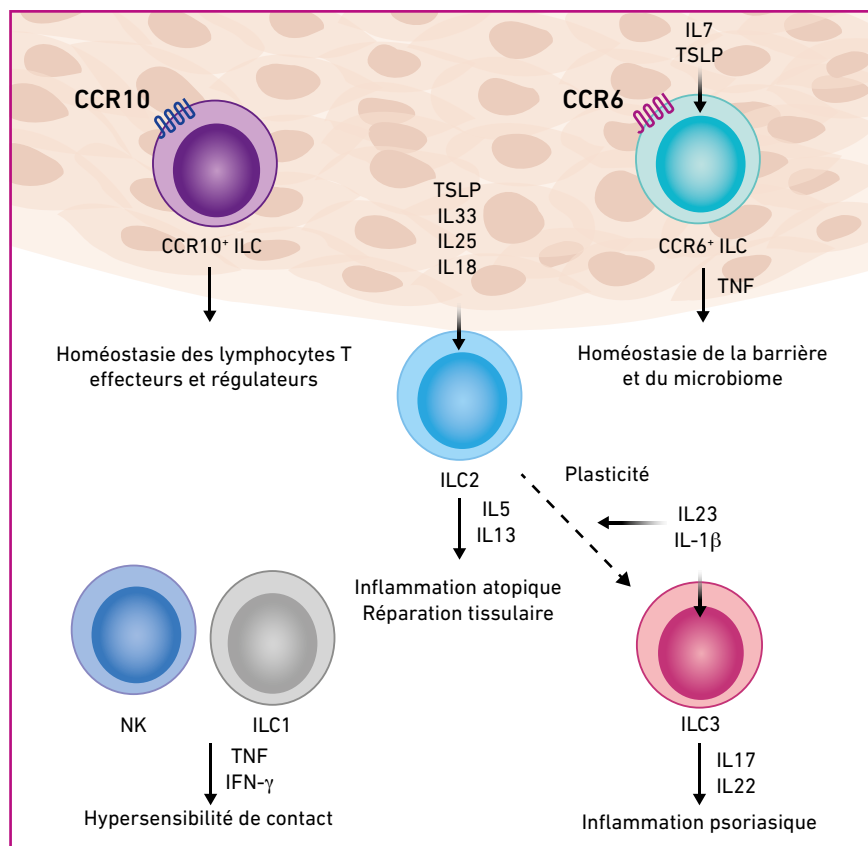


Fig. 1 : Cellules lymphoïdes innées cutanées résidentes (d'après Kobayashi et al. *Trends Immunol*, 2020).

de “première ligne” grâce à leur capacité de production rapide de cytokines effectrices à action pro-inflammatoire (IFN γ , TNF α) en réponse à des agressions extérieures en particulier infectieuses, cytokines qui activent alors en aval les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, et stimulent la production de radicaux libres et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Elles sont notamment activées en amont par des cytokines telles IL1, IL12, IL15, IL23, IL25 ou encore IL33, libérées par les cellules de voisinage (notamment épithéliales) agressées. Elles jouent également un rôle dans l'établissement et le maintien des barrières physico-chimiques en intervenant dans la sécrétion de mucus, en stimulant la production de la matrice extracellulaire et en protégeant les cellules souches épithéliales notamment intestinales.

Plus particulièrement – et même si les limites restent assez floues et les fonctions donc “plastiques” –, les CLI auxiliaires de type 1 assurent une défense contre les pathogènes intracellulaires, les CLI de type 2 contre les parasites extracellulaires et les CLI de type 3 contre les bactéries et agents fongiques extracellulaires (**fig. 1**). Elles représentent probablement un maillon capital du “dialogue” en forme d'équilibre entre le réseau immunitaire des zones barrières notamment cutanées et le microbiote local commensal, dont la présence est un facteur de stimulation permanent du maintien d'un état de “veille” immunitaire locale permettant une réactivité très rapide en cas d'agression.

Par ailleurs, les CLI semblent apparemment jouer un rôle important dans la réparation tissulaire en activant la phase inflammatoire et les CLI auxi-

liaires de type 1 ont probablement un rôle dans le contrôle des cellules dysplasiques et tumorales, au même titre que les cellules NK.

En quoi peuvent-elles intéresser le dermatologue ?

Les CLI représentent un champ d'investigation particulièrement fécond en dermatologie afin de préciser les mécanismes physiopathologiques de certaines maladies inflammatoires (où elles représentent un élément important du puzzle cytokinique) et de pouvoir intervenir de façon plus pertinente sur ces voies signalétiques en thérapeutique. En effet, si les CLI font partie des premiers effecteurs de la réponse immunitaire innée, elles sont également considérées comme des acteurs de premier plan dans le développement de nombreuses affections inflammatoires, en particulier intestinales (maladie de Crohn), pulmonaires (broncho-pneumopathie chronique obstructive) et cutanées.

Sur le plan strictement cutané, le profil des CLI cutanées résidentes est probablement assez spécifique et différent de celui des CLI présentes dans les tissus pulmonaire, adipeux et digestif. Elles semblent par ailleurs particulièrement impliquées dans trois affections inflammatoires : l'hypersensibilité de contact, la dermatite atopique et le psoriasis.

>>> Les CLI de type 1 apparaissent impliquées (au moins chez la souris) dans l'hypersensibilité de contact aux haptènes, en dehors de toute intervention de l'immunité adaptative, et permettent la création d'une mémoire immunitaire spécifique de l'haptène, même si les mécanismes sous-jacents restent à établir.

>>> Les CLI2 répondent au TSLP et interviennent dans la régulation de la production des IgE et des éosinophiles et de l'activité des mastocytes. Un enrichissement en CLI2 est aussi observé dans

les lésions inflammatoires de dermatite atopique, chez l'homme comme dans les modèles murins ; et il est possible que ces cellules jouent un rôle central dans cette affection par un axe CLI/cellules dendritiques/lymphocytes TH2, tant en ce qui concerne le développement des lésions cutanées proprement dites (par leur influence sur la barrière cutanée comme sur l'immunité adaptative de type TH2) que sur le prurit par un effet neurostimulant direct de IL4 et IL13, mais également de neuropeptides libérés au voisinage des terminaisons nerveuses cutanées, voire même par d'authentiques synapses locales CLI/terminaisons nerveuses.

>>> Les CLI3 sont particulièrement abondantes dans le sang et les lésions cutanées chez des patients psoriasiques,

et il a été bien établi que l'accumulation d'IL22 induit une prolifération accrue des kératinocytes. Les CLI3 produisant de l'IL22 pourraient donc être directement impliquées dans la physiopathologie du psoriasis, mais leur rôle précis reste à définir.

En dehors de ces trois affections phares, les CLI semblent également impliquées dans des affections auto-immunes à tropisme cutané, notamment le lupus érythémateux et la sclérodermie. Enfin, le rôle à "double face" des CLI de type 2 dans le contrôle des tumeurs a été récemment signalé puisque certaines CLI pourraient, dans des circonstances particulières liées à un microenvironnement créé par la tumeur elle-même, avoir un rôle pro-tumoral.

POUR EN SAVOIR PLUS

- KOBAYASHI T, RICARDO-GONZALEZ R, MORO K. Skin-Resident Innate Lymphoid Cells - Cutaneous Innate Guardians and Regulators. *Trends Immunol*, 2020;41: 100-112.
- KORTEKAAS KROHN I, SHIKHAGAIE MM, GOLEBSKI K *et al*. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy*, 2018;73:837-850.
- POLESE B, ZHANG H, THURAIRAJAH B *et al*. Innate Lymphocytes in Psoriasis. *Front Immunol*, 2020;11:242.
- CHEN YL, HARDMAN CS, YADAVA K *et al*. Innate Lymphocyte Mechanisms in Skin Diseases. *Annu Rev Immunol*, 2020;38:171-202.
- MAGGI E, VENEZIANI I, MORETTA L *et al*. Group 2 Innate Lymphoid Cells: A Double-Edged Sword in Cancer? *Cancers*, 2020;12:3452.

I Micronutrition et médecine fonctionnelle

Acné : comprendre et intégrer la micronutrition dans la prise en charge du patient afin d'élargir nos possibilités thérapeutiques



M.-P. HILL-SYLVESTRE¹, S. BÉCHAUX²

¹Dermatologue, NICE.

²Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

Aggraver ou réduire l'acné ? Rôle du mode de vie et des choix alimentaires

1. Épidémiologie

● *Les tribus primitives n'ont pas d'acné*

L'acné est inexistante chez les peuples premiers au mode de vie non industrialisé [1] : ni vaches, ni blé, ni industries d'aucune sorte (sucre, sel, huiles de grande distribution, pesticides, additifs, médicaments), ni pollutions (aérienne, sonore, électromagnétique, écrans nocturnes). Leur quotidien est basé sur des légumes et végétaux sauvages ou semi-cultivés, fruits, poissons, peu de viande, une vie de plein air et d'exercice, ainsi qu'une gestion intuitive du stress et des émotions.

L'occidentalisation de leur mode de vie fait apparaître l'acné.

● *Pathogénicité de notre mode de vie occidental : la "western civilization"*

L'épidémiologie de l'acné est inquiétante, avec 80 % des adolescents concernés et jusqu'à 2/3 des femmes adultes. Elle évolue vers des âges extrêmes de la vie (puberté précoce et ménopause).

De plus en plus de patients sont – et seront – concernés par le traitement médical de leur acné. Actuellement, les indications de l'arsenal thérapeutique classique de l'acné sont repensées devant la notion de susceptibilité individuelle à long, voire très long terme, et l'instauration de bilans préthérapeutiques complexes. C'est le cas pour l'acétate de cyprotérone et la recherche de méningiome, pour l'isotrétinoïne et le dépistage de troubles du métabolisme lipidique, de troubles psychiatriques, la certitude de l'absence de grossesse, et enfin pour les antibiotiques dans la gestion de leurs conséquences sur le microbiote.

2. Observations

Des changements alimentaires expérimentaux prescrits par le Dr Seignalet [2] à ses patients acnéiques, suite à ses recherches dans le domaine de l'immunologie, lui avaient permis d'obtenir une régression totale des lésions inflammatoires d'acné chez 40 patients sur 42, et une régression nette chez les

deux autres. Ce régime "hypotoxique" est un rapprochement intuitif vers un mode nutritionnel fondamental : sans laitages, sans gluten, sans additifs, sans aliments industriels, mais avec des cuissons douces ou à la vapeur (< 100 °C), et avec des fruits et légumes non traités chimiquement.

La prescription au quotidien de conseils nutritionnels personnalisés pour l'acné depuis 2007, visant essentiellement à normaliser l'alimentation dérégulée, m'a apporté une aide concrète en dermatologie libérale [3].

3. L'exposome

La notion d'exposome comprend la globalité de l'environnement auquel est exposé le patient : nutrition, médicaments, facteurs occupationnels, polluants dont le tabac, facteurs climatiques, facteurs psychosociaux et mode de vie. Ces facteurs cumulés influencent à la fois la gravité de l'acné et sa réponse aux thérapeutiques médicamenteuses.

Réguler l'exposome est une nécessité dans la prise en charge de l'acné [4]. Il s'agit donc d'une somme de décisions thérapeutiques extrêmement personnalisée, alliant médicaments, changements nutritionnels et micronutritionnels, éviction des polluants, gestion de l'activité physique et du stress émotionnel.

Par cette notion d'exposome, l'acné entre dans le champ de la médecine intégrative.

Notions biochimiques fondamentales pour élucider la pathogénicité de l'acné

1. L'acné est une pathologie inflammatoire interne

La notion "acné = maladie de surface" fait place actuellement à la notion de maladie inflammatoire du follicule pilosébacé, elle-même liée à un fonctionnement pro-inflammatoire du métabolisme sous-jacent. En effet, l'inflammation systémique de bas grade préexiste à beaucoup de pathologies d'organe, considérées anciennement comme limitées à l'organe concerné. Celle-ci est la conséquence de facteurs personnels et externes multiples.

2. Socle de l'inflammation systémique de bas grade

Le cumul des facteurs métaboliques aboutit à un dysfonctionnement de la cascade inflammatoire et des capacités de l'organisme à résoudre cette inflammation.

● Perturbation du métabolisme des acides gras [5]

De la qualité des acides gras consommés dépendent la qualité, la fluidité du sébum et ses capacités barrières, ainsi que la qualité de la réaction inflammatoire et de la cicatrisation cutanée.

>>> Carence en oméga-3, et par conséquence double carence en cascade :

- carence en dérivés des oméga-3 capables de calmer les inflammations (prostaglandines série 3, leucotriènes série 5 et thromboxane série 3 des lignées bénéfiques);
- carence en dérivés capables de résoudre et de terminer proprement les inflammations, appelés SPMs (*Specialized pro-resolving mediators*), dont les résolvines et les marésines.

>>> Inversion du rapport des acides gras oméga-3/oméga-6 au profit des oméga-6 conduisant à des dérivés risquant d'entretenir l'inflammation (prostaglandines série 2, leucotriènes série 4

et thromboxane série 2 des lignées pro-inflammatoires).

>>> Excès d'acides gras trans et hydrogénés donnant lieu à des dérivés inutiles voire nocifs.

>>> Excès d'acides gras saturés et d'acide arachidonique (oméga-6) détournant à leur profit la balance des acides gras et entraînant une carence relative en oméga-3.

>>> Insuffisance de l'enzyme delta-6-désaturase très fragile et très sensible à l'exposome, au stress et aux carences permettant normalement la conversion endogène des oméga-3 végétaux (lin, cameline, chanvre, noix, colza) en oméga-3 EPA et DHA [5]. Toute perturbation de cette enzyme conduit à la nécessité de supplémenter directement en EPA et DHA (huiles issues des poissons gras des mers froides).

● Climat hyperinsulinique

>>> Excès quantitatif et qualitatif de glucides [6], en grande partie la conséquence des propositions commerciales de l'alimentation moderne, conduisant à un hyperinsulinisme chronique avec pour corollaire l'augmentation de l'IGF-1 et ses conséquences.

>>> Excès de produits laitiers de vache, très insulino-gènes [7], et ce jusque tard dans la vie, déclenchant une stimulation insulino-gène et hormonale globale, sans aucune comparaison avec les effets équilibrants du lait maternel.

● Carences multiples en vitamines naturelles [8]

Les vitamines naturelles se font rares dans l'alimentation moderne, les vitamines de synthèse sont encore peu documentées dans leur rôle substitutif au niveau moléculaire.

>>> En vitamine D, dont le taux souhaitable pour un fonctionnement plus opti-

mal du métabolisme de l'inflammation est compris entre 60 et 80 ng/mL (valeur santé), alors que la valeur classique de 30 ng/mL concerne l'absence de risque de fracture.

>>> En vitamine A naturelle, nécessaire à l'action de la vitamine D.

>>> En zinc, indispensable au fonctionnement harmonieux de l'immunité dans un contexte d'acné, pour les défenses antivirales ainsi que la fertilité.

>>> En antioxydants, garants d'une activité enzymatique, immunologique et cicatrisante.

● Déséquilibre du microbiote digestif eubiotique et altération de la perméabilité intestinale

>>> Développement d'une flore de fermentation ou/et de putréfaction par sélection d'espèces de bactéries délétères en fonction du bol alimentaire.

>>> Déséquilibre durable au profit d'une flore pathogène sélectionnée par des traitements antibiotiques préalables, même anciens, avec aggravation d'une candidose digestive.

>>> Hyperperméabilité intestinale multifactorielle accentuée par l'insuffisance de mastication, le stress, une qualité de mucus génétiquement défectueuse, ou encore l'exposition à des molécules irritantes comme le gluten et divers allergènes alimentaires. Le retentissement est perceptible au niveau cutané, en favorisant l'acné et gênant sa résolution, mais aussi au niveau neurologique, en favorisant l'anxiété et la dépression. Il s'agit de la notion moderne de *gut-brain-skin axis* [9] où une prescription des conséquences cutanées et psychiques des troubles intestinaux.

● Perturbation du système immunitaire cutané

>>> Déséquilibre de la flore cutanée par excès de décapage.

■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

>>> Baisse des défenses immunitaires locales facilitant la colonisation par certains phylotypes de *Cutibacterium Acnes*.

● **Perturbation dans le système émonctoire hépatique** stimulant en conséquence les capacités émonctoires cutanées avec notamment sécrétion sébacée accrue.

>>> Par excès de xénobiotiques: tabac, polluants, additifs.

>>> Par affaiblissement des capacités enzymatiques de détoxification hépatique, notamment lors d'une carence martiale.

>>> Par excès de consommation de sodas et de glucides raffinés, et notamment en cas de surpoids, la présence d'une NASH (*Non-Alcoholic Steatosis Hepatitis*) est à craindre. Un dépistage échographique montrera une texture blanche grasseuse du parenchyme hépatique hypertrophié.

3. L'acné s'exprime à la peau par l'atteinte du follicule pilosébacé

● *Hyper-IGF1 pathologique*

Les multiples mécanismes ci-dessus créent un climat pro-inflammatoire cutané aboutissant à une synergie pro-acné [5].

Le *primum movens* est l'hyper-IGF-1, non contrecarrée par les oméga-3 manquants. Agissant sur l'ensemble des cellules cutanées concernées par l'acné, l'IGF-1 va intervenir par l'intermédiaire de messagers intracellulaires [10] pour :
– stimuler la kératinisation infundibulaire ;
– déclencher l'inflammation macrophagique du follicule pilosébacé ;
– activer la voie mTOR-C1 conduisant à une hypersécrétion de sébum et à l'altération de sa qualité ;
– activer la voie FOX-01 en lien avec les récepteurs aux androgènes.

● *L'acné est le "syndrome métabolique du follicule pilosébacé"*

Le syndrome métabolique, connu comme étant une pathologie plurifactorielle de civilisation, est défini par 5 critères : tour de taille augmenté, hypertension, hyperglycémie, hypertriglycéridémie et HDL-cholestérol diminué. Son mécanisme intracellulaire est superposable à celui de l'acné et passe par la surexpression de mTOR-C1 [11]. La parenté entre l'acné et le syndrome métabolique est établie depuis qu'il a été démontré que leurs causes nutritionnelles sont superposables : déstructuration de l'alimentation devenue hyperglucidique, carence en oméga-3 et en vitamine D entre autres facteurs cumulés.

● *Définition de l'émonctoire cutané protecteur et salvateur*

Une peau en bonne santé fabrique sa propre vitamine D au soleil, sécrète du sébum chargé de lipides et de toxines liposolubles indésirables, transpire régulièrement pour réguler le métabolisme hydrique et les toxines hydrosolubles. La sédentarité et la carence en antioxydants altèrent les fonctions cutanées d'élimination. La qualité et la fluidité du sébum sont importantes pour l'optimisation des fonctions sébacées.

Les fonctions de la peau sont anoblies depuis 2012, lorsqu'une équipe sino-japonaise concluait : *"Le sébum élimine les excès lipidiques du corps afin de nous protéger du syndrome métabolique."* Et ces mêmes auteurs de conclure : *"La meilleure solution pour résoudre les problèmes d'acné pourrait être de réduire l'appétit et l'apport énergétique total, plutôt que d'inhiber la sécrétion du sébum par des médicaments"* [12]. Il s'agit donc d'un changement de paradigme !

■ **Bien comprendre pour faire comprendre**

Comprenons qu'"il est donc bon de savoir qu'un simple régime alimentaire

est capable d'atténuer considérablement ou de faire disparaître les lésions d'acné" [2].

De même, il convient de comprendre que l'éducation nutritionnelle de l'acné et la prise en charge micronutritionnelle auront un double objectif : à court terme sur la guérison de l'acné, et à long terme sur l'amélioration de l'équilibre métabolique et la prévention des maladies "dégénératives" liées au syndrome métabolique et dites "de civilisation".

Une éducation thérapeutique visera à faire comprendre au patient que l'acné est la résultante de l'exposome : des choix de vie, ou même de style de vie.

Comme toute pathologie inflammatoire, l'acné évolue en relation étroite avec le climat pro-ou anti-inflammatoire du mode de vie [13].

Il importe de déclencher une prise de conscience du lien entre acné et mode d'alimentation : suite aux informations reçues concernant la pathogénie de l'acné, le patient retrouve dans son histoire des éléments venant corroborer ses propres hypothèses et lui faire mieux comprendre les poussées de sa maladie, puis il envisage l'inverse, c'est-à-dire la mise en place de bonnes résolutions.

■ La médecine des 4P, facile et logique

1. Participation du patient

Le patient impliqué dans un projet intégrant de l'acné sera prêt à participer activement au résultat et remplira avant la consultation trois questionnaires : sur l'ensemble des symptômes généraux, digestifs et psycho-émotionnels [14].

La réévaluation des questionnaires tous les 3 mois guidera la prescription et encouragera le patient à autoévaluer ses progrès et leurs résultats.

2. Précision par les examens complémentaires

● Recherche de carences par prise de sang

>>> **Remboursables** : dosages sanguins de zinc, vitamine A, vitamine C, vitamine E, bilan lipidique, bilan martial, bilan hépatique.

>>> **Non remboursables** : dosage sanguin de vitamine D, dosage des acides gras érythrocytaires dont les oméga-3, dosage de l'homocystéine (facteur de risque métabolique et nécessitant la supplémentation en vitamines B méthylées).

● Recherche de stéatose hépatique par échographie précisant la couleur et la taille du foie.

3. Personnalisation

● Des consignes nutritionnelles

Parmi les possibles, le patient décide des changements nutritionnels qui sont à sa portée :

- viser une certaine manière de se nourrir, une alimentation plus saine, plus simple et de bon sens, au lieu de cibler tel ou tel aliment. La nourriture méditerranéenne ancestrale, les aliments frais, non traités, de distribution à circuit court et de saison sont à privilégier ;
- réorganiser le frigo et les placards ;
- apprendre à reconnaître les aliments ultra-transformés, les aliments à calories vides, les aliments très chargés en glucides de basse qualité (pizza industrielle, viennoiserie et pâtisserie, etc) ;
- distinguer les laitages industriels, leur origine (vache, chèvre, brebis) et le procédé de fermentation ;
- privilégier les fruits et légumes faciles à croquer (avocat, pomme, carotte, jeunes pousses, etc.) ;
- travailler la notion de changement : cesser un groupe d'aliments pendant 10 ou 15 jours, puis en reprendre à volonté et noter les changements cutanés dans les 10 jours qui suivent.

● La micronutrition

La micronutrition est en principe un relais, en attendant que les changements alimentaires prennent effet. Toutefois, elle peut s'avérer nécessaire à plus long terme lorsque les aliments modernisés sont définitivement appauvris en micronutriments et minéraux.

4. Prévention

Considérant l'acné comme une alerte métabolique précoce, la mise en place de changements nutritionnels prend du sens en prévention à long terme. De meilleures habitudes de vie seront évaluables à court terme par la régression de l'acné et le patient sera encouragé à poursuivre longuement.

■ Conclusion

Dès les premières semaines de leurs changements alimentaires, les résultats commencent par la rapidité de la cicatrisation et l'amélioration de la qualité cicatricielle, puis la réduction du nombre de nouvelles lésions et l'espacement des poussées. L'amélioration de la flore digestive, comme nous l'avons vu précédemment, et l'amélioration esthétique de l'acné ont simultanément des répercussions positives sur le vécu de la pathologie et l'humeur. "Être bien dans sa peau" prend alors tout son sens.

BIBLIOGRAPHIE

1. CORDAIN L, LINDBERG S, HURTADO M *et al.* Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol*, 2002;138:1584-1590.
2. Seignalet J. *L'alimentation ou la troisième médecine*. Éd. François-Xavier de Guibert, coll. Écologie Humaine, 2004 (5^e édition).
3. Hill-Sylvestre M.-P. Les aliments qui soignent l'acné. Éditions Thierry Souccar, 2019. *La diététique anti-acné*. Édition Thierry Souccar, 2009.
4. DRÉNO B, BETTOLI V, ARAVILSKAIA E *et al.* The influence of exposome on acne.

J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018;32: 812-819.

5. Béchaux S. Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 1). Rappels biochimiques, eicosanoïdes, statut en acides gras et rôles. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2020;292:43-48 (schémas sur la cascade inflammatoire et les médiateurs de l'inflammation). Et aussi : Oméga-3 : importance dans la résolution de l'inflammation (partie 2). Recommandations, pathologies liées à leur carence et supplémentation. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2020;293:44-48 (schéma sur l'acné).
6. MELNIK BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015;8:371-388.
7. MELNIK BC, SCHMITZ G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol*, 2009;18:833-841.
8. DUPONT P. *Les vitamines : vérités et mensonges*. Éditions Clara Fama, 2011.
9. BOWE WP, LOGAN AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog*, 2011;3:1.
10. AGAMIA NF, ABDALLAH DM, SOROUR O *et al.* Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol*, 2016;174:1299-1307.
11. MELNIK BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*, 2018;36:29-40.
12. ZHOU SS, LI D, ZHOU YM *et al.* The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*, 2012;4:15.
13. Hill-Sylvestre MP. Nutrition et peau : de l'acné à la maturité. *Réalités en gynécologie-obstétrique*, 2010;142:16-20.
14. Questionnaires: <https://www.bionutrics.fr/dossiers-nutrition/questionnaires>: questionnaire SNC, questionnaire QSM, et questionnaire digestif (remerciements au laboratoire Bionutrics pour ce lien vers son site).

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

I Peau et médecine légale

Méfiez-vous du robinet !

→ S. KORNFIELD-LECANU

Service de Dermatologie,
Institut Arthur Vernes, PARIS.

■ Cas clinique

Il s'agit d'une patiente âgée de 50 ans au moment des faits qui consulte son médecin généraliste pour perdre du poids suite à un sevrage tabagique (+20 kg). Le médecin lui propose de la mésothérapie. Une première séance de mésothérapie est effectuée au niveau de l'abdomen, des cuisses et des hanches. La première étape dite de "méso-dissolution" comporte l'injection d'un mélange contenant Silorg, L-Carnitrans et Cynalcan (kits d'injection stériles). La seconde étape de méso-drainage comporte l'injection du haut des cuisses jusqu'aux mollets d'un mélange d'hydrosols polyvitaminés, de Mésocaïne, de Torental et de Dicynone. Au total, 5 séances seront effectuées.

Trois semaines après la dernière injection, la patiente note des réactions inflammatoires qui s'aggravent et qui deviennent d'authentiques abcès sur les cuisses, les hanches et l'abdomen. Ceux-ci sont incisés et mis en culture pour confirmer le diagnostic de mycobactéries atypiques (*M. chelonae*). La patiente est hospitalisée en infectiologie car elle présente de multiples nodules sous-cutanés inflammatoires dans les zones traitées par mésothérapie et une vingtaine d'abcès devront être mis à plat et méchés. Elle est traitée par tigécycline et tobramycine IV et clarithromycine *per os*. La tobramycine est interrompue au bout de 3 semaines du fait d'une ototoxicité et remplacée par la ciprofloxacine.

D'autres cas ont été déclarés après des séances de mésothérapie pratiquées

par le même médecin généraliste dans le même cabinet. Une enquête initiée par la DDASS et le Clin régional a émis l'hypothèse d'une contamination *via* le robinet d'eau du cabinet du médecin qui a été utilisé pour nettoyer le pistolet injecteur. Ce pistolet injecteur serait le vecteur de la contamination par l'écoulement le long de l'aiguille de l'eau résiduelle après rinçage, induisant lors des injections suivantes l'injection simultanée d'eau contaminée et des différents produits en sous-cutané.

■ Discussion médico-légale

L'absence de marquage CE attestant la conformité de l'appareil (pistolet injecteur) aux exigences de sécurité et le défaut de consignes de nettoyage et de traitement de l'appareil permettent de considérer que le produit vendu est défectueux [1]. La directive du 25 juillet 1985 (responsabilité du fait des produits défectueux) a comme finalité de substituer le défaut du produit à la faute comme fondement de la responsabilité du producteur. La loi du 19 mai 1998, dans son article 1386-1, précise que "*le producteur est responsable du dommage causé par un défaut de son produit, qu'il soit ou non lié par un contrat avec la victime*".

La cour d'appel a retenu la responsabilité du fournisseur car le producteur (normalement responsable) est défaillant (cessation d'activité). Le fournisseur devient responsable des nombreux dommages à hauteur de 70 % et le médecin 30 %, alors qu'en première instance le taux était inversé.

La patiente n'est pas consolidée car présentant toujours de nouvelles lésions

au moment de la première expertise. Préjudice esthétique temporaire : 3/7, nombreuses cicatrices sur l'abdomen, les fesses, hanches et faces externes des cuisses. Souffrances endurées : 4,5/7. Des préjudices d'agrément et préjudices sexuels sont évoqués. Une seconde expertise 9 ans après la première consolidera la patiente et retiendra une AIPP (atteinte à l'intégrité physique permanente) de 10 % (pour moitié due à la surdité de perception et aux acouphènes imputables à la toxicité de la tobramycine et l'autre moitié due au syndrome dépressif).

Les effets indésirables de la mésothérapie sont distingués en fonction de leur délai d'apparition post-injection [2] :

- effets indésirables précoces : hématomas au point d'injection, urticaire, dermatite de contact et œdème de Quincke ;
- effets secondaires tardifs : environ 3 à 8 semaines après la dernière injection, apparition de nodules inflammatoires dermo-hypodermiques qui sont souvent dus à des mycobactéries atypiques (*M. fortuitum* ou *M. chelonae* comme dans notre observation) bien connues des dermatologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Directive 85/374/CEE Responsabilité concernant les produits défectueux. Loi n°98-389 du 19 mai 1998 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux.
2. TENNSTEDT D, LACHAPPELLE JM. Effets cutanés indésirables de la mésothérapie. *Ann Dermatol Venerol*, 1997;124: 192-196.

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

BULLETIN D'INSCRIPTION À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES – 91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE – 75 011 PARIS

Nom :
Prénom :
Adresse :
Ville/Code postal :
Téléphone :
Fax :
E-mail :

■ **Droits d'inscription**

Médecins

☐ Totalité du congrès : 210 €

☐ 1 jour de congrès : 160 €

Précisez le jour : Jeudi 14/10 ☐ Vendredi 15/10 ☐

DES/DIS/Étudiants

☐ Totalité du congrès : 160 €

☐ 1 jour de congrès : 120 €

Précisez le jour : Jeudi 14/10 ☐ Vendredi 15/10 ☐

■ **Mode de paiement**

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

☐ Par carte bancaire n°

(À l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

■ **Transport**



☐ Transport aérien : lors de la confirmation de votre inscription, un numéro d'agrément vous sera transmis. Il vous permettra d'obtenir des réductions sur les transports aériens.

■ **Hébergement**

☐ Je souhaite recevoir une liste d'hôtels proches des Docks Pullman (liste également disponible sur le site Internet: www.jird.info).

Possibilité d'inscription et de règlement en ligne sur www.jird.info (paiement sécurisé)
Les droits d'inscription offrent l'accès aux conférences et aux pauses déjeunatoires

Je souhaite valider mon DPC aux 16^{es} JIRD

Valorisable au titre du DPC

L'inscription au DPC se fait indépendamment de celle du congrès

1 Vous choisissez votre ou vos session(s) DPC :

☐ **DPC 1 : N° 52492100107 – session 1**
Épigénétique et génétique :
une nouvelle approche en dermatologie

☐ **DPC 2 : N° 52492100108 – session 1**
Dermatoses infantiles systémiques

2 Vous êtes médecin libéral ou de centre de santé :

☐ L'inscription au DPC s'effectue directement via le site mondpc.fr

3 Vous êtes médecin salarié, hospitalier :

☐ Votre programme DPC peut être financé par l'OPCA de votre employeur.

Organisme de DPC SAS VFL n° 5249
Contact DPC – jessica.tanqueray@vfl-formation.com
Tél. 04 22 45 00 23

Un accueil DPC vous permettra également de vous inscrire sur place



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

OBJECTIFS PARTAGÉS

VERS UN 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)

1^{er} 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

