

# réalités

n° 300

*Thérapeutiques en* DERMATO-VÉNÉROLOGIE

L'ANNÉE  
THÉRAPEUTIQUE  
QUOI DE NEUF  
EN 2020 ?

Sa route pourrait un jour  
croiser la vôtre

## Maladie de Behçet



### **Identifions**

les premiers symptômes,

### **Anticipons**

les facteurs de gravité,

### **Prenons en charge**

efficacement la maladie de Behçet

Ensemble, soyons prêts.

# 16<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE



## Programme scientifique

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers

**Jeudi 14 octobre 2021**

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

Sous la présidence du Pr Smaïl Hadj-Rabia

### **Dermatoses infantiles systémiques**

Sous la présidence du Dr Maryam Piram

**Vendredi 15 octobre 2021**

### **La main en dermatologie**

Sous la présidence des  
Prs Camille Francès  
et Philippe Berbis



Possibilité d'inscription  
et de règlement en ligne sur : [www.jird.info](http://www.jird.info)



JEUDI 14 OCTOBRE 2021 – MATIN  
**ÉPIGÉNÉTIQUE ET GÉNÉTIQUE :**  
**UNE NOUVELLE APPROCHE EN DERMATOLOGIE**  
**Concepteur:** Pr S. Hadj-Rabia

| 8 h 50-10 h 00 : Mises au point interactives |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8h50<br>10h00<br>DPC 1                       | <ul style="list-style-type: none"><li>→ La génétique sans gène</li><li>→ Cancers et gènes</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Smaïl Hadj-Rabia<br>Sarah Guégan                                                                                                                       |
| 10 h 30-12 h 30 : Questions flash            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                        |
| 10h30<br>12h30<br>DPC 1                      | <ul style="list-style-type: none"><li>→ À quoi sert l'analyse moléculaire?</li><li>→ Mosaïcismes : de quoi parle-t-on vraiment ?</li><li>→ Nævus de l'enfant : quelle prise en charge aujourd'hui?</li><li>→ Les maladies inflammatoires, c'est aussi génétique?</li><li>→ <i>Xeroderma pigmentosum</i> (les enfants de la Lune)</li><li>→ La génétique, c'est incurable?</li><li>→ Kératodermie palmoplantaire aquagénique et mucoviscidose</li></ul> | Fanny Morice-Picard<br>Smaïl Hadj-Rabia<br>Olivia Boccara<br>Anne-Claire Bursztejn<br>Fanny Morice-Picard<br>Anne-Claire Bursztejn<br>Smaïl Hadj-Rabia |



JEUDI 14 OCTOBRE 2021 – APRÈS-MIDI  
**DERMATOSES INFANTILES SYSTÉMIQUES**  
**Conceptrice:** Dr M. Píram

| 14 h 00-15 h 30 : Mises au point interactives |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14h00<br>15h30<br>DPC 2                       | <ul style="list-style-type: none"><li>→ Maladies auto-inflammatoires : le dermatologue au 1<sup>er</sup> plan</li><li>→ Lupus de l'enfant : une entité mieux définie</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Véronique Hentgen<br>Isabelle Melki                                                                                                                                 |
| 15 h 30-18 h 30 : Questions flash             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                     |
| 15h30<br>18h30<br>DPC 2                       | <ul style="list-style-type: none"><li>→ Dermatomyosite juvénile : quel bilan, quel traitement?</li><li>→ Sclérodermie systémique : savoir diagnostiquer précocement</li><li>→ Morphées de l'enfant : algorithme décisionnel</li><li>→ Purpura vasculaire : que faire?</li><li>→ Actualités dans la maladie de Kawasaki</li><li>→ Maladie de Still de l'enfant : une révolution thérapeutique</li><li>→ Que faire devant un érythème noueux?</li><li>→ Acrosyndromes de l'enfant : comment s'en sortir?</li></ul> | Jean-Benoît Monfort<br>Jean-Benoît Monfort<br>Emmanuelle Bourrat<br>Maryam Píram<br>Isabelle Koné-Paut<br>Isabelle Koné-Paut<br>Emmanuelle Bourrat<br>Didier Bessis |
| 18h45<br>19h30                                | <p>→ <b>Hors DPC : Cas cliniques interactifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>→ Une image, un diagnostic</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Michel Rybojad                                                                                                                                                      |

**VENDREDI 15 OCTOBRE 2021**

**LA MAIN EN DERMATOLOGIE**

**Concepteurs : Prs C. Francès, Ph. Berbis**

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>9 h 05-9 h 15 : Allocution d'ouverture</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Prs C. Francès, Ph. Berbis                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>9 h 15-10 h 30 : Mises au point interactives</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 9 h 15<br>–<br>10 h 30                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Savez-vous examiner les mains de vos patients?</li> <li>→ Savez-vous examiner les ongles de vos patients?</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Philippe Berbis<br>Inès Zaraa                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11 h 00-12 h 00 : Mises au point interactives</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 11 h 00<br>–<br>12 h 00                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ La main diabétique</li> <li>→ La main des connectivites</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Bruno Sassolas<br>François Chasset                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>12 h 00-12 h 30 : Discussion générale</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>14 h 00-18 h 30 : Questions flash</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 14 h 00<br>–<br>17 h 45                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Ongles fragiles: un problème dermatologique?</li> <li>→ Psoriasis unguéal: quand et comment traiter?</li> <li>→ Comment je prends en charge un lichen unguéal?</li> <li>→ Indications et détails des explorations vasculaires dans les lésions digitales</li> <li>→ Et si ce n'était pas un eczéma digital et/ou palmaire?</li> <li>→ ECM: quoi de neuf?</li> <li>→ La main "bulleuse"</li> <li>→ La main en infectiologie (pathologies d'inoculation)</li> <li>→ La main en infectiologie (pathologies systémiques)</li> <li>→ La main douloureuse</li> <li>→ La dermatoscopie du repli unguéal peut-elle remplacer la capillaroscopie?</li> <li>→ Et si le problème était rhumatologique?</li> </ul> | Bertrand Richert<br>Bertrand Richert<br>Bertrand Richert<br><br>Patricia Senet<br>Dominique Tennstedt<br>Dominique Tennstedt<br>Sophie Duvert-Lehembre<br>Pascal Del Guidice<br>Pascal Del Guidice<br>Emilie Brenaut<br><br>Jean-Benoît Monfort<br>Camille Francès |
| 17 h 45<br>–<br>18 h 30                              | <b>Questions/réponses entre les experts et les participants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | Tous les participants de la journée seront présents pour répondre à vos questions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Pour tout renseignement :**  
**[www.jird.info](http://www.jird.info)**

# #NO MELANOME

UNE CAMPAGNE POUR SENSIBILISER LE  
GRAND PUBLIC À LA PRÉVENTION ET AU  
DÉPISTAGE DU MÉLANOME



**Grâce à vous le succès continue.**

Rendez-vous sur le site  
institutionnel de BMS pour  
découvrir ou redécouvrir  
la campagne en scannant  
le QRcode ci-dessous.



**BMS PARTENAIRE ENGAGÉ**  
DANS LA PREVENTION DU MÉLANOME

## 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 : espaceGrafic  
Mutilva Baja – Espagne  
Commission Paritaire : 0122 T 81119  
ISSN : 1155-2492  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2021



Avril 2021

Cahier 1

n° 300

## L'Année thérapeutique Quoi de neuf en 2020 ?

11

**Quoi de neuf dans le psoriasis ?**  
J. Parier, C. Comte, P.A. Becherel,  
A.-C. Fougerousse

32

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

35

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

46

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

54

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

60

**Quoi de neuf en cuir chevelu ?**  
P. Reygagne, B. Matard, J. Smadja

67

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

70

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

76

**Quoi de neuf en dermatologie  
esthétique ?**  
P. Coutant-Foulc

88

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

100

**Quoi de neuf en lasers ?**  
J.-M. Mazer, Y. Rozban,  
M. Jourdan, N. Scharztz

## REVUES GÉNÉRALES

107

**Rôle de l'inflammation neurogène  
dans les peaux hyperréactives**  
L. Misery

Un bulletin d'abonnement est en page 31.

Un cahier 2 "INTERTRIGO :  
Où en est-on aujourd'hui en France ?"  
et un cahier 3 "Psoriasis de la femme"  
sont routés avec ce numéro.

abbvie

# LIBÉREZ VOS PATIENTS

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

Place dans la stratégie thérapeutique et indication remboursable<sup>2</sup> :

Traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

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



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

*Maintenant  
disponible*

## Nouvel inhibiteur sélectif de l'IL-23 p19.<sup>1</sup>

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

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

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

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

  
**Skyrizi™**  
(risankizumab)

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER<sup>1</sup>, C. COMTE<sup>2</sup>, P.-A. BECHEREL<sup>3</sup>,  
A.-C. FOUGEROUSSE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dermatologue libérale,  
attachée à l'hôpital Saint-Louis, PARIS.  
Vice-présidente RESOPSO.

<sup>2</sup>Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

<sup>3</sup>Unité de Dermatologie et Immunologie clinique,  
Hôpital privé, ANTONY.  
Directeur scientifique de l'OMCCI  
(Observatoire des maladies cutanées chroniques  
inflammatoires).

<sup>4</sup>Service de Dermatologie,  
Hôpital Bégin, SAINT-MANDÉ.



**Les publications sur le psoriasis sont toujours aussi nombreuses et la recherche est active, surtout pour les traitements par biothérapies, comme c'est le cas depuis de nombreuses années. Ces molécules ont effectivement bouleversé le traitement de cette maladie et nous avons désormais un tel choix que le problème est plutôt d'instaurer une stratégie claire, d'autant que les molécules sortent plus vite que les recommandations qui, elles, sont rapidement dépassées dans la vie réelle. Mais beaucoup de patients sont encore découragés par le parcours de soins complexe qui les attend avant de réussir à bénéficier de ces traitements même s'ils constituent une bonne indication.**

**Cette année, l'apparition de la pandémie SARS-CoV-2 a posé des questions importantes sur l'innocuité (ou l'absence d'innocuité) de ces traitements dans ce contexte, ce qui a donné lieu à de rapides publications qui nous ont permis de clarifier notre attitude.**



→ J. PARIER

### Traitements locaux et systémiques classiques

#### 1. Traitements locaux connus

Les essais se poursuivent sur la mousse de calcipotriol (Cal)/dipropionate de bétaméthasone (DB).

>>> Un essai a été rapporté par le Dr Thierry Passeron lors d'une commu-

nication aux JDP : 30 patients ont reçu, en double aveugle, un traitement à base de mousse sur des plaques de psoriasis localisées. Ces mousses contenaient soit du clobétasol, soit du DB, soit un mélange de DB et de Cal, soit il s'agissait d'une mousse placebo. L'infiltrat cellulaire dans les lésions a été étudié. Dans le psoriasis, on retrouve une augmentation des lymphocytes CD8 et NK. L'infiltrat inflammatoire diminue nettement, surtout dans un premier temps pour les CD8 et plus tardivement pour les NK, et le mélange DB/Cal est plus actif que les dermocorticoïdes seuls et bien sûr que le placebo.

>>> Un essai de phase III [1] s'est révélé très intéressant concernant l'intérêt du traitement proactif avec la mousse Cal/DB. Les traitements locaux, quand ils sont commercialisés, sortent en général avec des études de traitement d'attaque sur 3 mois mais le psoriasis nécessite un traitement d'entretien. Un essai mené sur

52 semaines a consisté à traiter dans un premier temps, pendant 1 mois, tous les patients à l'aide d'une application quotidienne de mousse traitante. 545 patients ont été blanchis ou presque blanchis avec une amélioration moyenne de leur PASI  $\geq 2$  par rapport à l'inclusion. Ils ont ensuite été répartis en deux groupes randomisés, en double aveugle : 272 ont reçu un traitement "proactif" avec application de la mousse traitante 2 fois par semaine et 273 ont reçu un traitement "réactif" avec application de mousse placebo (le véhicule) 2 fois par semaine. En cas de récurrence, les deux groupes reprenaient l'application de mousse médicamenteuse à un rythme quotidien pendant 4 semaines.

Le temps moyen de rechute était de 56 jours dans le groupe proactif et de 30 jours dans le groupe réactif. Le temps de rémission sur l'année était de 41 jours de plus dans le groupe proactif et le nombre de rechutes sur 1 an de 3,1/4,8. Le traitement d'entretien avec la mousse

## I L'Année thérapeutique

médicamenteuse a été bien toléré. Cet essai a permis au laboratoire Leo Pharma de faire modifier l'indication qui permet désormais officiellement un traitement d'entretien de 2 jours par semaine, espacés de 2 à 3 jours. Nous étions déjà nombreux à le pratiquer, mais c'est toujours mieux quand c'est officiel !

>>> Un essai de phase II [2] a également été mené sur la mousse Cal/DB, cette fois chez les adolescents entre 12 et < 17 ans. Il visait surtout à évaluer l'innocuité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'homéostasie du calcium d'un traitement d'attaque quotidien sur 4 semaines, ce qui est le cas. L'objectif secondaire était d'évaluer son efficacité, qui semblait plus importante chez les adolescents que chez les adultes, avec une amélioration moyenne du PASI de 82 %, mais il s'agissait d'un essai ouvert sur un nombre assez peu élevé de patients (106).

>>> Des publications d'essai du même produit sur le cuir chevelu ont eu lieu avec de bons résultats mais pas d'évaluation de l'adhésion au traitement qui reste, à mon avis, assez gras à utiliser pour le cuir chevelu, surtout en application quotidienne, et ce malgré son changement de texture.

>>> Une revue d'études [3] en vie réelle de la mousse Cal/DB (avec des études germaniques, américaines et espagnoles portant sur un grand nombre de patients) retrouve, à 4 semaines, une efficacité identique à celle des essais cliniques : 50 % de patients blanchis ou quasi blanchis avec 82-93 % de bonne observance et 85-95 % de patients satisfaits sur 4 semaines.

### 2. Nouveaux traitements locaux

Trois nouveaux traitements sortent du lot et seront peut-être un jour commercialisés :

>>> **Le crisaborole pommade à 2 %** [4] semble intéressant pour le psoriasis du visage et des plis, zones très gênantes

en termes de qualité de vie des patients et pour lesquelles nous sommes un peu démunis du point de vue des traitements. Il s'agit d'une molécule inhibitrice de la phosphodiesterase 4 donc, comme l'aprémilast, d'un immunomodulateur non stéroïdien.

Le crisaborole pommade s'est montré très intéressant dans un essai randomisé en double aveugle contre le véhicule randomisé 2:1. Le nombre de patients est malheureusement faible (21 : 14 pour le crisaborole et 7 pour le véhicule) et l'essai n'a eu lieu que dans un seul centre, mais les résultats sont très encourageants. Pour 4 semaines de traitement à raison de 2 applications par jour, 66 % de patients ont été très améliorés dans le groupe crisaborole contre 9 % dans le groupe véhicule. Le groupe crisaborole a poursuivi l'essai jusqu'à 8 semaines avec 81 % de bons résultats dont 71 % blanchis. Il n'y a pas eu de problème de tolérance.

Il s'agit donc d'une molécule très intéressante mais il faut voir si les résultats sont confirmés sur des études de plus grande ampleur, notamment dans le cas d'une seule application quotidienne : la texture de la pommade et les deux applications quotidiennes pour un résultat lent à se mettre en place en vraie vie peuvent en effet diminuer l'observance.

>>> **Le roflumilast crème** [5] est également une molécule non stéroïdienne inhibitrice de la phosphodiesterase 4. Un essai de phase IIb a comparé sur 331 patients, en double aveugle, randomisés et répartis en 3 groupes égaux, des concentrations de 0,3 %, 0,15 % et le véhicule en placebo, à raison d'une application par jour sur le psoriasis des plis. L'amélioration était évaluée au bout de 6 semaines. Globalement, l'amélioration moyenne est de -50 % pour le roflumilast et -17,8 % pour le placebo. Pour les psoriasis légers, le blanchiment ou quasi-blanchiment est obtenu dans 73 % des cas avec la crème à 0,3 %, 44 % avec la concentration à 0,15 % et 29 % avec

le véhicule. Les effets secondaires sont identiques dans les groupes roflumilast et le groupe placebo.

>>> **Le tapinarof crème 1 %** [6, 7] est une molécule dont le mode d'action est original par rapport aux produits habituellement utilisés en dermatologie. Il s'agit d'un modulateur des récepteurs aryl-hydrocarbène qui réduit l'inflammation (en diminuant les IL17A/F, IL4, IL5 et IL13), augmente la réponse antioxydante et normalise la barrière cutanée. Des essais de phase IIb et III ont été menés chez 1 025 patients sur 12 semaines avec un résultat apparaissant à 2 semaines, très net à 8 semaines et se maintenant à 16 semaines. La crème était appliquée 1 fois par jour (les essais à 2 fois par jour ne montrent pas d'intérêt pour cette fréquence d'application) et sur toute localisation du psoriasis.

Le PASI 50 est obtenu dans 71-92 % des cas, le PASI 75 dans 46-65 % et le PASI 90 dans 18-40 % des cas, avec une différence toujours très significative par rapport au véhicule. Les effets secondaires sont légers à modérés : folliculites (15,7-20,5 %), eczéma de contact (3,8-4,7 %) et prurit (0,5-1,2 %). Cette molécule semble avoir vraiment un avenir intéressant comme le montre son passage en phase III pour les essais cliniques.

### 3. L'acitrétine

Cet ancien médicament fait toujours partie de notre arsenal thérapeutique même si nous l'utilisons beaucoup moins. Il n'est pratiquement pas utilisable chez la femme en âge de procréer étant donné les risques tératogènes persistant jusqu'à 3 ans après l'arrêt et les prescriptions limitées renouvelables tous les mois avec nécessité de réaliser un test de grossesse chaque mois. Cependant, il reste intéressant chez les enfants et dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire et généralisé.

Son action nette et rapide dans le psoriasis pustuleux généralisé est mieux comprise si on tient compte d'une étude [8]



# olumiant<sup>®</sup>

(baricitinib) comprimés

**NOUVEAU**

## 1<sup>ER</sup> INHIBITEUR DE JAK ORAL\*

DANS LA DERMATITE ATOPIQUE  
MODÉRÉE À SÉVÈRE  
CHEZ L'ADULTE

Pour vos patients, **1<sup>er</sup> inhibiteur de JAK oral** disponible dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, en une prise par jour.

Olumiant<sup>®</sup> inhibe de façon sélective et réversible les Janus Kinases JAK1 et JAK2, deux enzymes impliquées dans le mécanisme de la dermatite atopique.<sup>(1)</sup>

**OLUMIANT<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.<sup>(1)</sup>**

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT<sup>®</sup> disponible sur la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

▼ 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 [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT<sup>®</sup>.

\* Décision d'AMM européenne en date du 19/10/2020.

**LILLY France S.A.S.**

24 boulevard Vital Bouhot - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél: 01 55 49 34 34  
Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 € - 609 849 153 R.C.S. Nanterre

Information médicale et pharmacovigilance:

n°vert 0 800 003 636  ou: 01 55 49 32 51

*Lilly*

## I L'Année thérapeutique

de recherche en laboratoire sur des cultures de cellules kératinocytaires stimulées par l'IL17 mises en contact avec de l'acitrétine et des souris modèles de "psoriasis-like" induits par l'imiquimod dont on étudie l'expression des récepteurs à l'IL36 après ingestion d'acitrétine. Dans les deux cas, on observe une inhibition de l'IL36, dont on connaît à présent le rôle primordial dans le psoriasis pustuleux. Par ailleurs, une biothérapie est à l'étude dans cette indication, le spesolimab, qui devrait changer la prise en charge de cette pathologie.

Les études de survie des médicaments sont intéressantes car elles donnent une bonne idée de leur tolérance et de leur efficacité. Une étude rétrospective menée sur 6 centres de référence pour le psoriasis en Turquie, de 2014 à 2020, a suivi 412 patients sous acitrétine [9]. La survie du traitement était en moyenne de 18 mois (13,6-22,4) avec un bon intervalle de confiance à 95 %. Pourtant, ils devaient donner des doses assez élevées car 50 % des patients ont eu une augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides et 37 % une desquamation palmoplantaire. Les facteurs de moindre temps de survie étaient la coexistence d'une arthropathie, l'âge > 65 ans et le fait d'avoir reçu un autre traitement systémique antérieur. Ces chiffres seraient certainement inférieurs en France où l'on peut accéder plus facilement à des traitements plus efficaces.

L'hépatotoxicité éventuelle de l'acitrétine avait incité à faire, au début de son utilisation, des biopsies hépatiques systématiques. Il y a très longtemps que cela ne se pratique plus mais un livre est paru en hépatologie qui fait le point sur cette hépatotoxicité. Elle est rare et les formes graves sont exceptionnelles mais elles nécessitent de doser régulièrement les transaminases, les phosphatases alcalines et la bilirubine car il peut y avoir des signes de rétention ou d'atteinte hépatocellulaire. Il n'est pas exceptionnel de voir apparaître une augmentation  $\leq 3$  fois la norme, il suffit

alors de diminuer la dose et de surveiller si ces résultats se prolongent à plus d'un examen biologique.

Des augmentations brutales à 10 fois la norme sont exceptionnelles mais imposent toutefois un arrêt définitif du traitement et de l'utilisation des rétinoïdes *per os* globalement. Ces anomalies peuvent être asymptomatiques et survenir au bout de quelques mois de prise, pas seulement au début du traitement. Il ne s'agit pas d'une accumulation du produit de type toxicité de la vitamine A mais d'une hypersensibilité de mécanisme non élucidé. En arrêtant la prise du traitement, ces hépatites régressent sans séquelle en quelques mois. Il faut donc bien continuer à pratiquer une surveillance du bilan hépatique chez les patients prenant de l'acitrétine [10].

### 4. La ciclosporine

Cette molécule reste utilisée pour des psoriasis modérés à sévères, sur des durées courtes (quelques mois), pour des patients au bon profil de tolérance en situation "d'urgence" car elle agit vite et bien. On compte désormais peu d'études portant sur ce médicament ancien. Il est également utile en cas de projet de grossesse ou pendant la grossesse mais, depuis l'année dernière, le certolizumab, biothérapie anti-TNF alpha ne passant quasiment pas la barrière placentaire, est privilégié en cas de nécessité de traitement systémique pendant cette période de la vie des femmes psoriasiques.

Une étude italienne [11] en vraie vie, multicentrique, prospective et observationnelle a été menée sur 196 patients pendant 12 semaines. Il y avait 40 % de très bons répondeurs atteignant un PASI  $\geq 90$ , 22 % entre 75 et  $\leq 90$ , 17 % entre 50 et  $\leq 75$  et 21 % de non-répondeurs < 50. Seulement 40 % des patients étaient satisfaits du traitement du point de vue de la qualité de vie. Comme il y a eu une prise de conscience depuis que les biothérapies anti-IL17 et anti-IL23 existent, les patients ne sont vraiment satisfaits du

traitement que lorsqu'ils sont blanchis ou quasi blanchis. La ciclosporine donne cependant un résultat plus rapide.

### 5. Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est très utilisé pour les psoriasis modérés à sévères. Il constitue la première ligne des traitements systémiques dans les recommandations françaises.

#### ● *Per os* ou en injection ?

Il peut être administré en comprimés ou en injections sous-cutanées. Il y a 2 ans, les rhumatologues ont publié une étude montrant qu'il était plus efficace, en rhumatologie, en injection que *per os* surtout au-dessus de 15 mg à cause d'une meilleure biodisponibilité à ces doses.

Les données dermatologiques évaluant l'efficacité de ces deux voies d'administration sont limitées et contradictoires. Dans une étude allemande [12], les auteurs ont voulu comparer l'efficacité du MTX sous-cutané/oral à partir des données du registre allemand PsoBest. Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients avec un psoriasis modéré à sévère (défini par un PASI  $\geq 10$ ) pour lesquels un traitement par MTX oral ou sous-cutané était initié, avec une période de suivi de 12 mois. Les patients pour lesquels la voie d'administration du MTX était modifiée pendant la période de suivi étaient exclus.

Les critères d'évaluation étaient un PASI absolu et relatif aux semaines 12 et 52. 59 patients traités par voie orale et 157 par voie sous-cutanée étaient inclus. Ils étaient comparables concernant l'âge, le genre, le poids, la durée d'évolution de la maladie, les antécédents familiaux, l'existence d'un rhumatisme psoriasique ou d'une atteinte unguéale. Le PASI moyen initial était de 20,2 pour les patients du groupe traitement oral et 18,6 pour le groupe traitement sous-cutané, le DLQI moyen était respectivement de 9,8 et 11,8. 42,9 % des patients du groupe

traitement oral et 45,9 % de ceux du groupe traitement sous-cutané avaient déjà reçu un traitement systémique, principalement de l'acide fumarique (disponible en Allemagne mais pas en France), seul un patient du groupe sous-cutané avait déjà reçu une biothérapie.

À la semaine 12, une réponse minimale (définie comme PASI 50, PASI < 5) était plus fréquemment obtenue avec la forme sous-cutanée que *per os* (analyse en NRI [*non-responder imputation*]). Il existait une tendance à une meilleure réponse (PASI 90, PASI < 3) à la semaine 52 pour le groupe sous-cutané. Les motifs d'arrêt du traitement étaient l'intolérance (16,3 % *per os*, 4,5 % sous-cutané) et l'obtention d'un blanchiment du psoriasis (2 % oral, 3,8 % sous-cutané).

Les résultats de cette étude soulignent l'intérêt d'administrer le méthotrexate par voie sous-cutanée, pour une action plus rapide, un meilleur maintien de la réponse et un meilleur profil de tolérance. Les limites de cette étude sont le nombre réduit de patients inclus et l'absence de données sur la posologie de méthotrexate administrée.

#### ● La surveillance hépatique

Sur le plan hépatique, le principal risque associé au MTX est la fibrose menant à la cirrhose, celle-ci pouvant se compliquer d'hépatocarcinome.

Des études antérieures ont montré que le MTX est peu fibrosant mais que, si la fibrose est plus fréquente qu'en population générale chez les psoriasiques et ce parallèlement à la sévérité, cela est dû avant tout aux comorbidités (obésité, syndrome métabolique, diabète, consommation d'alcool statistiquement plus importante). Cependant, le MTX ne doit pas être donné à un patient présentant déjà une fibrose et un patient avec comorbidités devra être surveillé de près. Nous dosons régulièrement les transaminases et nous pratiquons au moins une fois par an différents examens selon les

habitudes de chacun : le procollagène III, le FibroTest et le FibroScan (ces deux premiers tests ne sont pas remboursés et coûtent un peu plus de 40 €).

Un article [13] et une conférence du Dr Vincent Di Martino, hépatologue, lors de la Journée du Groupe Psoriasis ont bien précisé l'intérêt ou non de ces examens. Les transaminases ne sont pas un marqueur de fibrose. Le procollagène III a été abandonné par les hépatologues car non spécifique de fibrose hépatique. Le test non invasif et très peu onéreux de première ligne pour les hépatologues semble être le FIB-4. Il s'agit d'un calcul savant fait à partir de constantes biologiques simples : l'âge en années, les ALAT et ASAT en U/L et le nombre des plaquettes en  $10^9/L$ . On trouve sur internet et même en application sur smartphone le calcul du FIB-4 :

– pour un résultat < 1,3 : 90 % de probabilité qu'il n'y ait pas de fibrose significative ;  
– pour un résultat > 2,67 : 80 % de risque de fibrose.

Entre les deux, il convient de faire un FibroScan. Dans les deux derniers cas, il ne faut pas hésiter à envoyer le patient en hépatologie. L'hépatologue conseillait de faire ce calcul avant de commencer le traitement et une fois par an en surveillance. Les autres examens de deuxième ligne étaient selon lui le FibroScan et le FibroTest peu validé pour le MTX et non remboursé par la Sécurité sociale. La fibrose est classée en 4 stades et seuls les deux derniers sont significatifs.

#### ● MTX et mélanome ?

Des rhumatologues ont publié un article mettant en évidence une plus grande fréquence de mélanomes cutanés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par MTX.

Une étude rétrospective cas-contrôle [13] a été publiée à partir des registres suédois appariant 395 patients psoriasiques ayant eu un mélanome cutané, dont

97 avaient reçu un traitement par MTX, et 3 950 patients psoriasiques traités par MTX. Le résultat montre qu'il n'y a pas de surrisque de mélanome cutané en dermatologie chez des patients traités par MTX, et ce quelle que soit la dose cumulée.

#### ● Survie du traitement MTX comparée à celle de l'aprémilast

Une étude [14] basée sur des données du Système national des données de santé (SNDS) français a comparé la survie des traitements par l'aprémilast et le MTX à 1 an chez des patients qui étaient naïfs de ces traitements au début de l'étude. Cette étude a porté sur la période 2009-2017.

14 147 patients ont été recrutés après appariement selon le sexe, l'âge, l'existence ou non d'un rhumatisme psoriasique, les comorbidités et les traitements antérieurs topiques et généraux. Il en est ressorti deux groupes comparables pour tous ces critères de 4 805 patients chacun. À 1 an, 6 207 patients (soit 69 %) du groupe apremilast et 2 734 (soit 59 %) du groupe MTX ont arrêté le traitement. Ce dernier a donc une meilleure survie à 1 an mais, globalement, ces deux traitements ont une survie médiocre.

#### 6. L'hydroxychloroquine

Ce médicament n'est pas un traitement du psoriasis. Il est même connu depuis longtemps comme éventuel inducteur de psoriasis *de novo* ou comme étant susceptible d'aggraver ou de faire rechuter un psoriasis préexistant.

Au début de la pandémie de COVID-19, l'utilisation de façon plus importante que d'habitude de ce traitement s'est soldée par une augmentation de ce phénomène signalée dans un article [15] qui comptait, sur les bases MEDLINE et EMBASE, 18 cas retrouvés de psoriasis apparus dans ces circonstances, dont 9 *de novo*.

Toutefois, on sait qu'une maladie virale intercurrente peut entraîner une poussée de psoriasis...

# I L'Année thérapeutique

## BIBLIOGRAPHIE

1. LEBWOHL M, KIRCIK L, LACOUR JP *et al.* Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Dermatol*, 2020;S0190-9622(20)32625-6.
2. SEYGER M, ABRAMOVITS W, LILJEDAHN M *et al.* Safety and efficacy of fixed-dose combination calcipotriol (50 µg/g) and betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) cutaneous foam in adolescent patients (aged 12 to <17 years) with plaque psoriasis: results of a phase II, open-label trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2026-2034.
3. GERDES S, VELASCO M, WU JJ *et al.* Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: a review of real-world evidence (RWE). *J Dermatolog Treat*, 2020;1-11.
4. HASHIM PW, CHIMA M, KIM HJ *et al.* Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:360-365.
5. LEBWOHL MG, PAPP KA, STEIN GOLD L *et al.*; ARQ-151 201 Study Investigators. Trial of Roflumilast Cream for Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2020; 383:229-239.
6. STEIN GOLD L, BHATIA N, TALLMAN AM *et al.* A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Secondary efficacy and patient-reported outcomes. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:624-631.
7. BISSONNETTE R, STEIN GOLD L, RUBENSTEIN DS *et al.* Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic AhR modulating agent (TAMA). *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1059-1067.
8. TU J, YIN Z, GUO J *et al.* Acitretin inhibits IL-17A-induced IL-36 expression in keratinocytes by down-regulating I $\chi$ B $\zeta$ . *Int Immunopharmacol*, 2020;79: 106045.
9. KARA POLAT A, OGUZ TOPAL I, ASLAN KAYIRAN M *et al.* Drug survival and safety profile of acitretin monotherapy in patients with psoriasis: A multicenter retrospective study. *Dermatol Ther*, 2021;e14834.
10. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]: Acitretin. Last Update: November 4, 2020.
11. MARSILI F, TRAVAGLINI M, STINCO G *et al.* Effectiveness of cyclosporine A in patients with moderate to severe plaque psoriasis in a real-life clinical setting in Italy: the TRANSITION study. *J Dermatolog Treat*, 2020;1-7.
12. REICH K, SORBE C, GRIESE L *et al.* The value of subcutaneous versus oral methotrexate – real-world data from the German psoriasis registry PsoBest. *Br J Dermatol*, 2020 Nov 21. [Epub ahead of print]
13. POLESIE S, GILLSTEDT M, PAOLI J *et al.* Methotrexate treatment for patients with psoriasis and risk of cutaneous melanoma: a nested case-control study. *Br J Dermatol*, 2020;183:684-691.
14. SBIDIAN E, BILLIONNET, WEILL A *et al.* Persistence of apremilast in moderate-to-severe psoriasis: a real-world analysis of 14 147 apremilast- and methotrexate-naïve patients in the French National Health Insurance database. *Br J Dermatol*, 2020;182:690-697.
15. SACHDEVA M, MUFTI A, MALIYAR K *et al.* Hydroxychloroquine effects on psoriasis: a systematic review and a cautionary note for COVID-19 treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:579-586.

L'auteure a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires Janssen, Novartis, Médac, Léo Pharma et Amgen.



→ C. COMTE

## ■ Photothérapie

### 1. Rôle de la photothérapie au temps des biologiques

Les chiffres comparatifs de l'utilisation de la photothérapie aux États-Unis entre la période 2001-2005 et 2011-2015 [1]

montrent que la montée en puissance de l'utilisation des biologiques ne s'est paradoxalement pas accompagnée d'une baisse des alternatives thérapeutiques : en effet, la prescription des immunosuppresseurs et de la photothérapie est restée stable.

Une revue du *JAAD* [2] rappelle la pertinence de ce traitement, à l'efficacité éprouvée depuis plus de 40 ans, l'innocuité probable des UVB vis-à-vis des cancers cutanés (contrairement à la PUVA, qui est plus précisément une photochimiothérapie responsable de l'augmentation du risque de carcinomes spinocellulaires), la possibilité de son utilisation chez les femmes enceintes, les enfants et les patients souffrant de pathologies hépatiques ou rénales ou de VIH, ainsi que son coût peu élevé, qui permet aux systèmes nationaux d'assurance maladie une économie substantielle ainsi que l'accès des populations les plus défavorisées à un traitement.

### 2. Peut-on associer la photothérapie avec tous les biologiques ?

Plusieurs études et revues [2] ont montré que l'association de la photothérapie avec les biomédicaments était synergique, bien tolérée, sans effet secondaires immédiats, et pouvait apporter une augmentation des effets avec une minimisation des doses de chaque produit pris indépendamment et augmenter les options thérapeutiques dans le psoriasis.

>>> Botsali *et al.* [3] questionnent l'association de la photothérapie concomitamment avec l'utilisation de biothérapies potentiellement responsables de cancers cutanés, notamment les anti-TNF $\alpha$  : ils ont administré ensemble à des souris SKH-1 des UVB (longueur d'onde moyenne 304 nm) et de la ciclosporine, de l'étanercept ou de l'infliximab pendant 14 semaines. Après 24 semaines, il a été observé un nombre plus important de néoplasies kératinocytaires dans le groupe étanercept. Les auteurs concluent que, bien que les résultats ne puissent

## Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

a le plaisir de vous convier  
à la retransmission **EN DIRECT**  
de la webconférence interactive



## Pso Actualités:

PASI 100, traitement au long cours et vaccination COVID

**LUNDI 10 MAI 2021** de 20h45 à 22h00

- Prise en charge au long cours du psoriasis:  
pour qui? pour quoi?  
Dominique Lons Danic – Paris
- PASI 100: un nouvel objectif pour le médecin  
et pour le patient  
Ziad Reguiaï – Reims
- Prise en charge du patient psoriasique  
à l'heure de la vaccination anti-COVID  
Cécile Girard – Montpellier



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

Pendant toute la durée de la webconférence,  
vous pourrez poser en direct des questions aux experts

Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical

avec le soutien institutionnel de LEO Pharma



## I L'Année thérapeutique

être extrapolés à l'homme, il convient de conseiller la prudence dans l'association de ces catégories avec la photothérapie.

>>> L'équipe de Torres [4] leur répond en admettant la nécessité de prudence dans toute association, mais mettent en avant qu'effectivement, les études concernant la souris sont loin d'être extrapolables à l'homme. Prenant l'exemple de l'épidémie de COVID-19, ils arguent qu'en dépit des craintes que l'on pouvait avoir pour les patients poursuivant leur traitement par anti-TNF $\alpha$ , en raison de leur potentiel immunosuppresseur, la réalité des chiffres a montré que les patients traités par cette classe thérapeutique n'avaient eu, dans les faits, ni surmortalité ni formes plus graves que les contrôles. L'innocuité de l'utilisation de la photothérapie chez les patients VIH est également mise en avant pour suggérer que cette association peut être essayée, en gardant à l'esprit le rapport bénéfice/risque inhérent à tout traitement en médecine.

### 3. Photothérapie du psoriasis de l'enfant

La photothérapie UVBTL01 du psoriasis de l'enfant est utilisée depuis longtemps, mais les études cliniques sur cette population étaient malheureusement peu nombreuses à ce jour.

Kim *et al.* [5] ont conduit une méta-analyse sur 10 études de faible effectif. Ils ont conclu que la photothérapie UVBTL01 était efficace dans le psoriasis pédiatrique dans en moyenne 80 % des cas, avec une association positive avec la dose cumulée. L'érythème était l'effet indésirable le plus fréquent. Il n'existait pas d'études concernant la sécurité au long cours dans cette population.

### 4. Données concernant la durée de la rémission

Seccombe *et al.* [6] ont publié les résultats obtenus sur 100 enfants traités par photothérapie dont 72 pour psoriasis : dans cette population, 85 % avaient eu une

amélioration cliniquement significative et 72 % n'avaient pas rechuté après 2 ans.

### 5. Quel protocole d'augmentation des doses d'UVB chez les phototypes III à V ?

Yu *et al.* [7] ont questionné la différence observée dans les préconisations internationales sur les protocoles de photothérapie UVB : les *guidelines* S3 européennes préconisent une incrémentation de 30 % entre les séances, tandis que les *guidelines* de l'AAD conseillent une incrémentation de 10 %. Yu *et al.* ont donc conduit en Chine (phototypes III à V) une étude prospective comparative sur 111 patients en comparant les schémas d'augmentation des UVBTL01 dans 3 bras d'augmentation de doses : 10 %, 20 % et 30 %. Les résultats montraient un pourcentage d'érythème comparable dans les bras 10 et 20 % (environ 20 %), avec une réponse clinique plus rapide dans le bras 20 %, contre 72 % d'érythème dans le bras 30 %. Ils en concluaient que, pour les phototypes III et plus, une incrémentation de 20 % était optimale et qu'il fallait éviter l'augmentation de 30 % (à noter : les protocoles de la Société française de photodermatologie recommandent en pratique une incrémentation de 20 %).

### 6. Quel bénéfice les patients dont le psoriasis ne s'améliore pas l'été tirent-ils de la photothérapie ?

Dans cette même étude, Yu observe les pourcentages de réponse clinique chez les patients ayant constaté une amélioration l'été *versus* les autres : les résultats montrent que, si les résultats sont moins bons, ils ne sont pas nuls pour autant : les premiers obtenaient 70 % de PASI 70 et 30 % de PASI 90, alors que chez les seconds ces pourcentages étaient inférieurs : 56 % et 16 %.

### 7. Photothérapie UVBTL01 à faibles doses au long cours

L'équipe de De Gruijl en Hollande [8] relance l'idée très débattue du traite-

ment d'entretien dans la photothérapie du psoriasis, en partant de deux principes : tout d'abord, que le psoriasis est une maladie chronique et qu'un traitement ponctuel est moins adapté, ensuite que la limitation des doses est basée sur le risque carcinogène de la PUVA, alors que ce risque ne semble pas démontré actuellement pour les UVB. Si des schémas de doses classiques permettent une rémission plus rapide, des doses subérythémales d'UVB peuvent avoir des effets immunologiques tout aussi intéressants, et des appareils de photothérapie à domicile disponibles en Hollande (comme le Sunshower, un dispositif médical permettant de faire quelques minutes de photothérapie UVB lors de sa douche) permettent de réaliser de faibles doses régulièrement avec un grand confort pour le patient. Des études plus précises seraient toutefois nécessaires pour pouvoir confirmer cette opinion.

### 8. Photothérapie UVA1 dans le psoriasis en plaques chez les patients VIH

Alors que les UVA1 sont considérés classiquement comme inefficaces dans le psoriasis, Arisi *et al.* [9] ont testé cette longueur d'onde dans une étude pilote menée sur 5 patients porteurs du VIH. La dose était de 50 J/cm<sup>2</sup>, 3 fois par semaine. Deux patients ont obtenu un PASI 90 après une dose moyenne cumulée de 1400 J (28 séances), 2 patients ont obtenu un PASI 75 avec une dose moyenne de 850 J/cm<sup>2</sup> (17 séances) et un patient n'a pas été amélioré après 30 séances. La charge virale n'a pas été diminuée après le traitement. Chez ces patients, pour lesquels les traitements immunosuppresseurs sont contre-indiqués, il est toujours utile de pouvoir disposer d'une option thérapeutique supplémentaire.

### 9. La photothérapie UVB est efficace pour traiter les psoriasis induits par les biothérapies

Les inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires sont devenus des traitements importants dans les cancers. Ils sont toute-

fois souvent pourvoyeurs d'effets immunitaires multiples, l'un d'entre eux étant les réactions psoriasiformes, responsables dans certains cas de la nécessité d'arrêt du traitement. Aucune recommandation de traitement n'existe sur la gestion de ces *rashs* spécifiques, mais l'emploi d'immunosuppresseurs est contre-indiqué. L'équipe de Lin [10] a traité par photothérapie UVBTL01, en association aux traitements locaux, un patient ayant développé une réaction annulaire psoriasiforme après la prise d'un anti-PDL1, le durvalumab (utilisé pour le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules). L'efficacité de ce traitement a permis la poursuite du traitement anticancéreux avec un suivi de 2 ans.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SINGH P, SILVERBERG JL. Real-world trends in biologic, oral systemic, and phototherapy in US patients with psoriasis or psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:256-257.
2. TORRES AE, LYONS AB, HAMZAVI IH *et al.* Role of phototherapy in the era of biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:479-485.
3. BOTSALI A. Commentary on "Role of phototherapy in the era of biologics". *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:E93.
4. TORRES AE, LYONS AB, HAMZAVI IH *et al.* Response to: "Commentary on 'Role of phototherapy in the era of biologics'". *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:e95-e96.
5. KIM E, LEE G, FISCHER G. Use of narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) in paediatric psoriasis: A systematic literature review and meta-analysis. *Australas J Dermatol*, 2020 Oct 18. [Epub ahead of print]
6. SECCOMBE E, WYNNE MD, CLANCY C *et al.* A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021;37:34-38.
7. YU Y, YI X, ZHANG Y *et al.* Comparison of different incremental dose regimens of narrow-band ultraviolet B in skin types III-V: a prospective, randomized, single-blind parallel study in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1136-1138.
8. VAN DE KERKHOFF PCM, DE GRUIJL FR. Phototherapy in the perspective of

the chronicity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:926-931.

9. ARISI M, GELMETTI A, FOCA E *et al.* UVA1 phototherapy as a treatment option for plaque psoriasis in HIV-positive patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2020;36:478-480.
10. LIN WH, LEE KY, LEE WR *et al.* Durvalumab-induced de novo annular psoriasiform drug eruption successfully treated with a combination of narrowband ultraviolet B phototherapy and topical treatment. *J Dermatol*, 2020;47:1041-1045.

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



→ P.-A. BECHEREL

## Nouveautés 2020 pour les biothérapies (anti-IL17 et anti-IL23) et l'aprémilast au cours du psoriasis – molécules en développement

### 1. Nouveautés concernant les anti-IL17 et anti-IL23

#### ● Le switch intraclasse est possible au sein des anti-IL23

Ces molécules sont déjà bien connues et établies dans le traitement des psoriasis sévères. Néanmoins, des nouveautés continuent à enrichir régulièrement notre pratique. Ainsi, après les anti-IL17 pour lesquels cette notion est bien établie, il apparaît que le *switch* est également possible au sein même de la classe des anti-IL23 : l'échec d'une des molé-

cules de cette classe ne la condamne donc pas dans son intégralité.

En effet, pour les patients qui échouent à un traitement biologique quel qu'il soit, la réaction naturelle est de supposer que tous les produits thérapeutiques de cette classe seront probablement tout aussi inefficaces pour ce patient en particulier et de simplement passer à autre chose. L'étude ici référencée a permis de démontrer que les patients recevant un anti-IL23 ont réussi à changer de traitement dans la même classe avec d'excellents résultats. Dans cette étude, les patients qui n'ont jamais répondu au guselkumab et/ou qui ont perdu leur réponse ont pu obtenir des résultats significatifs après passage au risankizumab.

Même si nous choisissons généralement le passage à un traitement anti-TNF ou anti-IL17 pour ces patients échouant au guselkumab, cela n'est semble-t-il plus justifié. Il faut noter que les patients qui n'avaient jamais répondu au guselkumab n'étaient pas susceptibles d'obtenir une réponse aussi forte que les patients qui avaient dans un premier temps répondu à la molécule. De plus, il convient de préciser qu'il s'agissait d'un passage à sens unique du guselkumab au risankizumab, de sorte que nous ne pouvons pas encore faire les mêmes hypothèses dans le sens inverse [1].

#### ● Effets protecteurs cardiaques des anti-IL17 et anti-IL23 de plus en plus démontrés

Pour mesurer les effets des anti-IL17 et anti-IL23 sur les artères coronaires, une équipe a réalisé des tomodensitométries cardiaques (TDM) systématiquement avant de commencer le traitement puis 1 an plus tard. Au début de l'étude, les participants atteints de psoriasis présentaient un faible risque cardiovasculaire selon les scores conventionnels, et le psoriasis sévère était associé à un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé et à une CRP élevée, connue pour son lien avec le développement de plaques coronaires.

## L'Année thérapeutique

Après 1 an de traitement, les patients ayant reçu un traitement biologique ont été comparés au groupe témoin. Les chercheurs ont établi ce constat très net : la thérapie biologique a été associée à une réduction de 8 % de la plaque coronaire. En revanche, les témoins ont connu une légère augmentation de la progression de la plaque. Même après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaire et la gravité du psoriasis, les patients traités par thérapie biologique avaient réduit leur plaque coronaire. Cette réduction de 6 à 8 % de la plaque est identique à celle induite par les statines, d'où l'importance de ce résultat [2].

### ● Résultats du guselkumab dans le rhumatisme psoriasique

L'AMMeuropéenne dans le rhumatisme psoriasique a effectivement été accordée en 2020, à la suite des essais DISCOVER (fig. 1). En voici les points essentiels :

>>> Dans l'essai DISCOVER-1, les patients recevant du guselkumab 100 mg toutes les 4 ou 8 semaines ont montré des taux de réponse ACR 20 % qui ont été maintenus à la semaine 52 chez 73,4 % (4 semaines) et 59,8 % (8 semaines) d'entre eux. Des profils de réponse semblables ont également été observés pour les critères ACR 50 et 70. Le traitement aux deux doses de guselkumab (100 et 200 mg) a permis d'améliorer les symp-

tômes articulaires et cutanés, les dactylites, les enthésites et les paramètres de qualité de vie pendant 52 semaines chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique actif qui étaient biologiquement naïfs ou qui avaient déjà reçu un anti-TNF. Le traitement était bien toléré et conforme aux études antérieures sur l'innocuité du guselkumab dans le psoriasis.

>>> Dans l'essai DISCOVER-2, le traitement par guselkumab a entraîné une amélioration prolongée des symptômes articulaires et cutanés ainsi qu'une inhibition de la progression radiographique jusqu'à la semaine 52 [3-5].

C'est pourquoi l'AMM rhumatologique, contrairement à la dermatologique, permet d'administrer la molécule à 100 mg toutes les 4 semaines en cas de risque articulaire élevé.

### ● Efficacité du risankizumab à long terme dans le traitement du psoriasis unguéal, palmoplantaire et du cuir chevelu

Cette efficacité s'appuie sur les données suivantes :

– étude LIMItless : 62,3 % des patients avaient une atteinte unguéale, 90,9 % une atteinte du cuir chevelu et 31,2 % une atteinte palmoplantaire à la *baseline* ;  
– amélioration des scores NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) de 73,8 %, PPSI

(*Psoriasis Scalp Severity Index*) de 94,1 % et PPASI (*Palmoplantar Psoriasis Severity Index*) de 97,4 % jusqu'à la semaine 172 en LOCF (*last observation carried forward*) ;  
– atteinte de scores NAPSI, PPSI ou PPASI = 0 respectivement de 61,2 %, 76,9 % et 87,8 % en mNRI (*modified non responder imputation*) à la semaine 172 ;  
– atteinte d'un score DLQI 0/1 pour 80,7 % des patients avec un psoriasis unguéal, 82,4 % des patients avec un psoriasis du cuir chevelu et 79,3 % des patients avec un psoriasis palmoplantaire (analyse en mNRI) à la semaine 172 [6].

### ● Étude du maintien de la réponse après interruption du guselkumab

Analyse de VOYAGE 2 concernant l'évaluation du maintien de la réponse après arrêt du guselkumab chez les patients présentant un PASI = 0, un PASI 0 à 1 et un PASI < 1 à la semaine 28 (dernière injection de guselkumab à la semaine 20). Le temps de perte de réponse (PASI ≥ 1, ≥ 3, ≥ 5) était évalué dans les groupes PASI = 0, PASI 0 à 1 et PASI < 1.

Parmi les patients avec un PASI = 0 à la semaine 28, le temps médian d'obtention d'un PASI ≥ 1 est de 25 semaines après la dernière injection de guselkumab. Parmi les patients avec un PASI 0 à 1 à la semaine 28, le temps médian d'obtention d'un PASI ≥ 1 est de 16 semaines après la dernière injection de guselkumab.

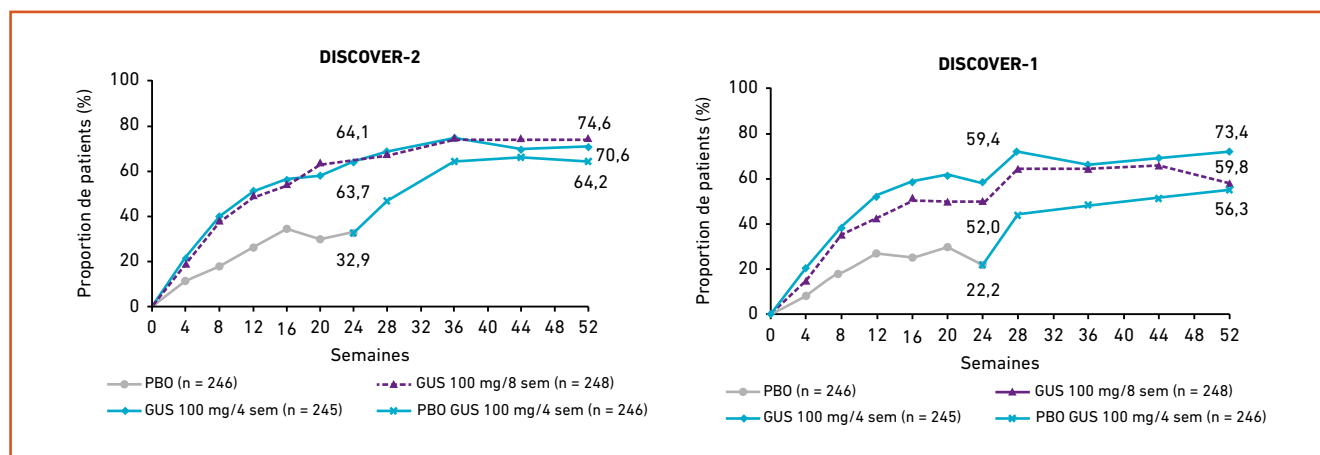


Fig 1 : Résultats en terme d'ACR 20 du guselkumab dans le rhumatisme psoriasique (DISCOVER-1 et 2).

NOUVEAU

 **ILUMETRI®** ▼  
tildrakizumab | 100 mg  
solution injectable en seringue préremplie

Pour un avenir lumineux

# CHOIX FACILE, CHANGEMENT DURABLE<sup>1-3</sup>

ILUMETRI® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.<sup>1</sup>

Place dans la stratégie thérapeutique<sup>4</sup> :

Chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

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

Remb Séc Soc à 65% et Coll : Publication au JO en date du 10/10/2020.

Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) et/ou sur le site de l'EMA : [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Liste I

Uniquement sur ordonnance.

Respecter les doses prescrites. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie et en médecine interne.

▼ 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 d'être dû à un médicament à leur Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

**1.** ILUMETRI® Résumé des Caractéristiques du Produit. Almirall, Juillet 2019. **2.** Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017;390(10091):276-288. **3.** Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. Br J Dermatol. 2019. **4.** Avis de la Commission de la Transparence ILUMETRI® du 03 juin 2020.

20/10/69596271/PM/005/ILUM-10-2020

## L'Année thérapeutique

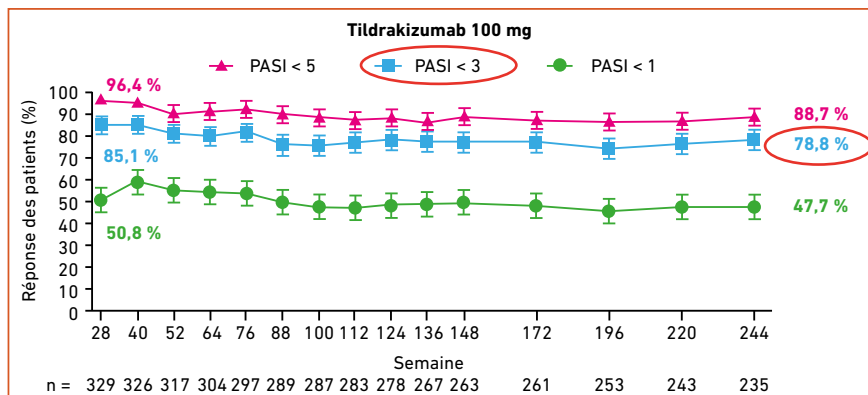
Ces données illustrent que le temps médian de perte de réponse dépend de la réponse PASI initiale. Cela permet d'évaluer le maintien de la réponse si le guselkumab doit être interrompu pour un problème intercurrent, tel qu'une infection, grossesse... [7]

### ● Tildrakizumab : efficacité et tolérance à long terme (5 ans)

Ces données sont issues des études reSURFACE 1 et 2 dans lesquelles les patients répondeurs PASI 50 à la semaine 50 pouvaient entrer dans une étude d'extension de 4 ans. Au total 1 800 patients ont été inclus (tildrakizumab 200 mg : n = 928 ; 100 mg : n = 872). Il est remarquable de noter qu'une molécule introduite dans la pharmacopée française il n'y a que quelques mois peut déjà nous présenter des données sur une aussi longue période.

Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs, ou MACE (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, angor, revascularisations coronariennes, arrêts cardiaques et morts d'origine cardiovasculaire) était de 0,7/100 patients-années pour la dose de 200 mg et de 0,5/100 patients-années pour la dose de 100 mg.

Le **tableau I** précise le taux d'incidence pour 100 patients-années en fonction de la dose de tildrakizumab pour les MACE les plus fréquents. Il n'y avait pas d'effet dose dans le taux de MACE. À noter qu'un décès d'origine cardiovasculaire était rapporté à la dose de 100 mg.



**Fig. 2 :** Maintien de la réponse thérapeutique (mesurée en PASI absolu) sur 5 ans. Adapté de Thaï D et al. Late breaking news, EADV 2020.

Les cancers incluait les cancers en général et les cancers cutanés non mélanomes. Le taux d'incidence pour les cancers cutanés non mélanomes était de 0,4 pour 100 patients-années aux doses de 100 et 200 mg, il s'agissait principalement des carcinomes basocellulaires. Le taux d'incidence des cancers (hors cancers cutanés non mélanomes) était de 0,6/100 patients-années pour la dose de 200 mg et de 0,7/100 patients-années pour la dose de 100 mg. Les cancers les plus fréquents étaient les mélanomes *in situ* et les adénocarcinomes rectaux.

Les infections sévères étaient les infections répondant aux critères des effets secondaires sévères ou nécessitant une antibiothérapie. Le taux d'infection sévère était de 1,3/100 patients-années pour la dose de 200 mg et 1,2/100 patients-années pour la dose de 100 mg. Le taux d'infection sévère était faible et stable au cours du temps. Aucun nouveau signal n'était mis en évidence au cours du temps.

La tolérance à 5 ans est donc excellente, comme le maintien d'ailleurs. De plus, les niveaux élevés d'efficacité sont bien maintenus au cours des 5 ans de traitement par tildrakizumab chez les patients ayant obtenu une réponse PASI < 3 à la semaine 28 (analyse groupée des essais de phase III reSURFACE 1 et reSURFACE 2) (**fig. 2**). Cela semble être une caractéristique de la classe des anti-IL23 [8].

### ● Comparaison entre risankizumab et secukinumab

Il faut s'attendre à voir de plus en plus d'études comparatives comme celle-ci entre les biologiques les plus récents (études dites "head to head"). En effet, les traditionnelles études contre placebo ou contre étanercept, molécule la plus ancienne et guère plus utilisée dans le psoriasis, ne sont plus satisfaisantes et les autorités de santé elles-mêmes demandent de telles études comparatives plus pertinentes, pour aider à défi-

| Type de MACE                 | Incidence pour 100 patients-années |                      |
|------------------------------|------------------------------------|----------------------|
|                              | Tildrakizumab 100 mg               | Tildrakizumab 200 mg |
| Infarctus du myocarde        | 0,07                               | 0,15                 |
| Maladie coronarienne         | 0,04                               | 0,15                 |
| Angor                        | 0,04                               | 0,07                 |
| Accident vasculaire cérébral | 0,07                               | 0,04                 |
| Sténose coronarienne         | 0                                  | 0,11                 |

**Tableau I :** Taux d'incidence pour 100 patients-années des MACE les plus fréquents.

nir enfin des algorithmes thérapeutiques plus à jour.

Ainsi, il s'agissait ici d'une étude de phase IIb, randomisée mais ouverte (ça existe encore, plus souple bien sûr dans sa réalisation de ne laisser qu'un seul aveugle), comparant risankizumab et secukinumab avec évaluation du PASI 90 à S16 et S52. 164 patients ont ainsi été randomisés dans chaque groupe. À noter qu'il y a eu plus d'arrêts dans le groupe secukinumab pour effets indésirables et perte d'efficacité. Le PASI moyen à l'inclusion était de 20, et 85 % des patients avaient un PGA à 3. 1/3 des patients avait déjà reçu une ligne de systémique et 30 % avaient un poids > 100 kg. Il s'agissait donc de psoriasis assez étendus et sévères.

Les résultats concernant le critère principal sont présentés dans la **figure 3**, avec une non-infériorité du risankizumab à S16 et une supériorité à S52. Cette supériorité concernait aussi bien le PASI 100 (66 vs 40 % ;  $p < 0,001$ ) que le sPGA 0/1 (88 vs 58 % ;  $p < 0,001$ ).

Le taux d'effets indésirables était comparable dans les deux groupes. Le taux d'interruption pour effets indésirables était

donc supérieur dans le groupe secukinumab (4,9 %) vs risankizumab (1,2 %).

Deux cas de MACE étaient rapportés dans le groupe risankizumab, aucun dans le groupe secukinumab. On recensait plus d'infections dans le groupe secukinumab (3 vs 0) [9].

Ces résultats préliminaires (poster à l'AAD) demandent à être interprétés en fonction d'algorithmes décisionnels futurs : ces résultats bruts devront-ils être modulés en fonction de l'effet des deux molécules sur le rhumatisme psoriasique ? Sur le contrôle éventuel des comorbidités associées ?

## 2. Cas particuliers des psoriasis pédiatriques

### ● Ixekizumab

L'étude IXORA-PED de phase III, randomisée, contrôlée en double aveugle, a évalué l'efficacité de l'ixekizumab (dose dépendant du poids) chez des patients pédiatriques (6-18 ans) atteints de psoriasis modéré à sévère. L'étude incluait un bras étanercept (ETN) dans les pays d'Europe ayant l'AMM pour le psoriasis pédiatrique.

Il s'agissait d'une analyse *post hoc* dont l'objectif était d'évaluer la réponse à l'ixekizumab, à l'ETN et au placebo en PASI absolu (plutôt qu'en amélioration du PASI), et de déterminer si le score PASI absolu est corrélé aux PRO (*patients reported outcomes*, dont le Child DLQI).

171 patients étaient inclus dans l'étude IXORA-PED (ixekizumab  $n = 115$ , placebo  $n = 56$ ) et 87 dans la sous étude ETN (placebo  $n = 19$ , ETN  $n = 30$  et ixekizumab  $n = 38$ ). L'ixekizumab était supérieur au placebo sur tous les points ; il est supérieur à l'étanercept pour les PASI absolus  $\leq 1$  et  $\leq 2$  à tous les points d'évaluation, mais pas à la semaine 12 pour le PASI absolu  $\leq 5$ . Un PASI absolu bas est corrélé avec un score 0/1 au Child DLQI, au PGA 0 ou 1 et au score de prurit = 0 à la semaine 12 chez les patients traités par ixekizumab [10].

### ● Le secukinumab aussi se révèle efficace et bien toléré

Il s'agit ici des résultats à 1 an d'une étude de phase III, évaluant deux doses de secukinumab (faible et forte dose) *versus* placebo et étanercept chez des patients pédiatriques (6 à 18 ans) avec un psoriasis sévère. 125 patients de 12 à 18 ans et 37 patients de 6 à 12 ans étaient inclus, avec un poids moyen de 53,5 kg (poids > 50 kg pour 52,5 % des patients) et un PASI moyen de 28.

Les deux doses de secukinumab étaient statistiquement supérieures au placebo à la semaine 12 pour les scores PASI 75, 90 et 100 et à l'étanercept pour le PASI 90. Les données d'efficacité jusqu'à la semaine 52 sont présentées dans la **figure 4**. Parmi les patients de plus de 50 kg, les résultats étaient meilleurs pour la dose élevée par rapport à la dose faible de secukinumab.

Concernant la tolérance, les effets secondaires étaient de sévérité légère à modérée. Les plus fréquents étaient les nasopharyngites, les céphalées et les pharyngites. L'incidence des candidoses

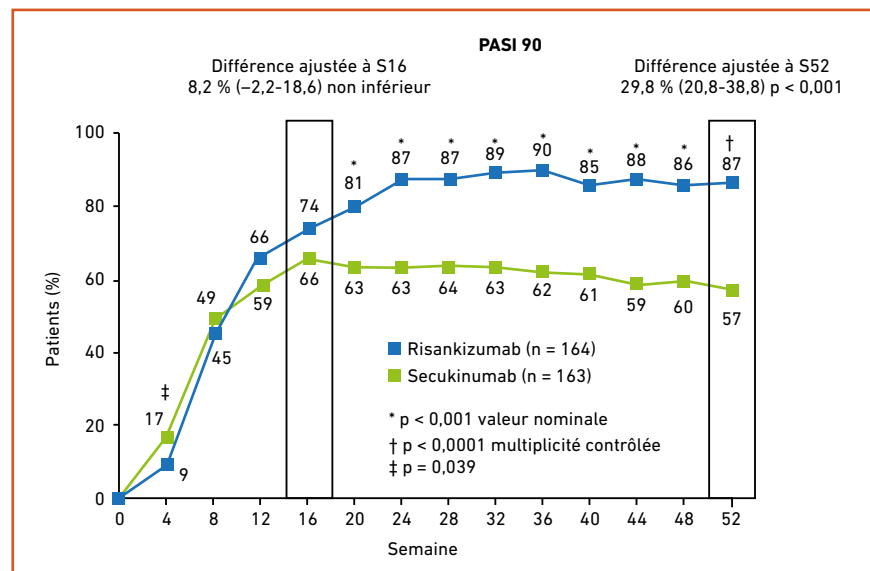


Fig. 3 : Différence d'obtention du PASI 90 entre risankizumab et secukinumab à S16 et S52 dans l'étude IMMerge.

## L'Année thérapeutique

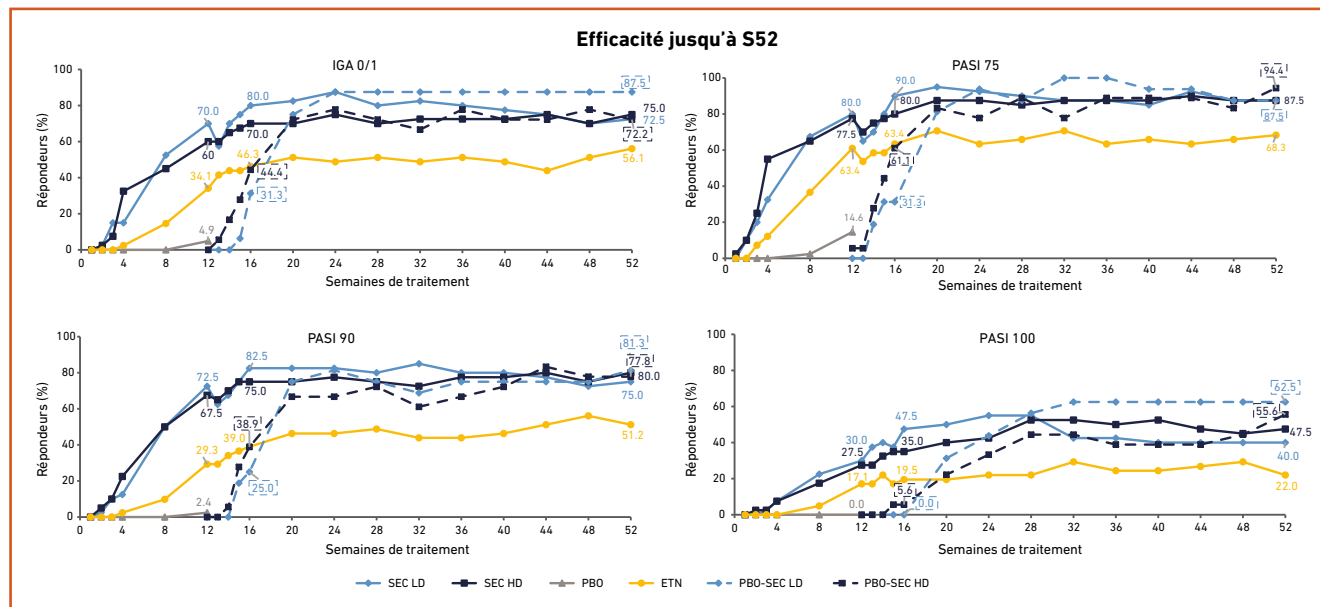


Fig. 4 : Résultats du secukinumab chez les patients pédiatriques, courbes montrant les deux doses.

était de 2,5 % dans les bras secukinumab (0 % dans le bras étanercept). Aucun cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin n'était rapporté. Un cas d'idées suicidaires était reporté dans le bras secukinumab faible dose [11].

On le voit, les psoriasis pédiatriques pourront à l'avenir bénéficier de plus en plus des nouvelles biothérapies les plus efficaces.

### 3. Apremilast

La grande nouveauté concernant la molécule ne concerne pas le psoriasis mais son efficacité démontrée dans les ulcérations buccales de la maladie de Behçet.

Dans cet article très important du *NEJM*, 207 patients ont été randomisés (104 patients dans le groupe apremilast et 103 dans le groupe placebo). Le nombre d'ulcères buccaux après traitement était de 129,5 pour le groupe apremilast, comparativement à 222,1 pour le groupe placebo (différence moyenne des moindres carrés : 92,6 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 130,6-54,6 ; p : 0,001). Le changement par rapport à l'indice de référence du *Behçet's*

*Disease Quality of Life* était de 4,3 points dans le groupe apremilast, comparativement à 1,2 point dans le groupe placebo (différence moyenne des moindres carrés : 3,1 points ; IC 95 % : 4,9-1,3). Les effets indésirables de l'apremilast comprenaient la diarrhée, des nausées et des maux de tête, comme ce que nous connaissons au cours du psoriasis.

Par conséquent, chez les patients atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet, l'apremilast a entraîné une réduction plus importante du nombre d'ulcères buccaux que le placebo, mais a été associé à des événements indésirables, notamment la diarrhée, les nausées et les céphalées. Cela dit, vu la difficulté de traiter cette maladie, notamment pour les aphtes buccaux, et les effets secondaires de la thalidomide, une telle option est une vraie avancée dans la pratique [12].

### 4. Molécules en développement avancé dans le psoriasis (dans la classe des biothérapies)

Il s'agit essentiellement d'un anti-IL23 et d'un double anti-IL17.

#### ● Le mirikizumab

Le mirikizumab (anti-IL23p19) est donc un nouvel anti-IL23 prometteur (étude OASIS : *versus* secukinumab [13]).

Il s'agit de l'étude la plus claire montrant l'intérêt de ce nouvel anti-IL23.

>>> L'objectif principal était de démontrer la supériorité de la dose d'induction du mirikizumab *versus* placebo (SPGA/1 et PASI 90) à la semaine 16.

>>> Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- démontrer la non-infériorité *versus* secukinumab à la semaine 16 et à la semaine 52 (SPGA 0/1, PASI 90 et PASI 100) ;
- démontrer la supériorité *versus* secukinumab à la semaine 52 (SPGA 0/1, PASI 90 et PASI 100).

Le mirikizumab est supérieur au placebo sur tous les critères d'évaluation à la semaine 16. Il est non inférieur au secukinumab sur tous les critères secondaires d'évaluation à la semaine 16, il est supérieur au secukinumab sur tous les critères secondaires d'évaluation à partir de la

# AVANCER SE PROJETER SOURIRE



## PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE<sup>1</sup>

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

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr).

Liste I. 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.

**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.

1. Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) TREMFYA®.

2. Avis de la commission de transparence TREMFYA® du 8 octobre 2018.

## NOUVELLE INDICATION

## RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE<sup>1</sup>

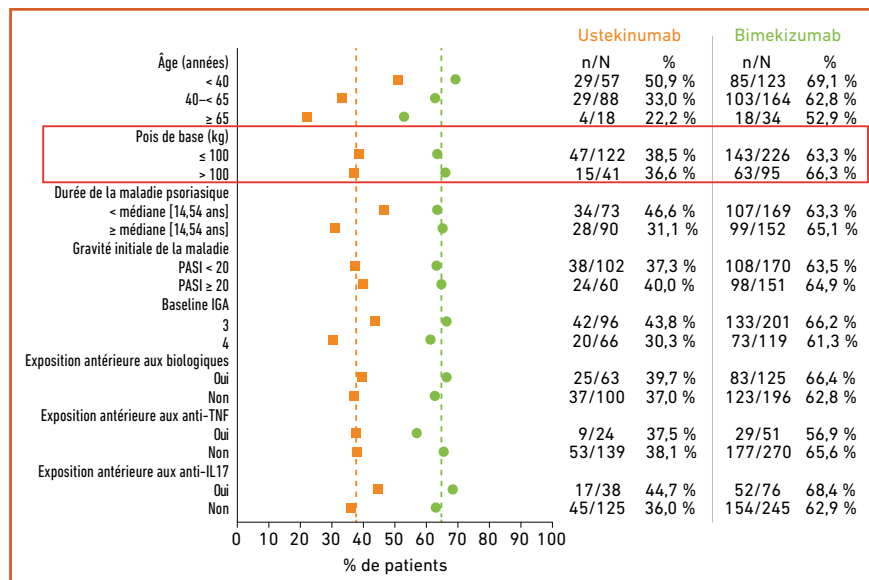
**TREMFYA®**, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur (voir propriétés pharmacodynamiques).

Non remboursable à la date du 16/10/2020



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>

## L'Année thérapeutique



**Fig. 5 :** Proportion de patients atteignant un PASI 100 à la semaine 52 : la supériorité du bimekizumab se retrouve sur tous les critères étudiés (expositions antérieures, durée du psoriasis...).

semaine 52 [13]. La réponse au mirikizumab est maintenue entre les semaines 16 et 52. Le profil de tolérance était comparable dans les différents bras [14].

### ● Bimekizumab

C'est un nouvel anti-IL17 dont la particularité est de présenter un double tropisme contre deux isoformes de l'IL17 (A et F). L'étude BE VIVID contre l'ustekinumab illustre particulièrement son intérêt.

**L'étude BE VIVID** est une étude de phase III comparant les deux molécules en PASI 90 et IGA 0/1. Le bimekizumab s'est montré supérieur à l'ustekinumab en termes de PASI 90 et 100 aux semaines 16 et 52. À S52, 81,6 % des malades du groupe bimekizumab atteignaient un PASI 90 *versus* 55,8 % du groupe ustekinumab. La réponse au bimekizumab était comparable dans les différents sous-groupes de patients analysés (**fig. 5**) [15].

Le profil de tolérance du bimekizumab était comparable aux données déjà existantes.

Ce double blocage semble donc apporter un vrai bénéfice à cette molécule. Il

est vrai que le nombre important d'isoformes de l'IL17 (6 en tout) se prête bien au design de tels multibloqueurs. À noter que le bimekizumab apparaît aussi très intéressant au cours de l'hidradénite suppurée.

### BIBLIOGRAPHIE

1. REDDY R, PANNU S, FIUMARA K *et al.* Efficacy of In-Class Interleukin-23 Inhibitor Switching: Risankizumab Following Guselkumab Failure in Moderate-to-Severe Psoriasis Treatment. *Br J Dermatol*, 2021;184:559-561.
2. CHOI H, UCEDA DE, DEY AK *et al.* Treatment of Psoriasis With Biologic Therapy Is Associated With Improvement of Coronary Artery Plaque Lipid-Rich Necrotic Core. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020;13:e011199.
3. MCINNES I, RAHMAN P, GOTTLIEB AB *et al.* SAT0402 Efficacy and safety of guselkumab, a monoclonal antibody specific to the p19-subunit of interleukin-23, through Week 52 of a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79:1152-1153.
4. HELLJWELL P, GLADMAN DD, PODDUBNY D *et al.* Efficacy of guselkumab, a monoclonal antibody that specifically binds to the p19-subunit of IL-23, on

endpoints related to axial involvement in patients with active PsA with imaging-confirmed sacroiliitis: Week-24 results from two Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Abstract OP0054. EULAR E-CONGRESS, 3-6 June, 2020.

5. MCINNES I, MEASE PJ, EATON K *et al.* AB0820 Comparative efficacy of guselkumab in patients with psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2020;79 (Suppl 1): 1713-1714.
6. YANG K, OAK ASW, ELEWSKI BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:173-192.
7. GORDON KB, ARMSTRONG AW, FOLEY P *et al.* Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2437-2446.e1.
8. REICH K, WARREN RB, IVERSEN L *et al.* Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol*, 2020;182:605-617.
9. WARREN RB, BLAUVELT A, POULIN Y *et al.* Efficacy and safety of Risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase 3, randomized, open label efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*, 2021;184:50-59.
10. BLAUVELT A *et al.* A Pinter Absolute Psoriasis Area and Severity Index comparison of ixekizumab to etanercept and placebo in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. EADV Sept 2020 Poster 217.
11. BODMER C, KASZUBA A, TSANAKAS A *et al.* Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:938-947.
12. HATEMI G, MAHR A, ISHIGATSUBO Y *et al.* Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*, 2019;381:1918-1928.
13. REICH K, RICH P, MAARI C *et al.* Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a rand-

omized phase II study. *Br J Dermatol*, 2019;181:88-95.

14. PETRONELLI M. Mirikizumab beats secukinumab in phase 3 plaque psoriasis study. *Dermatology Times*. August 26, 2020.
15. REICH K, PAPP K, BLAUVEL A *et al*. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2021;397:487-498.

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



→ A.-C. FOUGEROUSSE

## ■ Psoriasis et COVID

L'année 2020 aura été marquée par la pandémie à COVID-19 et son impact sur le système de santé. En 1 an, les connaissances ont évolué et nous permettent de prendre en charge au mieux nos patients.

### 1. Risque de forme grave de COVID chez nos patients psoriasiques sous traitement systémique ou biologique

>>> Dès le début du mois de mars 2020, des auteurs italiens s'interrogeaient sur le risque encouru vis-à-vis du SARS-CoV-2 par les patients psoriasiques sous traitement systémique (en particulier le méthotrexate, la ciclosporine et les anti-TNF). Ils rapportaient l'importance d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces traitements ayant une action sur la

réponse immunitaire, en particulier dans les zones épidémiques [1].

>>> Mi-avril une autre équipe italienne publiait son expérience à propos de 1678 patients psoriasiques traités par biothérapie vus en téléconsultation entre le 9 mars et le 8 avril 2020. Trois présentaient des symptômes pouvant évoquer une infection à SARS-CoV-2 d'évolution spontanément favorable (mais sans que des tests PCR aient pu être réalisés). Ils proposaient de ne pas interrompre préventivement de façon systématique les biothérapies [2]. Ces données rassurantes sur l'absence de risque de forme grave de COVID-19 étaient progressivement confirmées par d'autres équipes italiennes [3-5].

>>> Une publication italienne récente a évalué au niveau national la prévalence et la sévérité des cas de COVID-19 chez les patients psoriasiques traités par biothérapie pendant la première phase épidémique (février à avril 2020). Sur 12 807 patients inclus, 36 avaient un diagnostic confirmé virologiquement de COVID-19, 11 étaient hospitalisés et 2 patients décédaient (un homme de 83 ans avec de multiples comorbidités sous anti-TNF et un homme de 77 ans avec des comorbidités cardiovasculaires sous ustekinumab). 125 cas suspects (1 %) étaient rapportés (sans confirmation virologique). La prévalence des infections à SARS-CoV-2 dans cette cohorte était comparable à celle de la population générale italienne et il n'y avait pas de sur-risque d'hospitalisation ou de décès [6].

>>> Une étude française incluant 1 418 patients psoriasiques sous traitement systémique ou biologique a retrouvé 5 formes graves (justifiant une hospitalisation), sans décès. Il n'y avait pas de différence dans la fréquence des formes graves entre les patients en phase d'initiation de traitement (4 premiers mois) et ceux en phase d'entretien. Les auteurs concluaient à la possibilité de reprendre au cas par cas les initiations de ces traitements [7].

>>> Des données espagnoles issues de la cohorte BIOBADADERM ont été publiées avec 73 patients présentant une infection à SARS-CoV-2 confirmée biologiquement sur 2 329 patients sous traitement systémique ou biologique, 13 hospitalisations et un décès. Les ratios d'incidence standardisés étaient numériquement supérieurs à ceux de la population générale, mais cette différence n'était pas significative [8].

>>> Une étude de cohorte danoise a évalué le risque d'infection à SARS-CoV-2 et de forme grave de la maladie chez les patients atteints de pathologie inflammatoire chronique et auto-immune. La fréquence des infections confirmées à COVID-19 au sein de cette cohorte était inférieure à la population générale. En revanche, la fréquence, la durée d'hospitalisation, le taux d'hospitalisation en soins intensifs et la proportion de décès de ces patients étaient supérieurs à ceux de la population générale. En analyse multivariée, l'âge supérieur à 65 ans, le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'interruption du traitement immunosuppresseur étaient associés à un risque augmenté d'hospitalisation; l'âge supérieur à 65 ans, l'insuffisance cardiaque, une CRP > 10 mg/L et un traitement par corticothérapie générale étaient associés à un risque augmenté de décès par COVID-19. En analyse univariée, les traitements biologiques étaient associés à une diminution du risque d'hospitalisation [9].

>>> Une étude internationale a voulu identifier les facteurs associés à l'hospitalisation pour COVID-19 chez des patients psoriasiques. Un registre a colligé 374 patients dont 77 étaient hospitalisés et 9 décédaient. L'âge élevé, le sexe masculin, l'ethnicité (non blanche), une pathologie pulmonaire sous-jacente étaient associés à un risque augmenté d'hospitalisation. L'hospitalisation était plus fréquente chez les patients avec un traitement systémique que chez ceux avec une biothérapie (sans différence entre les diverses classes de biothérapie) [10].

## I L'Année thérapeutique

>>> La National Psoriasis Foundation a proposé des recommandations vis-à-vis de la COVID-19 s'appuyant sur les données de la littérature comprenant :

- la prise de décision partagée avec le patient ;
- la poursuite du traitement systémique ou biologique durant la pandémie, dans la majorité des cas ;
- l'utilisation de la téléconsultation si les conditions sanitaires le nécessitent, sauf dans les situations suivantes : patients à risque de mélanome ou carcinome cutané, nouveau patient, psoriasis instable ou en poussée, nécessité d'un examen rhumatologique ;
- l'interruption des traitements ciblant le système immunitaire en cas d'infection confirmée à SARS-CoV-2, sauf exception [11, 12].

### 2. Impact de la pandémie de COVID-19 sur les patients psoriasiques

Différentes études menées en Europe ou aux États-Unis ont mis en évidence les inquiétudes des patients vis-à-vis du risque d'infection grave à COVID-19, en lien avec leur traitement. Les taux d'interruption des traitements de façon spontanée par les patients vont de 2,6 % à 18,4 %, l'information des patients étant un facteur limitant le risque d'interruption. Une étude américaine a souligné la faible proportion (20,2 %) de patients ayant discuté de l'impact du traitement de leur psoriasis sur le risque d'infection à SARS-CoV-2 avec leur médecin [13-16].

Par ailleurs, une enquête internationale, menée auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, a mis en évidence que les patients présentant des facteurs de risque de forme grave de COVID-19 et ceux sous traitements ciblés ont davantage appliqué des mesures de protection maximales vis-à-vis du virus que les autres. Cette observation est un élément d'explication possible à l'absence de surrisque de forme grave de COVID-19 dans cette population [17].

### 3. Vaccinations vis-à-vis du SARS-CoV-2 des patients psoriasiques sous traitements systémiques et biologiques

Le méthotrexate ou la ciclosporine peuvent diminuer la réponse vaccinale humorale (titres d'anticorps inférieurs). L'immunogénicité des vaccins non vivants est préservée au cours des biothérapies anti-IL17, anti-IL12/23 et anti-TNF. Il n'y a pas de données concernant l'aprémilast et les anti-IL23p19 [18].

La population des patients sous traitements biologiques/systémiques n'est pas identifiée au sein des recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner contre le SARS-CoV-2 de la HAS en France. Les recommandations de l'American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) considèrent que les vaccins ARNm contre le SARS-CoV-2 peuvent être administrés chez les patients immunodéprimés, en les prévenant de la possibilité d'une réponse vaccinale diminuée.

La National Psoriasis Foundation recommande que les patients psoriasiques soient vaccinés vis-à-vis du SARS-CoV-2 (avec des vaccins à ARN, les autres n'étant pas encore disponibles à la date de la publication), sans interrompre leur traitement systémique ou biologique [12].

Dans une étude menée en Grèce, les patients psoriasiques sous traitement systémique ou biologique étaient 32 % plus nombreux à déclarer vouloir être vaccinés vis-à-vis du SARS-CoV-2 que ceux recevant ce même type de traitement pour d'autres dermatoses. Parmi les patients psoriasiques, ceux avec un rhumatisme psoriasique, d'âge jeune, de sexe féminin, avec un niveau d'éducation élevé, sous traitement biologique, porteurs d'une pathologie pulmonaire obstructive, diabétiques ou avec un antécédent de cancer étaient plus favorables au vaccin [19].

### 4. Conclusion

À ce jour, les traitements systémiques ou biologiques ne sont pas associés à un surrisque de forme grave de COVID-19 et les recommandations proposent de les poursuivre dans le contexte pandémique. Cependant, nos patients psoriasiques peuvent présenter des comorbidités (âge élevé, obésité...) les exposant à une forme grave. Il est important qu'ils puissent être correctement informés sur l'ensemble des questions en lien avec le psoriasis/les traitements et la COVID-19, la problématique d'actualité étant celle de la vaccination.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C *et al.* COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13298.
2. MEGNA M, RUGGIERO A, MARASCA C *et al.* Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatolog Treat*, 2020;31:328-329.
3. GISONDI P, ZAZA G, DEL GIGLIO M *et al.* Risk of hospitalization and death from COVID-19 infection in patients with chronic plaque psoriasis receiving a biologic treatment and renal transplant recipients in maintenance immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:285-287.
4. GISONDI P, FACHERIS P, DAPAVO P *et al.* The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol*, 2020;183:373-374.
5. DAMIANI G, PACIFICO A, BRAGAZZI NL *et al.* Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatol Ther*, 2020; 33:e13475.
6. TALAMONTI M, GALLUZZO M, CHIRICOZZI A *et al.* Characteristic of chronic plaque psoriasis patients treated with biologics in Italy during the COVID-19 Pandemic: Risk analysis from the PSO-BIO-COVID observational study. *Expert Opin Biol Ther*, 2021;21:271-277.

## PSORIASIS EN PLAQUES

Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.<sup>(1)</sup>

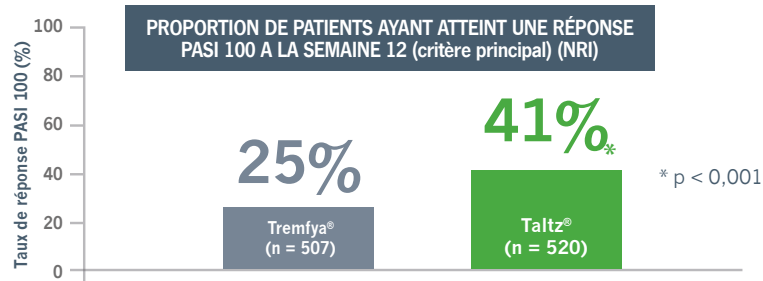
### Place dans la stratégie thérapeutique :

Taltz® est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :  
– un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie  
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.<sup>(2)</sup>

## NOUVELLE PUBLICATION : ÉTUDE IXORA-R

ÉTUDE COMPARATIVE D'IXEKIZUMAB VERSUS GUSELKUMAB CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN PSORIASIS EN PLAQUES MODÉRÉ À SÉVÈRE : ÉTUDE RANDOMISÉE, EN DOUBLE-AVEUGLE, ÉVALUANT L'EFFICACITÉ, LA TOLÉRANCE ET LA RAPIDITÉ D'ACTION À LA SEMAINE 12.

**Supériorité démontrée de Taltz® vs Tremfya® sur le PASI 100 à la semaine 12 (critère principal) (NRI)**



### MÉTHODOLOGIE (3)

IXORA-R est une étude de phase IV, Head-to-Head, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 24 semaines comparant l'efficacité, la tolérance et la rapidité d'action entre un anti-IL-17A (Taltz®, ixekizumab) et un anti-IL-23/p19 (Tremfya®, guselkumab) chez des 1027 patients atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère ayant eu un échec, une contre-indication ou une intolérance à au moins un traitement systémique (incluant ciclosporine, méthotrexate ou photothérapie) apparu depuis au moins 6 mois avec un pourcentage de la surface corporelle atteinte ≥ 10 %, un score sPGA ≥ 3, un PASI ≥ 12 et candidats à la photothérapie et/ou à un traitement systémique. Les résultats du critère principal présentés sont à 12 semaines.

### TOLÉRANCE À LA SEMAINE 24 (4)

| Effets indésirables (EI), n (%)                 | Tremfya®<br>(n = 506) | Taltz®<br>(n = 519) | Effets indésirables (EI), n (%)                              | Tremfya®<br>(n = 506) | Taltz®<br>(n = 519) |
|-------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>EI</b>                                       | 286 (57)              | 323 (62)            | <b>EI d'intérêt particulier (suite)</b>                      |                       |                     |
| • Légers                                        | 166 (33)              | 181 (35)            | – Opportunistes                                              | 1 (0,2)               | 5 (1)               |
| • Modérés                                       | 99 (20)               | 124 (24)            | > Candidoses mucocutanées                                    | 0                     | 3 (0,6)             |
| • Sévères <sup>a</sup>                          | 21 (4)                | 18 (3)              | > Herpès zoster                                              | 1 (0,2)               | 2 (0,4)             |
| <b>EI ayant entraîné un arrêt de traitement</b> | 8 (2)                 | 15 (3)              | > Tuberculose réactivée                                      | 0                     | 0                   |
| <b>EI graves</b>                                | 16 (3)                | 18 (3)              | • Dépression                                                 | 7 (1)                 | 5 (1)               |
| <b>Décès</b>                                    | 0                     | 0                   | • Cancers                                                    | 3 (0,6)               | 4 (0,8)             |
| <b>EI fréquents (≥ 3%)</b>                      |                       |                     | • Réactions allergiques                                      | 13 (3)                | 19 (4)              |
| • Infection des voies respiratoires supérieures | 41 (8)                | 40 (8)              | – Anaphylaxie potentielle <sup>c</sup>                       | 1 (0,2)               | 0                   |
| • Rhinopharyngites                              | 27 (5)                | 34 (7)              | • Réactions au site d'injection <sup>d</sup>                 | 19 (4)                | 67 (13)             |
| • Réactions au site d'injection <sup>b</sup>    | 6 (1)                 | 49 (9)              | – Sévères <sup>e</sup>                                       | 0                     | 0                   |
| • Céphalées                                     | 15 (3)                | 22 (4)              | • MACE <sup>f</sup>                                          | 2 (0,4)               | 4 (0,8)             |
| • Diarrhées                                     | 17 (3)                | 16 (3)              | • Événements cérébrocardiovasculaires <sup>g</sup>           | 4 (0,8)               | 7 (1)               |
| <b>EI d'intérêt particulier</b>                 |                       |                     | • Maladie inflammatoire chronique de l'intestin <sup>h</sup> | 0                     | 1 (0,2)             |
| • Neutropénies                                  | 2 (0,4)               | 2 (0,4)             | – Maladie de Crohn <sup>i</sup>                              | 0                     | 1 (0,2)             |
| • Infections                                    | 143 (28)              | 162 (31)            | – Rectocolite hémorragique <sup>j</sup>                      | 0                     | 0                   |
| – Sévères                                       | 2 (0,4)               | 2 (0,4)             | • Événements hépatiques <sup>k</sup>                         | 8 (2)                 | 7 (1)               |

a. Les patients présentant plusieurs occurrences d'un même événement sont comptés dans la catégorie de sévérité la plus élevée. b. Les chiffres indiqués ici incluent seulement les EI avec le terme MedDRA de faible niveau « réactions au site d'injection ». c. L'anaphylaxie potentielle était liée à l'utilisation de l'amoxicilline. d. Les chiffres indiqués ici concernent le terme MedDRA de haut niveau « réactions au site d'injection », qui comprend plusieurs termes MedDRA de niveau inférieur, notamment, mais pas exclusivement, la réaction au site d'injection, la douleur au site d'injection, l'érythème au site d'injection, le gonflement au site d'injection, le prurit au site d'injection, l'inconfort au site d'injection, l'œdème au site d'injection et la chaleur au site d'injection. e. Adjudiqué positivement par un comité indépendant. f. Un cas de rectocolite hémorragique a été signalé pendant la période de suivi d'un patient qui avait reçu de l'ixekizumab. g. Patients présentant au moins un événement indésirable hépatique lié au traitement.

### PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ® (1)

Les effets indésirables (EI) rapportés de manière très fréquente (≥1/10) ont été des réactions au site d'injection (15,5 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (16,4 %) (le plus souvent, rhinopharyngite).

Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100 < 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 effets indésirables peu fréquents ou rares, consulter le RCP

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

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](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

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

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :** Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en rhumatologie ou en pédiatrie. Dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte, Taltz® est remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la FIT) et agréé aux collectivités.

**MACE :** Major Adverse Cardiac Events ; **MedDRA :** Medical Dictionary for Regulatory Activities ; **NRI :** Non-Responder Imputation ; **PASI :** Psoriasis Area Severity Index ; **sPGA :** static Physician's Global Assessment  
1. Résumé des caractéristiques du produit Taltz®. 2. Taltz® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016. 3. Blauvelt A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety, and speed of response from a randomized, double-blinded trial. 2019. doi: 10.1111/BJD.18851. 4. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, et al. A Head-to-Head Comparison of Ixekizumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 24-Week Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-Blinded Trial. Br J Dermatol 2020;doi: 10.1111/bjd.19509.

## L'Année thérapeutique

7. FOUGEROUSSE AC, PERRUSSEL M, BÉCHEREL PA *et al.*; GEM Resopso. Systemic or biologic treatment in psoriasis patients does not increase the risk of a severe form of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e676-e679.
8. BANIANDRÉS-RODRÍGUEZ O, VILAR-ALEJO J, RIVERA R *et al.*; BIOBADADERM Study Group. Incidence of severe COVID-19 outcomes in psoriatic patients treated with systemic therapies during the pandemic: A Biobadaderm cohort analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:513-517.
9. ATTAUABI M, SEIDELIN JB, FELDING OK *et al.* Coronavirus disease 2019, immune-mediated inflammatory diseases and immunosuppressive therapies - A Danish population-based cohort study. *J Autoimmun*, 2021;118:102613.
10. MAHIL SK, DAND N, MASON KJ *et al.*; PsoProtect study group. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis-insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:60-71.
11. GELFAND JM, ARMSTRONG AW, BELL S *et al.* National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 1. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1704-1716.
12. GELFAND JM, ARMSTRONG AW, BELL S *et al.* National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 2 - Advances in Psoriatic Disease Management, COVID-19 Vaccines, and COVID-19 Treatments. *J Am Acad Dermatol*, 2021;S0190-9622(21)00016-5.
13. FOUGEROUSSE AC, MACCARI F, REGUIAI Z *et al.* Impact of the COVID-19 Pandemic on Chronic Inflammatory Dermatoses: Mixed Messages Regarding the Dermatologist's Point of View and the Patient's Concerns. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00248.
14. BRAGAZZI NL, RICCÒ M, PACIFICO A *et al.* COVID-19 knowledge prevents biologics discontinuation: Data from an Italian multicenter survey during RED-ZONE declaration. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13508.
15. GONDO GC, BELL SJ, SLAYDEN J *et al.* Concerns and perceptions of patients with psoriatic disease during the COVID-19 pandemic: results from a two-wave survey by the National Psoriasis Foundation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021. [Epub ahead of print]
16. TALAMONTI M, GALLUZZO M, CHIRICOZZI A *et al.*; PSO-BIO-COVID study group. Management of biological therapies for chronic plaque psoriasis during COVID-19 emergency in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e770-e772.
17. MAHIL SK, YATES M, LANGAN SM *et al.*; PsoProtect and CORE-UK study groups. Risk mitigating behaviours in people with inflammatory skin and joint disease during the COVID-19 pandemic differ by treatment type: a cross-sectional patient survey. *Br J Dermatol*, 2020 Dec 23. [Epub ahead of print]
18. CHIRICOZZI A, GISONDI P, BELLINATO F *et al.* Immune Response to Vaccination in Patients with Psoriasis Treated with Systemic Therapies. *Vaccines (Basel)*, 2020;8:769.
19. SOTIRIOU E, BAKIRTZI K, PAPADIMITRIOU I *et al.* Intention of COVID-19 vaccination among psoriatic patients compared to immunosuppressed patients with other skin diseases and factors influencing their decision. *Br J Dermatol*, 2021 Feb 20. [Epub ahead of print]

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

## Conclusion

Comme d'habitude, les traitements locaux sont les moins bien représentés dans la recherche et pourtant la plupart des psoriasiques en relèvent en monothérapie et ceux qui prennent un traitement systémique les utilisent souvent en complément. Cependant, des précisions sur l'utilisation en traitement d'entretien du mélange Cal/DB en mousse et des essais chez les adolescents sont intéressants ainsi que le fait que les résultats semblent identiques en vie réelle avec une bonne observance. Les essais sur le Topinarof en crème une fois par jour sur toutes les localisations du psoriasis et dans une nouvelle classe thérapeutique ouvrent des perspectives intéressantes.

Le méthotrexate, qui est la base des traitements systémiques classiques, simplifie sa surveillance dès lors que l'on adopte le FIB-4 utilisé par les hépatologues pour évaluer l'effet fibrosant de la molécule tant discuté depuis des années et qui semble néanmoins faible. Faire ce calcul simple avant la mise en place du traitement puis une fois par an permet de savoir avec précision qui envoyer en hépatologie. Certains ont l'habitude de le prescrire *per os*, d'autres en injections sous-cutanées, toutefois les dernières études semblent donner raison aux seconds car la voie injectable est un peu plus efficace et, bien sûr, donne moins de nausées. Cela est à juger en fonction de l'aversion plus ou moins grande des patients pour les injections.

La photothérapie garde ses indications et, dans des pays où elle semble plus facile d'accès qu'en France, son utilisation n'a pas diminué depuis la commercialisation des biothérapies. Les UVBTL01

semblent de plus en plus ne pas être cancérogènes : en effet, les études, désormais anciennes, qui montraient une augmentation des carcinomes épidermoïdes portaient sur la PUVA (photochimiothérapie). L'association aux anti-TNF $\alpha$  ne semble pas recommandée mais de nombreuses publications montrent la possibilité de les associer si besoin aux autres classes de biothérapie. Et bien sûr, elle garde tout son intérêt en cas de grossesse ou de VIH (pour les UVB mais aussi peut-être les UVA1). Les UVBTL01 sont utilisables chez l'enfant avec de bons résultats et de longues rémissions, mais il n'existe pas d'étude d'innocuité sur le long cours.

Les biothérapies se comparent de plus en plus entre elles, ce qui nous permet de faire plus raisonnablement notre choix à l'initiation. Les classes récentes anti-IL17 et anti-IL23 voient leurs gammes se compléter de nouveaux produits tous très efficaces, avec des études sur au moins 1 an. Ces traitements ont révolutionné les biothérapies car les critères primaires sont désormais l'atteinte d'un PASI 90 ou 100, seules cibles qui semblent vraiment satisfaire les patients.

# réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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

## Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

### Règlement

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

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

Date d'expiration :    Cryptogramme :

Signature :



## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en infectiologie cutanée ?



**P. DEL GIUDICE**

Unité d'Infectiologie-Dermatologie,  
Centre hospitalier intercommunal  
de Fréjus-Saint-Raphaël, FRÉJUS.

### Érythème polymorphe associé à une infection à adénovirus [1]

L'érythème polymorphe (EP) est parfois associé à une infection à *Herpes simplex virus* et *Mycoplasma pneumoniae*. Bien que l'adénovirus ait déjà été associé à une infection avec un EP, les publications bien documentées sont exceptionnelles et très anciennes. Deux observations bien documentées d'une infection à adénovirus associée à un EP sont rapportées. Dans un cas, les auteurs ont retrouvé de l'adénovirus dans les larmes et les lésions génitales du patient. D'autres observations similaires pourraient ainsi permettre d'ajouter les adénovirus à la liste des agents infectieux associés à un EP.

### *Borrelia miyamotoi*, agent possible d'érythème chronicum migrans ? [2]

La recommandation actuelle concernant la prise en charge d'un érythème *chronicum migrans* (ECM) est de le considérer

comme étant un signe de phase précoce de maladie de Lyme et donc de le traiter par amoxicilline ou doxycycline pendant 15 jours sans réaliser de tests biologiques complémentaires. Mais tous les ECM sont-ils associés à la maladie de Lyme ? Probablement dans la très grande majorité des cas. Il n'est cependant pas exclu que d'autres causes, infectieuses ou non, se manifestent par un ECM.

Dans une étude sur les infections à *Borrelia miyamotoi*, une borréliose rare en France, les auteurs rapportent que 5 patients sur 31 infectés par cette bactérie avaient un ECM. Toutefois, il faut prendre cet article avec une grande prudence puisque les données étaient rétrospectives, que les ECM sont seulement cités et qu'aucune iconographie n'est présente et donc aucun cas d'ECM n'a fait l'objet d'une analyse clinique et microbiologique bien documentée. Par ailleurs, cet article a fait l'objet de critiques concernant le recueil des données cliniques et la possibilité de contamination. La conclusion que nous pouvons tirer de cet article est que les agents d'ECM devraient être mieux documentés, au moins dans des centres spécialisés, afin de vérifier si la corrélation ECM/maladie de Lyme est toujours vraie.

### Le virus Usutu associé à une éruption cutanée [3]

Le virus Usutu (USUV) est une arbovirose transmise par les moustiques dans les pays du sud de l'Europe, surtout en été. Les rares observations décrivent une infection plutôt bénigne, responsable d'arthralgies et exceptionnellement neuro-invasive. Dans une étude récente, 2 patients sur 8 avaient une éruption cutanée. Aucune description clinique

n'est précisée dans l'article. On peut donc en conclure que les virus Usutu sont possiblement responsables d'une éruption cutanée dont les caractéristiques cliniques restent à décrire.

### Microsporidiose cutanée [4]

Les Microsporidies sont des protozoaires intracellulaires qui infectent naturellement les animaux. La microsporidiose humaine s'est fait connaître au cours des "années sida" chez des patients fortement immunodéprimés, avant l'ère des trithérapies antirétrovirales. Ces Microsporidies sont principalement responsables chez ces patients d'infections du tractus digestif qui se traduisent par des diarrhées chroniques.

Les auteurs présentent le cas d'un homme âgé de 52 ans ayant des antécédents de dermatomyosite amyopathique compliquée de poumon interstitiel, traité par mycophénolate mofétil et hydroxychloroquine et présentant des nodules sous-cutanés récurrents ainsi qu'une diarrhée intermittente et une sinusite chronique. Une biopsie montre une dermite lymphocytaire et granulomateuse avec nécrose focale associée à la présence de Microsporidies. Ce cas très bien documenté confirme la possibilité de localisations cutanées au cours d'une cryptosporidiose.

### La contention veineuse prévient les récives d'érysipèle [5]

Il s'agit d'une étude qui devrait changer nos recommandations en matière de prise en charge des érysipèles de jambe. Les récives sont les principales com-

plications des érysipèles de jambe et le lymphœdème chronique est l'un des principaux facteurs les favorisant. Dans un essai monocentrique, les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe avec contention veineuse et un groupe témoin. Les patients étaient suivis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans. 84 patients ont été inclus : 41 dans le groupe compression et 43 dans le groupe contrôle. Lors de l'analyse intermédiaire, 23 érysipèles ont été diagnostiqués, 6 dans le groupe contention contre 17 dans le groupe témoin, avec une différence très significative entre les deux groupes. La contention peut donc, à la lumière de cette étude bien conduite, être proposée après un épisode d'érysipèle, en particulier sur un terrain de lymphœdème et/ou d'insuffisance veineuse.

### La listériose cutanée existe-t-elle ? [6]

Le Centre national de référence des listeria (CNRL) a réalisé une étude rétrospective des cas de listériose entre 1994 et 2018. En France, pendant cette période, 7 294 cas ont été enregistrés et 16 patients présentaient une localisation cutanée. Le caractère rétrospectif rend difficile l'analyse précise des signes cliniques de ces manifestations dermatologiques. Les abcès semblaient cependant majoritaires. Cette étude montre que, bien que possibles, les localisations cutanées sont exceptionnelles lors d'une infection par *Listeria monocytogenes*. Il est intéressant de noter que les localisations cutanées étaient isolées et non associées aux manifestations systémiques comme les bactériémies et les méningoencéphalites qui font toute la gravité de la listériose.

### Tréponématoses : l'éradication impossible ? [7, 8]

Le succès de l'éradication d'une maladie infectieuse nécessite l'absence de réservoir animal. Les tréponématoses

endémiques (pian ou bejel) sont en voie d'éradication grâce à des campagnes de lutte reposant sur le traitement antibiotique. Pour la syphilis, la situation épidémique actuelle éloigne pour l'instant la perspective d'une éradication, mais celle-ci reste quand même possible dans le futur. Deux études réalisées pour l'une au Sénégal, pour l'autre en Guinée ont malheureusement éloigné cette perspective d'éradication. Elles ont en effet retrouvé des primates infectés par *Treponema pallidum*, montrant ainsi la possibilité d'un réservoir animal de ces bactéries.

### Streptococcus pyogenes [9]

Récemment, deux souches apparentées de *Streptococcus pyogenes* ont montré une sensibilité diminuée à l'amoxicilline communément utilisée pour traiter les infections à ces bactéries. Les deux souches avaient une mutation identique sur le gène de la PLP2x codant pour la protéine de liaison des pénicillines 2x (PBP2x). Les auteurs de cette étude ont cherché cette mutation dans leur collection de 7 025 souches. Ils ont trouvé 135 souches ayant des mutations dans les gènes codant pour la PBP2x et avec une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines bien que moins importante que les deux souches publiées initialement. Il importe donc de surveiller ce phénomène pour l'avenir du traitement des infections à cette bactérie.

### Traitement de l'ulcère de Buruli [10]

L'ulcère de Buruli est une maladie tropicale négligée due à *Mycobacterium ulcerans* principalement présente en Afrique. Cette bactérie est responsable de lésions ulcérées extensives pour lesquelles le traitement chirurgical a une place importante. La recherche d'un traitement médical efficace, seul ou en complément de la chirurgie, fait l'objet d'une intense recherche ces dernières années pour ces

patients. Le traitement standard est la rifampicine orale associée à la streptomycine par voie intramusculaire 1 fois par jour pendant 8 semaines. Comme on s'en doute les injections sont douloureuses et de réalisation pratique compliquée.

Les auteurs ont comparé un traitement par l'association rifampicine + clarithromycine à libération prolongée 1 fois par jour pendant 8 semaines au traitement standard pour les lésions précoces. 151 patients avec ulcère de Buruli confirmé ont reçu le traitement standard et 146 l'association rifampicine + clarithromycine. Dans les deux groupes, les lésions ont guéri dans respectivement 95 % et 96 % des cas. La conclusion des auteurs est donc de considérer comme préférable cette dernière association pour le traitement des lésions précoces d'ulcère de Buruli.

### Quels antibiotiques actifs sur les souches de tréponèmes isolés en France ? [11]

La pénicilline G, les macrolides et la doxycycline sont les antibiotiques actifs dans la syphilis. Les auteurs de cette étude ont étudié la résistance de *Treponema pallidum* aux macrolides et à la doxycycline en France. Les mutations codant pour la résistance aux macrolides et à la doxycycline ont été recherchées chez 146 patients. La résistance aux macrolides a été détectée dans 85 % des isolats, mais aucune n'a été retrouvée pour la doxycycline. La conclusion de cette étude est que la doxycycline est la principale alternative à la pénicilline et que les macrolides ne devraient plus être utilisés pour le traitement de la syphilis en France.

### La "dengue autochtone" dans le sud de la France et le pourtour méditerranéen [12-14]

Les arboviroses font désormais partie des maladies infectieuses de transmission autochtone. L'année 2020 a encore

## I L'Année thérapeutique

été marquée par des cas de transmission autochtone de la dengue dans le Var et les Alpes-Maritimes avec respectivement 3 et 5 cas recensés. Un cas a été rapporté chez un touriste hollandais qui revenait d'un séjour dans le Var également. Par ailleurs, 5 cas de transmission autochtone ont été rapportés en Italie. L'exception est devenue la règle : nos régions du Sud sont des zones à risque de transmission autochtone des arboviroses. Par conséquent, tout érythème fébrile survenant pendant l'été chez un patient ayant séjourné dans le sud de la France doit faire rechercher une arbovirose, c'est-à-dire une dengue, un chikungunya, une infection à virus Zika, West Nile ou Usutu.

### Quel est le risque de cas secondaires d'infection au cours d'une infection invasive à *Streptococcus pyogenes* ? [15]

Il s'agit d'une question importante et récurrente, en particulier quant à la prophylaxie pour l'entourage d'un patient ayant présenté une infection grave avec cette bactérie. Les auteurs de cette étude menée par le Center for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta ont donc évalué le risque d'infection secondaire dans l'entourage d'un patient ayant eu une infection invasive à *Streptococcus pyogenes*. Sur 5 416 cas répertoriés, 9 cas d'infections secondaires ont été trouvés, ce qui est plutôt rassurant. Il s'agissait de patients âgés de plus de 60 ans et l'infection survenait dans les 2 semaines suivant l'épisode initial. La conclusion de cette étude est que ces infections secondaires sont rares, qu'elles surviennent dans les semaines qui suivent l'épisode initial et nécessitent des consignes de surveillance pour les sujets de plus de 60 ans vivant dans l'entourage du patient.

### Les manifestations dermatologiques de la COVID [16]

Difficile de ne pas évoquer la COVID et son cortège de manifestations derma-

tologiques ! À l'heure où cet article est écrit, 103 000 citations d'articles sont disponibles sur PubMed, dont 1 200 portant sur des problématiques dermatologiques. À titre de comparaison, sur les 60 dernières années, le nombre total d'articles sur *Staphylococcus aureus* est de 130 000. Ce virus totalise le record absolu de citations et d'études jamais réalisées par unité de temps sur un sujet. Dans ce contexte, difficile de suivre efficacement l'actualité et de s'y retrouver dans la myriade des manifestations plus ou moins directement liées à l'infection !

Dans sa revue publiée en mai 2020, Michel Rybojad classe schématiquement les manifestations en manifestations vasculaires (incluant les engelures, les manifestations de type purpura, livédoïdes ou nécroses) et manifestations paravirales incluant de multiples manifestations (éruption érythémateuse généralisée, urticaire, éruption vésiculeuse à type d'érythème polymorphe...), sans oublier les tableaux Kawasaki-like chez les enfants.

### BIBLIOGRAPHIE

- CALAS A, LHEURE C, BERNIGAUD C *et al.* Adenovirus-induced Erythema Multiforme: Eye and Genital Mucosal Involvement is Specific, Whereas Oral and Cutaneous Involvement is Not. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00181.
- FRANCK M, GHOZZI R, PAJAUD J *et al.* Borrelia miyamotoi: 43 Cases Diagnosed in France by Real-Time PCR in Patients With Persistent Polymorphic Signs and Symptoms. *Front Med (Lausanne)*, 2020;7:55.
- PACENTI M, SINIGAGLIA A, MARTELLO T *et al.* Clinical and virological findings in patients with Usutu virus infection, northern Italy, 2018. *Euro Surveill*, 2019;24:1900180.
- NADELMAN DA, BRADY AR, QVARNSTROM Y *et al.* Cutaneous microsporidiosis in an immunosuppressed patient. *J Cutan Pathol*, 2020;47:659-663.
- WEBB E, NEEMAN T, BOWDEN FJ *et al.* Compression Therapy to Prevent Recurrent Cellulitis of the Leg. *N Engl J Med*, 2020;383:630-639.
- PILMIS B, LECLERCQ A, MAURY MM *et al.* Cutaneous listeriosis study group. Cutaneous listeriosis, a case series of 16 consecutive patients over 25 years. *J Infect*, 2020;80:232-254.
- MUBEMBA B, CHANOVE E, MÄTZ-RENSING K *et al.* Yaws Disease Caused by *Treponema pallidum* subspecies pertenue in Wild Chimpanzee, Guinea, 2019. *Emerg Infect Dis*, 2020;26:1283-1286.
- MEDIANNIKOV O, FENOLLAR F, DAVOUST B *et al.* Epidemic of venereal treponematoses in wild monkeys: a paradigm for syphilis origin. *New Microbes New Infect*, 2020;35:100670.
- MUSSEY JM, BERES SB, ZHU L *et al.* Reduced *In vitro* Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to  $\beta$ -Lactam Antibiotics Associated with Mutations in the *pbp2x* Gene Is Geographically Widespread. *J Clin Microbiol*, 2020;58:e01993-e02019.
- PHILLIPS RO, ROBERT J, ABASS KM *et al.*; study team. Rifampicin and clarithromycin (extended release) versus rifampicin and streptomycin for limited Buruli ulcer lesions: a randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1259-1267.
- SANCHEZ A, MAYSLEIGH C, MALET I *et al.* Surveillance of Antibiotic Resistance Genes in *Treponema Pallidum* Subspecies *Pallidum* from Patients with Early Syphilis in France. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00221.
- Veille-Hebdo PACA-numéro 20-38.
- VERMEULEN TD, REIMERINK J, REUSKEN C *et al.* Autochthonous dengue in two Dutch tourists visiting Département Var, southern France, July 2020. *Euro Surveill*, 2020;25:2001670.
- LAZZARINI L, BARZON L, FOGLIA F *et al.* First autochthonous dengue outbreak in Italy, August 2020. *Euro Surveill*, 2020;25:2001606.
- ADEBANJO T, APOSTOL M, ALDEN N *et al.* Evaluating Household Transmission of Invasive Group A *Streptococcus* Disease in the United States Using Population-based Surveillance Data, 2013-2016. *Clin Infect Dis*, 2020;70:1478-1481.
- RYBOJAD M. COVID-19 : des signes cutanés témoins d'une atteinte vasculaire au premier plan. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2020;292:7-15.

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

## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



**O. BAYROU**

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

### Quand penser à un syndrome hyper-IgE devant une dermatite atopique sévère ? [1, 2]

Les syndromes hyper-IgE sont caractérisés par l'association d'un eczéma, d'infections récurrentes et d'une augmentation des IgE. Ils appartiennent au groupe des déficits immunitaires primitifs. Un diagnostic précoce et des tests génétiques sont indispensables pour une prise en charge adaptée. L'affection avait dans un premier temps été nommée syndrome de Job. Les progrès de l'immunologie ont permis d'identifier au moins deux formes principales : une forme autosomique dominante liée à une mutation perte de fonction de *STAT3* (*signal transducer and activator of transcription 3*) et une forme autosomique récessive liée à une mutation de *DOCK8* (*dedicator of cytokinesis 8*). Des mutations plus rares concernent, dans les formes dominantes, les gènes *ERBB2IP* et *CARD11* et, dans les formes récessives, *PGM3* et *IL6ST*.

### 1. Syndrome hyper-IgE avec mutation perte de fonction de *STAT3*

#### >>> Complications immunologiques et infectieuses

L'eczéma est quasi constant et présent dans 70 % des cas dès la période néonatale. Les poussées sont souvent provoquées par les surinfections staphylococciques. Les abcès "froids" sont fréquents. Les infections pulmonaires récurrentes débutent très précocement dès la petite enfance et sont surtout dues à *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les signes inflammatoires systémiques sont absents mais il existe une inflammation locale et une hypersécrétion au niveau des voies respiratoires. Une cicatrisation anormale est responsable de bronchiectasies et de pneumatoctes. Comme dans les mucoviscidoses, on observe des infections à mycobactéries atypiques, comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus*. Une candidose muco-cutanée chronique peut toucher les ongles, l'oropharynx ou la muqueuse vaginale mais avec une fréquence moindre que dans les déficits en *DOCK8*.

Environ un tiers des patients ont eu un zona dès le plus jeune âge. Malgré des taux élevés des IgE totales et des IgE spécifiques, il y a moins de réactions allergiques alimentaires que chez les autres atopiques. Le rôle de *STAT3* dans les réactions mastocytaires expliquerait cette baisse. Les lymphomes hodgkiniens ou non sont plus fréquents.

#### >>> Manifestations non immunologiques

Il s'agit essentiellement d'anomalies du tissu conjonctif et de soutien. Elles sont

liées à l'action de *STAT3* sur les métalloprotéases matricielles.

Le faciès des patients est caractéristique et s'observe à l'adolescence : front et mâchoires proéminents, yeux profondément enfoncés, nez épaté, peau épaisse avec pores dilatés. Le palais est très arqué. Les dents de lait ne tombent pas. Les aphtes sont fréquents pendant l'adolescence.

Les anomalies musculo-squelettiques sont courantes : hyperlaxité articulaire, scoliose, fractures osseuses pour des traumatismes minimes, ostéopénie. L'atteinte vasculaire est responsable d'anévrysme, d'infarctus du myocarde, d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou d'hémorragie intestinale. L'IRM cérébrale peut montrer des foyers d'hyperdensité. Des malformations de Chiari et une craniosténose sont possibles.

Les manifestations digestives sont à la fois liées aux anomalies immunologiques et à l'atteinte du tissu conjonctif. On peut observer des infections candidosiques, un reflux gastro-œsophagien, une dysphagie, une œsophagite à éosinophile, une perforation colique. En revanche, il n'est pas constaté d'augmentation des maladies inflammatoires de l'intestin (Crohn, rectocolite hémorragique [RCH]) en raison sans doute de l'absence de Th17 chez ces patients déficitaires en *STAT3*.

Les IgE sont souvent supérieures à 20000 UI/mL, mais leur taux décroît avec le temps et peut même se normaliser. Le taux n'est pas corrélé avec la sévérité. Les lymphocytes T mémoires et B sont abaissés. Les lymphocytes T producteurs d'interleukine (IL) 17 sont effondrés.

## I L'Année thérapeutique

### 2. Syndrome hyper-IgE avec mutation de DOCK8

Cette forme autosomique récessive associe IgE augmentées, infections respiratoires récidivantes, infections cutanées virales, allergie et cancer.

L'eczéma est quasi constant et présent dans 21 % des cas dès la période néonatale. Les manifestations allergiques – allergies alimentaires (78 %), éosinophilie, asthme (57 %) et œsophagite à éosinophiles – sont beaucoup plus fréquentes que dans les formes déficitaires en *STAT3*. La susceptibilité aux infections virales cutanées est une autre caractéristique de cette forme : verrues extensives et résistantes, *molluscum contagiosum* disséminé, infections à herpès *simplex* et zona-varicelle. Les cancers sont fréquents, agressifs et surviennent dès le plus jeune âge. Il s'agit de cancers viro-induits : carcinomes épidermoïdes HPV (papillomavirus), lymphome EBV (virus d'Epstein-Barr) et tumeurs des muscles lisses ou non viro-induits, lymphome T et carcinome annexiel microkystique. Des vascularites peuvent entraîner des anévrysmes ou des sténoses cérébrales.

Les IgE sont moins élevées que dans les formes déficitaires en *STAT3* : 4 000 UI/mL. Les IgM sont basses. Le déficit immunitaire porte sur les lymphocytes T et B. La lymphopénie s'aggrave au cours du temps. L'altération des réponses virales spécifiques CD8+T et la diminution des NK favorisent les infections virales.

### 3. Traitement par dupilumab

Deux cas cliniques récents ont montré que le dupilumab pourrait être une solution pour soulager l'eczéma de ces patients. Le premier est rapporté par une équipe allemande et concerne une femme de 33 ans atteinte d'une forme autosomique dominante de syndrome hyper-IgE par mutation de *STAT3* (1907C > T, S636F). Elle avait eu une scoliose, une absence de chute de la première dentition, des abcès cutanés récidivants mais pas d'infections

plus sévères. Elle avait un eczéma généralisé sévère (SCORAD 67,45/103) qui avait résisté à la photothérapie, aux dermocorticoïdes et au pimécrolimus. Un mois après l'introduction du dupilumab (première injection de 600 mg puis 300 mg tous les 15 jours), le SCORAD était passé sous la barre des 10 et les dermocorticoïdes ont pu être arrêtés. Une augmentation des éosinophiles et une diminution des IgE ont été constatées. Au bout de 8 mois de dupilumab, l'amélioration était persistante et aucun nouvel abcès n'était apparu (le traitement antibiotique prophylactique par cotrimoxazole était maintenu) [3].

Le deuxième cas est rapporté par une équipe française. Il concerne une femme de 48 ans atteinte d'un syndrome hyper-IgE autosomique récessif lié à un déficit de *ZNF341*. *ZNF341* est un facteur de transcription contrôlant l'expression de *STAT3* dans les lymphocytes T et B. Cela explique les similarités cliniques avec la forme autosomique dominante par déficit en *STAT3*. L'eczéma était sévère : SCORAD 85,5/103 et DLQI 22/30. Après mise sous dupilumab (600 mg puis 300 mg tous les 15 jours), les traitements locaux ont été arrêtés au bout de 3 mois. Au bout d'un an d'un traitement continu, la rémission clinique était complète. Les IgE totales et spécifiques avaient diminué. Les chimiokines Th2 TARC et éotaxine 3 étaient normalisées [4].

### ■ Cancer et dermatite atopique

Les nouveaux traitements de la dermatite atopique (DA) pouvant dans certains cas être accusés d'augmenter le risque de cancer, il est important de connaître le "taux de base" des cancers au cours de cette dermatose.

#### 1. Association entre cancer et DA

Les études concernant une éventuelle association entre cancer et dermatite atopique ont des résultats discordants. Par exemple, une étude américaine montre un effet protecteur de la DA sur le cancer

du pancréas alors qu'une étude suédoise montre au contraire en effet favorisant. Une étude danoise montre une diminution du risque de mélanome au cours de la DA, alors que ce risque est augmenté à Taïwan.

Devant l'hétérogénéité des données de la littérature, une équipe canadienne a réalisé une revue systématique et une méta-analyse de la littérature sur 8 études de cohorte en population (n = 5 726 692) et 48 études cas-témoins (n = 14 136). Une association statistiquement significative entre la DA et un risque accru de carcinome kératinocytaire et de cancer du rein a été trouvée. Les cancers respiratoires étaient statistiquement significativement moins fréquents chez les patients atteints de DA dans les études cas-témoins. Les résultats sont contradictoires pour les cancers du système nerveux central et le cancer du pancréas, avec des études de cohorte montrant un risque plus élevé de cancer associé à la DA, alors que les études cas-témoins ont montré un risque moindre [5].

Deux grandes études de cohorte appariée ont été menées en Angleterre (471 970 et 2 239 775 personnes avec et sans DA, respectivement) et au Danemark (44 945 et 445 673 personnes avec et sans DA, respectivement). Aucune preuve n'a été trouvée d'un risque accru de la plupart des cancers chez les patients atteints de DA comparés à ceux sans eczéma. Néanmoins, le risque de lymphome non cutané était accru chez les personnes atteintes de DA en Angleterre (HR [hazard ratio] ajusté : 1,19 ; IC 99 % : 1,07-1,34 pour le lymphome non hodgkinien [LNH] et HR ajusté 1,48 ; IC 99 % : 1,07-2,04 pour le lymphome de Hodgkin). Le risque de lymphome augmentait avec la sévérité de la DA : HR ajusté pour le LNH de 1,06 (IC 99 % : 0,90-1,25) pour l'eczéma léger, 1,24 (IC 99 % : 1,04-1,48) pour l'eczéma modéré et 2,08 (IC 99 % : 1,42-3,04) pour l'eczéma sévère [6].

La maladie de Hodgkin touche en priorité les sujets jeunes et notamment ceux porteurs d'une pathologie affectant

**réalités**

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

**MARDI 1<sup>er</sup> JUIN**  
de 20h45 à 22h00

**Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie**  
a le plaisir de vous convier à la retransmission  
**EN DIRECT** de la webconférence interactive

# La dermatite atopique dans tous ses états

**Modérateur:** Jean-David Bouaziz, Paris

- **ETP et prise en charge de l'atopie chez l'enfant.**  
Audrey Lasek, Lille
- **Le fardeau dans la DA de l'adolescent.**  
Anne-Claire Fougerousse, Saint-Mandé
- **Comment prendre en charge les DA sévères ?**  
Jean-David Bouaziz, Paris

**<https://da.realites-dermatologiques.com>**

Pendant toute la durée de la webconférence,  
vous pourrez poser en direct des questions aux experts

Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical



## I L'Année thérapeutique

l'immunité : mononucléose infectieuse (MNI), infection VIH, traitement immunosuppresseur, maladies auto-immunes (sclérose en plaques, lupus, polyarthrite rhumatoïde [PR]). Les maladies allergiques (asthme, DA, rhinite allergique) sont les principales responsables de stimulation chronique de l'immunité. Une équipe britannique a réalisé une étude cas-contrôle en comparant 1 236 patients atteints de maladie de Hodgkin à 7 416 contrôles. Cette étude montre que les maladies allergiques et l'utilisation des corticoïdes quelle qu'en soit l'indication sont associées à un risque accru de maladie de Hodgkin avant l'âge de 50 ans. Un antécédent d'eczéma, mais pas d'asthme ou de rhinite allergique, est associé au développement de maladie de Hodgkin (risque multiplié par 1,4). Cet effet était surtout prononcé pour les DA apparues à l'âge adulte (risque multiplié par 1,7). Il ne diffère pas selon l'exposition aux corticoïdes et persiste après ajustement pour l'utilisation des corticoïdes. Les facteurs de risque précédemment établis pour la maladie de Hodgkin impliquant un dysfonctionnement immunitaire ont également été trouvés dans cette étude : risque multiplié par 6 pour l'immunosuppression et par 2 pour les antécédents de MNI [7].

Une étude taïwanaise de cohorte à l'échelle nationale a comparé 46 703 patients atteints de DA à 186 812 contrôles. La DA était associée à un risque accru de cancer colorectal (HR ajusté : 1,26 ; IC 95 % : 1,14-1,40). Le risque était accru dans tous les groupes quel que soit l'âge ou le sexe [8].

### 2. Absence de risque de cancer sous inhibiteurs topiques de la calcineurine

Les immunosuppresseurs systémiques dont les inhibiteurs de la calcineurine oraux ont été associés à un risque accru de cancer, notamment de carcinome kératinocytaire. Des inquiétudes avaient été formulées sur une éventuelle absorption systémique de ces agents à usage topique. Cela avait incité la Food and Drug Administration (FDA) en 2005 à

émettre une *black box* sur l'utilisation des inhibiteurs topiques de la calcineurine (TCI). Depuis, la majorité des études épidémiologiques n'avaient pas montré d'augmentation significative des cancers. Les résultats rassurants de deux nouvelles études cette année devraient tranquilliser les patients, leurs familles et les prescripteurs [9].

Une grande étude américaine rétrospective basée sur un plan de santé a été commandée par la FDA. Il s'agissait d'une étude de cohorte incluant 93 746 adultes atteints de DA avec 722 271 personnes-années de suivi. Aucun risque statistiquement significatif de carcinome basocellulaire, de carcinome épidermoïde ou globalement de cancers kératinocytaires n'a été trouvé chez les patients exposés aux TCI par rapport à ceux exposés à des corticostéroïdes et par rapport aux patients exposés ni à l'une ni à l'autre classe de médicaments. De plus, aucune association avec le risque de carcinome basocellulaire, de carcinome épidermoïde et globalement de cancers kératinocytaires n'a été trouvée pour la dose, la fréquence ou la durée de l'exposition aux TCI [10].

L'étude APPLES (*A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis*) a été réclamée par les autorités sanitaires européennes et américaines en 2005. Il s'agissait d'une étude de cohorte ayant relevé pendant 10 ans l'incidence du lymphome et d'autres cancers chez les enfants atteints de dermatite atopique ayant utilisé le tacrolimus topique sur une période de plus de 6 semaines. Il y avait 7 954 patients éligibles inscrits dans 314 sites de 9 pays. Pendant 44 629 années-patients, 6 cancers confirmés sont survenus, un mélanome spitzoïde et 5 autres cancers : leucémie myéloïde chronique, rhabdomyosarcome alvéolaire, tumeur carcinoïde de l'appendice, tumeur de la moelle épinière et paragangliome malin. Il n'a pas été observé de cancers

non mélanocytaires cutanés ou de lymphomes. Il n'y avait pas d'augmentation significative par rapport à la population générale (rapport d'incidence standardisé : 1,01 ; IC 95 % : 0,37-2,20) [11].

### ■ DA et auto-immunité [12]

Une équipe suédoise a réalisé la plus vaste étude jamais faite sur l'association entre DA et auto-immunité. La population étudiée concernait tous les Suédois de plus de 15 ans entre 1968 et 2016. 104 832 cas de DA ont été comparés à 1 022 435 contrôles. La DA était significativement plus fréquemment associée à une ou plusieurs maladies auto-immunes par rapport aux témoins (*odds ratio* ajusté [aOR] : 1,97 ; IC 95 % : 1,93-2,01) et cette association était significativement plus forte en cas de plusieurs maladies auto-immunes par rapport à une seule. L'association était la plus forte pour les maladies auto-immunes touchant la peau (aOR : 3,10 ; IC 95 % : 3,02-3,18), le tube digestif (aOR : 1,75 ; IC 95 % : 1,69-1,82) ou le tissu conjonctif (aOR : 1,50 ; IC 95 % : 1,42-1,58).

Les associations les plus fortes ont été trouvées entre la DA et plusieurs maladies cutanées auto-immunes, notamment la dermatite herpétiforme (aOR : 9,76 ; IC 95 % : 8,10-11,8), la pelade (aOR : 5,11 ; IC 95 % : 4,75-5,49) et l'urticaire chronique (aOR : 4,82 ; IC 95 % : 4,48-5,19). Les maladies gastro-intestinales associées à la DA étaient la maladie cœliaque, la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique. Les connectivites associées étaient le lupus érythémateux systémique, la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les hommes avaient une association plus forte entre DA et maladies auto-immunes que les femmes (aOR : 2,18 ; IC 95 % : 2,10-2,25 vs aOR : 1,89 ; IC 95 % : 1,85-1,93). Cependant, cette différence de sexe n'était statistiquement significative qu'avec la PR et la maladie cœliaque. La DA chez les hommes, mais pas chez les femmes, était

associée au diabète de type 1. La DA uniquement chez les femmes était associée à une dermatomyosite, une sclérodermie systémique, un lupus systémique, une thyroïdite de Hashimoto, une maladie de Basedow, une sclérose en plaques et une pseudo-polyarthrite rhizomélique.

## ■ DA et fractures osseuses [13, 14]

Une étude taïwanaise avait montré antérieurement la plus grande fréquence de l'ostéoporose en cas de DA. Une équipe anglaise et californienne a réalisé une étude de cohorte appariée pour comparer le risque de fractures ostéoporotiques majeures (hanche, bassin, colonne vertébrale, poignet et humérus proximal) et de toutes les variétés de fracture chez les patients avec et sans DA. Ainsi, 526 808 personnes atteintes de DA ont été comparées à 2 569 030 personnes sans DA. Les personnes atteintes de DA avaient un risque accru de fracture de hanche (HR: 1,10; IC 99 % : 1,06-1,14), du bassin (HR: 1,10; IC 99 % : 1,02-1,19), du rachis (HR: 1,18; IC 99 % : 1,10-1,27) et du poignet (HR: 1,07; IC 99 % : 1,03-1,11). Les fractures de l'humérus proximal (HR: 1,06; IC 99 % : 0,97-1,15) n'étaient pas augmentées significativement. Le risque de fracture augmente avec la sévérité de l'eczéma notamment pour les fractures du rachis (HR: 2,09; IC 99 % : 1,66-2,65), du bassin (HR: 1,66; IC 99 % : 1,26-2,20) et de la hanche (HR: 1,50; IC 99 % : 1,30-1,74). Les associations persistaient après ajustement pour les corticoïdes oraux. Pour les auteurs, la DA doit donc être ajoutée à la liste des affections prédisposant aux fractures osseuses et doit, au moins dans les formes sévères, inciter à surveiller la densité osseuse. Ces résultats doivent de plus inciter à éviter les corticoïdes systémiques au cours de la DA.

La physiopathologie des fractures osseuses reste encore obscure. Plusieurs facteurs de sens contraire semblent pouvoir agir. L'inflammation de type 2 associée à la DA pourrait protéger contre le risque de fracture au lieu de

l'augmenter, car les cytokines Th2 (et Th1) sont reconnues pour avoir un effet ostéoprotecteur par inhibition de l'ostéoclastogénèse, en améliorant les effets anabolisants de la parathormone et en diminuant l'activateur du rapport récepteur du ligand facteur nucléaire-kB ligand/ostéoprotégérine, conduisant à une inhibition de la résorption osseuse.

La masse osseuse maximale acquise entre 30 et 40 ans est connue pour être un déterminant important de risque de fracture ostéoporotique plus tard dans la vie. Elle est régulée par des gènes, des hormones, les apports en nutriments (calcium, phosphore, protéines et vitamine D) et l'activité physique. Les restrictions alimentaires aux périodes critiques de minéralisation osseuse peuvent conduire à un apport insuffisant de calcium et de vitamine D et à une diminution de la masse osseuse. Il s'agit notamment des régimes infligés dans la petite enfance en cas d'allergies alimentaires concomitantes (vraies ou surdiagnostiquées). Une activité physique modérée réduite pourrait également contribuer à l'ostéopénie chez les patients atteints de DA sévère car ces patients ont souvent du mal à se mobiliser. L'exercice régulier est un facteur important pour maintenir la calcification et la résistance du squelette.

Les corticostéroïdes systémiques sont bien connus comme un facteur de risque majeur pour l'ostéoporose et les fractures osseuses. En revanche, il y a peu ou pas de preuves suggérant que les corticoïdes topiques, même les plus puissants, augmentent le risque de fracture.

## ■ Traitements

L'année thérapeutique 2020 de la dermatite atopique est exceptionnellement riche.

### 1. Émollients [15]

Les émollissants constituent le traitement classique de base de la DA. Des études

antérieures avaient montré que l'application précoce durant toute la première année de vie permettait de réduire l'incidence de la DA. C'est pourquoi l'absence d'effet favorable des émollissants constatée dans deux publications dans le même numéro du *Lancet* a été une énorme surprise.

>>> La première publication est suédoise et norvégienne. L'étude a porté sur 2 397 nouveau-nés répartis en 4 groupes :  
– témoins sans conseils spécifiques sur les soins de la peau, conseils alimentaires respectant les directives nationales sur la nutrition infantile : groupe sans intervention ;  
– émollissants pour la peau (additifs pour le bain et crème pour le visage) : groupe d'intervention cutanée ;  
– alimentation complémentaire précoce entre 12 et 16 semaines avec des arachides, du lait de vache, du blé et des œufs : groupe d'intervention alimentaire ;  
– émollissants cutanés et interventions alimentaires : groupe d'intervention combinée.

Une DA au 12<sup>e</sup> mois a été observée chez 8 % des nourrissons du groupe sans intervention, 11 % dans le groupe d'intervention cutanée, 9 % dans le groupe d'intervention alimentaire et 5 % dans le groupe d'intervention combinée. Ni les émollissants cutanés ni l'alimentation complémentaire précoce n'ont réduit significativement le développement d'une DA. Les signes cutanés (prurit, œdème, exanthème, peau sèche et urticaire) n'étaient pas plus fréquents dans les groupes d'intervention cutanée, alimentaire et combinée que dans le groupe sans intervention. Toutefois, le constat que les interventions combinées semblent réduire l'incidence de la dermatite atopique à l'âge de 12 mois est nouveau et inattendu. Les analyses de ces données lorsque les enfants atteindront l'âge de 3 ans donneront plus d'informations sur l'effet potentiel de la combinaison de l'utilisation d'émollissants et de l'introduction précoce des

## I L'Année thérapeutique

aliments complémentaires sur le développement des allergies ainsi que sur la DA. On peut aussi noter que la compliance était loin d'être parfaite, avec une adhésion totale au protocole dans seulement 27 % des cas pour les participants du groupe d'intervention cutanée et 32 % pour le groupe d'intervention alimentaire [16].

>>> La seconde publication est anglaise. Les nouveau-nés, recrutés au nombre de 1 394, étaient à haut risque de développer une DA (au moins un parent au premier degré avec DA, rhinite allergique ou asthme). Ils ont été randomisés pour recevoir dès le 11<sup>e</sup> jour de vie pendant la première année de vie soit un émollissant quotidiennement (crème Diprobase ou gel Doublebase), soit des soins standard. À l'âge de 2 ans, l'eczéma était présent chez 23 % des nourrissons du groupe émollissant et chez 25 % des nourrissons du groupe témoin (risque relatif ajusté : 0,95 ; IC 95 % : 0,78-1,16 ;  $p = 0,61$  ; différence de risque ajustée :  $-1,2\%$  [ $-5,9$  à  $3,6$ ]). Le nombre moyen d'infections cutanées par enfant au cours de l'année 1 était de 0,23 (SD : 0,68) dans le groupe émollissant contre 0,15 (0,46) dans le groupe témoin (rapport d'incidence : 1,55 ; IC 95 % : 1,15-2,09). Au total, l'application quotidienne d'émollients la première année de vie chez ces enfants à haut risque d'atopie n'a donc eu aucun effet préventif de la DA et semble même augmenter le risque d'infections cutanées [17].

La conclusion de l'éditorial commentant ces deux études est que, à ce stade, les émollissants ne doivent pas être recommandés pour la prévention primaire de la dermatite atopique chez les nourrissons [15].

### 2. Anticorps monoclonaux

#### >>> Dupilumab

Le dupilumab a bénéficié d'une extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les adolescents de

plus de 12 ans. La Commission de la Transparence considère que *“le service médical rendu par la spécialité DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli (dupilumab) est important dans l'indication ‘traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique’ et aux posologies de l'AMM”*. La posologie est de 400 mg pour la première injection puis 200 mg toutes les 2 semaines pour un poids de moins de 60 kg. Au-delà de 60 kg, la posologie est celle de l'adulte : 600 mg pour la première injection puis 300 mg toutes les 2 semaines.

Deux publications ont porté sur les adolescents. Cork *et al.* ont traité 40 adolescents de 12 à 17 ans par le dupilumab 2 mg/kg ou 4 mg/kg avec suivi sur 8 semaines, suivi par 4 doses hebdomadaires et 8 semaines supplémentaires de surveillance. L'IGA était coté 0 ou 1 pour 10 et 35 % des patients à 12 semaines avec des doses de 2 mg/kg ou 4 mg/kg respectivement, et 38 et 44 % à 52 semaines. Les effets secondaires étaient : une conjonctivite (18 et 16 %), des infections cutanées (29 et 42 %) et des réactions au site d'injection (18 et 11 %) avec 2 mg/kg ou 4 mg/kg respectivement [18].

Simpson *et al.* ont réparti 251 adolescents en 3 bras : dupilumab 200 mg (poids < 60 kg) ou dupilumab 300 mg (poids > 60 kg) toutes les 2 semaines ou dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines ou placebo. Au bout de 16 semaines, le dupilumab a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'EASI, du prurit, du sommeil et de la qualité de vie. L'efficacité des injections toutes les 2 semaines était généralement supérieure aux injections toutes les 4 semaines [19].

Dans un cadre *off-label*, le dupilumab a été administré à 111 enfants. La posologie était de 4 à 15,5 mg/kg pour la dose de charge et de 2,0 à 15,3 mg/kg toutes les 2 semaines pour l'entretien. L'efficacité

et la tolérance étaient globalement les mêmes que chez l'adulte. Les effets secondaires étaient : une conjonctivite (9 %), une réaction au point d'injection (2,7 %) et une infection des voies aériennes supérieures (1,8 %). La seule particularité notable était la survenue d'une dermatose faciale dans 5,4 % des cas, que les auteurs attribuaient à une allergie de contact non contrôlée par le dupilumab [20].

Au Japon, la prévalence estimée de la DA chez les adultes varie de 2 à 10 %. Des différences importantes entre les populations asiatiques et occidentales atteintes de DA ont été signalées. Ainsi, l'activation de Th17 est plus courante en Asie que chez les patients occidentaux. Les mutations de la filaggrine qui sont associées à une gravité accrue de la maladie sont moins fréquentes chez les patients japonais que chez les patients occidentaux. Étant donné les caractéristiques distinctes des patients asiatiques atteints de DA, la question était de savoir si le blocage des sous-unités des récepteurs de l'IL4 par le dupilumab était efficace chez les patients japonais atteints de DA. La réponse était positive : le dupilumab seul ou avec des corticostéroïdes topiques a amélioré les signes et symptômes de la DA. Le traitement avait une tolérance acceptable et supprimait les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 par rapport au placebo chez les patients adultes japonais atteints de DA modérée à sévère. Ces résultats montrent que l'IL4 et l'IL13 sont des molécules clés, même chez les patients japonais. Cela suggère que la réaction Th17 peut être secondaire à la réponse Th2. Il faut noter qu'il avait été montré antérieurement que le dupilumab supprimait les gènes liés à Th17 dans la peau des patients atteints de DA modérée à sévère, en plus de ceux liés à Th2 [21].

Peut-on espacer les injections de dupilumab en gardant la même efficacité ? Une équipe allemande a comparé plusieurs fréquences d'injection : dupilumab 300 mg hebdomadaire ou toutes les 2 semaines ou toutes les 4 ou 8 semaines

ou un placebo pendant 36 semaines. Dans cet essai clinique randomisé portant sur 422 patients pendant 16 semaines, les patients ayant répondu favorablement à 300 mg de dupilumab par semaine ou toutes les 2 semaines avaient l'efficacité la plus constante. Les patients prenant les schémas thérapeutiques à faible dose (toutes les 4 ou 8 semaines) ou le placebo ont eu une diminution de l'efficacité dose-dépendante et aucun avantage en termes de tolérance. Le protocole classique avec injection toutes les 2 semaines est donc recommandé pour les traitements à long terme [22].

### >>> Anti-IL13 [23]

L'IL4 et l'IL13, les deux principales cytokines T2, semblent avoir des rôles différents. L'IL4 serait plus impliquée dans les aspects centraux de la réponse T2, par exemple pour les réactions ganglionnaires, et dans la régulation de l'immunité humorale notamment IgE. En revanche, l'IL13 aurait un rôle plus important dans la périphérie à l'échelon tissulaire. L'IL13 pourrait ainsi être un médiateur plus important pour la réponse T2 dans la peau que l'IL4.

La liaison de l'IL13 à son récepteur l'IL13R $\alpha$ 1 induit une dimérisation avec IL4R $\alpha$  (récepteur de l'IL4). La dimérisation de ces deux récepteurs entraîne la transduction du signal *via* la voie JAK/STAT, conduisant à l'augmentation de la transcription des gènes associés à l'inflammation.

#### ● Lebrikizumab

Le lebrikizumab est un nouvel anticorps monoclonal de haute affinité qui cible sélectivement IL13, empêche la formation du complexe récepteur hétérodimère IL13R $\alpha$ 1/IL4R $\alpha$  et ainsi l'activation en aval de la voie JAK/STAT. Le lebrikizumab n'empêche pas la liaison de l'IL13 à l'IL13R $\alpha$ 2, autrefois considéré uniquement comme un récepteur leurre mais qui serait impliqué dans la régulation de l'IL13.

Une étude de phase IIb a testé son efficacité dans les DA modérées à sévères. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo toutes les 2 semaines ou des injections sous-cutanées de lebrikizumab aux doses suivantes : 125 mg toutes les 4 semaines (dose de charge de 250 mg), 250 mg toutes les 4 semaines (dose de charge de 500 mg) ou 250 mg toutes les 2 semaines (500 mg, dose de charge au départ et à la semaine 2). Au terme des 16 semaines de traitement, le lebrikizumab a statistiquement significativement amélioré l'EASI, le prurit et la qualité de vie de manière dose-dépendante vs placebo. Le meilleur résultat était constaté avec la plus forte dose (250 mg toutes les 2 semaines) : réduction de 72 % de l'EASI et réduction du prurit dès le 2<sup>e</sup> jour. La tolérance était bonne : 1,9 % de réactions aux points d'injection, 3,5 % d'infections à herpès virus et un faible taux de conjonctivites de 2,6 % [24].

#### ● Tralokinumab

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain. Il se lie spécifiquement avec une forte affinité à l'IL13. Cela empêche la liaison avec ses deux récepteurs : l'IL13R $\alpha$ 1 (inhibant ainsi l'activation en aval de la voie JAK/STAT) et l'IL13R $\alpha$ 2 (blocage de la régulation endogène de l'IL13).

L'étude évaluant l'efficacité et l'innocuité du tralokinumab en monothérapie pour le traitement de la DA modérée à sévère a été réalisée sur 52 semaines. Le tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines a démontré sa supériorité par rapport au placebo pendant 16 semaines de traitement sur l'IGA et l'EASI. Des améliorations des scores de démangeaisons et de sommeil étaient constatées dès le début à la semaine 1 pour les patients traités par tralokinumab vs placebo. Les patients ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 et/ou EASI 75 avec le tralokinumab à la semaine 16 ont été à nouveau randomisés pour recevoir le tralokinumab toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines

ou un placebo pendant 36 semaines. La majorité des patients sous tralokinumab toutes les 2 semaines a maintenu cette amélioration à la semaine 52 sans avoir besoin de dermocorticoïde. Une conjonctivite est survenue chez moins de 10 % des patients recevant du tralokinumab pendant la phase initiale et chez moins de 9 % pendant les périodes d'entretien dans tous les bras de traitement. Dans la grande majorité des cas, la conjonctivite était légère ou modérée et a régressé. Dans un seul cas, elle a mené à l'arrêt du traitement. Les patients sous tralokinumab ont eu moins d'eczéma *herpeticum* et moins d'infections cutanées [25, 26].

#### ● Nemolizumab

Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible la sous-unité alpha du récepteur de l'IL31. L'IL31 joue un rôle dans le prurit, la réaction inflammatoire et l'altération de la barrière épidermique. Il régule le *brain-derived natriuretic peptide* dans les ganglions nerveux de la racine dorsale et dans la peau, régulant ainsi la libération de chimiokines et de cytokines et le contrôle de la signalisation des voies du prurit. L'IL31 favorise l'inflammation Th2 en modulant la différenciation des kératinocytes et la réponse immunitaire grâce à la stimulation des cytokines pro-inflammatoires. L'altération de la différenciation des kératinocytes associés à l'IL31 augmente la pénétration de la barrière cutanée par les allergènes et les irritants. L'IL31 peut induire un remodelage pathologique de la peau en augmentant la prolifération des cellules basales épidermiques, conduisant à un épaississement de la peau, une augmentation de la perte insensible en eau et une altération des fonctions barrières.

Silverberg *et al.* ont effectué une analyse randomisée en double aveugle de 24 semaines utilisant le nemolizumab (10, 30 et 90 mg) en injections sous-cutanées toutes les 4 semaines *versus* placebo chez les patients atteints de DA résistant aux dermocorticoïdes. Le trai-

## I L'Année thérapeutique

tement par nemolizumab a entraîné une amélioration rapide (dès la 2<sup>e</sup> semaine) des lésions de DA évaluée par les scores EASI et IGA, par rapport au placebo. Outre l'amélioration des signes inflammatoires de la DA, toutes les mesures du prurit ont montré une amélioration importante, rapide et prolongée. La dose optimale sur l'inflammation et le prurit était de 30 mg [27].

Une équipe japonaise a traité des patients atteints de DA résistant aux traitements locaux par nemolizumab 60 mg *versus* placebo toutes les 4 semaines pendant 16 semaines. À la semaine 16, la réduction du prurit était de 42,8 % dans le groupe nemolizumab et de 21,4 % dans le groupe placebo. Le score EASI avait diminué de 45,9 % avec le nemolizumab et de 33,2 % avec le placebo [28].

### ● Omalizumab

L'efficacité de l'omalizumab au cours de la DA s'est révélée modeste lors de précédentes études chez l'adulte et les enfants. Il ne peut plus rivaliser avec les prouesses des nouvelles biothérapies. Ce traitement a toutefois été utilisé dans une étude anglaise randomisée incluant 62 enfants atteints de DA sévère (SCORAD > 40) de 10,3 ans d'âge moyen. La dose d'omalizumab a été adaptée en fonction du taux des IgE. Au terme de 24 semaines, le SCORAD avait significativement baissé de 6,9 points. La surface atteinte était de 16 % dans le groupe traité contre 31 % dans le groupe placebo. La consommation de corticoïdes était 76 % plus importante dans le groupe placebo par rapport au groupe omalizumab [29].

### 3. Inhibiteurs de JAK

La famille des Janus kinases JAK est composée de trois JAK (JAK1, JAK2, JAK3) et de la tyrosine kinase 2 (TYK2). Le système JAK-STAT se compose de trois composants principaux : des récepteurs transmembranaires auxquels sont liés, à l'intérieur de la cellule, les JAK et STAT. Quand la cytokine se lie au récepteur,

JAK phosphoryle le récepteur. Cela attire les protéines STAT, qui sont également phosphorylées et se lient les unes aux autres, formant un dimère qui pénètre dans le noyau, se lie à l'ADN et provoque la transcription des gènes.

Les quatre JAK sont toutes impliquées dans la DA sur de nombreuses étapes de l'inflammation atopique. L'IL4 et l'IL13 se lient au récepteur à l'IL4 de type I (IL4Rα/γC) ou au récepteur de type II (IL4Rα/IL13Rα1) pour activer respectivement JAK1/3 ou JAK1/2/TYK2, menant à l'activation de STAT6. Cette activation conduit à une expression augmentée de la périostine, qui entraîne la formation par les kératinocytes de TSLP qui active la signalisation JAK1/2. L'IL22, en se liant à son récepteur, conduit à l'activation de JAK1 et TYK2 et la phosphorylation de STAT3. L'activation de l'IL31R par l'IL31 active JAK1/JAK2 et STAT3 (également dans une moindre mesure STAT1 et STAT5). De plus, l'IL31 agit sur les kératinocytes pour augmenter l'IL24 (JAK1/TYK2), conduisant à une diminution de la filagrine *via* l'activation de STAT3.

### >>> Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK1 et JAK2. Simpson *et al.*, dans les études BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2, ont évalué le baricitinib 1, 2 ou 4 mg *versus* placebo chez des patients atteints de DA modérée à sévère sur 16 semaines. À la semaine 16, une proportion plus importante de patients sous baricitinib a obtenu un vIGA de 0 ou 1 :

- BREEZE-AD1 : baricitinib 4 mg 16,8 % (p < 0,001), 2 mg 11,4 % (p < 0,05), 1 mg 11,8 % (p < 0,05), placebo 4,8 % ;
- BREEZE-AD2 : baricitinib 4 mg 13,8 % (p = 0,001), 2 mg 10,6 % (p < 0,05), 1 mg 8,8 % (p = 0,085), placebo 4,5 %.

La régression du prurit était notée dès la 1<sup>re</sup> semaine pour la dose de 4 mg et dès la 2<sup>e</sup> semaine pour la dose de 2 mg. La diminution des réveils nocturnes, de la douleur cutanée et l'amélioration de

la qualité de vie ont été observées à la semaine 1 pour 4 mg et 2 mg (p ≤ 0,05, toutes les comparaisons). Les événements indésirables les plus courants chez les patients traités par baricitinib étaient des rhinopharyngites et des céphalées. Aucun cas d'accident cardiovasculaire, de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, de perforation gastro-intestinale, d'accident hémato-logique ou de décès n'a été observé quelle que soit la dose de baricitinib [30].

Guttman-Yassky *et al.* ont évalué le baricitinib 2 ou 4 mg *versus* placebo chez des patients atteints de DA modérée à sévère sur 16 semaines. Les dermocorticoïdes étaient permis durant l'étude. Une proportion significativement plus élevée de patients traités par baricitinib à la dose de 4 mg + un dermocorticoïde ont obtenu un EASI 50 à la semaine 16 par rapport à ceux traités par placebo. À la semaine 16, les patients recevant 2 mg de baricitinib + un dermocorticoïde et ceux recevant 4 mg de baricitinib + un dermocorticoïde ont obtenu 65 % de réduction de la gravité de la maladie (EASI) par rapport à une réponse de 46 % au placebo + un dermocorticoïde, avec des améliorations significatives dès la semaine 1 [31].

Dans l'étude BREEZE-AD7, Reich *et al.* ont évalué le baricitinib 2 et 4 mg *versus* placebo chez des patients atteints de DA modérée à sévère sur 16 semaines. Les dermocorticoïdes faibles à moyens étaient permis. À la semaine 16, un score vIGA-AD de 0 ou 1 a été obtenu par 31 % des patients recevant 4 mg de baricitinib (amélioration significative), par 24 % recevant 2 mg de baricitinib et par 16 % recevant un placebo [32].

Bieber *et al.* ont évalué la tolérance du baricitinib en poolant les 8 études publiées. Les effets secondaires les plus fréquents étaient une rhinopharyngite, des céphalées, une augmentation des CPK et une diarrhée. La fréquence des infections graves, des infections opportunistes et des conjonctivites était faible et similaire au placebo. Les infections

graves les plus courantes étaient l'eczéma *herpeticum* (taux d'incidence [TI] sur 100 patients-années = 0,5), la cellulite (TI = 0,3) et la pneumonie (TI = 0,1). Le TI des infections opportunistes était de 0,2. Aucune augmentation (par rapport à la population générale) de tumeur maligne, de perforations gastro-intestinales, d'accidents cardiovasculaires ou de tuberculose n'a été rapportée. La fréquence de l'herpès *simplex* était plus élevée dans le groupe 4 mg (6,1 %) par rapport au groupe 2 mg (3,6 %) et au placebo (2,7 %) [33].

### >>> Upadacitinib

L'upadacitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK1. Ce traitement a été évalué sur des patients atteints de DA modérée à sévère pendant 16 semaines. Une dose quotidienne de 7,5, 15 ou 30 mg ou un placebo a été administré. La diminution de l'EASI était statistiquement significative pour toutes les doses d'upadacitinib par rapport au placebo, avec un effet proportionnel à la dose. L'obtention d'un EASI était plus fréquente pour les doses de 15 et 30 mg. Une amélioration maximale pour l'EASI, l'EASI 50 et l'EASI 75 était atteinte à la semaine 4 et maintenue jusqu'à la semaine 16. La dose de 30 mg une fois par jour était associée à la plus forte réduction de l'EASI et semblait présenter le meilleur profil bénéfice/risque. Les effets secondaires les plus fréquents étaient : une infection des voies aériennes supérieures, une aggravation de la DA et une acné. Il n'y a eu aucun cas de décès, d'infection opportuniste, de tumeur maligne, de perforation gastro-intestinale, de zona, d'insuffisance rénale, de tuberculose, d'accident cardiovasculaire ou d'événement thromboembolique. Les infections étaient plus fréquentes avec l'upadacitinib qu'avec le placebo, mais il y a eu peu d'infections graves [34].

### >>> Abrocitinib

L'abrocitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK1. Simpson *et al.*, dans

un essai de phase III, ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib chez des adolescents de plus de 12 ans et des adultes atteints de DA modérée à sévère. À la semaine 12, une réduction de l'IGA était obtenue chez plus de patients dans le groupe traité (24 % pour 100 mg, 44 % pour 200 mg, 8 % pour le placebo). De même, une réponse EASI 75 était plus importante dans le groupe abrocitinib (40 % pour 100 mg, 63 % pour 200 mg, 12 % pour le placebo). L'amélioration du prurit était rapide. L'abrocitinib avait un profil de tolérance favorable : aucun cas de maladie thromboembolique, de tumeur maligne, d'accidents cardiovasculaires majeurs ou de décès n'a été observé [35]. Des résultats similaires ont été observés par une équipe américaine. Une réduction de l'IGA était observée (28,4 % pour 100 mg, 38,1 % pour 200 mg, 9,1 % pour le placebo). Un EASI 75 était obtenu plus fréquemment dans le groupe traité (44,5 % pour 100 mg, 61 % pour 200 mg, 10,4 % pour le placebo) [36].

### >>> Ruxolitinib

Le ruxolitinib est un puissant inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2. Il a un faible poids moléculaire et peut se formuler dans des véhicules contenant de l'eau. Dans une étude de phase II, le ruxolitinib 1,5 % 2 fois par jour s'est révélé plus efficace que les autres concentrations et qu'une crème à 0,1 % de triamcinolone dans la réduction de l'EASI et de l'IGA. La réduction du prurit était rapide, en 36 heures. La sédation du prurit était persistante jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine. La crème a été bien tolérée et n'a pas été associée à des réactions cliniquement significatives au site d'application [37].

### >>> Delgocitinib

Le delgocitinib est un inhibiteur pan-JAK : c'est un inhibiteur de JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Dans les études pré-cliniques, les applications topiques de delgocitinib ont eu une action anti-inflammatoire, ont amélioré la barrière cutanée et ont stoppé le prurit induit par

l'IL31. Une étude japonaise a testé son efficacité dans une pommade à 0,5 % dans une étude en double aveugle chez des patients atteints de DA modérée à sévère de plus de 16 ans. Une amélioration rapide des signes et symptômes cliniques a été obtenue. L'amélioration sur la DA a été maintenue jusqu'à 28 semaines et le traitement à long terme avec la pommade de delgocitinib à 0,5 % a été bien toléré [38].

## BIBLIOGRAPHIE

1. KASAP N, CELIK V, ISIK S *et al.* A set of clinical and laboratory markers differentiates hyper-IgE syndrome from severe atopic dermatitis. *Clin Immunol*, 2021;223:108645.
2. BERGERSON JRE, FREEMAN AF. An update on syndromes with a hyper-IgE phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019;39:49-61.
3. SOGKAS G, HIRSCH S, JABLONKA A *et al.* Dupilumab to treat severe atopic dermatitis in autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Clin Immunol*, 2020;215:108452.
4. LÉVY R, BÉZIAT V, BARBIEUX C *et al.* Efficacy of dupilumab for controlling severe atopic dermatitis in a patient with hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol*, 2020;40:418-420.
5. WANG L, BIERBRIER R, DRUCKER AM *et al.* Noncutaneous and cutaneous cancer risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2020;156:158-171.
6. MANSFIELD KE, SCHMIDT SAJ, DARVALICS B *et al.* Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark. *JAMA Dermatol*, 2020;e201948
7. RAFIQ M, HAYWARD A, WARREN-GASH C *et al.* Allergic disease, corticosteroid use, and risk of Hodgkin lymphoma: A United Kingdom nationwide case-control study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:868-876.
8. CHOU WY, LAI PY, HU JM *et al.* Association between atopic dermatitis and colorectal cancer risk: A nationwide cohort study. *Medicine*, 2020;99:e18530.
9. DRUCKER AM, TADROUS M. Topical calcineurin inhibitors and skin cancer-another piece of the puzzle. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1053-1054.

## L'Année thérapeutique

10. ASGARI MM, TSAI AL, AVALOS L *et al.* Association between topical calcineurin inhibitor use and keratinocyte carcinoma risk among adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1-8.
11. PALLER AS, FÖLSTER-HOLST R, CHEN SC *et al.* No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:375-381.
12. IVERT LU, WAHLGREN CF, LINDELÖF B *et al.* Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
13. LOWE KE, MANSFIELD KE, DELMESTRI A *et al.* Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020; 145:563-571.
14. ARKWRIGHT PD, MUGHAL MZ. Vertebral, pelvic, and hip fracture risk in adults with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:487-488.
15. PERRETT KP, PETERS RL. Emollients for prevention of atopic dermatitis in infancy. *Lancet*, 2020;395:923-924.
16. SKJERVEN HO, REHBINDER EM, VETTUKATTIL R *et al.* Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*, 2020;395:951-961.
17. CHALMERS JR, HAINES RH, BRADSHAW LE *et al.*; BEEP study team. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*, 2020;395:962-972.
18. CORK MJ, THAÇI D, EICHENFIELD LF *et al.* Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*, 2020;182:85-96.
19. SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:44-56.
20. IGELMAN S, KURTA AO, SHEIKH U *et al.* Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol*, 2020 Feb;82:407-411.
21. KATO H, KATAOKA Y, SAEKI H *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in Japanese adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a subanalysis of three clinical trials. *Br J Dermatol*, 2020;183:39-51.
22. WORM M, SIMPSON EL, THAÇI D *et al.* Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:131-143.
23. BIEBER T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*, 2020;75:54-62.
24. GUTTMAN-YASSKY E, BLAUVELT A, EICHENFIELD LF *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:411-420.
25. MORRA DE, DRUCKER AM. Tralokinumab for atopic dermatitis: a promising new therapy. *Br J Dermatol*, 2021;184:386-387.
26. WOLLENBERG A, BLAUVELT A, GUTTMAN-YASSKY E *et al.*; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*, 2021;184:437-449.
27. SILVERBERG JI, PINTER A, PULKA G *et al.* Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:173-182.
28. KABASHIMA K, MATSUMURA T, KOMAZAKI H *et al.*; Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med*, 2020;383:141-150.
29. CHAN S, CORNELIUS V, CRO S *et al.* Treatment effect of omalizumab on severe pediatric atopic dermatitis: The ADAPT randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2019;174:29-37.
30. 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;183:242-255.
31. 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.e9.
32. REICH K, KABASHIMA K, PERIS K *et al.* Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1333-1343.
33. BIEBER T, THYSSEN 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*, 2021;35:476-485.
34. 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.
35. 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.
36. SILVERBERG JI, SIMPSON EL, THYSSEN JP *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:863-873.
37. KIM BS, SUN K, PAPP K *et al.* Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1305-1313.
38. 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.

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



**réalités**

thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**

**Réalités Thérapeutiques  
en Dermato-Vénérologie,**

avec le soutien institutionnel d'**Eucerin**,  
a le plaisir de vous convier à la retransmission  
**EN DIRECT** de la webconférence interactive

## **Les prurits en ..... questionS**

**LUNDI 7 JUIN 2021**

de 20h45 à 22h00

- **Les prurits de l'enfant**  
Dr Claire Abasq, Brest
- **Les prurits de l'adulte**  
Dr Emilie Brenaut, Brest
- **Physiopathologie  
et prise en charge des prurits**  
Pr Laurent Misery, Brest

**Eucerin®**

**<https://prurit.realites-dermatologiques.com>**

Pendant toute la durée de la webconférence,  
vous pourrez poser en direct des questions aux experts  
Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical



## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



**S. MONESTIER**

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

**M**ême lors du premier confinement en mars 2020, où la sidération du système hospitalier a été réelle, l'activité hospitalière d'oncodermatologie a pu être maintenue malgré la crise sanitaire liée à la COVID-19 : les traitements oncologiques ont pour la plupart été administrés et parfois optimisés. Toutefois, l'accès aux soins a été réduit en grande partie du fait de la crainte des patients, en particulier âgés, de se déplacer pour leurs consultations. Nous avons alors observé dès l'été 2020 une "vague" de patients avec tumeurs localement avancées dans cette population fragile, où une prise en charge précoce est pourtant cruciale.

Il n'y a pas eu de progrès thérapeutiques révolutionnaires dans le mélanome en 2020, mais des consolidations de résultats à long terme (en situation adjuvante ou métastatique) et de la déception sur les triples associations. On observe en revanche l'avancée des immunothérapies dans tous les secteurs de l'oncodermatologie en dehors du mélanome : carcinome épidermoïde, Merkel, mais

aussi basocellulaire et maladie de Kaposi (résultats non publiés présentés à l'ESMO 2020). Toutefois, l'accès aux traitements innovants reste toujours poussif en France : en témoignent la persistance d'une restriction scientifiquement injustifiée de la bi-immunothérapie aux mélanomes *BRAF* sauvages, l'avélumab uniquement disponible en 2<sup>e</sup> ligne dans le carcinome de Merkel et, très récemment, le non-remboursement du cemiplimab dans les carcinomes épidermoïdes cutanés, et ce, malgré des données très riches en 2020.

### ■ Mélanome

#### 1. Adjuvant : quoi de neuf ? Comment choisir ?

Depuis 2 ans, 3 molécules sont disponibles en traitement adjuvant du mélanome en France : la bithérapie ciblée dabrafenib + tramétinib (essai COMBI-AD), l'immunothérapie nivolumab (essai CheckMate 238 [CM238]) et le pembrolizumab (essai KEYNOTE-054 [KN054]). Bien que tous ces essais soient positifs, ils diffèrent légèrement (**tableau I**) :

- durée de suivi : 5 ans pour COMBI-AD, 4,5 ans pour CM238 et 3,5 ans pour KN054 ;
- populations cibles : pas de stade IIIA pour CM238, pas de stade IV pour COMBI-AD et KN054, pas de métastase en transit pour KN054 ;
- comparateur : actif (ipilimumab) pour CM238 et placebo pour COMBI-AD et KN054.

Les données nouvelles concernant ces molécules en situation adjuvante peuvent être résumées ainsi :

**>>> COMBI-AD [1]** : confirmation avec un recul de 5 ans qu'un an de traitement par dabrafenib + tramétinib (D + T) chez des patients atteints de mélanomes de stade III opérés réduit le risque de récurrence de 49 % par rapport au placebo (HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,42-0,61). 52 % des patients étaient en vie à 5 ans, contre 36 % pour le bras placebo. Le risque de métastase à distance était également significativement réduit de 45 % pour le bras D + T.

**>>> CheckMate 238 [2]** : confirmation à 4 ans d'une supériorité en termes de survie sans récurrence (SSR) du nivolumab sur l'ipilimumab 10 mg/kg (HR : 0,7 ; IC 95 % : 0,60-0,86), mais pas de différence significative en termes de survie globale (SG) pour l'instant.

**>>> KEYNOTE-054 [3]** : avec un recul médian de 3 ans, le pembrolizumab administré pendant 1 an réduit le risque de récurrence de 44 % (HR : 0,56 ; IC 95 % : 0,47-0,68) *versus* placebo, avec des résultats consistants quels que soient les sous-groupes (ulcération, stades, statut *BRAF*, PDL1).

En revanche, il faut noter la confirmation de résultats négatifs d'un vaste essai adjuvant ayant comparé la bi-immunothérapie ipilimumab faible dose (1 mg/kg toutes les 6 semaines) + nivolumab au nivolumab seul chez des patients de stades IIIB-IIIC ou IV<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> [news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Update-on-CheckMate-238-Evaluating-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-Versus-Opdivo-in-Resected-High-Risk-Melanoma-Patients/default.aspx](https://news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Update-on-CheckMate-238-Evaluating-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-Versus-Opdivo-in-Resected-High-Risk-Melanoma-Patients/default.aspx)

|                                                                                     | Population                                                                                               | Suivi médian | HR SSR                    | HR SSMD                  | HR SG                                 | SG 3 ans | SG 4 ans                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------------|----------|---------------------------|
| <b>Dabrafenib + trametinib</b><br>vs placebo<br>n = 870 patients<br><br>COMBI-AD    | Stade IIIA 18 %<br>Stade IIIB 41 %<br>Stade IIIC 40 %<br>Pas de stade IV                                 | 5 ans        | <b>0,51</b><br>p < 0,001  | <b>0,55</b>              | 0,57<br>p = 0,0006 (NS)*              | 86 %     | -                         |
|                                                                                     |                                                                                                          |              | (1)                       | (1)                      | (2)                                   |          |                           |
| <b>Nivolumab</b> vs ipilimumab<br>10 mg/kg<br>n = 906 patients<br><br>CheckMate 238 | Pas de stade IIIA<br>Stade IIIB 34 %<br>Stade IIIC 46,5 %<br>Stade IV 18,5 %                             | 4 ans        | <b>0,71</b><br>p = 0,0003 | <b>0,79</b><br>p = 0,045 | 0,87<br>(0,66-1,14)<br>p = 0,315 (NS) | 82 %     | 77,9 % nivo<br>76,6 % ipi |
|                                                                                     |                                                                                                          |              | (3)                       | (3)                      |                                       |          |                           |
| <b>Pembrolizumab</b><br>vs placebo<br>n = 1019 pts<br><br>KEYNOTE-054               | Stade IIIA 15,7 %<br>Stade IIIB 45,8 %<br>Stade IIIC 38,4 %<br>Pas de méta en transit<br>Pas de stade IV | 3 ans        | <b>0,56</b><br>p < 0,001  | <b>0,60</b><br>p < 0,001 | -                                     | -        | -                         |
|                                                                                     |                                                                                                          |              | (4)                       | (4)                      |                                       |          |                           |
| *p NS car > limite préspecifiée de 0,000019.                                        |                                                                                                          |              |                           |                          |                                       |          |                           |

**Tableau 1 :** Synthèse des résultats des essais pivots en situation adjuvante dans le mélanome. SG: survie globale; SSMD: survie sans métastases à distance; SSR: survie sans récurrence. (1) Dummer *et al.*, *NEJM*, 2020; (2) Long *et al.*, *NEJM*, 2017; (3) Ascierto *et al.*, *Lancet Oncol*, 2020; (4) Eggermont *et al.*, *JCO*, 2020 + *ESMO* 2020.

Qu'en est-il de l'impact des traitements adjuvants pour les stades IV opérés? Dans l'étude CheckMate 238, 169 patients de stade IV avaient été inclus et les auteurs retrouvaient une tendance non significative à une meilleure SSR pour le nivolumab vs l'ipilimumab. Dans une étude allemande randomisée de phase II, IMMUNED, 167 patients naïfs d'immunothérapie atteints de stade IV opérés (ou traités par irradiation) recevaient soit l'association ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1mg/kg), soit nivolumab + placebo, soit un double placebo pendant 1 an [4]. Avec un suivi médian de 28 mois, la médiane de SSR n'était pas atteinte pour l'ipilimumab + nivolumab, alors qu'elle était de 12,4 mois pour le nivolumab et de 6,4 mois pour le placebo. La réduction du risque de récurrence sous ipilimumab + nivolumab était de 87 % *versus* placebo et de 44 % pour le nivolumab comparé au placebo. La toxicité était attendue: 71 % de grades sévères sous ipilimumab + nivolumab, conduisant dans 62 % des cas à un arrêt de traitement. À noter que dans l'essai CheckMate 238, la proportion des stades IV M1a (métastases sous-cutanées à distance) était bien supérieure (61 %)

par rapport à IMMUNED (39 %). Bien qu'il soit tentant d'utiliser la double immunothérapie en situation adjuvante pour les stades IV, rappelons que cela ne figure pas dans les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

En résumé, hormis les différences mentionnées concernant le recul ou les stades étudiés, on voit qu'il est difficile de choisir entre ces molécules sur les seuls critères d'efficacité. On ne parvient pas non plus à identifier des facteurs prédictifs de bénéfice: elles fonctionnent toutes les trois, quel que soit le stade (y compris avec la dernière version AJCC8) ou le statut *BRAF*. Par exemple pour les patients avec mutation *BRAF*, il est frappant de constater que le taux de réduction du risque de récurrence est le même sous pembrolizumab (KEYNOTE-054) ou sous thérapie ciblée (COMBI-AD). Les modalités d'administration (orale à heures fixes pour la thérapie ciblée et intraveineuse toutes les 4 à 6 semaines pour l'immunothérapie) ainsi que la toxicité sont des éléments à prendre en compte dans le choix: ainsi, la fréquence de la toxicité sévère sous dabrafenib + trametinib était de 41 %,

responsable d'arrêt définitif du traitement dans 26 % des cas. Sous immunothérapie, la toxicité sévère est certes rare (14 % dans KEYNOTE-054) mais parfois prolongée (en particulier pour les effets indésirables [EI] endocriniens généralement non réversibles).

## 2. La toxicité immune comme marqueur d'efficacité sous immunothérapie adjuvante?

Dans l'essai adjuvant KEYNOTE-054, la fréquence des EI immuns sous pembrolizumab (portant sur plus de 500 patients) était de 37 %, avec une incidence identique chez les hommes et les femmes [5]. La survenue d'un EI immun était statistiquement associée à une survie sans récurrence plus longue sous pembrolizumab (HR: 0,61; IC 95 %: 0,39-0,95). Comparée au placebo, la réduction du risque de récurrence était de 63 % en cas d'EI immun sous pembrolizumab et de 39 % sans EI immun (p = 0,03). Le caractère limité dans le temps (durée du traitement fixée à 1 an) et la méthode statistique utilisée ont permis de s'affranchir des biais habituels de ce type d'association.

## I L'Année thérapeutique

### 3. Triplettes : faut-il associer les thérapies ciblées et l'immunothérapie au stade métastatique ?

Malgré les progrès thérapeutiques dans le mélanome métastatique, seulement un tiers, voire la moitié des patients avec mutation *BRAF* aura un bénéfice durable de ces traitements. La stratégie associant les thérapies ciblées (TC) à un anti-PD1 avait déjà été évaluée dans l'étude KEYNOTE-022 publiée en 2019, mais sans avantage significatif et au prix d'une surtoxicité. Deux études de phase III associant immunothérapie et TC ont été présentées en 2020, portant sur des mélanomes avec mutation *BRAF* naïfs de traitement et sans métastase cérébrale. En résumé et pour reprendre l'expression imagée du Pr Montaudou aux JDP 2020, une est "presque négative" et l'autre est "presque positive".

>>> La première, IMspire150 [6], comparait en double aveugle l'association vemurafenib (V) + cobimetinib (C) + placebo de l'atezolizumab (anti-PD1) à la triple association V (dose réduite 720 mg x 2/j) + C + atezolizumab (A, débuté seulement après 28 jours de V + C). L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par les investigateurs. 514 patients ont été randomisés, dont 94 % de stades IV et 33 % de LDH élevées. À noter que seulement 230 patients sur les 256 prévus ont reçu la triple combinaison, 26 patients n'ayant pas terminé le cycle initial (V + C) avant l'ajout de l'atezolizumab pour raison de toxicité. Avec un suivi médian de 18,9 mois, la SSP médiane était de 15,1 mois pour la triple combinaison contre 10,6 mois pour le V + C + placebo, soit une différence significative ( $p = 0,0249$ ), mais pas lorsque l'évaluation était relue par un comité indépendant. En revanche, il n'y avait pas de différence en termes de survie : médiane de 28,8 mois pour V + C + A contre 25,1 pour V + C. 60 % des patients traités par V + C + A étaient vivants à 2 ans, contre 53 % pour V + C. Les taux de réponse étaient similaires pour les 2 bras : réponse objec-

tive entre 65 et 66 %, réponse complète entre 15,7 et 17,1 %. En revanche, l'ajout de l'atezolizumab prolongeait la durée médiane de réponse : 21 mois contre 12,6 pour la bithérapie. La fréquence des EI sévères (de grade 3-4) était de 79,1 % pour V + C + A et 73 % pour placebo + V + C, avec davantage de fièvre, de toxicité articulaire, hépatique et thyroïdienne. 7 patients étaient décédés d'EI dans chaque bras, dont 2 EI hépatiques mortels et 2 chocs septiques pour la triple combinaison.

>>> Dans l'étude COMBI-I au design proche [7], l'intérêt de la triplette spartalizumab (anti-PD1) + dabrafenib + trametinib (S + D + T) a été comparé à D + T + placebo chez 532 patients atteints de mélanome avancé. L'objectif principal était la SSP évaluée par l'investigateur en intention de traiter. On notait 2/3 de stades M1c et 40 % de LDH élevées. Avec un suivi minimum de 24 mois, la SSP médiane était de 16,3 mois pour la triplette et de 12 mois pour la bithérapie D + T mais la différence de SSP observée n'atteignait pas le seuil significatif. Les taux de réponse objective étaient similaires dans les 2 bras : 68,5 % pour S + D + T et 64,2 % pour D + T. Curieusement, les performances du bras contrôle (D + T) étaient meilleures que dans les essais pivots antérieurs (COMBI-V ou COMBI-D). L'étude de biomarqueurs semblait montrer un bénéfice supérieur de la triple association en cas de charge mutationnelle élevée. On observait clairement une moins bonne tolérance sous triplette : davantage d'EI de grade  $\geq 3$  (54,7 contre 33 % sous D + T) et une fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins une molécule de 36 % sous triplette et de 17,8 % sous bithérapie. On notait en particulier une incidence majorée de fièvre, frissons, diarrhée et transaminases élevées dans la triplette. Les causes d'arrêt de traitement dans le bras S + D + T étaient la toxicité dans 19 % des cas (contre 8,7 % pour D + T) et la progression dans 37 % des cas (contre 48 % pour D + T).

Ces différences entre les essais de designs pourtant proches peuvent s'expliquer par des différences dans les objectifs statistiques, dans les populations, dans l'efficacité des bras contrôles ou par de vraies différences d'efficacité entre les molécules. Notamment, la surtoxicité de la triplette, induisant une plus grande fréquence des réductions de doses thérapeutiques ciblées, pourrait avoir eu un impact négatif. Ces résultats d'efficacité fragiles et de toxicité réelle ne sont clairement pas de nature à faire changer nos pratiques, même si la question demeure de l'intérêt de réserver ces triples associations à des sous-groupes particulièrement de mauvais pronostic (maladie rapidement progressive, LDH élevées, métastases cérébrales, etc.), ce qui n'a pas été démontré.

### Immunothérapie et transplantés d'organes

Les patients avec transplantation d'organe sont plus à risque de développer des cancers, en général agressifs. Ces patients ont été méthodiquement exclus des essais thérapeutiques et peu de données sont disponibles concernant l'efficacité et l'innocuité de l'immunothérapie dans ce contexte. Une revue de la littérature [8] portant sur des cas ou séries de patients transplantés (2/3 de greffés rénaux et 29 % de greffés hépatiques) traités par inhibiteurs de *checkpoint* montre, sur 83 patients (dont 55 % de mélanomes) :

- une stabilisation ou une régression tumorale dans 1/3 des cas (chez des patients souvent sous corticoïdes ou immunosuppresseurs) ;
- une médiane de survie de 36 mois, avec un décès lié à la progression tumorale dans la plupart des cas (79 %) ;
- dans la population totale, un délai de 8 ans par rapport à la transplantation était un facteur associé à la survie ;
- un taux de rejet d'organes de 40 %, aboutissant dans 71 % des cas à une défaillance d'organe fatale ;
- des taux de rejet similaires quels que soient les organes greffés, mais plus fréquents en cas d'antécédent de rejet ;

– un délai de rejet de 6 semaines (plus court pour le foie, plus long pour le rein).

Les auteurs soulignent la faiblesse des données, rendant difficiles les décisions qui doivent toujours être prises de façon transparente avec le patient qui doit rester maître de ses choix.

## ■ Carcinome épidermoïde cutané

### 1. Recommandations européennes sur les CEC

En 2020 sont parues des recommandations interdisciplinaires pour les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) sous l'égide de l'EDF (European Dermatology Forum), l'EADO (European Academy of Dermato-Oncology) et l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [9]. Parmi les rappels utiles, citons les éléments indispensables d'un compte rendu histologique (**tableau II**) et les

critères définissant un CEC à haut risque (**tableau III**). Les bilans d'extension locale (scanner ou IRM) ou à distance (échographie ganglionnaire ± scanner) ne sont pas recommandés pour les CEC de faible risque et de stade pT1 (AJCC version 8) avec examen clinique normal. La recherche de ganglion sentinelle n'est pas recommandée en dehors d'essais cliniques du fait de l'absence de preuve de l'intérêt pronostique de celui-ci.

La prise en charge pour les CEC communs est chirurgicale [10] : marges de 5 mm en cas de faible risque, marges de 6-10 mm (ou technique de Mohs) si risque élevé. La radiothérapie peut être proposée si la chirurgie est jugée non réalisable car non carcinologique, défigurante ou responsable d'une perte de fonction, en particulier sur le visage. Une radiothérapie adjuvante peut être validée en cas de marges positives et de reprise difficile. Les preuves de l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans les CEC avec critères histologiques

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| Diamètre tumoral (> 20 mm)                                   |
| Localisation temple/oreille/lèvre                            |
| Épaisseur > 6 mm ou envahissement hypoderme                  |
| Grade de différenciation faible                              |
| Desmoplastique                                               |
| Invasion périneurale microscopique, clinique ou radiologique |
| Envahissement osseux                                         |
| Immunosuppression                                            |

**Tableau III :** Liste indicative des facteurs pronostiques de CEC à haut risque de récurrence proposée par EDF-EADO-EORTC.

péjoratifs sont actuellement jugées insuffisantes, bien qu'elle soit souvent proposée, en particulier en cas d'invasion périneurale. À partir des CEC localement avancés, le dossier doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et peut intégrer la chirurgie, la radiothérapie ou les traitements systémiques (anti-PD1 ou anti-EGFR + chimiothérapie), sous réserve de l'accès à ces molécules qui n'est pas le même suivant les pays d'Europe (**fig. 1**).

### 2. Où en est-on des anti-PD1 dans le traitement des CEC avancés ?

Bien que considéré comme moins agressif qu'un mélanome, le CEC est responsable d'un nombre de décès annuels dans le monde supérieur aux décès attribuables au mélanome en chiffres absolus. Cela est lié à son incidence croissante ces 10 dernières années, du fait du vieillissement de la population.

Les options disponibles pour les CEC non accessibles à la chirurgie car localement avancés (CEC-la) ou métastatiques (CEC-m) sont réduites. Favorisé par la photo-exposition et l'immunodépression, le CEC constitue une cible théorique idéale pour l'immunothérapie. Le premier anti-PD1 bénéficiant d'une AMM dans le CEC-la ou CEC-m est le cemiplimab. En France, il n'est autorisé depuis 2019 qu'après échec (ou contre-indication) d'une 1<sup>re</sup> ligne

| Sous-type histologique                                                                                                                    |                                                           |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                           | Commun                                                    | Adénosquameux          |
|                                                                                                                                           | Kératoacanthome                                           | CEC à cellules claires |
|                                                                                                                                           | Acantholytique                                            | Desmoplastique         |
|                                                                                                                                           | CEC sarcomatoïde                                          | Autre                  |
|                                                                                                                                           | Verruqueux                                                |                        |
| Degré de différenciation                                                                                                                  |                                                           |                        |
|                                                                                                                                           | Bien différencié                                          |                        |
|                                                                                                                                           | Moyennement différencié                                   |                        |
|                                                                                                                                           | Peu différencié                                           |                        |
| Épaisseur tumorale*                                                                                                                       | ..... mm                                                  |                        |
| Invasion au-delà de l'hypoderme                                                                                                           | <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui |                        |
| Invasion périneurale                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui |                        |
| Invasion lymphatique/vasculaire                                                                                                           | <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui |                        |
| Excision complète                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui |                        |
| Marges latérales minimum                                                                                                                  | ..... mm                                                  |                        |
| Marges profondes minimum                                                                                                                  | ..... mm                                                  |                        |
| *Épaisseur mesurée de la couche granuleuse de l'épiderme normal adjacent jusqu'à la base de la tumeur (cf. classification TNM version 8). |                                                           |                        |

**Tableau II :** Éléments de base nécessaires au compte rendu anatomo-pathologique d'un diagnostic de CEC (d'après les recommandations EDF-EADO-EORTC).

## L'Année thérapeutique

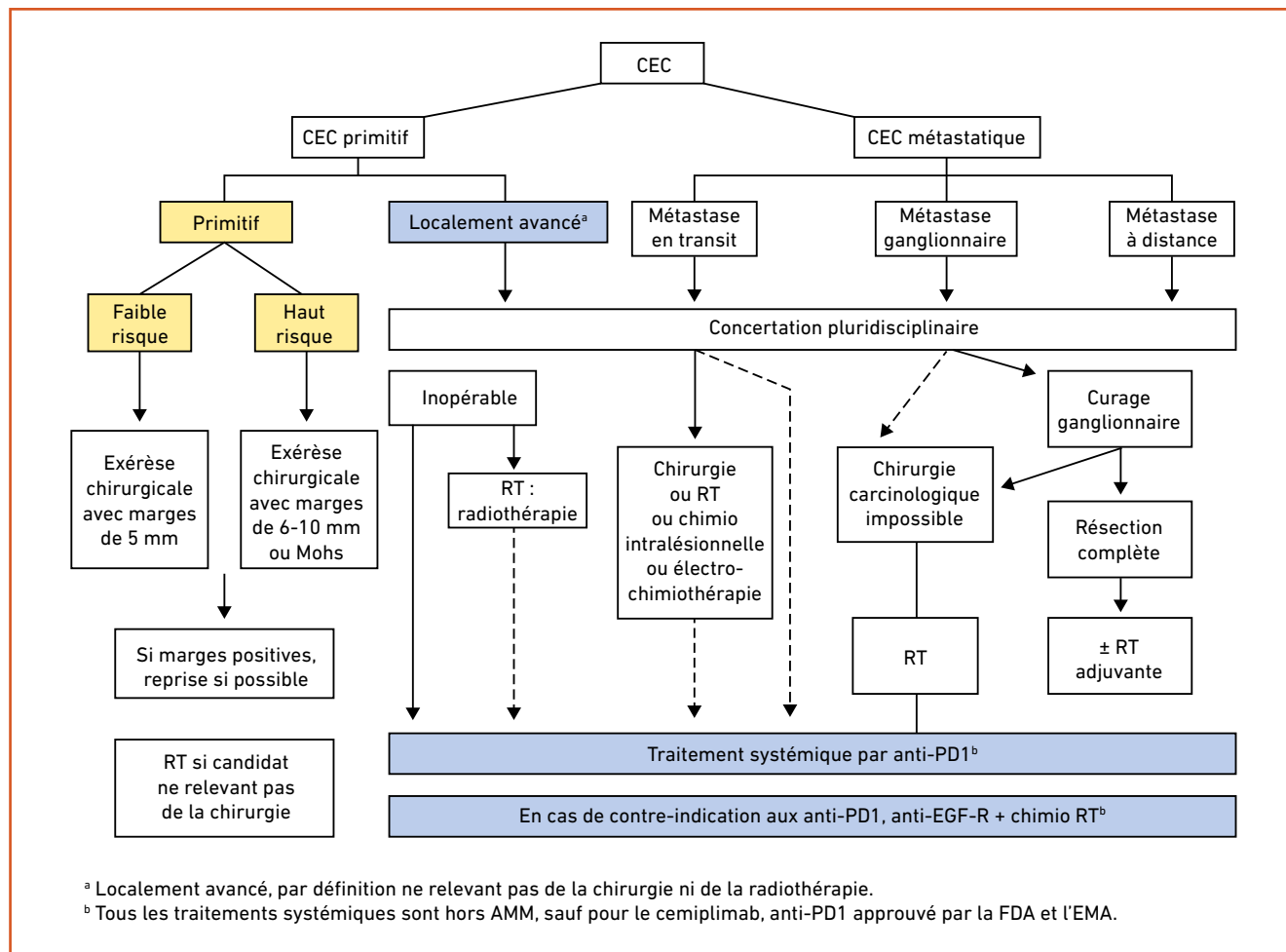


Fig. 1 : Principales indications de prise en charge des CEC selon les recommandations EDF-EADO-EORTC (puissance de consensus 90 %).

de chimiothérapie par sels de platine. En mars 2020, la Commission de la Transparence a émis un avis défavorable à son inscription sur la liste en sus, sur la base d'une amélioration du service médical rendu V. Ce qui signifie que, bien que disposant d'une AMM européenne et française, le cemiplimab n'est plus remboursé aux établissements dès la publication au *Journal officiel* de l'agrément collectif (en date du 22/01/2021).

Les nouveautés concernant le cemiplimab en 2020 consistent en la publication de l'étude de phase II actualisée à l'ASCO 2020, portant sur 193 patients [11] : 59 dans le groupe 1 (CEC-m), 78 dans le groupe 2 (CEC-la) et 56 dans le groupe 3

(CEC-m) traités par dose fixe de cemiplimab. La durée de suivi médiane était de 15,7 mois minimum pour tous les patients. On comptait en tout 60 % de CEC-m et 40 % de CEC-la. À noter que les 2/3 des patients étaient naïfs de traitement. Le taux de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant (CRI) était de 46 % : 44,9 % pour le groupe 2 (CEC-la) et respectivement 50,8 et 42,9 % pour les groupes 1 et 3 (CEC-m). Les taux de réponse complète (RC) augmentaient avec un suivi plus long dans les 2 cohortes de CEC-m, atteignant 16 % dans le groupe 3 et 20 % dans le groupe 1. Le temps médian de réponse était d'environ 2 mois et le temps médian de RC se situait aux alentours de 11-12 mois. La médiane de durée

de réponse n'était atteinte pour aucun des groupes (variant de 1,9 à 34,3 mois). La fréquence des effets indésirables  $\geq 3$  liés au traitement était de 17,1 % (pneumopathies, hépatites, anémies, colites). La toxicité était responsable d'un arrêt du traitement dans 9,8 % des cas.

D'autres anti-PD1 ont été évalués dans les CEC avancés, dont le pembrolizumab approuvé aux États-Unis depuis juin 2020 mais uniquement pour les CEC récidivants ou métastatiques, sur la base d'une étude de phase II portant sur 105 patients atteints de CEC avec récurrence locorégionale ou métastatique [12]. Dans la population totale (ayant déjà reçu un traitement systémique anté-

rieur dans 86 % des cas), le taux de réponse était de 34,3 %. Le taux de réponse était de 50 % pour les patients traités en 1<sup>re</sup> ligne par pembrolizumab. Le bénéfice était obtenu quel que soit le statut PDL1. Le suivi médian était de 11,4 mois dans cette étude. On notait une fréquence basse des EI sévères liés au traitement : 5,7 %.

Des résultats assez similaires ont été retrouvés dans l'étude française de phase II CARSKIN coordonnée par le GCC (groupe de cancérologie cutanée), où 39 patients atteints de CEC-la ou CEC-m naïfs d'immunothérapie étaient

traités par pembrolizumab [13]. Le taux de réponse à la semaine 15 était de 41 % (RC 8 % + RP [réponse partielle] 33 %). Les auteurs retrouvaient une meilleure réponse pour les tumeurs exprimant PDL1 : 55 contre 17 % si PDL1 négatif (résultats exploratoires). À noter qu'un tiers des patients avait progressé, la plupart dès les premières semaines, faisant évoquer une résistance primaire. La tolérance était excellente puisque la fréquence de la toxicité sévère liée au traitement était de seulement 7 %.

De façon très rassurante, ces résultats sont confortés par des études "en vraie

vie", notamment dans une étude rétrospective multicentrique allemande [14] portant sur 46 patients atteints de CEC-la (13 %), métastatiques ganglionnaires (41 %) ou à distance (46 %), traités par anti-PD1 (pembrolizumab 61 %, nivolumab 22 % ou cemiplimab 17 %), quelle que soit la ligne de traitement mais majoritairement naïfs de traitement systémique (67 %). Le taux de réponse était de 58,5 % (RP 43,5 %, RC 15 %). À noter que les patients avec un taux de LDH élevé répondaient moins bien (taux et durée de réponse, SSP et SG), de même que les CEC localisés sur les jambes. Le taux d'EI immuns sévères était de 13 %

| Agent                                       | Cemiplimab Groupe 1 | Cemiplimab Groupe 2                                   | Cemiplimab Groupe 3                        | Cemiplimab (1)+(2)+(3)          | Pembrolizumab                                     | Pembrolizumab                                 |
|---------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Schéma d'administration                     | 3 mg/kg/2 sem       | 3 mg/kg/2 sem                                         | 350 mg/3 sem                               |                                 | 200 mg/3 sem                                      | 200 mg/3 sem                                  |
| Stade du CEC                                | Métastatique        | Localement avancé                                     | Métastatique                               | Population totale : (1)+(2)+(3) | Non résécable : localement avancé ou métastatique | Non résécable : récidivant et/ou métastatique |
| Phase                                       | II                  | II                                                    | II                                         | II                              | II                                                | II                                            |
| Références                                  | #6015 ASCO 2019     | #9526 ASCO 2019<br>Midgen, <i>Lancet Oncol</i> , 2020 | Rischin, <i>J Immunother Cancer</i> , 2020 | #10018 ASCO 2020                | Maubec, JCO sept 2020                             | Grob, JCO sept 2020                           |
| Nombre de patients                          | 59                  | 78                                                    | 56                                         | 193                             | 39 + 18                                           | 105                                           |
| Âge médian                                  | 71 ans              | 74 ans                                                | 71 ans                                     | 72 ans                          | 79 ans                                            | 72 ans                                        |
| ECOG 0                                      | 39 %                | 49 %                                                  | 45 %                                       | 44,6 %                          | 38 %                                              | 34 %                                          |
| Localisation tête/cou                       | 64 %                | 79 %                                                  | 55 %                                       | 67,9 %                          | 62 %                                              | 45 %                                          |
| Localement avancé                           | 0 %                 | 100 %                                                 | 0 %                                        |                                 | 13 %                                              | 0 %                                           |
| Métastatique régional                       | 23,7                | 0 %                                                   | 21 %                                       |                                 | 64 %                                              | 45 %                                          |
| Métastatique viscéral                       | 76,3                | 0 %                                                   | 77 %                                       |                                 | 23 %                                              | 55 % ?                                        |
| Traitement systémique antérieur             | 56 %                | 15 %                                                  | 36 %                                       |                                 | 0                                                 | 86,70 %                                       |
| Radiothérapie antérieure                    | 84,7 %              | 55 %                                                  | 68 %                                       |                                 | 41 %                                              | 74 %                                          |
| Suivi médian (mois)                         | 18,5                | 15,3                                                  | 17,3                                       | 15,7                            | 22,4                                              | 11,4                                          |
| Réponse (complète + partielle)              | 50,8 % (20 + 30)    | 44,9 % (13 + 32)                                      | 42,9 % (16 + 26,8)                         | 46 % (16 + 30)                  | 42 % (7 + 35)                                     | 34,3 % (4 + 30)                               |
| Réponse durable = réponse/stabilité durable | > 105 jours         |                                                       |                                            |                                 | Semaine 15                                        | Minimum 12 sem                                |
|                                             | 61 %                | 63,0 %                                                | 57,1 %                                     | 60,6 %                          | 60 %                                              | 51 %                                          |
| Toxicité grade ≥ 3 liée au traitement       |                     |                                                       |                                            | 17,1 %                          | 11 %                                              | 6 %                                           |

**Tableau IV :** Synthèse des résultats des essais cliniques évaluant un anti-PD1 dans les CEC. SG : survie globale ; SSP : survie sans progression. Toutes les évaluations radiologiques étaient revues de manière indépendante, centralisée.

## L'Année thérapeutique

et la toxicité était responsable d'un arrêt du traitement dans 8,7 % des cas.

Dans le **tableau IV** compilant les résultats de ces études non comparatives, on comprend bien que des différences dans les paramètres des populations puissent influencer les résultats. Il ne faut pas non plus perdre de vue que ces tumeurs localement avancées sont par nature plus difficiles à mesurer de façon standardisée que les métastases standard, ganglionnaires ou viscérales. Ainsi, particulièrement chez les sujets âgés, l'amélioration des douleurs, de l'alimentation et de l'état général sont des paramètres cliniques cruciaux impactant vraisemblablement la survie.

### Carcinome à cellules de Merkel

Le carcinome de Merkel (CM) au stade avancé, non résécable, peut être traité en France par immunothérapie (avélumab) en 2<sup>e</sup> ligne après échec ou contre-indication d'une chimiothérapie. Aux États-Unis, l'avélumab, le pembrolizumab et le nivolumab sont approuvés en 1<sup>re</sup> ligne par la Food and Drug Administration (FDA) depuis 2018. Des données d'efficacité de l'avélumab en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans 38 pays entre 2016 et 2018 confortent les données des essais thérapeutiques [15]. Parmi les 240 patients évaluable (sur les 494 traités), seulement 15 étaient en 1<sup>re</sup> ligne et seulement 16 étaient immunodéprimés. Avec un temps médian sous traitement de 7,9 mois, le taux de réponse globale était de 46,7 % (RC 23 % et RP 24 %). Rappelons que dans les essais pivots avec l'avélumab, le taux de réponse en 2<sup>e</sup> ligne était de 33 % et de 39,7 % en 1<sup>re</sup> ligne. Les limites majeures de ce recueil sont, d'une part, le grand nombre de patients non évaluables (incluant certainement les progressions précoces) et, d'autre part, l'insuffisance du système de report des EI (à la discrétion du centre) ne permettant pas d'évaluer les données de tolérance dans

| Traitement DCI         | Nom commercial | Année d'approbation                            |
|------------------------|----------------|------------------------------------------------|
| Interféron alfa-2a     | Roferon-A      | 1996                                           |
| Bexarotène oral        | Targretin      | 2001                                           |
| Gel de méchloréthamine | Ledaga         | 2012 statut orphelin<br>2017 commercialisation |
| Brentuximab vedotin    | Adcetris       | 2012 statut orphelin<br>2012 commercialisation |
| Mogamulizumab          | Poteligeo      | 2018 statut orphelin<br>2018 commercialisation |

**Tableau V :** Traitements systémiques approuvés par l'EMA pour les lymphomes T cutanés (d'après [18]).

cette population "en vie réelle", ce qui est toujours dommage.

La stratégie néoadjuvante, très en vogue dans le mélanome, a également été évaluée dans une étude de phase I/II prometteuse [16]. 39 patients atteints de CM de stades IIA à IV (dont 66 % de stades III) étaient traités à J0 et J15 par nivolumab puis opérés à J29. Sur les 36 patients ayant finalement été opérés, 47 % obtenaient une réponse histologique complète (RCh). Un patient sur 2 avait une réduction tumorale d'au moins 30 %, quel que soit le statut viral polyomavirus ou PDL1. Avec un suivi médian de 20 mois, aucun des patients en RCh n'avait récidivé et la médiane de survie sans récidive n'était pas atteinte. La tolérance était très bonne, avec seulement 7,7 % d'EI sévères. Il est trop tôt pour déterminer la place de cette stratégie néoadjuvante dans cette tumeur rapidement évolutive qu'est le CM, mais sa faisabilité semble acquise.

### Lymphomes T cutanés

En 2020 sont parues les nouvelles recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sur les lymphomes cutanés primitifs (version 2.2020) [17]. En plus des algorithmes thérapeutiques en fonction des stades, l'article rappelle les principaux résultats des traitements systémiques disponibles, répartis en catégorie A, de toxicité moindre (photochimiothérapie extracorporelle,

interféron, méthotrexate, bexarotène, romidepsine, vorinostat, mogamulizumab, brentuximab vedotin), et catégorie B (brentuximab, gemcitabine, doxorubicine liposomale, pralatrexate). Comme il est rappelé dans une revue très complémentaire parue dans le *British Journal of Haematology* [18], l'accès à ces traitements reste inégal suivant les pays (**tableau V**) et, dans un contexte de maladies longtemps chroniques mais impactant sévèrement la qualité de vie, il est essentiel de pouvoir disposer de traitements peu toxiques et efficaces sur les symptômes.

### BIBLIOGRAPHIE

1. DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2020;383:1139-1148.
2. ASCIERTO PA, DEL VECCHIO M, MANDALÁ M *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020;21:1465-1477.
3. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *J Clin Oncol*, 2020;38:3925-3936.

4. ZIMMER L, LIVINGSTONE E, HASSEL JC *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy *versus* placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;395:1558-1568.
5. EGGERMONT AMM, KICINSKI M, BLANK CU *et al.* Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2020;6:519.
6. GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1835-1844.
7. DUMMER R, LEBBÉ C, ATKINSON V *et al.* Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med*, 2020; 26:1557-1563.
8. D'IZARNY-GARGAS T, DURRBACH A, ZAIDAN M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant*, 2020;20:2457-2465.
9. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*, 2020;128:60-82.
10. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*, 2020;128:83-102.
11. MIGDEN MR, KHUSHALANI NI, CHANG ALS *et al.* Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*, 2020;21: 294-305.
12. GROB J-J, GONZALEZ R, BASSET-SEGUIN N *et al.* Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*, 2020;38:2916-2925.
13. MAUBEC E, BOUBAYA M, PETROW P *et al.* Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol*, 2020;38:3051-3061.
14. SALZMANN M, LEITER U, LOQUAI C *et al.* Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. *Eur J Cancer*, 2020;138:125-132.
15. WALKER JW, LEBBÉ C, GRIGNANI G *et al.* Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer*, 2020;8:e000313.
16. TOPALIAN SL, BHATIA S, AMIN A *et al.* Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol*, 2020;38:2476-2487.
17. MEHTA-SHAH N, HORWITZ SM, ANSELL S *et al.* NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020;18:522-536.
18. SCARISBRICK JJ, BAGOT M, ORTIZ-ROMERO PL. The changing therapeutic landscape, burden of disease, and unmet needs in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2021;192:683-696.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : BMS, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Novartis.

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans l'acné ?



**F. BALLANGER-DESOLNEUX**  
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie fréquente, de diagnostic le plus souvent aisé. Cependant, certaines formes peuvent être difficiles à traiter et entraîner un retentissement psychologique important sur les patients et leur famille. La prise en charge de l'acné continue d'évoluer avec de nouvelles molécules disponibles et de récentes publications pour optimiser l'utilisation des thérapies usuelles.

### Nouveautés concernant l'épidémiologie et les facteurs influençant l'acné

Cette année, une large méta-analyse de 35 articles étudie l'épidémiologie dans le monde et les facteurs influençant la survenue et la sévérité de l'acné. La prévalence varie en fonction des études, de 26,8 % dans une étude allemande à 96 % dans une étude brésilienne. Aucune

influence du niveau socio-économique et du niveau d'éducation sur la prévalence n'est observée. Les antécédents (ATCD) familiaux et l'indice de masse corporelle (IMC) sont les principaux facteurs influençant la survenue et la sévérité de l'acné. Les effets de l'alimentation, du tabac, du stress et du sommeil sur la survenue ou la sévérité de l'acné restent controversés [1].

Parallèlement, Baldwin et Tan font le point sur les effets de l'alimentation sur l'acné et la réponse aux traitements. Selon les auteurs, la consommation d'acides gras oméga-3 et un régime avec index glycémique faible ont un effet positif sur l'acné. La consommation de lait aggrave le nombre et la sévérité des lésions d'acné. Cela est lié aux protéines de lactosérum et à la caséine qui stimulent les voies de l'IGF-1 et l'insuline. D'autres produits laitiers comme le beurre ou le fromage n'ont pas été observés comme aggravant l'acné [2].

### Nouveautés en physiopathogénie

La physiopathogénie de l'acné est complexe, multifactorielle. Il est admis qu'il s'agit d'une pathologie primitivement inflammatoire, en lien avec une stimulation chronique de l'immunité innée. Les facteurs hormonaux stimulent la formation du sébum dont la composition est anormale. La contribution de *Cutibacterium acnes* n'est toujours pas parfaitement élucidée.

#### 1. Pourquoi les humains ont-ils de l'acné ? Une hypothèse

L'acné est une pathologie spécifique à l'homme et est associée aux glandes

sébacées, retrouvées en grande densité sur le scalp, le front et les épaules. L'hypothèse de l'auteur est que les glandes sébacées, densément localisées sur le visage et le front, permettent la lubrification de la tête du nouveau-né et ainsi son passage lors de l'accouchement. En cas de dystocie (difficulté mécanique au cours d'un accouchement), les glandes sébacées pourraient persister en nombre et taille. Plus tard, sous l'influence d'une combinaison de facteurs (hormones, alimentation, mode de vie), ces glandes pourraient être anormalement stimulées et créer de l'acné [3]. Pour valider cette hypothèse, il serait intéressant de questionner sur les conditions d'accouchement et de rechercher si les patients nés sans dystocie ont moins d'acné.

#### 2. Rôle du microbiome

Le microbiome cutané est divisé en deux : le microbiome résident composé de commensaux qui vivent en homéostasie avec l'hôte et le microbiome transitoire composé de pathogènes de l'environnement présents sur la peau. Depuis quelques années, le rôle de *C. acnes* dans la pathogénie de l'acné est de mieux en mieux compris. Il fait partie du microbiome résident, avec le *Staphylococcus epidermidis*. Le déséquilibre du microbiome cutané, appelé dysbiose, est impliqué dans la pathogénie de l'acné inflammatoire. Plus que l'hyperprolifération de *C. acnes*, c'est le déséquilibre des différents phylotypes de *C. acnes* qui participe au développement et à la sévérité de l'acné [4].

Parallèlement, des études récentes ont observé que les patients acnéiques ont un microbiote intestinal différent de celui de patients sains. Le lien entre microbiote digestif et acné pourrait

s'expliquer par le fait que la dysbiose digestive augmenterait la perméabilité intestinale, entraînant la libération de médiateurs inflammatoires tels que les endotoxines lipopolysaccharides dans la circulation.

Toutes ces connaissances ont un impact en thérapeutique puisque l'objectif des traitements n'est plus de détruire *C. acnes* mais de prévenir ou traiter la dysbiose. Par ailleurs, les antibiotiques topiques ou systémiques pouvant induire une dysbiose, une limitation de leur utilisation dans l'acné est souhaitable.

## ■ Nouveautés en clinique

### 1. Acné fulminans

L'acné *fulminans* (AF) est une forme rare d'acné caractérisée par une aggravation aiguë avec des lésions croûteuses, nécrotiques et des signes systémiques (**fig. 1**). L'étiologie est inconnue mais il est suspecté une activation anormale de l'immunité innée contre *C. acnes*. Le *S. aureus* pourrait également jouer un rôle dans cette réponse inflammatoire.

L'étude observationnelle et rétrospective sur 15 patients de l'équipe du Pr Dréno confirme que cette forme d'acné touche préférentiellement les garçons (80 %) avec des ATCD familiaux d'acné dans 86 % des cas, suggérant un terrain génétique prédisposant. Il n'est pas retrouvé de phylotype spécifique de *C. acnes* associé à l'acné *fulminans* : 60 % des

patients présentaient le phylotype IA1, retrouvé classiquement dans l'acné. Il n'était pas retrouvé non plus de perte de diversité des phylotypes de *C. acnes* comme dans l'acné sévère [5].

La prise en charge de l'acné *fulminans* repose sur la mise en route d'une corticothérapie seule ou en association avec l'isotrétinoïne (ISO). En cas d'échec, une biothérapie peut être envisagée. Dans cet article, l'anti-IL1 n'apportait pas d'amélioration significative mais l'anti-IL17 sécukinumab était efficace chez 5 patients.

### 2. Acnés syndromiques : syndromes SAPHO et PAPA

Le syndrome SAPHO (acronyme de synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) est une maladie auto-inflammatoire chronique. Elle est rare, d'une prévalence de 1/10 000. Cliniquement, il existe :

- une atteinte rhumatologique avec un syndrome thoracique antérieur (50-70 % des cas) touchant le sternum, les clavicules et les articulations sternoclaviculaires. D'autres localisations sont possibles : une spondylodiscite, une sacro-iliite, une ostéite mandibulaire, des enthésites ;
- une atteinte dermatologique : acné le plus souvent sévère, pustulose palmo-plantaire. Les lésions cutanées précèdent l'atteinte rhumatologique dans 54 % des cas.

Biologiquement, il existe une activation de l'inflammasome, une production d'IL1, une augmentation des cellules TH17 dans le sang et une surexpression du TNF $\alpha$ . La prise en charge du SAPHO est complexe. Les traitements conventionnels peuvent être proposés, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes, le méthotrexate, la sulfasalazine, la ciclosporine et le léflunomide. Actuellement, les biothérapies, essentiellement les anti-TNF $\alpha$ , sont de plus en plus prescrites. Les anti-IL1 ou les anti-IL12/IL23 pourraient avoir

un intérêt. En cas d'échappement des patients à ces biothérapies, les anti-JAK, inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 ou anti-IL6 peuvent être discutés [6].

Le syndrome PAPA (acronyme d'arthrite septique pyogénique, *pyoderma gangrenosum*, acné *conglobata*) est lié à une mutation du gène *CD2BP1* sur le chromosome 15q24-q25.1 entraînant une réponse auto-inflammatoire médiée par les neutrophiles et une inflammation aseptique de la peau et des articulations. Les manifestations cliniques articulaires débutent avant 10 ans : arthrites aseptiques, séronégatives non axiales. À la puberté, apparaît une acné sévère nodulolokystique. Le *pyoderma gangrenosum* apparaît généralement plus tard, à l'âge adulte. Les anti-IL1 $\beta$  pourraient être une option thérapeutique intéressante dans ce syndrome [6].

### 3. Acné conglobata du scalp

L'acné *conglobata* est une forme rare, sévère et chronique d'acné. Cette année, une équipe irakienne rapporte le cas d'un jeune homme de 23 ans aux ATCD d'acné traitée par isotrétinoïne et présentant les lésions nodulaires du scalp avec de multiples cicatrices. L'observation minutieuse permettait de mettre en évidence des comédons ouverts regroupés sur le vertex et les zones occipitales. Les diagnostics évoqués étaient des nodules aseptiques du cuir chevelu, une cellulite disséquante ou une acné. Les comédons étant absents dans les deux premiers diagnostics, les auteurs retiennent le diagnostic d'acné *conglobata* du scalp [7].

L'acné et la cellulite disséquante s'incluent dans la tétrade folliculaire, en association avec l'hydradénite suppurée et le kyste pilonidal. Ces 4 atteintes inflammatoires pourraient être envisagées comme des formes cliniques topographiques d'une même maladie du follicule pileux. Cette acné *conglobata* du scalp pourrait être une nouvelle forme localisée de la maladie.



Fig. 1 : Acné *fulminans*.

## I L'Année thérapeutique

### 4. Acné de la femme adulte : un challenge thérapeutique

Depuis les 10 dernières années, l'acné de la femme adulte a nettement augmenté. La prévalence est de 15 à 50 % en fonction des études. Deux présentations cliniques distinctes sont décrites :

- une présentation clinique diffuse, proche de celle de l'adolescent, associant hyperséborrhée, lésions rétentionnelles et lésions inflammatoires superficielles (**fig. 2**);
- une forme minime à modérée localisée sur le bas du visage avec quelques lésions inflammatoires nodulaires (**fig. 3**).

Les deux principaux facteurs physiopathogéniques de l'acné de la femme



**Fig. 2 :** Acné de la femme adulte.



**Fig. 3 :** Acné de la femme adulte.

adulte sont le facteur hormonal et l'activation chronique de l'immunité innée, en lien avec la présence de souches de *C. acnes* résistants dans le follicule pileux. Plusieurs traitements peuvent être discutés pour l'acné de la femme adulte en fonction de la sévérité de l'acné : traitements topiques, zinc, antibiotiques *per os*, traitements hormonaux, isotrétinoïne (mais cette dernière peut être difficile à manier au long cours). Plusieurs études ont montré l'intérêt de la spironolactone dans l'acné de la femme adulte. Une étude randomisée en double aveugle est en cours jusqu'à juin 2021 pour évaluer l'efficacité de la spironolactone vs les cyclines dans le traitement de cette acné [8].

Quel que soit le traitement choisi, les résultats thérapeutiques sont souvent plus longs à obtenir que chez l'adolescent et, après un traitement d'attaque, un traitement d'entretien sera indispensable pour minimiser les risques de récurrence.

### ■ Nouveautés en thérapeutique

#### 1. Traitements topiques

##### >>> Trifarotène

Un nouveau rétinoïde topique, le trifarotène 50 µg/g, a été mis sur le marché en 2020. Il présente l'avantage d'être spécifique des récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) gamma exprimés dans l'épiderme. Il a des propriétés comédolytiques, anti-inflammatoires et dépigmentantes. La publication des données de deux larges études de phase III multicentriques randomisées en double aveugle vs excipient (PERFECT 1 et PERFECT 2, sur un total de 2 420 patients) montre qu'à raison d'une application par jour, il permet une amélioration clinique de l'acné modérée, avec réduction significative du nombre de lésions inflammatoires et rétentionnelles après 12 et 52 semaines de traitement. L'efficacité était constatée au niveau du visage comme du tronc.



**Fig. 4 :** Cicatrices du tronc.

Des événements indésirables, à type d'irritation cutanée légère, étaient décrits en début de traitement, essentiellement pendant les 4 premières semaines.

Le trifarotène offre ainsi une option thérapeutique particulièrement intéressante dans l'acné du tronc, pour lequel la large surface à traiter expose plus au risque d'antibiorésistance, et la décoloration des vêtements et de la literie peuvent constituer un frein au traitement (**fig. 4**). Cependant, il n'est pas remboursé [9, 10].

##### >>> Nouvel antiandrogène topique

La clascotérone est un inhibiteur du récepteur aux androgènes. Deux études randomisées contre véhicule ont testé la crème à 1 % de clascotérone appliquée 1 fois par jour sur le visage pendant 12 semaines. 1 440 patients (âge moyen 18 ans, plus de 50 % de femmes) présentant une acné modérée étaient inclus dans les deux études. Les résultats montraient une diminution significative du nombre de lésions rétentionnelles et inflammatoires. En moyenne, dans les deux études, le pourcentage de succès thérapeutique était de 20 %. Cette molécule a donc une efficacité modérée mais permettra de proposer une nouvelle option thérapeutique aux patients présentant une acné chronique modérée [11].

#### 2. Antibiotiques

L'antibiorésistance est un problème croissant en médecine. Les antibio-

tiques sont le traitement systémique le plus fréquent dans l'acné modérée à sévère, utilisé souvent plus longtemps que recommandé. Or, la prise d'antibiotiques entraîne une modification de la flore microbienne normale et il est observé une augmentation des taux de résistance aux antibiotiques (incluant les tétracyclines) parmi des isolats de *C. acnes*. Par ailleurs, la prise d'antibiotiques par voie orale est associée à une augmentation de la fréquence des infections des voies aériennes supérieures et des pharyngites. Il a même été soulevé la possibilité d'association entre utilisation de tétracyclines et risque de cancer du sein ou du côlon [12].

Ainsi, la question d'une association entre l'utilisation au long cours des antibiotiques dans l'acné et les séquelles ultérieures d'infections ou des résistances microbiennes se pose [13]. Il apparaît donc important de discuter des traitements pouvant être une alternative aux antibiotiques.

### 3. Spironolactone

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone et un inhibiteur de la 5 $\alpha$  réductase. Elle est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement de l'acné de la femme adulte mais n'a toujours pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette année, une étude rétrospective sur 395 femmes (âge moyen 32 ans) suivies à la Mayo Clinic de 2007 à 2017 analysait son efficacité sur l'acné. La dose moyenne prescrite était de 100 mg/jour. Approximativement 2/3 des patientes avaient une réponse complète (> 90 % d'amélioration) et 85 % des patientes avaient une réponse partielle > 50 %. Le délai moyen d'obtention d'une réponse thérapeutique était de 3 mois, avec une réponse maximale obtenue après environ 5 mois de traitement. Le traitement était poursuivi de façon prolongée en moyenne 13 mois. 4,8 % n'avaient pas d'amélioration. 10,4 % avaient des effets secondaires à type de vertiges, d'irrégularités du cycle ou d'asthénie [14].

Parallèlement, la même équipe publie une étude rétrospective sur une population pédiatrique de 64 patientes acnéiques de 19 ans d'âge moyen (14-20 ans) recevant un traitement par spironolactone à la dose moyenne de 100 mg/jour pour l'acné et pendant une durée moyenne de 7 mois (3-45 mois). 93 % de ces patientes n'avaient pas répondu aux autres traitements antiacnéiques : antibiotiques, contraception ou isotrétinoïne. 40 % n'avaient pas d'estroprogestatif associé. 80 % des patientes ont eu une amélioration de l'acné : 22,5 % une réponse complète et 58 % une réponse partielle > 50 %. 20 % n'ont pas répondu et ont reçu secondairement de l'isotrétinoïne. 3,8 % seulement des patientes avaient des effets secondaires (tension mammaire, diarrhée, maux de tête). Aucun cas d'hyperkaliémie n'était retrouvé.

En comparant ces deux études, 2/3 de femmes adultes ont une réponse complète sous 100 mg/jour de spironolactone contre 22,5 % des adolescentes. Selon les auteurs, la spironolactone serait donc à proposer en deuxième intention après les traitements locaux chez les adolescentes acnéiques, afin de limiter l'utilisation des antibiotiques *per os*. En cas d'échec après 6 mois de spironolactone, l'isotrétinoïne pourrait être discutée [15].

En complément, une analyse rétrospective des effets secondaires de la spironolactone chez les femmes déclarés à la Food and Drug Administration (FDA) a été publiée. L'hyperkaliémie apparaît être l'effet secondaire le plus fréquent (16 %), mais dans la majorité des cas chez les patientes de plus de 45 ans et exceptionnellement chez les patientes de moins de 45 ans (1,9 %). Ainsi, un suivi biologique est recommandé chez les patientes de plus de 45 ans. Une analyse des médicaments pris de manière concomitante est essentielle afin d'éviter de prescrire la spironolactone en cas de prise de médicaments pouvant augmenter le taux de potassium, comme le cotrimoxazole par exemple [16].

### 4. Isotrétinoïne

#### >>> Expression génique et réponse à l'isotrétinoïne

Cette année, une étude chinoise s'est intéressée aux profils géniques de patients traités par ISO pour rechercher si certains facteurs génétiques pouvaient influencer les effets thérapeutiques. 113 patients acnéiques (18-35 ans) étaient inclus. Chaque patient était traité par ISO 0,4 mg/kg. Après 8 semaines de traitement, 9 patients étaient sélectionnés en fonction de la réponse thérapeutique : efficacité de l'ISO, absence d'efficacité ou poussée d'acné induite par l'ISO (3 patients par groupe). Un prélèvement sanguin était réalisé avant le début du traitement et à 8 semaines pour séquençage ARN et RT-PCR. Les résultats de cette étude préliminaire montrent que l'ISO pourrait modifier temporairement l'expression de gènes chez les patients acnéiques. Les profils géniques des patients ayant une efficacité, une inefficacité ou une aggravation sous ISO sont différents. Les gènes régulant la réponse inflammatoire à des microorganismes jouent un rôle dans les effets du traitement. Cela soulève la possibilité de traitement personnalisé, adapté au profil génique, pour chaque patient acnéique [17].

#### >>> Effet sur les taux sériques d'androgènes

L'ISO agit par son effet inhibiteur sur la taille et la fonction de la glande sébacée. L'effet de l'ISO serait indépendant de toute médiation hormonale. Cette année, Feily *et al.* se sont intéressés aux effets de l'ISO à petites doses (20 mg/jour) sur les taux sériques des androgènes chez 36 femmes âgées de 18 à 30 ans présentant une acné modérée à sévère. Les dosages étaient faits avant le début du traitement puis à 3 mois. Les taux sériques de testostérone, prolactine et DHT étaient significativement diminués alors que le taux de DHEA augmentait de façon significative. Cela fait discuter la co-administration d'un antiandrogène (par exemple la spironolactone) pour

## I L'Année thérapeutique

optimiser l'efficacité thérapeutique de l'ISO à petite dose (traitement mieux toléré et accepté à petite dose) chez les patientes adultes acnéiques. Cependant, aucune précision n'est donnée dans cette étude sur le type de contraception utilisé par les patientes [18].

### >>> Isotrétinoïne à l'ère de la COVID-19

Le traitement par ISO perturbe la clairance mucociliaire nasale de façon significative. Cela réduit l'épaisseur de la muqueuse et induit une inflammation avec recrutement de PNN (polynucléaires neutrophiles) dans le mucus nasal. De ce fait, la question d'une augmentation théorique de la charge virale a été soulevée<sup>1</sup>. Chez les patients traités par ISO en cette période de pandémie de COVID, il est recommandé un nettoyage de la muqueuse avec une solution saline et des hydratants tels que la vaseline ou la glycérine. Par ailleurs, l'ISO pouvant avoir un effet sur la fonction olfactive des patients acnéiques et une dysfonction olfactive pouvant être un marqueur de carence en folates, les auteurs suggèrent l'utilisation de plus faibles doses d'ISO, l'association à une supplémentation en acide folique et un soin particulier au niveau de la muqueuse nasale [19].

### 5. Traitements non soumis à prescription : les soins dermatoc cosmétiques

Un groupe international d'experts dermatologues s'est intéressé à la question des soins non soumis à prescription – c'est-à-dire des soins cosmétiques – dans la prise en charge de l'acné et particulièrement de l'acné de la femme adulte.

Les traitements systémiques et topiques tels que les rétinoïdes topiques et le peroxyde de benzoyle (BPO) peuvent entraîner une altération de la barrière cutanée avec sécheresse et irritation chez certaines patientes, ce qui peut diminuer la compliance au traitement. Les soins cos-

métiques (gel moussant et crème hydratante adaptés) participent à la régulation de la barrière cutanée et du microbiome, et permettent de mieux tolérer les soins topiques antiacnéiques. Ils peuvent être utilisés en monothérapie dans les acnés minimales, en combinaison avec les soins traitants dans les acnés plus sévères et également en traitement d'entretien [20].

### 6. Photothérapie dynamique

Comme dans le traitement des kératoses actiniques, la Daylight PDT (photothérapie dynamique) est proposée dans le traitement de l'acné. Cette année, une étude chinoise incluant 80 patients présentant une acné modérée à sévère compare l'efficacité, la tolérance et la satisfaction des patients traités par PDT conventionnelle (C-PDT) vs Daylight PDT (DL-PDT) avec un protocole de 2 ou 3 sessions à 15 jours d'intervalle. Un suivi photographique était réalisé à 2, 4 et 6 semaines puis de façon mensuelle pendant 3 mois. 77 patients terminaient l'étude.

Il n'est pas trouvé de différence significative concernant la réponse au traitement entre les deux groupes à 2, 4 et 6 semaines respectivement (40,0, 90,0 et 94,7 % vs 45,0, 85,0 et 92,3 % ;  $p > 0,05$ ). Il n'y avait pas de différence significative du score IGA entre les deux groupes. En revanche, le score de douleur était significativement plus faible dans le groupe DL-PDT que dans le groupe C-PDT ( $1,8 \pm 0,2$  vs  $5,8 \pm 0,3$  ;  $p < 0,05$ ). La satisfaction des patients était identique dans les deux groupes [21].

### Télémédecine pour le suivi des patients acnéiques

De nombreux articles ont été publiés cette année concernant la télémedecine dans le suivi des patients acnéiques. Cette procédure s'est largement développée en raison de la COVID-19, afin de réduire le risque de transmission. Ces téléconsultations permettaient d'évaluer la sévérité de l'acné et d'éduquer les patients pour la poursuite des traite-

ments. Les patients étaient très satisfaits mais les dermatologues étaient confrontés à certaines limites, notamment la qualité des vidéos (il pouvait être demandé aux patients d'envoyer des photos haute résolution afin de mieux évaluer le grade de sévérité de l'acné) et l'impossibilité de faire des nettoyages de peau ou des peelings [22, 23].

Ainsi, ces téléconsultations se sont révélées être un outil intéressant pour garder le contact et permettre le suivi thérapeutique des patients acnéiques. Compte tenu des délais de consultation en cabinet de dermatologie, cela permettrait peut-être de réduire les délais de mise en route des traitements. Cependant, le maintien des consultations présentielles est indispensable pour la prise en charge de certaines urgences.

### Perception et connaissance de l'acné par les patients

Cette année, l'étude de Ip *et al.* sur 25 patients d'âge moyen 20 ans s'intéressait à la perception que les patients ont de leur acné et des traitements. L'acné est perçue comme un état transitoire pouvant régresser sans traitement, ce qui conduit à une frustration des patients si tel n'est pas le cas. De nombreux patients disent qu'ils ont "tout essayé" alors qu'en réalité, ils confondent soins cosmétiques et pharmaceutiques. Ils ne savent pas si leurs traitements sont efficaces, comment appliquer les traitements topiques et comment éviter les effets secondaires. La perspective d'un traitement *per os* est généralement préférée par les patients. Information et conseils sont donc essentiels au cours de la consultation pour encourager le suivi de la prescription. La possibilité d'une acné chronique est également à évoquer, justifiant un traitement prolongé en entretien [24].

Chez les jeunes, internet est devenue la source majeure d'information. Park *et al.* ont comparé le volume de recherche sur Google concernant l'acné comparative-

<sup>1</sup> [www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?itemtype=document&id=6661](http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?itemtype=document&id=6661)

ment à d'autres pathologies dermatologiques. L'intérêt des patients pour l'acné est supérieur à celui pour d'autres dermatoses telles que la dermatite atopique ou l'urticaire et augmente annuellement. Il apparaît que le volume de recherche est plus important l'été qu'au printemps et le week-end plus qu'en semaine. Les mots clés utilisés sont "acné", "cause" mais aussi "stress", "alimentation" et "cosmétiques" [25]. Les dermatologues devraient être conscients des informations véhiculées sur internet afin de mieux éduquer leurs patients.

## Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques consistent à rééquilibrer le microbiome cutané, restaurer l'équilibre entre les différents phylotypes de *C. acnes*, limiter les risques d'induction de résistance bactérienne et réguler la sécrétion et la composition du sébum. De nouvelles perspectives thérapeutiques se profilent pour les patients acnéiques, qui ne veulent pas aller mieux mais veulent être "guéris de leur acné".

## BIBLIOGRAPHIE

- HENG AHS, CHEW FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*, 2020;10:5754.
- BALDWIN H, TAN J. Effects of diet on acne and its response to treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:55-65.
- SHANNON JF. Why do humans get acne? A hypothesis. *Med Hypotheses*, 2020;134:109412.
- DRÉNO B, DAGNELIE MA, KHAMMARI A *et al.* The Skin Microbiome: new actor in inflammatory acne. *American J Clinical Dermatol*, 2020;21:S18-S24.
- BOCQUET-TRÉMOUREUX S, CORVEC S, KHAMMARI A *et al.* Acne fulminans and Cutibacterium acnes phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:827-833.
- LIU S, TANG M, CAO Y *et al.* Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020;12:1759720X20912865.
- AL-HAMDI KI, SAADON AQ. Acne conglobata of the scalp. *Int J Trichology*, 2020;12:35-37.
- POINAS A, LEMOIGNE M, LE NAOUR S *et al.* FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials*, 2020;21:571.
- BLUME-PEYTAVI U, FOWLER J, KEMENY L *et al.* Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:166-173.
- TAN J, THIBOUTOT D, POPP G *et al.* Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1691-1699.
- HEBERT A, THIBOUTOT D, STEIN GOLD L *et al.* Efficacy and safety of topical clascoterone cream, 1%, for treatment in patients with facial acne: two phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1-10.
- BARBIERI J, SPACCARELLI N, MARGOLIS D *et al.* Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light based treatments. *J Am Acad Dermatol*, 2019;538-549.
- BHATE K, LIN LY, BARBIERI J *et al.* Is there an association between long-term antibiotics for acne and subsequent infection sequelae and antimicrobial resistance? A systematic review protocol. *BMJ Open*, 2020;10:e033662.
- ROBERTS EE, NOWSHEEN S, DAVIS MDP *et al.* Treatment of acne with spironolactone: a retrospective review of 395 adult patients of Mayo Clinic, 2007-2017. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2106-2110.
- ROBERTS EE, OWSHEEN S, DAVIS DMR *et al.* Use of spironolactone to treat in adolescent females. *Pediatr Dermatol*, 2021;38:72-76.
- WANG Y, LIPNER SR. Retrospective analysis of adverse events with spironolactone in females reported to the United States Food and Drug Administration. *Inter J Womens Dermatol*, 2020;6:272-276.
- JIANG Y, CHEN H, HAN L *et al.* Altered gene expression in acne vulgaris patients treated by oral isotretinoin: a preliminary study. *Pharmgenomics Pers Med*, 2020;13:385-395.
- FEILY A, TAHERI T, MEIER-SCHIESSER B *et al.* The effect of low-dose isotretinoin therapy on serum androgen levels in women with acne vulgaris. *Int J Womens Dermatol*, 2020;6:102-104.
- ABDELMAKSOUD A, VESTITA M, SAED EL-AMAWY H *et al.* Systemic isotretinoin therapy in the era of COVID 19. *Dermatol Ther*, 2020;e13482.
- DRÉNO B, ARANVISKAIA E, KEROB D *et al.* Nonprescription acne vulgaris treatments: Their role in our treatment armamentarium—An international panel discussion. *J Cosmet Dermatol*, 2020;19:2201-2211.
- ZHANG L, ZHANG Y, LIU X. Conventional versus daylight photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized and prospective clinical study in China. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020;31:101796.
- VILLANI A, ANNUNZIATA MC, ABATEGIOVANNI L *et al.* Tele dermatology for acne patients: How to reduce face-to-face visits during COVID-19 pandemic. *J Cosmet Dermatol*, 2020;19:1828.
- RUGGIERO A, MEGNA M, ANNUNZIATA MC *et al.* Tele dermatology for acne during COVID-19: high patients' satisfaction in spite of the emergency. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e662-e663.
- IP A, MULLER I, GERAGHTY AWA *et al.* Young people's perceptions of acne and acne treatments: secondary analysis of qualitative interview data. *Br J Dermatol*, 2020;183:349-356.
- PARK TH, KIM WI, PARK S *et al.* Public interest in acne on the internet: comparison of search information from Google Trends and Naver. *J Med Internet Res*, 2020;22:e19427.

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

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en cuir chevelu ?

**P. REYGAGNE, B. MATARD, J. SMADJA**  
Centre de santé Sabouraud, PARIS.



→ P. REYGAGNE

### Cuir chevelu : quoi de neuf en clinique ?

2020 a enfin vu le développement des études de phase III sur les anti-JAK dans la pelade, ce qui peut augurer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) d'ici 1 à 2 ans dans les pelades modérées à sévères non sensibles à une corticothérapie locale préalable. Plusieurs articles sont en faveur de l'utilisation du minoxidil à petites doses *per os* chez les patients tolérant mal les traitements locaux, mais il existe un risque d'hyperpilosité à distance important et un possible effet cardiovasculaire. Enfin, la physiopathologie des lichens plans pileux (LPP) et de la folliculite décalvante (FD) progresse, laissant entrevoir la possibilité de nouveaux traitements biologiques.

#### 1. Alopécie androgénétique féminine (AAGF) et bicalutamide

Le bicalutamide est un antiandrogène utilisé, tout comme le flutamide, dans

le traitement du cancer de la prostate. Il a un meilleur profil de sécurité que le flutamide et son utilisation hors AMM a été rapportée récemment. Une étude rétrospective a concerné 316 femmes âgées de 15 à 85 ans (moyenne 49 ans) traitées par bicalutamide à la dose moyenne de 10 mg/jour pour une AAGF et suivies en moyenne 6 mois [1]. Du minoxidil était associé 308 fois et de la spironolactone 172 fois. La tolérance a été bonne, avec une élévation des transaminases inférieure à 2 fois la normale chez 9 patientes (2,8 %), motivant l'arrêt du traitement 3 fois seulement. Les autres effets secondaires ont été les suivants : tension des seins (n = 3), œdème périphérique (n = 8), troubles gastro-intestinaux (n = 6), éruption acnéiforme (n = 2), myalgies (n = 2), réduction de la libido (n = 1), tristesse (n = 1), règles irrégulières (n = 1). Au total, 13 patientes sur 14 ont arrêté leur traitement en raison d'effets secondaires et certains de ces effets secondaires pouvaient être imputables à un traitement associé par minoxidil.

Cette étude permet de montrer que le bicalutamide a un profil de sécurité satisfaisant quand il est prescrit pour traiter une AAGF. Une seconde étude australienne est d'ailleurs en accord avec cette conclusion [2]. Il n'y a cependant pas de preuve formelle de son bénéfice et sa prescription doit s'envisager uniquement comme une option hors AMM et devant un tableau d'hyperandrogénie périphérique. Par ailleurs, même si les effets secondaires sont peu fréquents et moins sévères qu'avec le flutamide, les patientes doivent être prévenues de ces effets secondaires et notamment de la possibilité d'hépatite, de tension et de douleur des seins, de réduction de la libido et de troubles du moral.

#### 2. Utilisation du minoxidil oral à faible dose

Au cours des dernières années, de petites doses de minoxidil *per os* ont été proposées en alternative aux applications locales en lotion ou en mousse. Une revue récente compile les résultats de 16 études (622 patients) discutant la possibilité d'un traitement par minoxidil *per os* essentiellement pour traiter des alopécies androgénétiques (AAG), mais aussi des effluvium télogènes, des syndromes des cheveux anagènes caducs, des monilethrix ou des alopécies persistantes post-chimiothérapie [3]. Cette revue permet de considérer la prescription de minoxidil *per os* comme une alternative au traitement local chez les patients ayant des difficultés à utiliser des traitements locaux *per os*, cependant l'efficacité ne semble pas supérieure à celle d'un traitement local, avec plus d'hypertrichose faciale ou diffuse.

Une étude récente recommande l'utilisation de petites doses sublinguales de minoxidil (0,45 à 0,90 mg/jour) pour traiter l'AAGM (AAG masculine) et l'AAGF [4]. 33 hommes et 31 femmes âgés de 17 à 76 ans ont été traités par 0,45 mg/jour, dose augmentée à 0,90 mg/jour après 3 mois pour 19 d'entre eux. Sur les photographies globales standardisées, il existe une amélioration moyenne du stade de Sinclair de 0,33 à 3 mois, de 0,53 à 6 mois et de 1,07 à 12 mois. Il n'y a pas de comparaison avec un groupe minoxidil lotion et pas de comparaison avec un groupe témoin non plus. Une hypertrichose a tout de même été retrouvée chez 8 femmes (25 % des femmes), des sensations vertigineuses au changement de position dans 7,8 % des cas et des œdèmes dans 3,1 %. Cette petite dose de minoxidil peut donc être propo-

sée hors AMM aux hommes réticents au traitement local. Chez la femme, il faudra prévenir de la possibilité d'une hypertrichose et éviter la prescription chez les femmes brunes ou ayant déjà un duvet sur les tempes ou le visage.

Des repousses partielles des sourcils au cours des alopecies frontales fibrosantes ont été décrites chez 7 patientes traitées par minoxidil à petite dose *per os* [5].

La revue la plus récente suggère que les femmes nécessitent des doses quotidiennes faibles de minoxidil, de 0,25 à 2,5 mg/jour, alors que les hommes requièrent des doses plus élevées, de 1,25 à 5 mg/jour [6].

### 3. Finastéride et AAGM

La revue médicale *Prescrire* a actualisé sa liste des médicaments à éviter : pour 112 médicaments, cette balance bénéfices/risques est jugée défavorable et le finastéride 1 mg pour l'alopecie androgénétique vient de faire son entrée dans la liste. *Prescrire* rappelle que le finastéride expose notamment à des troubles sexuels (troubles de l'érection et de l'éjaculation, baisse de la libido), à des dépressions, à des idées suicidaires et à des cancers du sein. En ce qui concerne les cancers du sein chez l'homme, cette affirmation est fautive car 3 grandes études épidémiologiques américaine, britannique et des pays nordiques démontrent qu'il n'y a pas de surrisque de cancer du sein, ni avec le finastéride, ni avec le dutastéride. Actuellement en France, une plainte a été déposée par 3 patients ou leur famille pour suicide et troubles dépressifs et sexuels persistants, sans conclusion à ce jour. Un éditorial du *JAMA Dermatology* retrace l'histoire du syndrome post-finastéride, qui reste discuté [7].

Il est préférable d'expliquer aux patients, lors des prescriptions, cette polémique en cours et de leur remettre la notice d'information élaborée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en concer-

tation avec les associations de patients. Cette fiche rappelle :

- les bénéfices escomptés en regard des risques associés à la prise de ce médicament indiqué dans certaines formes peu évoluées de calvitie (alopecie androgénétique) chez l'homme âgé de 18 à 41 ans ;
- l'intérêt de s'accorder un délai de réflexion avant de commencer ce traitement de longue durée ;
- la conduite à tenir en cas d'effets indésirables et notamment l'arrêt du traitement en cas de modification de l'humeur.

Destinée à être remise par le médecin lors de la consultation et par le pharmacien au moment de la délivrance, cette fiche est un outil de dialogue entre le patient et ses professionnels de santé. Elle est également téléchargeable sur le site de l'ANSM<sup>1</sup>.

### 4. Plasma riche en plaquettes (PRP) et microneedling

Les injections de PRP rapportent de l'argent et sont largement pratiquées dans le traitement de l'alopecie aux États-Unis, dans les pays de l'Est, en Russie, en Italie, mais aussi en France sans autorisation formelle car la manipulation de produits sanguins est normalement et légalement limitée aux banques du sang. Le PRP est utilisé dans les pelades en plaques, dans l'AAG et dans les alopecies diffuses, mais sans preuve d'efficacité indiscutable. Les études ouvertes et comparatives ne sont pas de qualité suffisante et pas assez standardisées pour recommander cette technique actuellement.

Les injections de PRP peuvent s'associer aux micropunctures (microneedling). Sur une série de 210 séances, en dehors de la douleur, des complications sont possibles : prurit du cuir chevelu (14,28 %), effluvium télogène (1,42 %), lymphadénopathies (1,9 %) [8].

<sup>1</sup> [ansm.sante.fr/actualites/lansm-renforce-linformation-sur-le-finasteride-1-mg-utilise-contre-la-chute-de-cheveux](https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-renforce-linformation-sur-le-finasteride-1-mg-utilise-contre-la-chute-de-cheveux)

### 5. Alopecie frontale fibrosante (AFF)

La plus grande cohorte descriptive de l'AFF est anglaise [9]. Sur 711 femmes, 73 % étaient ménopausées (âge médian 66 ans), 91 % avaient une alopecie des sourcils et 44 % une alopecie des cils fréquente si elle était recherchée. Une atteinte occipitale était observée dans 26 % des cas et une atteinte corporelle dans 77 % des cas. La dermoscopie mettait en évidence un érythème périlolaire dans 77 % des cas et une hyperkératose dans 26 %. 54 % des patientes n'avaient pas de traitement. 24 % étaient traitées par hydroxychloroquine, 16 % par corticoïdes locaux, 10 % par tétracyclines *per os*, 4 % par tacrolimus topique et 2 % par acétonide de triamcinolone en injections locales intradermiques.

Une méthodologie à utiliser pour les études thérapeutiques à venir a été discutée par l'ensemble des experts mondiaux, elle reprendra les échelles de gravité et devrait être publiée intégralement prochainement [10].

Le rôle de déclencheur des crèmes solaires (octocrylène ou dioxyde de titane ?) reste débattu, et une étude brésilienne contrôlée cas-témoins avec 451 patientes et 451 témoins appariés ne retrouve pas d'association avec les produits solaires [11]. Il existe en revanche une association avec des produits défrisants (OR : 3,18) et des crèmes hydratantes pour le visage (OR : 1,99), et le tabac et les shampoings anti-résidus ont un rôle protecteur (OR : 0,33 et 0,31).

L'atteinte des cils est peu connue mais classique. Examinés au microscope ou au dermoscope, les cils perdus ou détachables à la traction ont un calibre irrégulier à leur base, avec un bulbe atrophié et étroit et une pigmentation irrégulière [12].

### 6. Syndrome des cheveux anagènes caducs (SCAC)

Le SCAC est une affection autosomique dominante à pénétration incomplète ou

## I L'Année thérapeutique

sporadique [13]. Il se manifeste cliniquement par une alopécie diffuse non cicatricielle chez l'enfant avec un mauvais accrochage des cheveux anagènes. Les cheveux s'arrachent facilement, sans douleur et, en microscopie optique, la presque totalité des cheveux sont anagènes et déformés, sans gaine épithéliale interne et avec une cuticule ébouriffée comme une chaussette mal remontée. En histologie, il existe une kératinisation prématurée de la gaine épithéliale interne, avec une vacuolisation et un œdème intercellulaire dans la couche de Huxley et des cellules dyskératosiques dans la couche de Henlé. La jonction entre la cuticule du cheveu et la gaine épithéliale interne est alors anormalement lâche et les cheveux se détachent au moindre traumatisme. Les cheveux sont fins, peu denses et ne poussent plus : l'enfant ne va pas chez le coiffeur. Il s'agit plus souvent d'une fille que d'un garçon, avec typiquement des cheveux clairs et un début entre 3 et 6 ans. Une mutation de la kératine 6 (*K6HF*) a été rapportée dans quelques familles.

Un traitement n'est habituellement pas nécessaire car le SCAC est autolimité et s'améliore avec l'âge. Si un traitement est vraiment souhaité, le minoxidil peut améliorer la densité en prolongeant la phase anagène. Il faut surtout demander à l'enfant et aux parents d'éviter toute traction et tout brossage intempestif (mécanoprotection). Certains utilisent le minoxidil oral à petite dose [14] mais, étant donné le bon pronostic de ce syndrome, cela ne semble pas justifié.

Il ne faut pas confondre le SCAC avec le syndrome des cheveux anagènes courts, l'effluvium télogène, la pelade diffuse, la trichotillomanie ou encore l'alopecie androgénétique précoce, possible dès l'âge de 8 ans chez la fille et dès l'âge de 10 ans chez le garçon.

### 7. Consensus dans le traitement de la pelade

50 experts de 5 continents ont été invités pour établir un consensus sur

le traitement de la pelade selon la méthode de Delphes avec un questionnaire pilote puis 3 étapes, deux virtuelles auxquelles ont participé 41 puis 39 experts et une troisième en face à face avec 30 experts [15]. Un accord de 66 % des participants était considéré comme un consensus. En l'absence d'études contrôlées de bonne qualité permettant de trancher sur la plupart des questions, l'exercice s'est révélé périlleux : sur 423 questions, un consensus n'a été obtenu que 22 fois en première étape et 130 fois (33 %) en troisième et dernière étape. Enfin, il faut rappeler qu'il ne s'agit que d'un consensus et pas d'affirmations fondées sur des preuves.

>>> Il existe un consensus pour prescrire en première intention une corticothérapie locale très forte sur le cuir chevelu, la barbe ou les sourcils une fois par jour pendant au minimum 6 semaines et au maximum 6 mois avant de juger de l'efficacité. Si repousse, il ne faut arrêter le traitement local qu'après une repousse totale.

>>> Le bimatoprost ou le latanoprost topiques peuvent être prescrits en première intention pour traiter une pelade des cils.

>>> Un consensus a été obtenu sur l'efficacité de la corticothérapie intralésionnelle (IL) : il faut utiliser des concentrations de 2,5 à 5 mg/mL et des concentrations de 10 mg/mL ou plus sont excessives. Il faut injecter 0,1 mL tous les centimètres en intradermique profond sans dépasser 20 mg par session. Les injections IL sont plus efficaces que les corticoïdes locaux forts ou très forts pour obtenir une repousse ou une rémission durable. Les injections IL peuvent se compliquer d'atrophies sous-cutanées, qui régressent en 8 à 16 semaines ou plus. Les injections IL sont à éviter avant 13 ans et si le score SALT excède 30 % chez l'adolescent et 50 % chez l'adulte.

>>> Il n'y a pas de consensus sur l'efficacité de la photothérapie, de l'anthraline

ou du minoxidil. Pas de consensus non plus sur l'azathioprine, la disulone, la sulfasalazine ou l'ustekinumab.

>>> L'immunothérapie de contact (diphénylcyclopropénone ou acide squaric dibutyl ester) doit être proposée aux enfants avant un traitement systémique... mais cet item se heurte à l'absence d'autorisation légale de ce produit chimique comme traitement médicalement en France.

>>> La corticothérapie orale est efficace dans les pelades sévères. Une administration quotidienne de prednisolone ou de prednisone est préférée, possible chez l'adulte et dès l'âge de 13 ans chez l'adolescent, à la dose de 0,4 à 0,6 mg/kg/jour avec réduction sur au moins 12 semaines pour obtenir une rémission durable. Le méthotrexate, la cyclosporine ou les anti-JAK peuvent être prescrits en association pour permettre de réduire les corticoïdes. La cyclosporine, à la dose de 3 à 5 mg/kg/jour, ne doit pas être utilisée plus de 6 à 12 mois. Pour le méthotrexate, la dose doit être de 15 à 20 mg/semaine ou de 0,4 mg/kg/semaine chez l'adolescent à partir de 13 ans.

>>> Les anti-JAK sont efficaces en monothérapie chez l'adulte et, quand ils seront remboursés, ils seront le meilleur traitement de seconde intention des pelades modérées à sévères.

Chez l'adulte, le maquillage ou les micro-tatouages peuvent être une bonne solution pour les sourcils. Chez l'adulte ou chez l'enfant, des tatouages autocollants non permanents sont disponibles facilement sur internet, le résultat est très réaliste. Cette solution, facile, peu coûteuse, indolore et rapide mérite d'être mieux connue [16].

### 8. Les cheveux blonds protègent contre la pelade

Nous savons qu'une des hypothèses physiopathologiques de la pelade est qu'il s'agit d'une maladie auto-immune

ciblant des protéines folliculaires associées à la mélanogenèse. Une étude épidémiologique anglaise pourrait être en faveur de cette hypothèse : les patients ayant des cheveux noirs ou bruns foncés sont plus à risque de développer une pelade que ceux ayant des cheveux blonds (OR : 2,97 et 1,26) [17].

### 9. Marquage CD123 des cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDP) : une aide au diagnostic différentiel histologique entre LPP et LEC du cuir chevelu

L'analyse histologique avec marquage en immunohistochimie des CDP CD123 de 23 cas de lichen plan pileux et de 20 cas de lupus érythémateux chronique (LEC) du cuir chevelu permet de confirmer que la présence de plus de 20 % de cellules CDP CD123 positives est un fort argument pour le diagnostic de LEC (sensibilité de 85 % et spécificité de 91,3 %). Des clusters de plus de 20 cellules sont spécifiques à 100 % du LEC [18].

### 10. Cellulite disséquante du cuir chevelu et anti-TNF

Le traitement habituel des cellulites disséquantes repose sur l'isotrétinoïne. En cas d'échec, quelques articles depuis 2008 ont pu recommander l'utilisation d'anti-TNF, notamment en cas d'association à une maladie de Verneuil.

L'équipe de Besançon rapporte une série de 9 patients atteints de cellulite disséquante du cuir chevelu traités en deuxième intention par adalimumab ou infliximab [19]. Après une durée moyenne de traitement de  $17 \pm 16$  mois, 4 patients (44 %) sont très améliorés ou en rémission totale. Globalement, les résultats de cette étude montrent une réduction de 67 % des nodules inflammatoires, une réduction de 88 % du nombre d'écoulements purulents et une amélioration de 45 % du DLQI. Cette série a le mérite d'avoir un suivi à assez long terme, cependant ces résultats ne sont pas

constants, l'évolution de la cellulite disséquante du cuir chevelu peut être fluctuante et le traitement de référence de première intention doit rester l'isotrétinoïne *per os* à 0,75 mg/kg environ, sur une durée minimale de 6 à 8 mois jusqu'à une dose totale cumulée de 150 à 180 mg/kg.

Une revue de la littérature nous conforte dans cette attitude : utilisée à bonne dose, l'isotrétinoïne permet une rémission complète ou quasi complète chez 90 % des patients et complète chez 76,5 %. Des récurrences sont observées dans 24 % des cas, pouvant motiver un second traitement et/ou un traitement d'entretien. La cellulite disséquante est associée dans 20 % des cas à une acné *conglobata* et dans 19 % des cas à une maladie de Verneuil. Il s'agit d'hommes dans 94 % des cas [20].

### 11. Les biologiques sont efficaces dans les psoriasis du cuir chevelu résistants aux traitements usuels

L'étude AMAGINE 1 a suivi 82 patients ayant un psoriasis du cuir chevelu traité par brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines *versus* 95 patients sous placebo [21]. L'efficacité est rapide, visible dès la deuxième semaine de traitement et importante puisque le score de sévérité du psoriasis (PSSI) a été amélioré de 75 % pour 89 % des patients en 12 semaines et de 100 % pour 63,4 % des patients en 12 semaines (*versus* 9,5 et 3 % pour le groupe placebo).

Une revue récente compilant 14 articles précise que l'ixékinumab développe, comme le brodalumab, une efficacité rapide en 2 semaines. Le guselkumab est plus efficace que l'adalimumab et l'ixé-kizumab est supérieur à l'éta nercept. L'aprélimast démontre une efficacité à long terme [22], mais le pourcentage de patients très améliorés est moins important avec un blanchiment ou un quasi-blanchiment en 16 semaines pour 43 *versus* 13 % sous placebo [23].

## BIBLIOGRAPHIE

1. FERNANDEZ-NIETO D, SACEDA-CORRALO D, JIMENEZ-CAUHE J *et al.* Bicalutamide: A potential new oral antiandrogenic drug for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:e355-e356.
2. ISMAIL FF, MEAH N, TRINDADE DE CARVALHO L *et al.* Safety of oral bicalutamide in female pattern hair loss: A retrospective review of 316 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1478-1479.
3. RANDOLPH M, TOSTI A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:737-746.
4. SINCLAIR R, TRINDADE DE CARVALHO L, FERIAI ISMAIL F *et al.* Treatment of male and female pattern hair loss with sublingual minoxidil: a retrospective case-series of 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e795-e796.
5. PIRMEZ R, SPAGNOL ABRAHAM L. Eyebrow regrowth in patients with frontal fibrosing alopecia treated with low-dose oral minoxidil. *Skin Appendage Disord*, 2021;7:112-114.
6. VILLANI A, FABBROCCINI G, OCAMPO-CANDIANI J *et al.* Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021 [online ahead of print].
7. HO RS. Ongoing concerns regarding finasteride for the treatment of male-pattern androgenetic alopecia. *JAMA Dermatol*, 2021;157:25-26.
8. STOJADINOVIC O, MORRISON B, TOSTI A. Adverse effects of platelet-rich plasma and microneedling. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:501-502.
9. MCSWEENEY SM, CHRISTOU EAA, DAND N *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a descriptive cross-sectional study of 711 cases in female patients from the UK. *Br J Dermatol*, 2020;183:1136-1138.
10. RAMOS PM, ANZAI A, DUQUE-ESTRADA B *et al.* Regarding methodologic concerns in clinical studies on frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:e207-e208.
11. RAMOS PM, ANZAI A, DUQUE-ESTRADA B *et al.* Risk factors for frontal fibrosing alopecia: A case-control study in a multiracial population. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:712-718.
12. RIVERA PÉREZ DE RADA P, RIVERA SALAZAR J, JUÁREZ TOSINA R *et al.* Eyelash loss in frontal fibrosing alopecia: Microscopic features of two cases. *J Fr Ophtalmol*, 2021;44:48-52.
13. MAXFIELD L, COOK C. Loose anagen syndrome. *StatPearls* [Internet], 2020.

## L'Année thérapeutique

14. JERJEN R, KOH WL, SINCLAIR R *et al.* Low-dose oral minoxidil improves global hair density and length in children with loose anagen hair syndrome. *Br J Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
15. MEAH N, WALL D, YORK K *et al.* The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83:123-130.
16. GARCÍA CASTRO R, DOMÍNGUEZ SANTÁS M, LUNA BASTANTE L *et al.* Painless, inexpensive and non-permanent tattoo sticker for the eyebrow alopecia in children. *Pediatr Dermatol*, 2021 [online ahead of print].
17. YOUSAF A, LEE J, FANG W *et al.* Association between alopecia areata and natural hair color among white individuals. *JAMA Dermatol*, 2021 [online ahead of print].
18. ASLANI FS, SEPASKHAH M, BAGHERI Z *et al.* Value of CD123 Immunohistochemistry and Elastic Staining in Differentiating Discoid Lupus Erythematosus from Lichen Planopilaris. *Int J Trichology*, 2020;12:62-67.
19. FRECHET L, PUZENAT E, CHAROLLAIS R *et al.* Dissecting cellulitis of the scalp treated by tumour necrosis factor inhibitors: a case series. *Eur J Dermatol*, 2021 [online ahead of print].
20. GUO W, ZHU C, STEVENS G *et al.* Analyzing the efficacy of isotretinoin in treating dissecting cellulitis: a literature review and meta-analysis. *Drugs R D*, 2021;21:29-37.
21. ELEWSKI B, RICH P, LAIN E *et al.* Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatolog Treat*, 2020; 1-5.
22. ALSENAID A, EZMERLI M, SROUR J *et al.* Biologics and small molecules in patients with scalp psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*, 2020; 19:1-10.
23. VAN VOORHEES AS, STEIN GOLD L, LEBWOHL M *et al.* Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp: Results of a phase 3b, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:96-103.



→ B. MATARD

### Quoi de neuf sur la folliculite décalvante et le lichen plan pileux ?

La folliculite décalvante reste une maladie très difficile à prendre en charge et pour laquelle toutes les nouvelles pistes thérapeutiques sont bienvenues. 3 molécules intervenant à des niveaux divers de l'inflammation ont donné des résultats intéressants, avec une bonne tolérance dans des situations d'impasses thérapeutiques : l'aprémilast (1 cas) [1], le sécukinumab (1 cas) [2] et le tofacinib (3 cas) [3]. Ces résultats sont bien sûr à confirmer.

Sur le plan microbiologique, une étude associant culture et génomique bactérienne (séquençage du gène de l'ARN 16S) chez 10 patients biopsiés en peau atteinte et en peau saine a montré une prévalence plus importante de *Staphylococcus aureus* dans les formes aiguës que dans les formes peu inflammatoires, à la fois en peau saine et en peau atteinte [4]. Les caractéristiques antigéniques des staphylocoques étaient celles de *S. aureus* communautaires. Par ailleurs, *S. aureus* n'était pas toujours retrouvé à des niveaux significatifs chez des patients pourtant en phase aiguë, confirmant les résultats de nos travaux qui montraient que d'autres bactéries de la flore transitoire (comme des bactéries Gram négatives) pouvaient aussi coloniser l'espace sous-épidermique [5]. Une autre étude sur 39 patients a montré la présence de bactéries Gram négatives sur des écouvillonnages dans 39 % des cas [6].

Le problème difficile du diagnostic différentiel entre certaines formes peu inflammatoires de FD et le LPP a conduit certains auteurs à proposer l'existence d'un "spectre phénotypique" entre FD et LPP [7, 8], suggérant la transition, chez un même patient, d'un profil immunitaire de FD à celui de LPP. Cependant, les profils cytokiniques de la FD et du LPP sont nettement différents. Cliniquement, le diagnostic différentiel en faveur de la FD, en cas de ressemblance avec le LPP, peut être fait sur les éléments suivants : croûtes ou pustules constamment présentes dans l'évolution de la FD contrairement au LPP [9], absence de dermatite d'interface et présence évocatrice d'un infiltrat lymphoplasmocytaire à la biopsie [10]. Enfin, Bohnett *et al.* [11] ont comparé l'hyperplasie épidermique interfolliculaire – que nous avons récemment décrite dans la FD [12] – à l'épaisseur de l'épiderme interfolliculaire du LPP (30 patients FD, 26 patients LPP) pour montrer que celui-ci est en moyenne 2 fois plus épais dans la FD, faisant de ce signe un nouveau moyen de différencier LPP et FD dans les cas difficiles.

Au cours du lichen plan cutané, il existe une élévation de l'IL17 circulante et une augmentation tissulaire des cellules cutanées exprimant l'IL17 [13]. Au cours des lichens plans pileux, la présence de mastocytes producteurs d'IL17 est également rapportée et pourrait participer à l'inflammation et à la fibrose [14]. Nous avons de notre côté pu mettre en évidence au cours du LPP et des AFF, dans une étude cas-témoins, une augmentation des cellules T CD8+ sur des biopsies cutanées. Dans cette étude, l'augmentation des lymphocytes Th17, Tc17 et Treg producteurs de TNF alpha et d'IL17 dans le sang circulant était plus importante dans les LPP que dans les AFF et les taux étaient significativement supérieurs à ceux observés chez les témoins. Ces résultats peuvent nous offrir de nouvelles possibilités thérapeutiques dans ces maladies auto-immunes de traitement difficile [15].

Les anti-JAK pourraient également représenter un traitement d'avenir du LPP [16].

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

## BIBLIOGRAPHIE

1. FÄSSLER M, RADONJIC-HOESLI S, FELDMAYER L *et al.* Successful treatment of refractory folliculitis decalvans with apremilast. *JAAD Case Rep*, 2020;6:1079-1081.
2. ISMAIL FF, SINCLAIR R. Successful treatment of refractory folliculitis decalvans with secukinumab. *Australas J Dermatol*, 2020;61:165-166.
3. JERJEN R, MEAH N, TRINDADE DE CARVALHO L *et al.* Folliculitis decalvans responsive to tofacitinib: A case series. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13968.
4. MORENO-ARRONES OM, CAMPO RD, SACEDA-CORRALO D *et al.* Folliculitis decalvans microbiological signature is specific for disease clinical phenotype. *J Am Acad Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
5. MATARD B, DONAY JL, RESCHE-RIGON M *et al.* Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal sub-epidermal microbiota. *Exp Dermatol*, 2020;29:295-298.
6. SAMRAO A, MIRIRANI P. Gram-negative infections in patients with folliculitis decalvans: a subset of patients requiring alternative treatment. *Dermatol Online J*, 2020;26:13030/qt6nw2h5rh.
7. YIP L, BARRETT TH, HARRIES MJ. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: a case series of biphasic clinical presentation and theories on pathogenesis. *Clin Exp Dermatol*, 2020;45:63-72.
8. EGGER A, STOJADINOVIC O, MITEVA M. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum-A series of 7 new cases with focus on histopathology. *Am J Dermatopathol*, 2020;42: 173-177.
9. UCHIYAMA M, HARADA K, TOBITA R *et al.* Histopathologic and dermoscopic features of 42 cases of folliculitis decalvans: A case series. *J Am Acad Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
10. MATARD B, CAVELIER BALLOY B, ASSOULY P *et al.* It has the erythema of a lichen planopilaris, it has the hyperkeratosis of a lichen planopilaris, but it is not a lichen planopilaris: About the "lichen planopilaris-like" form of folliculitis decalvans. *Am J Dermatopathol*, 2021; 43:235-236.
11. BOHNETT MC, KOLIVRAS A, THOMPSON AA *et al.* Epidermal thickness is useful in distinguishing lichen planopilaris from neutrophil-poor/lymphocyte-predominant folliculitis decalvans. *J Cutan Pathol*, 2020 [online ahead of print].
12. MATARD B, CAVELIER-BALLOY B, REYGAGNE P. Epidermal psoriasiform hyperplasia, an unrecognized sign of folliculitis decalvans: A histological study of 26 patients. *J Cutan Pathol*, 2017;44:352-357.
13. ŻYCHOWSKA M, BATYCKA-BARAN A, BARAN W. Increased serum level and high tissue immunoexpression of interleukin 17 in cutaneous lichen planus: a novel therapeutic target for recalcitrant cases? *Dis Markers*, 2020;2020:6521274.
14. HOB0 A, HARADA K, MAEDA T *et al.* IL-17-positive mast cell infiltration in the lesional skin of lichen planopilaris: Possible role of mast cells in inducing inflammation and dermal fibrosis in cicatricial alopecia. *Exp Dermatol*, 2020;29:273-277.
15. ROMANO L, CALUGAREANU A, LACOSTE C *et al.* Signature Tc17/Th17 et Treg: analyse comparative dans le lichen plan pilaire et l'alopecie frontale fibrosante. *Ann Dermatol Venerol*, 2020;147: A228-A229.
16. PLANTE J, EASON C, SNYDER A *et al.* Tofacitinib in the treatment of lichen planopilaris: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1487-1489.

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



→ J. SMADJA

## Quoi de neuf en chirurgie des microgreffes de cheveux ?

### 1. Évaluation des deux méthodes de prélèvement des cheveux, FUT versus FUE

La forte demande de microgreffe de cheveux par la méthode FUE (*Follicular Unit Extraction*), où l'extraction des unités folliculaires d'un, deux ou trois cheveux se fait directement sur le cuir chevelu

rasé, comparée à la méthode de prélèvement par bandelette FUT (*Follicular Unit Transplantation*) a permis d'ouvrir à nouveau le débat sur les différences entre les deux méthodes. Les auteurs de cette publication extrêmement précise et détaillée comparent point par point toutes les données chiffrées de ces méthodes, du nombre de cheveux prélevés, de la qualité de ceux-ci en fonction de leur zone de prélèvement, à la surface totale des cicatrices créées [1].

L'étude de ces données a permis de préciser les bonnes et les mauvaises indications de chacune de ces méthodes. Ces deux techniques de prélèvement des unités folliculaires sont particulièrement performantes pour la réalisation d'un résultat esthétique et très naturel.

La technique de FUT est une bonne indication pour les patients ne portant pas les cheveux très courts car ils ne seront pas gênés par la cicatrice horizontale occipitale. La reprise de l'activité sociale est plus rapide étant donné le non-rasage de la tête lors de l'intervention. Elle est une méthode de choix lorsque la quantité de greffons nécessaire en une seule séance est importante. La FUT permet également la microgreffe de cheveux chez la femme chez qui il est difficile de proposer un rasage complet de la tête.

La FUE présente un risque de transection plus important des unités folliculaires lors de leur prélèvement, qui se fait au punch de 0,9 mm à l'aveugle puisque l'inclinaison de la tige pilaire dans le derme n'est pas visible. Elle a l'avantage de ne laisser que de petites cicatrices punctiformes de moins de 1 mm de diamètre, certes nombreuses mais facilement masquées par les cheveux, même portés très courts. Elle est une bonne indication pour les patients à risque de cicatrices chéloïdes ou avec un cuir chevelu très peu élastique. Elle est une indication de choix pour les patients désirant une reprise rapide des activités sportives, également pour les patients qui ne veulent pas de cicatrice avec suture.

## L'Année thérapeutique

| Indications de FUT                                         | Indications de FUE                                                                                              |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Plus grand nombre d'implants en une session                | Risque de transection des unités folliculaires lors des prélèvements au punch de 0,9 mm                         |
| Patients portant les cheveux longs                         | Patients ne voulant pas de cicatrices horizontales (la FUE laisse de multiples petites cicatrices punctiformes) |
| Patients voulant une reprise rapide des activités sociales | Patients désirant reprendre une activité sportive rapidement après 10 jours                                     |
| Bonne indication chez la femme (pas de rasage)             | Patients à risque de cicatrices chéloïdes ou dont le cuir chevelu n'est pas élastique                           |
|                                                            | Pour les petites zones alopéciques à couvrir                                                                    |
|                                                            | Possibilité de faire des prélèvements d'unités folliculaires de poils de barbe, de poils du thorax              |

**Tableau 1 :** Indications de FUT ou de FUE.

Elle est enfin indiquée pour la densification de petites surfaces alopéciques.

Le choix de la technique à pratiquer sera discuté avec le patient lors de la consultation préopératoire, en lui présentant les avantages et les inconvénients de chacune des techniques (**tableau 1**).

### 2. Microgreffe de cheveux et greffe d'adipocytes dans la correction d'alopecies cicatricielles

Plusieurs publications, de cas cliniques essentiellement, rapportent l'efficacité de la greffe de graisse autologue réalisée avant une microgreffe de cheveux dans la correction des alopecies cicatricielles secondaires. La graisse autologue est prélevée au niveau de l'abdomen ou des hanches sous anesthésie locale par

lipoaspiration, une des régions les plus riches en cellules souches. Une fois injectée en sous-cutané, la greffe d'adipocytes délivre une forte concentration de nombreux facteurs d'angiogenèse et de croissance. Il est possible d'enrichir cette préparation en y ajoutant du PRP qui améliorera la survie de la greffe grasseuse et des tissus sous-cutanés. Après 3 mois, il sera alors possible de réaliser une microgreffe de cheveux avec un meilleur taux de survie des greffons [2].

### 3. Évaluation du PRP dans les alopecies androgénétiques chez la femme

Une revue systématique a été menée pour évaluer l'effet du PRP sur l'AAG des femmes [3]. Dans cette étude, des articles en anglais ont été recherchés sur PubMed depuis la fin 2019 avec une combinaison

de mots-clés. 6 articles ont été évalués, avec un nombre total de 92 patients. Tous étaient des essais cliniques, la plupart à titre d'étude pilote. La période de suivi des patients variait de 6 à 12 mois. À l'exception d'une, les études ont rapporté un effet thérapeutique positif du PRP. La principale limite des études était la nature pilote et la petite taille de l'échantillon. Selon les études "limitées" incluses dans cette revue systématique, le traitement PRP aurait eu un effet positif sur l'amélioration de l'AAG par l'augmentation de la densité des cheveux et l'amélioration du diamètre des cheveux chez ces patientes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GUPTA AK, LOVE RP, HARRIS JA. Old friend or new ally: A comparison of follicular unit transplantation and follicular unit excision methods in hair transplantation. *Dermatol Surg*, 2020; 46:1078-1083.
2. KUKA EPSTEIN G, EPSTEIN J. Two-stage procedure to correct scalp and facial scars-Autologous fat grafting before hair grafting. *Dermatol Surg*, 2020;46:1262-1264.
3. TORABI P, BEHRANGI E, GOODARZI A *et al.* A systematic review of the effect of platelet-rich plasma on androgenetic alopecia of women. *Dermatol Ther*, 2020; 33:e13835.

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

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en pathologie unguéale ?



**R. BARAN**

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

Cette année 2020 n'aura pas été celle des miracles thérapeutiques en pathologie unguéale.

- En matière d'onychomycose, on constate une forte prévalence des infections mixtes probablement due à l'augmentation de la longévité de la population. Toutefois, la plus commune des causes reste toujours *Trichophyton rubrum* [1].

- L'onychomycose sous-unguéale proximale est la forme la plus rare des atteintes unguéales mycosiques. Classiquement, elle s'observe principalement chez des sujets immunocompromis. Les auteurs rapportent le cas d'un homme de 51 ans qui présentait depuis 3 mois une coloration blanche de nombreux orteils avec onychomadèse et légère paronychie. Tous les examens de laboratoire étaient dans les limites de la normale. Des fragments de tablette proximale montrèrent des filaments visibles au PAS. Le patient guérit progressivement sous fluconazole oral [2].

- L'onychomycose sous-unguéale proximale du dernier orteil peut être due à *Aspergillus brasiliensis*. Bien que sa présence ne pose habituellement qu'un problème esthétique, une douleur locale et un sentiment d'inconfort peuvent émailler l'évolution. Une cellulite des extrémités inférieures a été rapportée en particulier chez les sujets immuno-déprimés [3].

- Un homme de 78 ans consulte pour une mélanonychie du gros orteil. La dermoscopie dévoile une zone érythémateuse dans la région lunulaire évoquant la possibilité d'un néoplasme mélanocytaire. Des fragments unguéaux recèlent des dépôts de mélanine. La biopsie de la tablette montre de nombreux filaments de bactéries et de coccobacilles orientés verticalement dans le corps de la tablette et imposant le diagnostic d'érythrasma. L'intérêt de cette observation réside dans la présentation clinique originale d'un érythrasma unguéal prenant l'habit d'une mélanonychie [4].

- L'examen des ongles en lumière de Wood s'est avéré utile dans 3 cas de dermatophytome. Comme traitement, le débridement chirurgical est recommandé devant les stries jaunes et blanches de la tablette. Dans les deux premiers cas, l'utilisation de la lampe a permis de découper avec précision leurs bords. Dans le troisième cas, l'onychomycose traitée par une solution de luliconazole à 5 % pendant 1 an et 10 mois fut un échec. Il était même possible de distinguer en lumière de Wood la coloration des cristaux de luliconazole de celle de l'onychomycose. Cette technique simple et rapide peut donc être utile au cours de l'examen d'un ongle mycosique [5].

- Il existe environ 150 espèces d'*Acremonium* dans la nature. Bien que la majorité appartienne à des saprophytes du sol et des pathogènes à l'égard des plantes, plusieurs espèces sont susceptibles de causer des infections chez l'homme, voire des mycétomes. C'est ainsi qu'un junior a consulté pour une masse douloureuse sous-unguéale qui s'est développée après une inoculation traumatique d'*Acremonium spp.* Ces dernières années, son implication s'est fortement développée au cours d'infections localisées comme le mycétome chez les humains. D'autres aspects d'invasion locale sur des infections disséminées ont également été décrits. Le traitement le meilleur n'est toujours pas parfaitement défini vu la rareté des cas et pose par conséquent un challenge thérapeutique [6].

- Fosravuconazole est un nouvel antifongique oral développé au Japon et utilisé dans les mycoses unguéales depuis 2018. Ses qualités ont permis d'effectuer des traitements limités à 3 mois. De plus, il n'existe aucune contre-indication médicamenteuse concomitante due à la présence d'un léger inhibiteur du cytochrome P450, une enzyme aux effets pharmaceutiques néfastes. Il peut donc être administré chez les sujets de plus de 65 ans sur des mycoses envahissant 50 % et davantage de la tablette unguéale à la dose de 100 mg/j pendant 12 semaines. La guérison a été obtenue chez 83,8 % des sujets traités et l'amélioration dans 29,7 % des cas [7].

- Les répercussions unguéales de la chimiothérapie sont considérées comme relativement inhabituelles : 124 patients (60,4 %) dans cette étude. Les plus

## I L'Année thérapeutique



Fig. 1 : Ligne de Beau.

fréquentes se manifestaient par une pigmentation diffuse des ongles chez 101 d'entre eux (81,4 %) occasionnées par l'association de cyclophosphamide et d'adriamycine chez 43 (42,5 %) des malades ; une mélanonychie longitudinale chez 36 (29 %), des lignes de Beau (**fig. 1**) chez 31 (25 %), une onychomadèse chez 17 (13,7 %), des leuconychies transversales chez 15 (12 %), une paronychie chez 12 (9,6 %), une hyperkératose sous-unguéale chez 10 (8 %) et des lignes de Muehrcke parmi 10 patients (3,2 %). Les malades ayant développé ces dernières étaient traités par une association de cyclophosphamide/doxorubicine/5-FU. Une onycholyse exsudative apparut (1,6 %) sous paclitaxel. Deux malades (1,6 %) ont présenté une paronychie aiguë par géfitinib qui, bien entendu, fut suspendu [8].

● Les pigmentations orales et unguéales peuvent survenir simultanément de façon physiologique ou pathologique et peuvent être révélatrices d'une affection syndromique nécessitant des investigations particulières, débouchant parfois sur un traitement. Il existe en effet un certain parallélisme qui peut aider le clinicien à pratiquer des examens particuliers et à parvenir rapidement à un diagnostic. Les manifestations orales et

unguéales, focales ou diffuses, sont dues soit à des facteurs externes (pigmentation exogène ou bien médicamenteuse), soit à des facteurs endogènes (pigmentation raciale, ou post-inflammatoire, ou encore nævi, maladies génétiques, etc.). En réalité, le diagnostic différentiel le plus important reste, bien entendu, celui de mélanome [9].

● Des travaux récents ont découvert que l'atteinte unguéale chez des enfants psoriasiques pouvait traduire une augmentation du risque d'aggravation de la maladie et le développement d'une arthrite psoriasique. En ce qui concerne l'évaluation d'une mélanonychie longitudinale, des observations cliniques ont développé une certaine inquiétude concernant le risque de mélanome chez l'adulte quand existait chez l'enfant un nævus bénin de l'appareil unguéal. Quant à l'onychophagie, on fonde de grands espoirs sur la N-acétylcystéine [10].

● L'azathioprine est utilisée dans certaines affections au long cours. Il faut donc connaître l'apparition possible d'une mélanonychie chez de tels patients [11].

● Une dermatite de contact s'est manifestée sous forme d'une pigmentation brunâtre de la peau et des ongles, de façon saisonnière, chez un patient manipulant des artichauts après les avoir nettoyés, puis "ébarbés". Ce cas est intéressant car les observations de pigmentation de la peau et des ongles consécutives à une dermatose de contact ne sont pas fréquentes [12].

● Comme au cours de nombreuses maladies infectieuses, l'apparition de lignes de Beau a été décrite dans la COVID-19 (**fig. 1**). Dans certaines formes, l'arrêt complet et prolongé de l'activité matricielle entraîne même une onychomadèse, c'est-à-dire un détachement proximal de la tablette [13].

● L'EGFR-TKI (*Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor*) peut être responsable de paronychies

chroniques qui peuvent conduire à une interruption thérapeutique. C'est pourquoi on attendait beaucoup d'un traitement préventif sous forme d'un  $\beta$ -blocker topique, une solution topique à 0,25 % de bétaxolol susceptible de prévenir les complications de l'EGFR-TKI. Une différence significative ( $p < 0,01$ ) fut notée après les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> mois suivant l'initiation thérapeutique. Le bétaxolol topique, indiscutablement, diminue l'incidence des complications paronychiques comme l'indique l'échelle d'évaluation de la douleur (VAS score) [14].

● Le pemphigus végétant, une variante clinique du pemphigus vulgaire, représente environ 2 % des cas. Le type Hallopeau est considéré comme une forme légère, épargnant la muqueuse orale. Le type Neumann est plus grave et attaque souvent la muqueuse buccale. L'atteinte de l'appareil unguéal avec modifications de ses constituants reste rare. Mais une paronychie peut succéder à un traitement par rituximab [15].

● Les auteurs nous apprennent que les tumeurs sous-unguéales forment un groupe pathologique où le genre féminin est plus souvent touché que le masculin et qu'il présente une large tranche d'âge. La plupart des tumeurs sous-unguéales ne sont pas consécutives à un traumatisme antérieur et, pourtant, leur localisation affecte la main dominante et le pied droit... [16]

● La rétronychie traduit une incarcération unguéale proximale. Plus fréquente chez l'adulte, elle n'épargne ni les enfants ni les adolescents. La triade classique qui la caractérise est faite d'un arrêt de croissance de l'ongle, d'une paronychie subaiguë proximale et d'une xanthonychie. La paronychie s'explique par l'inflammation provoquée par l'empilement des ongles les uns sur les autres. Il arrive qu'elle se manifeste de façon aiguë comme dans cette observation. Différents traitements ont été proposés dont des corticoïdes

puissants sous occlusion. En réalité, dans une forme aiguë, il nous paraît sage d'effectuer une avulsion qui libère la région d'emblée [17].

● Enfin, citons une observation exceptionnelle, celle d'une hépatite auto-immune développant des anticorps anti-centromères responsables d'un saignement des replis sus-unguéaux d'une femme de 32 ans, apparu 6 mois après la délivrance d'un second enfant [18].

## BIBLIOGRAPHIE

- GUPTA AK, TABORDA VBA, TABORDA PRO *et al.* High prevalence of mixed infections in global onychomycosis. *PLoS One*, 2020;15:e0239648.
- LIANG SE, COHEN DE, RIEDER EA. Proximal subungual onychomycosis in the immunocompetent: A case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:475-478.
- MEHTA M, SHARMA J, BHARDWAJ SB. Proximal subungual onychomycosis of digitus minimus due to aspergillus brasiliensis. *Pan Afr Med J*, 2020;35:79.
- MAGHFOUR J, KANE J, ROBINSON-BOSTOM L *et al.* Subungual nail erythrasma presenting as melanonychia: a rare finding. *Skin Appendage Disord*, 2021;7:41-45.
- SATO T, ASAHINA Y, TOSHIMA S *et al.* Usefulness of wood's lamp for the diagnosis and treatment follow-up of onychomycosis. *Med Mycol J*, 2020;61:17-21.
- KYRIAKOU G, GIALELI E, LEKKOU A *et al.* Acremonium nail bed mycetoma masquerading as subungual squamous cell carcinoma. *Dermatol Online J*, 2020;26:13030/qt58m906c3.
- NOGUCHI H, MATSUMOTO T, KIMURA U *et al.* Fosravuconazole to treat severe onychomycosis in the elderly. *J Dermatol*, 2020 Oct 25. doi: 10.1111/1346-8138.15651 [Epub ahead of print]
- SARASWAT N, SOOD A, VERMA R *et al.* Nail changes induced by chemotherapeutic agents. *Indian J Dermatol*, 2020; 65:193-198.
- DIKA E, STARACE M, LAMBERTINI M *et al.* Oral and nail pigmentations: a useful parallelism for the clinician. *J Deutsch Dermatol Ges*, 2020;18:7-14.
- SMITH RJ, RUBIN AI. Pediatric nail disorders: a review. *Curr Opin Pediatr*, 2020; 32:506-515.
- GUPTA A, KUCHANA SK, GULERIA S *et al.* Azathioprine-induced Melanonychia. *J Clin Rheumatol*, 2020;26:e162-e163.
- SAVAS ERDOGAN S, CEBECI KAHRAMAN F. Exogenous nail and skin pigmentation associated with the artichoke (*Cynara scolymus* L.). *J Cosmet Dermatol*, 2020. doi: 10.1111/jocd.13722 [Epub ahead of print].
- ALOBAIDA S, LAM JM. Beau lines associated with COVID-19. *CMAJ*, 2020;192:E1040.
- LU CW, WANG TY, YEN CF *et al.* Using betaxolol for the prevention of paronychia induced by epidermal growth factor receptor inhibitors: a case-control cohort study. *Int J Dermatol*, 2020. doi: 10.1111/ijd.15099 [Epub ahead of print]
- AYOUBI N, RUDNICK E, MOTAPARTHI K. Pemphigus vegetans with paronychia-like changes resistant to rituximab therapy. *Dermatol Ther*, 2020; 33:e13515.
- GALICIA-MALDONADO M, PENICHE-CASTELLANOS A, GARCÍA-GARCÍA JA *et al.* Subungual tumors. *Dermatol Rev Mex*, 2020;64:518-527.
- GARCÍA-CARDENAS C, JARA-MEZA F, ALDUNCE-SOTO MJ. Retroniquia: una causa de paroniquia proximal aguda. *Piel*, 2021;36:150-152.
- SAITO M, AKUTSU N, NUMATA Y *et al.* Development of anti-centromere antibody-positive autoimmune hepatitis after childbirth. *Clin J Gastroenterol*, 2020;13:855-859.

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

## 19<sup>e</sup> journée de Sabouraud Samedi 19 juin 2021

La 19<sup>e</sup> journée de Sabouraud réunit tous les dermatologues francophones intéressés par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu. Ce congrès volontairement très clinique permet d'analyser les progrès récents et de faire des mises au point directement utilisables sur les principales pathologies rencontrées en consultation du cuir chevelu.

Cette année, ce congrès sera présentiel avec une jauge prévisible à 120 participants et un accès en visioconférence pour tous les participants.

Hôtel Crowne Plaza  
Place de la République – 75011 Paris

**Renseignements et inscription:** [www.centresabouraud.fr](http://www.centresabouraud.fr)  
[l.pelmar@centresabouraud.fr](mailto:l.pelmar@centresabouraud.fr)  
01 42 49 39 37

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



**H. AUBERT**

Service de Dermatologie pédiatrique,  
CHU de NANTES.

### ■ Dermatite atopique

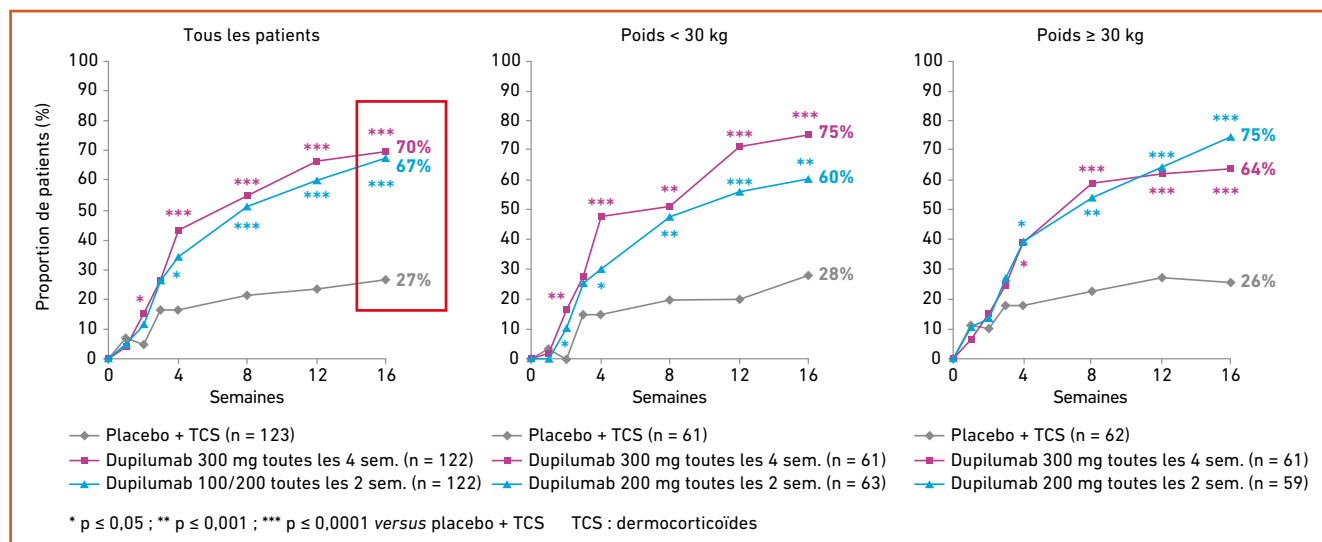
#### 1. Dupilumab chez l'enfant

Le dupilumab est un anticorps monoclonal ciblant les interleukines (IL) 4 et 13 ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et remboursé en France chez l'adulte, et de façon plus récente chez l'adolescent à partir de 12 ans. À noter que le dupilumab est indiqué chez l'enfant et l'adolescent en cas d'échec des traitements topiques, contrairement à l'adulte. En effet, la prescription chez l'adolescent ne nécessite pas un échec ou une contre-indication à la ciclosporine, ainsi le dupilumab peut être prescrit en première ligne de traitement systémique chez l'adolescent.

La dermatite atopique (DA) étant, aussi et surtout, une maladie pédiatrique, les données de l'étude évaluant l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez l'en-

fant étaient très attendues. Étaient inclus les enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de DA sévère mal contrôlée par les dermocorticoïdes, avec un score EASI  $\geq 21$ , une surface cutanée atteinte  $\geq 15\%$ , un score de prurit NRS  $\geq 4$  et un score IGA = 4, et pesant au moins 15 kg. Les patients étaient randomisés dans 3 bras : placebo, dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines ou dupilumab toutes les 2 semaines à la dose de 100 mg pour les enfants de moins de 30 kg et 200 mg pour les enfants de 30 kg et plus. Les dermocorticoïdes étaient autorisés. Les résultats montrent une bonne efficacité avec 60 à 75 % des patients ayant une amélioration de 75 % de leur score EASI (**fig. 1**). Concernant les effets indésirables, étaient constatées de manière attendue des conjonctivites et des réactions au point d'injection. Les conjonctivites étaient plus fréquentes chez les enfants ayant des injections tous les 15 jours *versus* toutes les 4 semaines [1].

De nombreuses innovations thérapeutiques ont été réalisées dans le domaine de la dermatologie pédiatrique en 2020.



**Fig. 1 :** Résultats des essais de phase III dupilumab vs placebo chez l'enfant de 6 à 12 ans.

| Poids corporel du patient | Dose initiale                   | Doses suivantes              |
|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| > 15 kg et < 60 kg        | 300 mg J0 et 300 mg J15         | 300 mg toutes les 4 semaines |
| Optimisation possible     | 400 mg (2 injections de 200 mg) | 200 mg toutes les 2 semaines |
| > 60 kg                   | 600 mg (2 injections de 300 mg) | 300 mg toutes les 2 semaines |

**Tableau 1 :** Schéma posologique de Dupixent par administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique.

Dans l'attente de l'AMM et du remboursement chez l'enfant, le dupilumab est disponible dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte avec le schéma posologique détaillé dans le **tableau 1**. Un développement du dupilumab chez l'enfant de 2 à 6 ans est en cours.

## 2. Sécurité d'utilisation à long terme du tacrolimus topique : résultats de l'étude APPLES

De nouveaux traitements topiques de la DA sont en cours de développement, notamment les inhibiteurs de JAK topiques et le crisaborole (anti-phosphodiesterase 4) en Europe. Concernant les anciens traitements, les données de l'étude APPLES (*A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic*

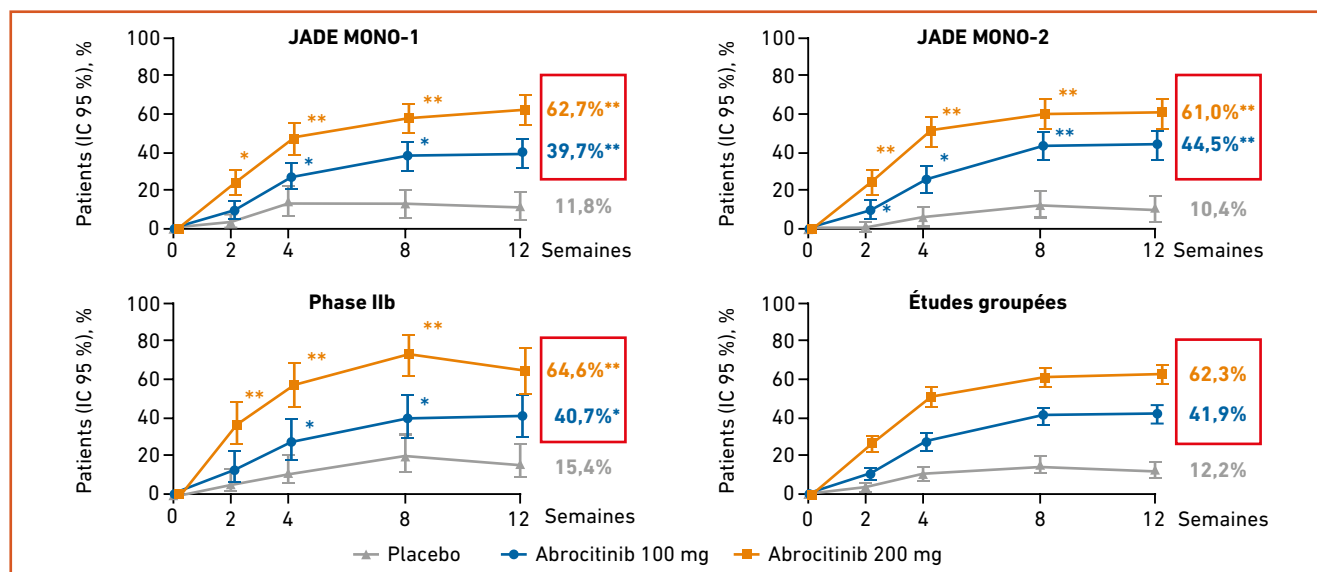
*Dermatitis*, NCT00475605) ont été présentées en 2020.

Il s'agit d'une étude de phase IV évaluant la sécurité à long terme des inhibiteurs topiques de la calcineurine, suite aux alertes concernant notamment le risque de survenue de lymphome cutané sous tacrolimus topique. Cette étude a analysé l'incidence du lymphome et d'autres cancers dans une population pédiatrique atteinte de dermatite atopique traitée par tacrolimus topique pendant 10 ans de suivi. 7 954 patients dans 314 sites dans 9 pays ont été analysés, soit 44 629 patients-années, parmi lesquels 6 cancers confirmés ont été relevés (rapport d'incidence standardisé : 1,0 ; IC 95 % : 0,37-2,20). Aucun lymphome n'est survenu. Ces données ne sont pas supérieures à celles de la population générale, le tacrolimus topique n'augmente donc pas le risque de cancer à long terme chez les enfants atteints de DA.

## 3. Inhibiteurs de JAK

Concernant les inhibiteurs de JAK, des études de phase III incluant les adolescents ont été réalisées d'emblée pour les deux inhibiteurs de JAK 1 en phase avancée de développement.

L'abrocitinib est un de ces deux inhibiteurs de JAK 1. Deux études de phase III JADE MONO-1 et 2 ont été réalisées, incluant des adultes mais aussi des adolescents à partir de 12 ans atteints de DA. Dans ces études, les dermocorticoïdes n'étaient pas autorisés. Les patients inclus étaient répartis dans 3 bras : abrocitinib 200 mg/j, abrocitinib 100 mg/j et placebo. 20 % des patients dans l'étude JADE MONO-1 et 10 % dans JADE MONO-2 étaient âgés de moins de 18 ans. Les résultats des données poolées des 2 études de phase III (JADE MONO-1 et 2) et de l'étude de phase IIb ont été colligés et présentés à l'European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) par Thyssen (*free communications atopic dermatitis*, ID FC08.04-2299). Les résultats rassemblés confirment la bonne efficacité de ce nouveau traitement sur les scores EASI 75, IGA et NRS (**fig. 2**). Les effets indésirables rapportés étaient des nausées, des rhinopharyngites, de



**Fig. 2 :** Score EASI 75, étude de phase III sur l'abrocitinib chez les patients atteints de dermatite atopique à partir de 12 ans.

## ■ L'Année thérapeutique

l'acné, des céphalées, une thrombopénie et une dyslipidémie.

L'upadacitinib est l'autre anti-JAK 1. Les résultats des deux études de phase III Measure Up 1 et 2 ont également été présentés à l'EADV. Ces deux études ont inclus des patients à partir de 12 ans avec une proportion de patients âgés de moins de 18 ans de 15 et 12 % respectivement. Les résultats dans cette tranche d'âge sont similaires avec 79,7 et 72,9 % des patients ayant obtenu un score EASI 75 à S16 dans les deux études respectivement. Ces très bons résultats sont renforcés par les scores EASI 90 obtenus par 65,8 et 58,5 % des patients respectivement. Concernant la tolérance, les effets indésirables rapportés étaient l'acné le plus souvent modérée du visage, les infections herpétiques, les céphalées, les infections des voies aériennes supérieures et l'élévation des CPK. Aucun événement thromboembolique n'était rapporté.

### ■ Psoriasis

Actuellement, les biothérapies disponibles chez l'enfant pour le traitement du psoriasis sont : l'infliximab, l'adalimumab, l'éta nercept et l'ustekinumab. De nouvelles données concernant l'ixekizumab et le sécukinumab ont été présentées en 2020, avec une AMM pour ces deux traitements mais un remboursement toujours en attente.

Pour l'ixekizumab, 196 enfants de plus de 6 ans ont été inclus dans les études de phase III (vs placebo sauf en Europe où les études étaient vs éta nercept). L'efficacité était comparable à celle de l'adulte. Concernant la tolérance, 4 maladies de Crohn étaient rapportées et 39 réactions au point d'injection. L'AMM a été obtenue en France à partir de 6 ans et 25 kg aux posologies suivantes : > 50 kg : dose initiale de 160 mg puis 80 mg toutes les 4 semaines ; de 25 à 50 kg : dose initiale de 80 mg puis 40 mg toutes les 4 semaines [2].

Concernant le sécukinumab, les études de phase III vs éta nercept et placebo ont également été présentées en 2020. Ces études ont inclus 162 enfants atteints de psoriasis sévère à partir de 6 ans. Un cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) était rapporté. L'efficacité était satisfaisante. La posologie retenue pour l'AMM est le schéma faible dose : poids < 50 kg : 75 mg ; poids ≥ 50 kg : 150 mg, optimisation possible à 300 mg, avec le même schéma d'induction que chez l'adulte [3].

### ■ Hémangiomes et malformations vasculaires

Il est parfois difficile pour les médecins traitants, pédiatres et dermatologues d'identifier les enfants avec des hémangiomes infantiles (IH) qui vont avoir besoin d'un traitement et s'ils doivent les adresser pour introduction du propranolol. Un score d'aide à la décision a été développé : l'IHReS. Ce score est rapide et simple d'utilisation en pratique quotidienne. Il s'agit d'un algorithme en 2 parties avec un total de 12 questions permettant d'aider les médecins à la décision d'orienter l'enfant pour introduction d'un traitement (**fig. 3**) [4].

Une enquête de pratique mondiale sur l'utilisation du propranolol dans les hémangiomes infantiles a recueilli les réponses de 249 médecins dans 52 pays à travers le monde. Il en ressort que la plupart des médecins (66,3 %) réalisent une décroissance progressive des doses afin de limiter l'effet rebond, la dose la plus couramment utilisée en dehors de la France est 2 mg/kg/j et la durée de traitement est le plus souvent de 6 mois. La diminution de l'effet rebond en réduisant progressivement les doses n'a pas été démontrée [5].

Le propranolol oral est le traitement de première intention des hémangiomes infantiles, mais sa sécurité d'utilisation chez les patients atteints de syndrome PHACE (malformations de la fosse pos-

térieure, hémangiomes, anomalies artérielles, anomalies cardiaques, anomalies oculaires) a été débattue avec le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique soulevé. Dans une étude rétrospective sur une cohorte de 76 patients atteints de PHACE, les auteurs avaient pour objectif d'évaluer l'incidence des événements indésirables chez les patients atteints du syndrome PHACE. Tous les patients avaient reçu un traitement par propranolol à la dose de 0,3 mg/kg/j ou plus. Aucun événement indésirable grave (c'est-à-dire AVC, accident ischémique transitoire [AIT] ou événement cardiovasculaire) n'était rapporté. Au total, 46 événements indésirables non graves ont été signalés parmi 29 patients (38,2 %). Les événements indésirables non graves les plus fréquemment signalés étaient des troubles du sommeil et des symptômes mineurs gastro-intestinaux et respiratoires. Ces effets indésirables n'étaient pas différents de ceux rapportés chez les enfants traités hors syndrome PHACE. Ainsi, le propranolol peut être utilisé dans cette population en première intention et sans précaution particulière [6].

La sécurité d'utilisation et l'efficacité du timolol en topique est toujours débattue. Il s'agit de l'utilisation détournée de la forme ophtalmologique. Dans une étude, les données pharmacocinétiques chez 76 enfants traités par timolol 0,5 % ont été étudiées. Les concentrations plasmatiques étaient positives dans 93 % des cas et supérieures à 0,2 ng/mL dans 80 % des cas, ce qui est la concentration plasmatique à partir de laquelle un effet systémique existe chez les adultes. Les auteurs montrent de manière intéressante que plus l'hémangiome est épais, plus la concentration plasmatique de timolol augmente. Ainsi, d'après les auteurs, le timolol topique est utile pour traiter de petits hémangiomes fins. Ils recommandent de ne pas dépasser 2 gouttes de timolol à 0,5 % par jour, la dose pour laquelle des données de sécurité ont été rapportées [7].

## ■ Infectiologie

### 1. Verrues

L'immunothérapie intralésionnelle semble être une piste prometteuse pour traiter les verrues récalcitrantes chez les enfants. La clairance du papillomavirus humain – et donc la résolution des verrues – repose sur une réponse immunitaire à médiation cellulaire. L'immunothérapie intralésionnelle cible cette réponse en introduisant des antigènes au sein de la verrue, induisant ainsi une réponse systémique médiée par les lymphocytes T. L'immunothérapie est efficace chez les patients pédiatriques et adultes, en particulier en cas de verrues multiples ou récalcitrantes. L'utilisation de l'antigène du *Candida*, le vaccin ROR et la tuberculine PPD donnent des résultats similaires comparables, de 39 à 88 % pour *Candida*, 26,5 à 92 % pour le ROR et 23,3 à 94,4 % pour la PPD. Cependant, l'utilisation du BCG semble avoir une moins bonne efficacité, avec des taux de clairance limités à 33,3-39,7 %. Néanmoins, de nouvelles études randomisées sont nécessaires pour conclure [9].

### 2. Gale

Concernant le traitement de la gale de l'enfant, de nouvelles données sont disponibles concernant l'utilisation de l'ivermectine. En effet, une étude rétrospective française à propos de 170 enfants de moins de 15 kg traités par ivermectine orale pour une gale a été publiée en 2020. L'âge moyen des enfants était de 15 mois, le poids moyen de 10 kg. Une guérison était obtenue dans 85 % des cas, 7 effets secondaires étaient rapportés et ces effets étaient peu sévères : 5 eczémas, 1 diarrhée et 1 vomissement [10].

### 3. COVID-19

Les manifestations cutanées de la COVID-19 ont été identifiées chez l'adulte mais aussi chez l'enfant. Dans une revue internationale, les auteurs

# IHReS

Infantile  
Hémangioma  
Referral Score

**Complications ou risque potentiel de complications** (ulcération, atteinte visuelle, difficulté d'alimentation, stridor) ☐ Oui ☐ Non

**Atteinte de la partie centrale du visage ou des oreilles** ☐ Oui ☐ Non

**Atteinte de la région mammaire** (chez la fille) ☐ Oui ☐ Non

**Atteinte médiane de la région lombo-sacrée** ☐ Oui ☐ Non

**Taille  $\geq 4$  cm** (focal ou segmentaire) ☐ Oui ☐ Non

**Nombre d'hémangiomes  $\geq 5$**  ☐ Oui ☐ Non

**SI LA CASE "OUI" EST COCHÉE POUR AU MOINS L'UNE DES SITUATIONS, MERCI D'ADRESSER VOTRE PATIENT À UN CENTRE EXPERT.**

**SI LA CASE "NON" EST COCHÉE POUR TOUTES LES QUESTIONS, COMPLÉTEZ LE TABLEAU DE LA PAGE SUIVANTE**

Remarque : En cas d'hémangiomes infantiles multiples, le score doit être calculé pour chaque hémangiome.

LE SCORE TOTAL EST CONSTITUÉ PAR LA SOMME DES SCORES CORRESPONDANT AUX PARAMÈTRES SUIVANTS :

| Paramètres                                   | Items                                                                                                                                |                                                     |                                         | Score<br><small>Ne prenez en compte que le score le plus élevé pour chaque paramètre</small> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Localisation de l'hémangiome                 | Sur le visage en dehors des zones mentionnées précédemment                                                                           | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | Si oui : 3 points<br>(Si non : 0 point) | <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 0                      |
|                                              | Cou, cuir chevelu ou région périnéo-fessière (sous la couche)                                                                        | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | Si oui : 2 points<br>(Si non : 0 point) |                                                                                              |
| Taille du plus grand hémangiome              | $\geq 1$ cm sur le visage en dehors des zones mentionnées précédemment                                                               | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | Si oui : 3 points<br>(Si non : 0 point) | <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 0                      |
|                                              | 2-4 cm sur les parties du corps en dehors de celles mentionnées précédemment                                                         | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | Si oui : 2 points<br>(Si non : 0 point) |                                                                                              |
| Âge de l'enfant et cinétique de l'hémangiome | Le nourrisson a $< 2$ mois                                                                                                           | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | Si oui : 3 points<br>(Si non : 0 point) | <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 0                      |
|                                              | Le nourrisson a $\geq 2$ mois et $\leq 4$ mois, avec un hémangiome dont la croissance est évidente au cours des 2 dernières semaines | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | Si oui : 2 points<br>(Si non : 0 point) |                                                                                              |
| TOTAL                                        |                                                                                                                                      |                                                     |                                         |                                                                                              |

**SCORE  $\geq 4$ , LE PATIENT DOIT ÊTRE ADRESSÉ À UN SPÉCIALISTE.**

**SCORE  $< 4$ , LE PATIENT NE DOIT PAS ÊTRE ADRESSÉ, IL DOIT ÊTRE SUIVI ET LE SCORE DOIT ÊTRE RÉALISÉ À CHAQUE VISITE.**

Fig. 3 : Score IHReS.

La question du nombre d'hémangiomes à partir duquel la recherche d'une localisation hépatique doit être réalisée est toujours délicate. Dans une étude, une échographie abdominale était proposée pour dépister par échographie une localisation hépatique d'hémangiome chez les patients atteints d'hémangiomes cutanés infantiles multiples. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique chez des patients de moins de 9 mois ayant eu plusieurs hémangiomes cutanés ( $n \geq 3$ ). À titre de comparaison, un groupe contrôle de patients avec 1 ou

2 hémangiomes localisés a également été inclus. Au total, 676 patients avec au moins 3 hémangiomes cutanés et 980 patients avec 1 ou 2 hémangiomes cutanés ont été inclus. 31 patients avaient une localisation hépatique. Un nombre plus élevé d'hémangiomes cutanés était associé à un risque accru de localisation hépatique ( $r = 0,973$ ;  $p < 0,001$ ). Les analyses statistiques montrent et confirment donc que le seuil de 5 hémangiomes infantiles cutanés est le seuil optimal pour dépister les localisations hépatiques [8].

## I L'Année thérapeutique

rapportent les différentes manifestations cutanées de la COVID-19 chez l'enfant en commençant par les pseudo-engelures, manifestation cutanée la plus répandue. Il s'agit de lésions ischémiques acrales, semblables aux engelures, plus fréquentes chez les adolescents et les jeunes adultes. Les lésions sont plus souvent localisées aux pieds mais les mains peuvent être touchées : elles sont érythémateuses ou violacées associées à un œdème, des macules purpuriques foncées ou des lésions vésiculobulleuses. La plupart des patients n'ont pas de signes généraux, et les tests PCR et sérologiques sont souvent négatifs. Par similitude avec les pseudo-engelures des interféronopathies, certains auteurs suggèrent que cette atteinte pourrait être liée à une réponse immunitaire mettant en jeu l'immunité innée et une réponse interféron. Par ailleurs, une atteinte vasculaire avec altérations endothéliales et microthrombi est mise en évidence sur l'analyse anatomopathologique des prélèvements. Le lien entre COVID-19 et engelures est toutefois toujours à prouver mais il semble probable.

D'autres manifestations dermatologiques sont associées à la COVID-19 : des atteintes de type érythème polymorphe parfois en association avec des engelures chez les enfants suspects d'infection à COVID-19. L'urticaire survient chez 10 à 20 % des patients atteints, des éruptions vésiculeuses ou papulovésiculeuses ont également été rapportées, ainsi que d'autres formes d'exanthèmes dont la relation avec la COVID-19 est inconnue, comme des éruptions purpuriques, des exanthèmes maculopapuleux et des éruptions ressemblant à un pityriasis rosé de Gibert.

Enfin, le PIMS (*paediatric inflammatory multisystem syndrome*) est une forme rare mais la plus grave de COVID-19 chez les enfants. Il ressemble à une maladie de Kawasaki sévère avec des lésions cutanées pouvant imiter cette dernière (éruption polymorphe, atteinte périnéale et des extrémités). Cependant,

l'âge des enfants atteints est un peu plus élevé que pour les maladies de Kawasaki classiques, avec un âge médian de 7,9 ans (intervalle de 3,7 à 16,6 ans). Le tableau général est celui d'une maladie de Kawasaki, souvent incomplet, associant de la fièvre, des manifestations digestives (diarrhées), cardiaques (péricardites, myocardites, anévrysmes coronariens) et des tableaux de chocs hémodynamiques par atteinte myocardique avec tableau hyper-inflammatoire (élévation importante de la CRP, PCT, IgE) [11, 12].

### ■ Lichen scléreux vulvaire

Une revue systématique cherche à évaluer l'évolution à long terme du lichen scléreux vulvaire (LSV) à début prépubertaire. Cette forme de LSV de début pédiatrique concerne 15 % des LSV, le second pic de fréquence concernant les femmes autour de la ménopause. Nous manquons de données à long terme concernant cette forme à début pédiatrique.

Le LSV de la petite fille se manifeste par des signes fonctionnels comme le prurit, la douleur, la dysurie, la constipation, des signes cliniques comme l'hypochromie, le purpura, les fissures et des remaniements anatomiques comme une fusion des petites lèvres, un orifice vaginal plus étroit. Cette revue de la littérature cherche à évaluer la persistance dans le temps des signes fonctionnels, des signes cliniques, des remaniements anatomiques, le retentissement à long terme sur la qualité de vie et la vie sexuelle, et le risque de survenue d'un carcinome épidermoïde. 37 études ont été analysées (13 cohortes, 24 cas cliniques ou séries de cas) regroupant 1 000 patients. Les données ne permettent pas de fournir des résultats chiffrables. Concernant le risque de survenue de carcinomes épidermoïdes, celui-ci apparaît faible mais non nul au vu des résultats de 2 cohortes et de 3 cas cliniques. Ces publications montrent que les signes fonctionnels et

cliniques persistent après la puberté et des séquelles anatomiques persistantes après la puberté sont rapportées dans 20 à 50 % des cas. Ces données ont un niveau de preuve faible étant donné les études disponibles [13].

Elles sont corroborées par une autre revue parue en janvier 2020 dans le *BJD* qui étudie le lichen scléreux pédiatrique chez les filles mais aussi chez les garçons [14]. Cette revue montre une symptomatologie variable entre les deux sexes et une hétérogénéité de la prise en charge du lichen scléreux chez les filles. En effet, chez les filles, une rémission à la puberté n'est rapportée que dans 31 % des cas mais avec une durée moyenne de suivi de 16,3 mois, donc trop faible.

Ces études encouragent à suivre les patientes atteintes de LSV durablement afin de réduire le risque de séquelles à long terme, notamment au-delà de la période pubertaire.

### ■ Nævus achromique et NF1

Dans une étude prospective cas-contrôle, les auteurs ont observé que 13,9 % [15] des cas de neurofibromatose 1 (NF1) présentaient une macule hypochromique, *versus* 4,4 % dans le groupe témoin [6]. La prévalence des macules hypopigmentées dans le groupe NF1 était significativement plus élevée que chez les témoins. Les auteurs précisent avoir éliminé les diagnostics différentiels, et notamment les hypopigmentations post-inflammatoires et les nævus anémiques. Il pourrait s'agir d'un nouveau signe clinique de NF1 [15].

### ■ Nævus congénitaux

Il est connu que les nævus congénitaux géants (NCG) ont un risque plus élevé de survenue d'un mélanome mais l'explication reste imprécise. Il est également connu que les NCG sont liés le plus souvent à des mutations *NRAS* en

mosaïque et le profil génétique des NCG est différent des nævus congénitaux de plus petite taille. Dans une étude à propos du séquençage haut débit du génome de cellules issues de prélèvements de deux mélanomes sur NCG, les auteurs montrent que chaque cellule du NCG peut évoluer sporadiquement. Par conséquent, plus le nævus est grand, plus le nombre de cellules dans le nævus est grand et donc plus la probabilité de développement d'un mélanome est importante. Cette étude suggère aussi que l'amplification de l'oncogène MYC dans les mélanomes de NCG pourrait être associée au risque de métastases et de mauvais pronostic [16].

Une complication mal connue du syndrome du nævus congénital (NC) est le rachitisme hypophosphatémique. Dans un cas clinique, des auteurs français rapportent le cas d'un enfant de 3 ans atteint d'un syndrome du nævus congénital. Une mutation *NRAS* en mosaïque était mise en évidence. Des examens complémentaires ont été réalisés devant des douleurs des membres, une difficulté à marcher et de multiples fractures mettant en évidence un tableau de rachitisme hypophosphatémique secondaire à une hyperexpression de FGF23. L'évolution était favorable sous phosphonates et 1-OH vitamine D3. L'augmentation de l'hormone FGF23 est secondaire à une mutation activatrice de la voie RAS au niveau osseux. Cette complication est donc à connaître dans la prise en charge des NC [17].

Enfin, une autre étude française à propos de la prise en charge des NC en France montre que, malgré la fréquence des nævus mélanocytaires congénitaux, leur prise en charge thérapeutique n'implique généralement pas de prise de décision partagée et peut varier selon les habitudes et l'expérience de chaque clinicien. Cette enquête nationale réalisée auprès de dermatologues, pédiatres et chirurgiens révèle la variabilité de la prise en charge des NC en France. Les éléments intervenant dans la prise de

décision sont : le niveau d'expérience en oncodermatologie, l'expérience du diagnostic ou de la prise en charge d'un cas de mélanome sur NC et l'ancienneté du médecin. Des recommandations nationales afin de normaliser la pratique clinique et l'information fournie aux patients sont souhaitables pour guider un processus décisionnel partagé [18].

## BIBLIOGRAPHIE

1. PALLER AS, SIEGFRIED EC, THAÇI D *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83:1282-1293.
2. PALLER AS, SEYGER MMB, ALEJANDRO MAGARIÑOS G *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol*, 2020;183:231-241.
3. BODEMER C, KASZUBA A, KINGO K *et al.* Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020 [online ahead of print].
4. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, BASELGA TORRES E, WEIBEL L *et al.* The infantile hemangioma referral score: a validated tool for physicians. *Pediatrics*, 2020;145: e20191628.
5. ROBERT J, TAVERNIER E, BOCCARA O *et al.* Modalities of use of oral propranolol in proliferative infantile haemangiomas: an international survey among practitioners. *Br J Dermatol*, 2020;183:573-575.
6. OLSEN GM, HANSEN LM, STEFANKO NS *et al.* Evaluating the safety of oral propranolol therapy in patients with PHACE syndrome. *JAMA Dermatol*, 2020;156:186-190.
7. DROLET BA, BOAKYE-AGYEMAN F, HARPER B *et al.* Systemic timolol exposure following topical application to infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:733-736.
8. JI Y, CHEN S, YANG K *et al.* Screening for infantile hepatic hemangioma in patients with cutaneous infantile hemangioma: A multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
9. FIELDS JR, SAIKALY SK, SCHOCH JJ. Intralesional immunotherapy for pediatric warts: A review. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:265-271.
10. LEVY M, MARTIN L, BURSZEJN A-C *et al.* Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study. *Br J Dermatol*, 2020;182:1003-1006.
11. ANDINA D, BELLONI-FORTINA A, BODEMER C *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
12. ANDINA D, BELLONI-FORTINA A, BODEMER C *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. *Clin Exp Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
13. MORREL B, VAN EERSEL R, BURGER CW *et al.* The long-term clinical consequences of juvenile vulvar lichen sclerosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:469-477.
14. BALAKIRSKI G, GROTHAUS J, ALTENGARTEN J *et al.* Paediatric lichen sclerosus: a systematic review of 4516 cases. *Br J Dermatol*, 2020;182:231-233.
15. GARCÍA-MARTÍNEZ FJ, DUAT-RODRIGUEZ A, TORRELO A *et al.* Hypopigmented macules in Neurofibromatosis type 1: a case control study. *J Am Acad Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
16. LIM Y, SHIN H-T, CHOI Y *et al.* Evolutionary processes of melanomas from giant congenital melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020;33:318-325.
17. WELFRINGER-MORIN A, PINTO G, BAUJAT G *et al.* Hypophosphatemic rickets: A rare complication of congenital melanocytic nevus syndrome. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:541-544.
18. AUBERT H, PERE M, BELLIER WAAST F *et al.*, Groupe de Recherche en Dermatologie Pédiatrique. Management of congenital melanocytic naevi in children: A French national survey using clinical vignettes. *Acta Derm Venereol*, 2020; 100:adv00341.

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

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



**P. COUTANT-FOULC**  
Centre de la Femme, NANTES.

**M**e voici, au moins pour cette année, chargée d'écrire la rubrique "Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?" de *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*. Je remercie le Pr Claire Beylot d'avoir suggéré mon nom pour lui succéder dans ce difficile et long travail. J'espère être, non pas à sa hauteur, cela serait prétentieux – car la marche est haute pour atteindre ses compétences –, mais au moins digne de lui succéder. Je la remercie également de m'avoir aidée dans ce premier exercice.

Des articles publiés cette année dans le domaine de la dermatologie esthétique, nous avons élu trois principaux sujets : la réfection du bas du visage avec l'acide hyaluronique, l'émergence des nouvelles toxines et la mise au point sur les mécanismes de résistance secondaire, et le traitement des complications de type *late onset nodules*. Et nous ne pouvions pas clore cette mise au point sans aborder les deux articles sur l'efficacité du méthotrexate dans les granulomes post-injection signés par des équipes françaises émanant entre autres du CHU de Bordeaux.

### La ligne mandibulaire : un nouveau challenge en injection

Cette année, la littérature s'attarde sur la ligne mandibulaire. En effet, depuis que le menton a suscité un intérêt dans la profilométrie et la myomodulation, nous avons vu les injections du bas du visage se développer.

Une ligne mandibulaire bien dessinée est un signe de jeunesse : chacun en conviendra, les bajoues qui apparaissent et le menton qui commence à tomber sont des marqueurs de vieillissement par relâchement. L'inversion du triangle de jeunesse chez la femme et le relâchement cervico-mentonnier sont des stigmates visuels du temps qui passe et les patients commencent à demander spécifiquement leur correction. Je crois que cette préoccupation nouvelle découle entre autres du focus fait sur le menton et de la notion de profilométrie apparue au grand public grâce à ou à cause des réseaux, rendant l'accès à l'information plus aisée. Les

influenceuses vantent sur les réseaux leur profil, leur petit menton et leur ligne mandibulaire bien dessinée. Aussi, la demande d'embellissement de cette zone a émergé récemment dans nos cabinets.

Pour une prise en charge optimale, il est nécessaire d'une part de maîtriser les différences esthétiques faciales entre hommes et femmes (analyse de face) et l'art de la profilométrie (analyse de profil), et d'autre part de maîtriser l'anatomie de la zone. Aux variations anatomiques structurelles, va s'ajouter le vieillissement, qui apparaît d'autant plus marqué que la ligne mandibulaire est courte et le menton rétrus. Les causes de ce vieillissement sont, outre la résorption osseuse de l'angle mandibulaire, l'augmentation de la laxité cutanée et le déplacement vers le bas des compartiments graisseux du *mid face*. Les mandibules courtes structurellement donnent un aspect mal défini du profil y compris chez le sujet jeune (**fig. 1**). À la partie antérieure de la ligne mandibulaire, l'ac-



**Fig. 1 :** Femme jeune, ligne mandibulaire mal définie, menton rétrus (d'après [1]).



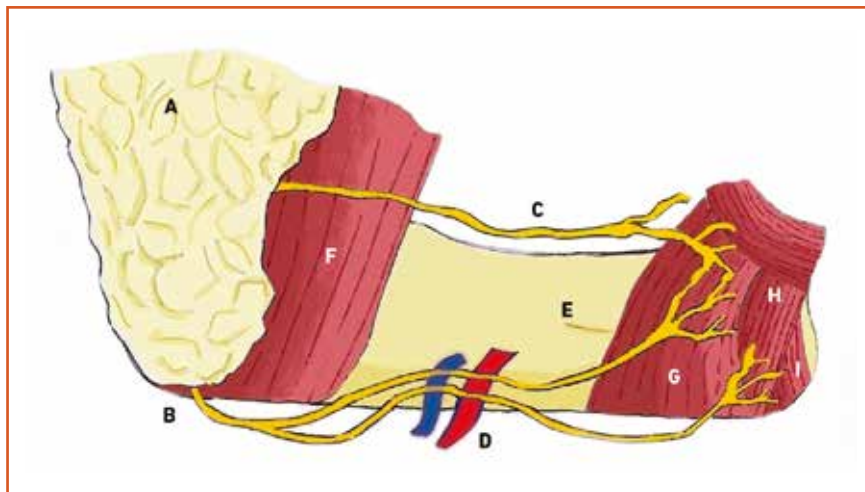
**Fig. 2 :** Chez l'homme, la distance bigoniale est dans un rapport 1/1 avec la distance bizygomatique (d'après [1]).

tivité musculaire des *depressor anguli oris* (DAO) et du platysma contribue à la perte de définition de cette ligne et aggrave les plis d'amertume en exerçant une traction vers le bas.

Deux très beaux articles de Vazirnia dans le *Journal of Cosmetic Dermatology* [1] et de Braz dans l'*Indian Journal of Plastic Surgery* [2], comportant des descriptions anatomiques et le détail des techniques d'injection de cette zone, permettent une mise au point précise.

Chez l'homme, on recherchera un rebord mandibulaire marqué, un angle mandibulaire large et un menton plus saillant et carré. Les distances bizygomatiques et bigoniales avoisinent un rapport de 1/1 (**fig. 2**). Chez la femme, le rebord mandibulaire est dessiné mais doux, l'angle mandibulaire n'est pas saillant, le menton est discrètement galbé. De face, le visage de la femme est ovale avec une distance bizygomatique supérieure à la distance bigoniale.

L'analyse du visage se fera de face et de profil. Il convient d'analyser la hauteur et la projection du menton, mais aussi la position des maxillaires l'un par rapport à l'autre (rétro- et promaxillie). La struc-



**Fig. 3 :** Anatomie de la branche horizontale de la mandibule. **A :** parotide. **B :** nerf mandibulaire marginal. **C :** branche buccale du nerf facial. **D :** artère et veine faciales. **E :** mandibule. **F :** muscle masséter. **G :** muscle *depressor anguli oris*. **H :** muscle *depressor labii inferioris*. **I :** muscle *mentalis* (d'après [3]).

ture osseuse sous-jacente est constituée de la mandibule. Elle a la particularité, chez la femme, d'avoir une branche horizontale et une branche montante plus étroites. À la partie postérieure, près de l'angle, de la profondeur vers la superficie, on retrouve l'os et son périoste, le muscle masséter, la parotide, la graisse profonde, le SMAS (système musculo-aponévrotique superficiel), la graisse superficielle et la peau (**fig. 3**) [3].

À la partie moyenne de la mandibule, au niveau de la bajoue, on trouve en arrière le septum pré-parotidien (au niveau de l'émergence du pédicule facial) et en avant le ligament mandibulaire. Ces deux points fixes ligamentaires s'insèrent sur l'os mandibulaire et vont déterminer la formation de la bajoue par la ptôse de la graisse superficielle. Au niveau des plis d'amertume, au-dessus du périoste, on trouve le *depressor labii inferioris* et, le recouvrant en partie, le *depressor anguli oris*. Plus en avant, parallèle au *depressor labii inferioris*, se trouve le muscle *mentalis*. L'insertion profonde osseuse de ces trois muscles se situe sur la ligne mandibulaire alors que leur insertion superficielle se fait sous le muscle *orbicularis oris* de la lèvre inférieure. Le muscle platysma s'insère sur le rebord inférieur de la mandibule.

Le nerf facial chemine plus haut que cette région concernée par la réfection de la ligne mandibulaire. En revanche, il faudra être attentif au nerf mandibulaire marginal, branche du nerf facial qui sort à la partie basse de la parotide et qui chemine le long de la mandibule, puis va croiser le pédicule vasculaire facial pour se diriger vers le *mentalis*. L'artère faciale émerge au niveau de la ligne mandibulaire, à la partie antérieure du masséter, et se dirige vers la commissure puis l'angle narinaire. La veine faciale sort juste en arrière de l'artère et suit un chemin parallèle. Le canal de Sténon chemine sur une ligne quasi horizontale entre le lobe de l'oreille et la commissure labiale, il s'abouche en intrabuccal un peu en dedans du bord antérieur du masséter. En avant, on sera vigilant au niveau du trou mentonnier avec la sortie du nerf *mentalis*.

L'article de Vazirnia [1] décrit l'injection de l'angle mandibulaire uniquement. L'article de Braz [2] reprend Vazirnia et y ajoute l'injection du *prejowl* et du menton. Les auteurs rappellent qu'il est important de bien faire prendre conscience aux patients que le résultat attendu n'est pas celui d'un geste de lifting chirurgical, mais qu'il s'inscrit en association avec des procédures de

## I L'Année thérapeutique

*tightening* telles que la radiofréquence monopolaire ou les HIFU pour estomper les bajoues, lifter la ligne et le *prejowl*. Chez l'homme jeune, l'objectif est de masculiniser en renforçant l'angle et le menton, chez la femme jeune, de marquer la mandibule et projeter le menton. Moyennant quoi, une fois les objectifs clairement posés, une fois l'analyse morphologique faite, tout en prenant conscience des zones de danger, l'injection peut commencer.

L'injection de l'angle mandibulaire peut se faire de deux manières, qu'il peut être parfois utile d'associer. L'objectif est de lifter la bajoue en haut et en arrière de manière à adoucir la ligne mandibulaire. Les auteurs préconisent de commencer par une injection en bolus supra-périosté à la partie inférieure de l'angle mandibulaire avec un produit ayant une bonne capacité de projection, un G<sup>élevé</sup> (attention toutefois chez la femme aux traits délicats de ne pas créer un relief sur cet angle).

L'injection se fera donc à l'aiguille au contact osseux après test d'aspiration. On doit être en avant de la parotide, en arrière du masséter et en dessous du canal de Sténon (**fig. 4**).

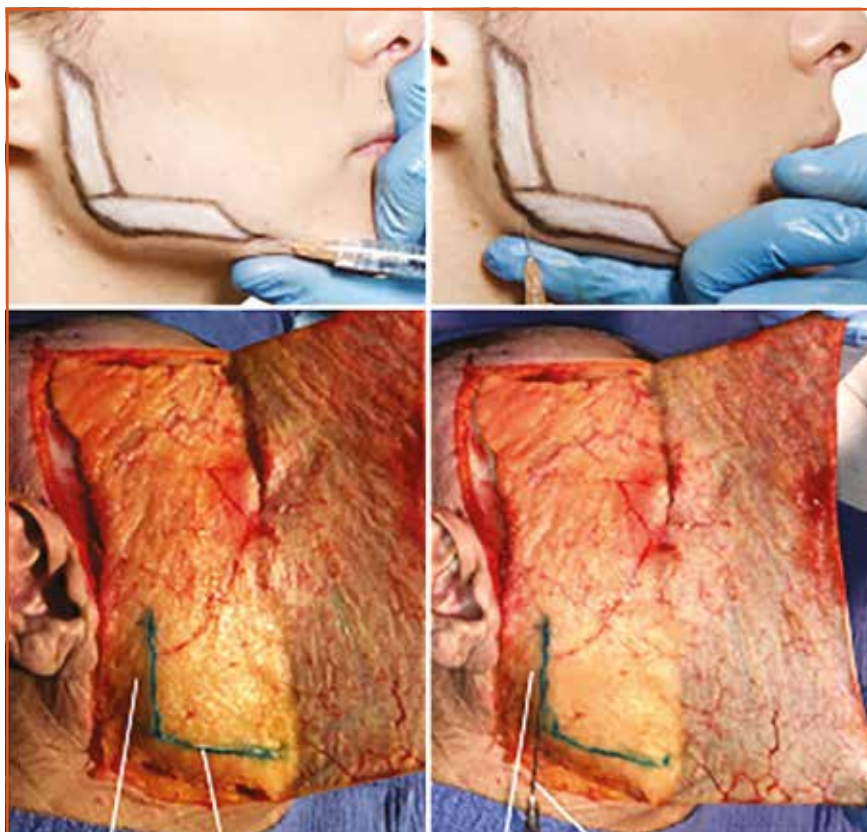


**Fig. 4 :** Injection de l'angle mandibulaire à l'aiguille pour obtenir une projection de la zone et renforcer sa visibilité de face comme de profil. On utilisera un produit ayant une bonne capacité de projection G<sup>élevé</sup> (d'après [1]).

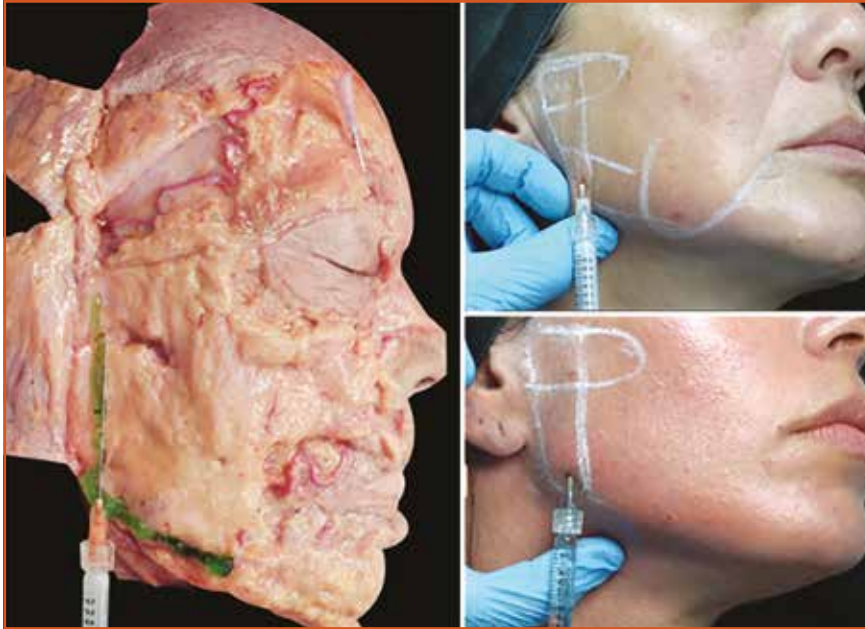


**Fig. 5 :** Injection de l'angle mandibulaire chez l'homme. La procédure débute par une injection au contact osseux à l'angle et peut être complétée par une injection de l'angle à la canule selon le schéma (d'après [1]).

Chez l'homme, cette injection peut être doublée d'une injection plus superficielle à la canule 22 G (point d'entrée au niveau de la partie postérieure de l'angle, **fig. 5**) dans trois directions : en remontant le long de la branche montante, en descendant le long de la branche horizontale et horizontalement pour donner un relief plus important à l'angle pour masculiniser les traits. Chez la femme, si on ne veut pas majorer la distance bigoniale par un point de projection en regard de l'angle, on redessinera simplement l'angle à la canule 22 G superficiellement. Pour la partie horizontale, le pré-trou se situera en avant du masséter (**fig. 6**). Pour la partie montante, le pré-trou se situe en regard de l'angle lui-même, soit en arrière du masséter, avec une injection à la canule 22 G superficiellement (**fig. 6 et 7**). Quant à la partie moyenne et antérieure de la ligne mandibulaire, elle sera traitée chez la femme, comme chez l'homme, à la



**Fig. 6 :** Traitement de l'angle mandibulaire chez la femme. L'injection se fera à la canule 22 G pour redéfinir le contour et non pas pour projeter l'angle (d'après [1]).



**Fig. 7 :** Visualisation parallèle anatomo-clinique du traitement de l'angle mandibulaire chez la femme par Braz (d'après [2]).

canule 22 G par des injections superficielles sous-dermiques. La canule 22 G permet d'éviter l'embrochement des artères mentonnière et sous-mentonnière et du nerf mentonnier (**fig. 8**).

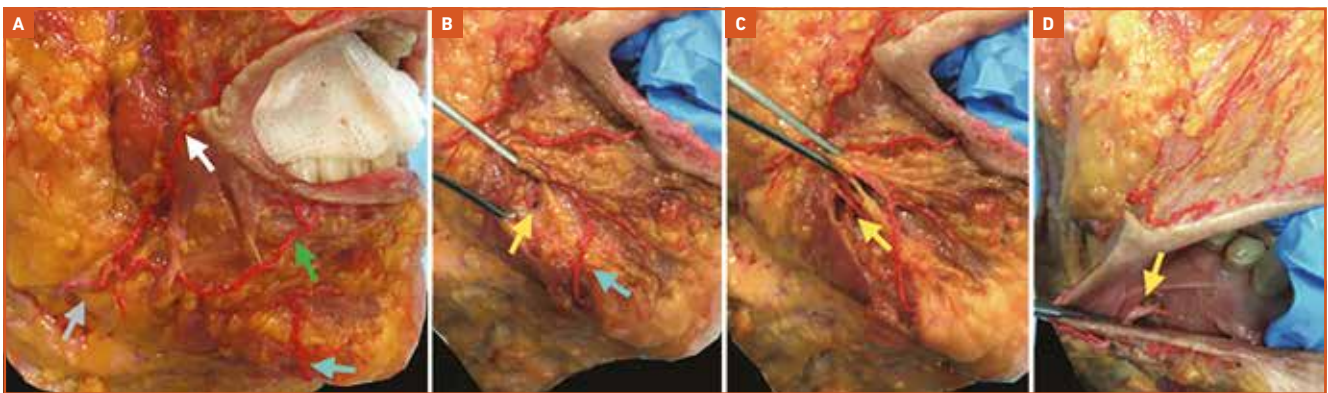
Au niveau mentonnier de face, chez l'homme, le menton a la largeur de la bouche alors que, chez la femme, il a une largeur équivalente à la distance intercanthale. Le thème de la projection du menton a été abordé largement les

années précédentes dans la littérature, notamment dans les articles traitant de la myomodulation.

Les auteurs rapportent les complications habituelles – hématomes, œdème, granulomes et complication d'embolisation vasculaire –, mais ils portent notre attention sur les traumatismes de la parotide, du nerf facial qui la traverse et du canal de Sténon (risque d'obstruction, risque d'infection, formation de fistules ou de mucocèle).

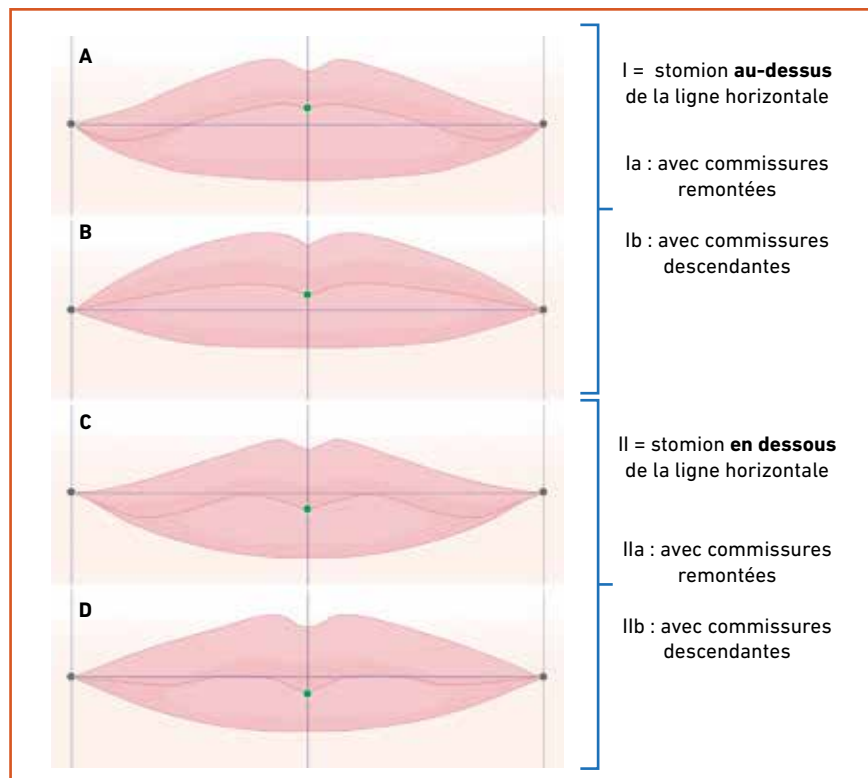
Autre sujet maintes fois abordé au cours de cette année 2020 : le lifting commissural. Le sujet n'est pas nouveau, les techniques décrites non plus. En 2013, Payne décrivait la technique d'injection par acide hyaluronique sous le nom de *Mona Lisa Smile*. Sa remise au goût du jour est due à une augmentation des demandes en Asie. En effet l'orientation commissurale semble refléter les émotions du patient. La commissure remontée est jugée plus attractive dans la relation à l'autre, alors que la commissure descendante évoque la tristesse ou le dégoût et confère à la bouche un aspect plus vieillissant.

Dans un premier article, Jeong propose une classification de l'orientation commissurale et de la forme des lèvres [4] (**fig. 9**). Il a analysé les proportions des différentes classes dans deux groupes appariés en âge consultant en chirurgie esthétique : dans le groupe A, des patients consultant pour un motif sans rapport avec la bouche, dans le groupe B, des patients consultant pour un lifting des commissures labiales. Les patients asiatiques présentaient par ordre de fréquence une forme IIb, puis IIa, Ib et Ia. Ceux qui consultaient pour un lifting commissural avaient un type Ib ou IIb et voulaient un type Ia ou IIa ; la demande consistait donc en une remontée de la direction commissurale. Pour ce faire, trois thérapeutiques (parfois combinées)



**Fig. 8 :** Anatomie de la partie antérieure de la mandibule. **A :** la **flèche grise** correspond à l'artère faciale, donnant l'artère labiale supérieure **en blanc** et l'artère labiale inférieure **en vert** et la **flèche bleue** correspondant à l'artère sous-mentale. **B et C :** le DAO est récliné pour montrer l'émergence par le foramen de l'artère mentonnière et du nerf mentonnier : le foramen mentonnier se situe à l'aplomb de la deuxième prémolaire. **En bleu** l'artère sous-mentale, prudence. **D :** émergence du nerf mentonnier par le foramen mentonnier (d'après [2]).

## L'Année thérapeutique



**Fig. 9 :** Classification des positions des commissures labiales. **A** et **B** sont classés I : le stomion est situé au-dessus d'une ligne horizontale imaginaire entre les deux commissures. **C** et **D** sont classés II : le stomion est en dessous d'une ligne horizontale entre les deux commissures (d'après [4]).

étaient possibles : chirurgie – avec un risque cicatriciel –, injection d'acide hyaluronique et toxine botulique.

Dans *Plastic and Reconstructive Surgery*, le même Jeong propose une étude ouverte sur 107 patientes d'âge moyen 27,2 ans (20-37 ans) chez lesquelles il réalise une bithérapie toxine botulique et acide hyaluronique [5]. La toxine coréenne Nabota était injectée en trois points sur les DAO, le premier point est situé à 1 cm externe et inférieur de la commissure labiale à la partie superficielle du DAO et deux points plus profonds se trouvent au-dessus de son insertion mandibulaire, à la base du triangle formé par le muscle. La dose injectée était de 3 à 5 unités/point. L'acide hyaluronique était injecté à l'aiguille dans un second temps selon les modalités suivantes :

– A : 0,05 à 0,1 mL à la jonction entre peau et vermillon de l'angle de la lèvre inférieure ;

– B : 0,1 à 0,15 mL en sous-cutané juste en dessous de cette première zone ;  
– C : 0,2 à 0,3 mL à la partie toute latérale de la lèvre supérieure.

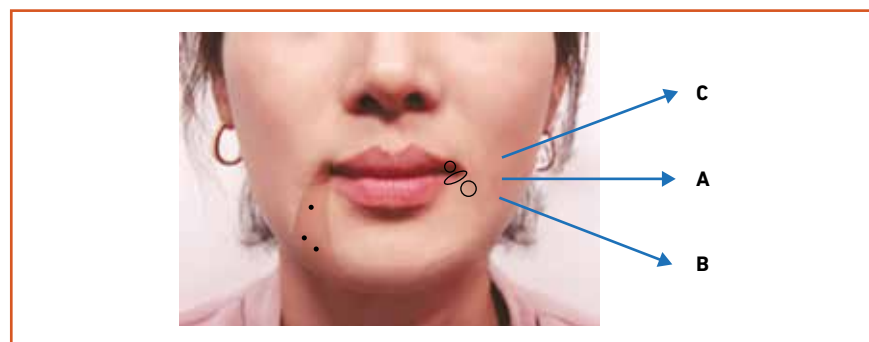
L'auteur ne rapporte aucun effet secondaire (**fig. 10**).

Un autre article publié en août 2020 propose une information large mais peu

poussée sur les injections des lèvres et revient notamment sur l'association entre toxine botulique et acide hyaluronique dans l'efficacité et la satisfaction du patient pour le lifting non chirurgical des commissures [6].

Je ne peux pas terminer cette partie dédiée au lifting commissural sans parler d'un article datant de 2019, écrit par une équipe coréenne à nouveau [7]. Il s'agit d'une étude prospective portant sur 16 patients, avec une moyenne d'âge de 40 ans, comparant en double aveugle l'orientation commissurale sur photos par les investigateurs et la satisfaction des patients sur questionnaire de satisfaction GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*). Les auteurs ont injecté acide hyaluronique et toxine botulique : acide hyaluronique (26 mg/mL) en relative petite quantité, 0,75 mL en tout sur deux sessions espacées de 15 jours, et incobotulinum avec une dose moyenne injectée de 26,5 U sur les deux sessions (incluant les DAO mais aussi le *mentalis*, beaucoup plus consommateur). Les techniques d'injection de l'acide hyaluronique sont similaires (**fig. 11**) et n'apportent pas de nouveauté, et la dose recommandée pour les DAO est classique, soit 2 à 4 U.

En conclusion sur ce sujet, réactualisé en 2020, on peut dire qu'il n'y a rien de nouveau, si ce n'est la mise en évidence de la synergie d'action d'un soutien tissulaire par l'acide hyaluronique et la diminution de la contraction du DAO par la toxine.



**Fig. 10 :** Mouth Corner Lift avec toxine botulique dans le DAO en 3 points de 3 à 5 U et acide hyaluronique et 3 bolus commissuraux **A**, **B** et **C** (d'après [5]).



Fig. 11 : Pas-à-pas pour le traitement du lifting des commissures (d'après [7]).

Ce type de demande chez les sujets jeunes est croissant, principalement en Asie, alors que nous la connaissons en France en majorité dans le vieillissement.

### Quoi de neuf sur la toxine botulique ?

Dans le domaine de la toxine botulique aussi il y a du neuf, avec cette mise au

point sur les différentes études récentes ou en cours par Hanna et Pon [8]. Les différentes caractéristiques de ces toxines ont été résumées dans le **tableau I**. On retiendra principalement le développement de la daxibotulinum A et de la toxine E.

La **daxibotulinum toxin A** a été développée par Revance Therapeutics dans la Silicon Valley. Il s'agit d'une toxine de 150 kDa, composée de BoNT A, stabilisée par

un excipient peptidique de 5 kDa, sans composant animal ni albumine humaine. La neurotoxine est stable pendant 2 ans sans réfrigération. L'intérêt principal de cette toxine, hormis l'absence d'albumine humaine dans sa composition, est sa longue durée d'action (24 semaines à 40 U dans la glabrelle, dose recommandée [étude SAKURA 3]). L'absence de réfrigération nécessaire pourra aussi être vue comme un argument positif.

| Sérotypage      | Prabotulinum toxin A                                                       | Daxibotulinum toxin A                                                                                      | Letibotulinum toxin A                                                               | Botulinum toxin E                                                                                     | Toxines liquides                                                    |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Nom commercial  | Jeuveau, Nuceiva (États-Unis), Nabota (Corée)                              | N/A                                                                                                        | Botulax, Regenox, Zentox, Reage, Magnion, Hugel Toxin, Juvenlife, Botulim, Botoshot | N/A                                                                                                   | 1-Innotox                                                           |
| Autre nom       | DWP-450                                                                    | RT002                                                                                                      |                                                                                     | EB-001                                                                                                | 2-QM-1114<br>3-MT10109L                                             |
| Fabricant       | Evolus, Inc (États-Unis)                                                   | Revance Therapeutics (États-Unis)                                                                          | Hugel Pharma (Corée)                                                                | Bonti, Inc (États-Unis)                                                                               | 1-Medytox (Corée)<br>2-Galderma (Suisse)<br>3-Allergan (États-Unis) |
| Approbation FDA | Oui (février 2019)                                                         | Non                                                                                                        | Non<br>Approuvée par la Corée en 2010                                               | Non                                                                                                   | Non                                                                 |
| Avantages       | Même efficacité que le Botox (pour 20 U à J30)<br>Moins chère (-20 à 25 %) | Ni dérivés animaux, ni albumine humaine.<br>Excipient peptidique stabilisant<br>Longue efficacité : 23,6 S |                                                                                     | Effet rapide : 24 h                                                                                   | Préparation sans risque d'erreur                                    |
| Inconvénients   |                                                                            | Forme topique décevante                                                                                    | Plus faible efficacité de Xeomin car elle comporte de la toxine inactive            | Courte efficacité (2 à 4 S)<br><b>Avantage si effet souhaité (cicatrices plaies récentes ou Mohs)</b> | Coût plus élevé<br>Impossible d'ajuster le volume de reconstruction |

Tableau I : Caractéristiques des toxines botuliques (d'après [8]).

## I L'Année thérapeutique

La **prabotulinum toxin A**, développée par le Coréen Daewoong Pharmaceutical et commercialisée par le laboratoire Evolus (États-Unis), est une toxine de 900 kDa purifiée, elle a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 2019 pour la glabrelle. L'étude de phase III (EV-003) démontre une efficacité et une durée d'action similaires à l'onabotulinum toxin A pour 20 U. Son intérêt résiderait dans un coût moindre de 20 à 25 %.

La **letibotulinum toxin A**, développée par les Coréens également, est une toxine de 900 kDa stabilisée par de l'albumine humaine contenant une grande quantité de neurotoxine inactive, diminuant ainsi son efficacité et augmentant le risque de formation d'anticorps. Elle n'a pas d'intérêt spécifique.

La **toxine E** (EB-001), développée par les laboratoires Bonti et rachetée par Allergan, est constituée de deux chaînes lourdes et d'une chaîne légère. Une seule étude de Yoelin rapporte à ce jour la phase II, elle met en évidence un début très précoce en 24 heures seulement mais aussi une courte durée d'action, qui pourront avoir un intérêt clinique.

Un très bel article de Choudhury paru dans *Toxins* en janvier 2021 [9] nécessite

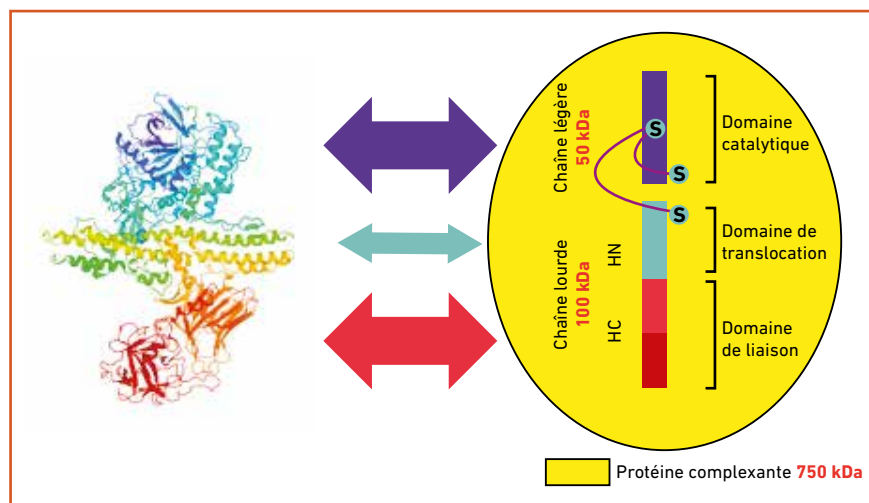
d'être mentionné : outre une rétrospective sur la découverte de la toxine botulique et un rappel très complet de sa structure moléculaire (**fig. 12**) et de son mécanisme d'action, il détaille les différentes toxines existantes, celles en voie de développement commercial et celles en voie de développement scientifique : toxines recombinantes et chimériques, toxines non clostridiales, toxines dont la cible est modifiée.

Concernant les nouvelles toxines développées en Asie, le principal problème vient d'un manque d'information concernant leur composition, notamment sur les protéines complexantes, la part de neurotoxines inactives et leur rôle dans le développement de l'immunogénicité.

Autre publication intéressante, celle de Srinoulprasert dans le *JCD* de juin 2020 [10]. Les auteurs ont analysé les articles parus entre janvier et mai 2020 sur le thème des non-répondeurs au traitement par la toxine et notamment ceux dus à des anticorps antitoxine. L'absence de réponse à la toxine peut être primaire (différentes causes non abordées ici) ou secondaire, partielle ou complète : la production d'anticorps neutralisants antitoxine (N-Abs) serait une des causes possibles

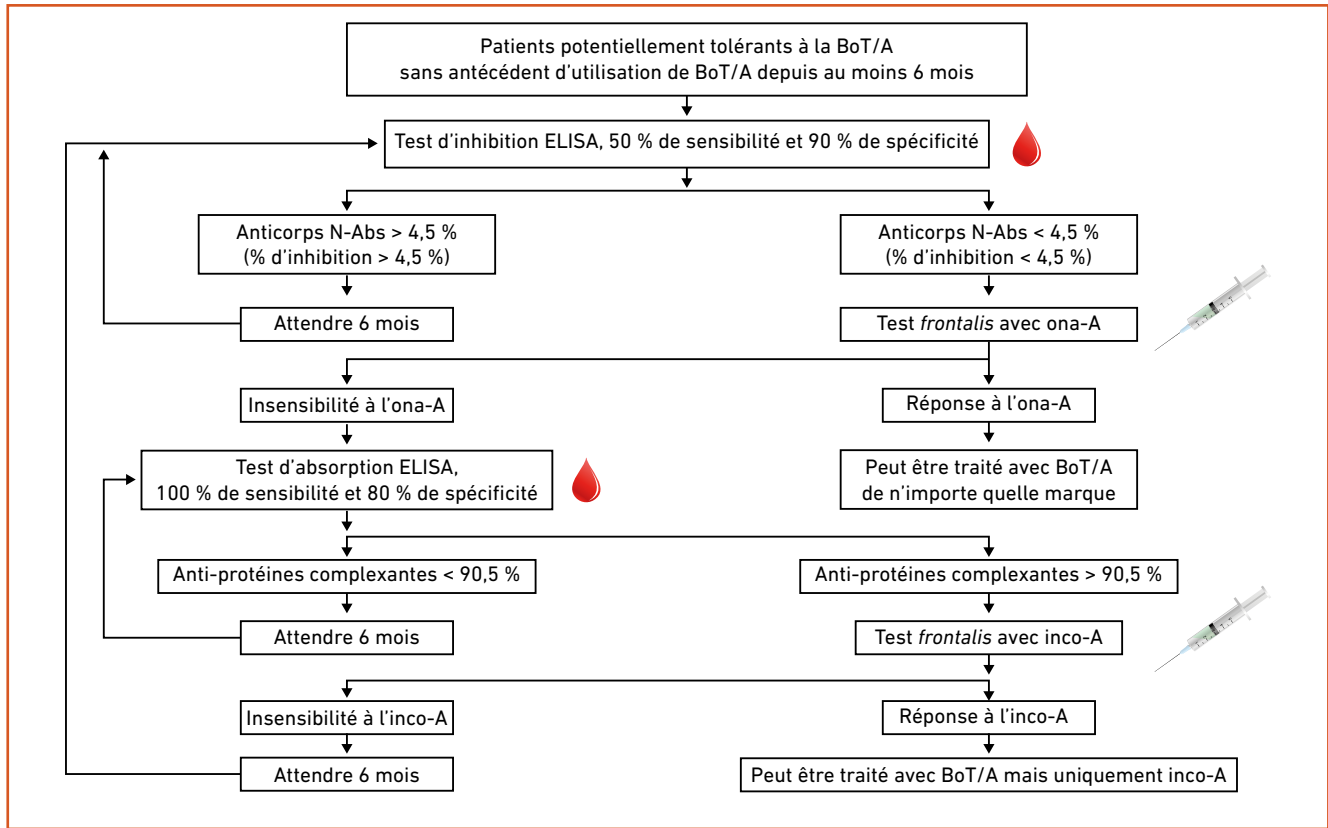
de cette diminution ou absence de réponse secondaire. En effet, l'injection de toxine botulique, reconnue comme une substance étrangère à notre système immunitaire humain, induit une immunité cellulaire et surtout humorale. Les anticorps produits sont de deux types : les anticorps dirigés contre une partie active de la toxine (anticorps neutralisant N-Abs) et les anticorps dirigés contre une partie inactive de la toxine ou contre une protéine accessoire du complexe (non N-Abs). Les anticorps non N-Abs sont ceux retrouvés majoritairement, ils ne devraient pas induire de résistance à la toxine et, pourtant, ils sont retrouvés en grande concentration dans les sérums des patients ayant une résistance secondaire à la toxine.

La même équipe publie dans *Dermatologic Therapy* la mise au point d'un test d'absorption ELISA pour détecter et mesurer quantitativement les anticorps anti-protéines complexantes (non N-Abs) [11]. Ils avaient déjà publié, en 2019, un test d'inhibition ELISA pour détecter et mesurer les anticorps anti-N-Abs. Leur étude prospective porte au départ sur 74 patients ayant une résistance clinique à la toxine. Après avoir procédé au test clinique du *frontalis* avec ona-A, 39 patients restent finalement non répondeurs. Ils proposent à ces 39 patients un test *frontalis* avec inco-A : seulement 22 patients acceptent. Les résultats de ce deuxième test montrent que 7 patients résistants à l'ona-A restent sensibles à l'inco-A et 15 patients sont résistants à la toxine A qu'elle soit ona ou inco. Ils ne retrouvent pas de N-Abs chez les patients ona-résistants et inco-sensibles, uniquement des non N-Abs. Après avoir rappelé que la résistance secondaire à la toxine était favorisée par l'utilisation de fortes doses, un intervalle court entre deux traitements et l'utilisation de toxine fortement antigénique, ils proposent un arbre décisionnel (**fig. 13**).



**Fig. 12 :** Schéma de la molécule de botulinum toxin avec sa chaîne lourde de 100 kDa reliée par un pont di-sulfure à sa chaîne légère de 50 kDa. En jaune, la protéine complexante stabilisante de 750 kDa. En parallèle, sa structure en cristallographie avec ses trois domaines (d'après [9]).

Une publication dans le *PRS* par des auteurs ayant, pour certains, un conflit d'intérêts avec Merz (incobotulinum



**Fig. 13 :** Arbre décisionnel proposé devant une résistance secondaire avec test frontal et recherche d'anticorps (test inhibition ELISA et test absorption ELISA, goutte de sang rouge et test d'injection frontale (repéré par le dessin de la seringue, d'après [11]).

toxin) traite des toxines émergentes asiatiques et de leurs impuretés, responsables d'une augmentation de l'immunogénicité [12]. Cet article est très complet sur les différentes protéines complexantes et ce que l'on sait de leur quantité dans ces nouvelles toxines. Bien entendu, ils concluent en faveur de l'inco qui n'est constituée que de la neurotoxine de 150 kDa.

Toujours sur la toxine, un article de l'équipe de Hexsel dans *Dermatologic Surgery* [13] vient contredire Carruthers [14] et Fabi [15] en présentant cinq *case reports* dans lesquels l'association de l'injection de toxine botulique et la réalisation, dans la même séance, d'un autre acte esthétique (laser fractionné, injection d'acide hyaluronique, photothérapie dynamique) se solde par une complication de la toxine. Le mécanisme est une augmentation de sa diffu-

sion au sein des tissus inflammatoires. Dans le 1<sup>er</sup> cas, l'injection de toxine est réalisée immédiatement après une photothérapie dynamique pour kératoses multiples. Les suites sont marquées initialement par un œdème diffus pendant



**Fig. 14 :** Apparition d'un ptosis dans les suites d'un traitement par toxine botulique couplé dans la même séance à de la photothérapie dynamique (d'après [13]).

3 jours, puis par l'apparition secondaire au 5<sup>e</sup> jour d'un ptosis (**fig. 14**). Le cas n° 2 rapporte une multi-association de traitements – peeling TCA, injection d'acide hyaluronique et toxine – le même jour se compliquant d'un ptosis de la lèvre. Dans le cas n° 3, il s'agit d'un ptosis de la lèvre supérieure apparu au 2<sup>e</sup> jour d'une injection de toxine faite immédiatement à la suite d'un laser fractionné Erbium 2 940 nm. Le cas n° 4 est relativement similaire. Le cas n° 5 est intéressant, il rapporte un ptosis palpébral bilatéral apparu 8 jours après une injection de toxine : il s'avère qu'au moment de l'injection, la patiente présentait une dermatose faciale de type eczéma de contact. Cet article nous rappelle l'augmentation des effets secondaires potentiels en associant plusieurs actes dans la même séance et la nécessité de différer les injections en cas d'inflammation cutanée.

## I L'Année thérapeutique

### Late onset nodules : de la prévention au traitement

Je ne reviendrai pas sur les complications vasculaires immédiates et la hyaluronidase, la littérature regorge encore d'articles sur ce sujet primordial. Claire Beylot l'a d'ailleurs traité dans le "Quoi de neuf" en 2019. J'ai choisi de mettre l'accent sur les complications tardives de type *late onset nodules*. Deux articles exposant des consensus d'experts ont vu le jour en 2020 : dans les deux cas, les experts sont choisis sur leur volume d'activité en injectables et leur expérience dans la gestion des complications.

L'article de Dormston relate les conclusions d'un panel de 22 experts internationaux, réunis en janvier 2019 à Windsor, interrogés sur ce qu'ils appellent les *late onset nodules*, c'est-à-dire des réactions cutanées de type œdème, induration ou nodule apparues plus de 4 semaines après l'injection [16]. Ils rappellent que tous les *late onset nodules* ne nécessitent pas forcément de traitement et que tous les acides hyaluroniques sont susceptibles d'en donner. L'article se démarque par son exhaustivité sur les critères de prévention d'apparition de ces réactions retardées :

– l'antisepsie de l'acte qui semble être un critère majeur (**tableau II**) ;

- le respect des contre-indications ;
- le choix des produits injectés en fonction de la localisation ;
- la nécessité d'injecter doucement et d'éviter le plus possible les bolus supérieurs à 0,2 mL.

On notera aussi leur position sur l'utilisation de la hyaluronidase dans la gestion des *late onset nodules*. Ils rappellent qu'elle n'est pas suffisante seule dans la majorité des cas, que son utilisation doit être répétée souvent 2 fois à 15 jours d'intervalle et qu'elle doit être précédée d'une antibiothérapie préalable pour ne pas risquer de disséminer une infection. Enfin, on retrouvera des protocoles d'utilisation des corticoïdes intralésionnels et du 5FU intralésionnel pour la gestion des nodules résistants.

L'article d'Artzi propose un consensus établi à partir d'un questionnaire envoyé à 18 experts internationaux [17]. La première partie de ce questionnaire portait sur le nombre d'années d'expérience en injection, sur le nombre de seringues injectées par semaine et le nombre moyen de réactions inflammatoires retardées (*Delayed inflammatory reactions*, DIR) : c'est le nom que le panel a proposé de donner à ce qu'on appelle aussi *late onset nodules*. La deuxième partie du questionnaire portait sur leur

gestion personnelle des DIR et la troisième partie les invitait à fournir un arbre décisionnel clair à utiliser en cas de DIR.

La partie sur les données démographiques rapporte une expérience moyenne des experts de 17,88 années, une moyenne de 46,83 seringues injectées par semaine et un nombre moyen de DIR par injecteur et par an de 6,94.

Les résultats du questionnaire sur la partie thérapeutique confirment que la première ligne thérapeutique pour 16 experts sur 18 consiste en une antibiothérapie. Pour 11 d'entre eux, une bi-antibiothérapie est nécessaire, alors que 5 préféreront une mono-antibiothérapie (pour limiter le risque de colite pseudo-membraneuse). Les antibiotiques étaient choisis pour leur large spectre et leur action anti-inflammatoire. L'utilisation de la corticothérapie orale était largement débattue parmi les experts. 5 d'entre eux contre-indiquaient complètement leur utilisation pour ne pas masquer un rebond inflammatoire ou en raison des effets secondaires. 3 seulement proposaient une corticothérapie faible dose (0,5 et 0,75 mg/kg/jour) ou en cure courte en première ligne thérapeutique. 10 d'entre eux proposaient de réserver la corticothérapie orale aux cas étendus ou sévères ou défigurant les patients.

| AVANT l'injection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PENDANT l'injection                                                                                                   | APRÈS l'injection                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Reporter l'injection dans tous les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soins dentaires récents</li> <li>• Infection dentaire ou ORL récente</li> <li>• Toute procédure récente sur le visage (peeling, laser, cryothérapie, etc.)</li> <li>• Infection de la face en cours</li> <li>• Pathologie inflammatoire de la face</li> <li>• Infection systémique en cours</li> <li>• Pathologie auto-immune active</li> </ul> | Désinfection soigneuse avant CHACUNE des injections (aiguille directe ou aiguille de pré-trou et insertion de canule) | Désinfection post-injection<br>Rinçage propre |
| Visage propre, démaquillé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Insister sur la désinfection péri-buccale                                                                             | Éviter le maquillage pendant 24 h             |
| Désinfection soigneuse de TOUT le visage à la chlorhexidine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Changer d'aiguille et de canule régulièrement au cours de l'injection                                                 | Éviter l'application de crème                 |
| Changer de gants entre la préparation du plateau et les injections                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Changer de gants entre les différentes étapes                                                                         | Éviter les soins dentaires                    |
| Éviter le contact de l'aiguille avec les cheveux (charlotte)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Adapter le produit et le geste d'injection à la localisation                                                          |                                               |

Tableau II : Critères de prévention d'apparition des *late onset nodules* (d'après [16]).

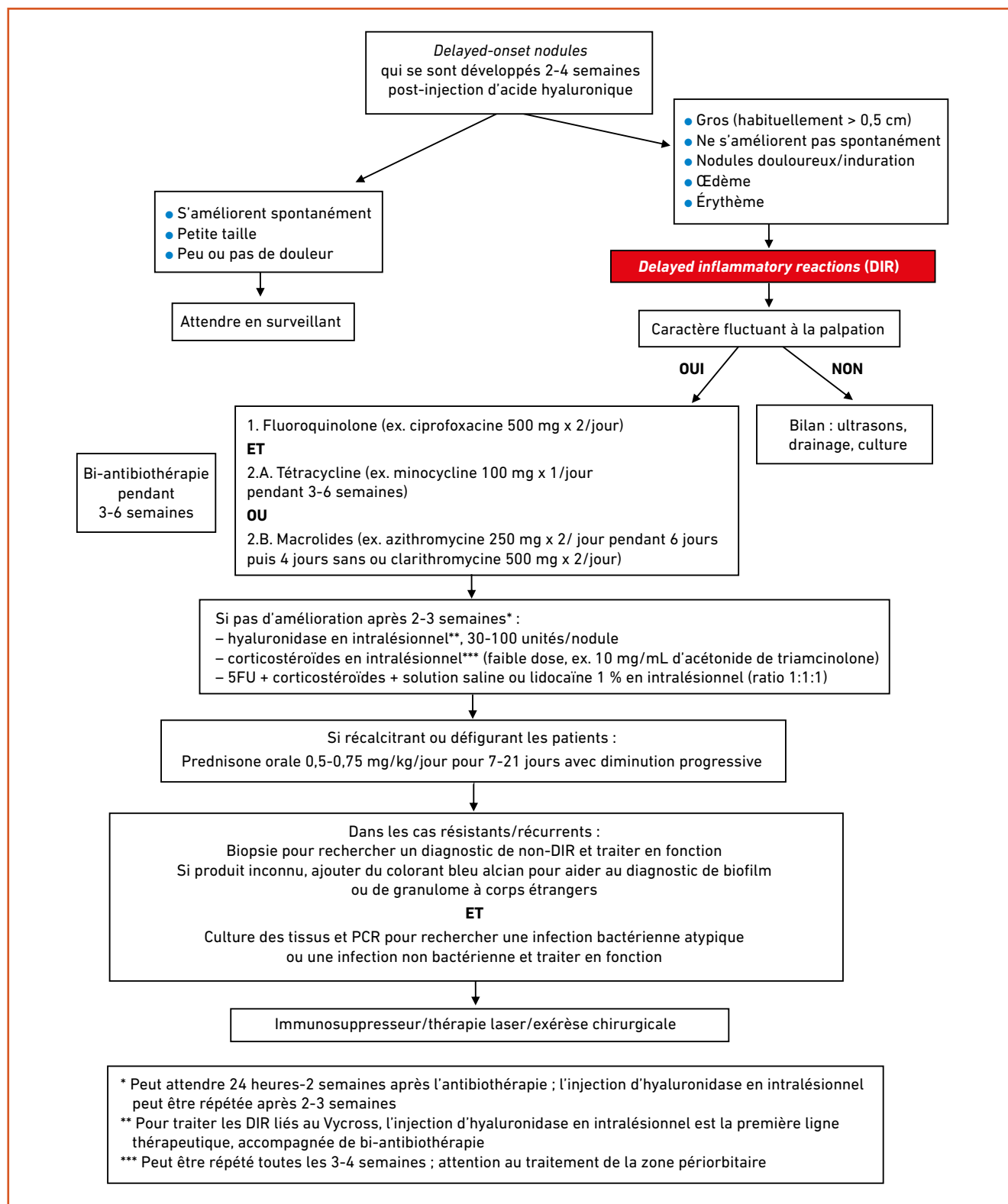


Fig. 15: Arbre décisionnel pour la gestion des réactions retardées à l'acide hyaluronique (d'après [17]).

## I L'Année thérapeutique

Sur les 18 experts, 13 d'entre eux sont favorables à l'utilisation de la hyaluronidase en première intention, avec pour 3 d'entre eux la nécessité d'attendre entre 48 heures et 14 jours l'évolution sous antibiotique. La hyaluronidase est utilisée ici pour fragmenter la masse d'acide hyaluronique et réduire ainsi l'inflammation périphérique et favoriser la pénétration du ou des antibiotiques. Concernant l'utilisation du 5FU en intralésionnel, elle était recommandée par seulement 2 des 18 experts en première intention, les autres proposaient son utilisation seul ou couplé aux corticoïdes (en intralésionnel) toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à guérison.

Les réponses à la troisième partie du questionnaire ont été colligées et il en ressort un arbre décisionnel consensuel (**fig. 15**). Les auteurs de ce second article soulignent l'incidence plus élevée des DIR avec l'emploi des acides hyaluroniques de type Vycross, possiblement secondaires à la plus forte immunogénicité des fragments courts et notamment de ceux placés dans le derme (zone de plus forte immunogénicité).

Aucun de ces auteurs ne rapporte l'utilisation du méthotrexate dans ces réactions retardées. Deux publications françaises de 2020 proposent l'utilisation du méthotrexate dans les réactions sévères granulomateuses post-injection de produit de comblement.

L'une est publiée dans les *Annales de Dermatologie* à propos d'un cas après injection de polycaprolactone [18]. La patiente, âgée de 47 ans, a développé 9 mois après une injection de 2 mL dans les joues des nodules sous-cutanés de 1 à 3 cm de diamètre sur l'ensemble des zones injectées. Une biopsie réalisée montrait un granulome à corps étrangers au sein duquel on retrouvait des vacuoles optiquement vides de la taille des particules de polycaprolactone. Les injections intralésionnelles de corticoïde, la mise sous hydroxychloroquine à 400 mg/jour pendant 6 mois et enfin

la mise sous isotrétinoïne (en raison du développement de lésions de folliculite et d'acné inflammatoire sur les mêmes zones) ont été peu efficaces. La mise sous méthotrexate à 10 mg/semaine pendant 3 mois permettait une réduction des lésions, motivant le passage à 20 mg/semaine pendant les 9 mois suivants jusqu'à obtention de la guérison complète, sans récurrence. Ce produit est un inducteur collagénique constitué de 70 % de carboxyméthylcellulose et de 30 % de polycaprolactone (sphères rondes lisses de 25 à 50 µm de diamètre). C'est le polycaprolactone, polymère biorésorbable et biocompatible, qui est responsable de l'induction collagénique.

L'autre étude, publiée dans le *JEADV*, fait état de l'efficacité du méthotrexate à la dose de 10 à 15 mg/semaine pendant 6 mois dans 4 cas d'injection de produits non résorbables (2 silicone liquide, 1 polyméthylméthacrylate et 1 hydroxyéthylméthacrylate) [19].

On retrouve un article de Pérez-Ruiz publié en 2019 sur l'efficacité du méthotrexate dans une réaction granulomateuse retardée post-injection de la face [20] et un autre de Chen [21] rapportant une réaction granulomateuse disséminée suite à une rupture d'implant mammaire en silicone chez une patiente ayant un antécédent d'injection de produit indéterminé de la face. Le mécanisme d'action suggéré est calqué sur l'effet du méthotrexate à faible dose dans les granulomes sarcoïdiques géantocellulaires, du fait de son action anti-inflammatoire et immunomodulatrice via une libération extracellulaire d'adénosine. L'adénosine aurait une action inhibitrice de la production de TNF alpha et d'IL6 et 8 par les monocytes et macrophages, de la libération des dérivés cytotoxiques par les neutrophiles et une action antiproliférative sur les lymphocytes [22]. La posologie prescrite dans ces 3 articles se situe entre 10 et 15 mg/semaine sur des durées de 6 mois. Des récurrences inflammatoires

ont pu être observées dans les différents cas, avec régression dès la reprise du méthotrexate.

### BIBLIOGRAPHIE

1. VAZIRNIA A, BRAZ A, FABI SG. Nonsurgical jawline rejuvenation using injectable fillers. *J Cosmet Dermatol*, 2020; 19:1940-1947.
2. BRAZ A, EDUARDO CC DE P. Reshaping the lower face using injectable fillers. *Indian J Plast Surg*, 2020;53:207-218.
3. MARCUZZO AV, ŠURAN-BRUNELLI AN, DAL CIN E *et al.* Surgical anatomy of the marginal mandibular nerve: a systematic review and meta-analysis. *Clin Anat*, 2020;33:739-750.
4. JEONG TK, KIM YM, MIN KH. Classification of mouth corners in Asian women. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020;8:e2608.
5. JEONG TK. Mouth corner lift with botulinum toxin type A and hyaluronic acid filler. *Plast Reconstr Surg*, 2020; 145:538e-541e.
6. WOLLINA U, GOLDMAN A. Lip enhancement and mouth corner lift with fillers and botulinum toxin A. *Dermatol Ther*, 2020;33:e14231.
7. BAE GY, NA J, PARK K *et al.* Nonsurgical correction of drooping mouth corners using monophasic hyaluronic acid and incobotulinumtoxinA. *J Cosmet Dermatol*, 2020;19:338-345.
8. HANNA E, PON K. Updates on botulinum neurotoxins in dermatology. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:157-162.
9. CHOUDHURY S, BAKER MR, CHATTERJEE S *et al.* Botulinum toxin: an update on pharmacology and newer products in development. *Toxins*, 2021;13:58.
10. SRINOULPRASERT Y, WANITPHAKDEEDECHA R. Antibody-induced botulinum toxin treatment failure: A review and novel management approach. *J Cosmet Dermatol*, 2020;19:2491-2496.
11. WANITPHAKDEEDECHA R, KANTAVIRO W, SUPHATSATHIENKUL P *et al.* Association between secondary botulinum toxin A treatment failure in cosmetic indication and anti-complexing protein antibody production. *Dermatol Ther*, 2020; 10:707-720.
12. PARK JY, SUNGA O, WANITPHAKDEEDECHA R *et al.* Neurotoxin impurities: a review of threats to efficacy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020;8:e2627.

13. DAL'FORNO T, MAZZUCO R, HEXSEL D. Reports of potential botulinum toxin spread in inflamed tissue. *Dermatol Surg*, 2020;46:1125-1127.
14. CARRUTHERS J, BURGESS C, DAY D *et al.* Consensus recommendations for combined aesthetic interventions in the face using botulinum toxin, fillers, and energy-based devices. *Dermatol Surg*, 2016;42:586-597.
15. FABI S, PAVICIC T, BRAZ A *et al.* Combined aesthetic interventions for prevention of facial ageing, and restoration and beautification of face and body. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017;10: 423-429.
16. PHILIPP-DORMSTON WG. Global approaches to the prevention and management of delayed-onset adverse reactions with hyaluronic acid-based fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020;8:e2730.
17. ARTZI O, COHEN JL, DOVER JS *et al.* Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020;13:371-378.
18. PHILIBERT F, GRAS-CHAMPEL V, CHABY G *et al.* [Eruptive granuloma after injection of Ellansé® successfully treated using methotrexate]. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:525-529.
19. BROLY M, MARIE J, PICARD C *et al.* Management of granulomatous foreign body reaction to fillers with methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:817-820.
20. PÉREZ-RUIZ C, BARABASH-NEILA R, ZULUETA-DORADO T *et al.* Adverse granulomatous reaction to silicone filler treated with methotrexate. *Dermatol Surg*, 2019;45:489-492.
21. CHEN TA, MERCADO CL, TOPPING KL *et al.* Disseminated silicone granulomatosis in the face and orbit. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018;10:32-34.
22. MAKSIMOVIC V, PAVLOVIC-POPOVIC Z, VUKMIROVIC S *et al.* Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*, 2020;47:4699-4708.

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

## Emplois

### Centre de santé Sabouraud – hôpital Saint-Louis 75010 Paris

Le centre de santé Sabouraud, spécialisé dans la peau et le cuir chevelu, recherche :  
– de nouveaux attachés vacataires ou salariés pour la consultation médicale ou chirurgicale ;  
– un dermatologue pour la participation à la recherche clinique un jour par semaine.

Cumul emploi-retraite possible dans tous les cas, en vacation ou en CDI.

**Renseignements :** p.reygagne@centresabouraud.fr  
l.pelmar@centresabouraud.fr  
01 42 49 39 37

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?



**R. PRUD'HOMME**

Cabinet de Dermatologie, MAISONS-ALFORT,  
Service de Dermatologie-vénéréologie,  
CHU Ambroise-Paré, BOULOGNE-BILLANCOURT.

**M**algré la crise sanitaire sans précédent que nous avons connue et qui sévit toujours, l'année bibliographique chirurgicale 2020 est restée tout aussi passionnante et variée. Tout comme les années précédentes, voici une sélection d'articles chirurgicaux rassemblant les mises au point, études, reconstructions et astuces chirurgicales de l'année qui, je le pense, répondront aux difficultés chirurgicales fréquemment rencontrées.

### ■ Fumée chirurgicale et COVID-19

La pandémie que nous connaissons depuis maintenant plus d'un an a poussé les sociétés savantes à proposer des protocoles sanitaires pour protéger les patients mais aussi les intervenants dans le domaine de la dermatologie chirurgicale. Une lettre à l'éditeur publiée dans *Dermatologic Surgery* s'est intéressée à la fumée chirurgicale

issue de la coagulation [1]. Elle s'est basée sur les récentes études à ce sujet. Cette dernière, surtout à basse température, peut être vectrice de particules virales et faciliter leur transmission en irritant les voies respiratoires [2]. Dans ce contexte, il est donc préconisé, surtout lors d'une chirurgie des muqueuses, une coagulation à la pince bipolaire à faible puissance efficace afin de minimiser la production d'aérosols par rapport à une cautérisation monopolaire, ainsi que l'utilisation de masques N95 (équivalent FFP2 en Europe) plutôt que de masques chirurgicaux, ne protégeant que contre les grosses particules ( $> 5 \mu\text{m}$ ). Or, les fumées chirurgicales contiennent des particules en suspension  $< 5 \mu\text{m}$ , donc potentiellement le virus de la COVID-19, de taille comparable aux virus influenzae ( $0,06$  à  $0,14 \mu\text{m}$ ). Les masques N95 peuvent filtrer des particules inframicroscopiques à 95 %. Une revue systématique de la littérature avec une méta-analyse a montré sans surprise que le masque chirurgical au bloc opératoire réduisait le risque d'infection à la COVID-19 (aOR :  $0,15$  ; IC 95 % :  $0,07-0,34$ ), risque bien entendu diminué avec le masque N95 [3].

### ■ Les études originales de l'année 2020

#### 1. Méthotrexate intralésionnel dans les kératoacanthomes et les carcinomes épidermoïdes

Le méthotrexate (MTX) est une chimiothérapie fréquemment utilisée en dermatologie et d'une utilité notable en cancérologie cutanée. Il est administré par voie orale, sous-cutanée et parfois

même en intralésionnel seul ou dans un contexte néoadjuvant. Dans une revue de la littérature portant sur l'efficacité du MTX intralésionnel (MTXil) sur les kératoacanthomes (KA) parue cette année [4], il a été montré un taux de guérison de 88-94 %, sauf pour les KA de plus de 2 cm avec un taux de guérison chutant à 57 % dans une étude. Dans tous les cas, une réduction de la taille des KA a été constatée et plusieurs études montraient déjà une amélioration après une seule injection dans 50 à 70 % des cas, avec parfois des régressions totales en moins d'un mois. Bien que l'utilisation de MTXil reste hors autorisation de mise sur le marché (AMM), les auteurs suggèrent que son utilisation est possible en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique des KA dont la chirurgie est difficilement réalisable. Un schéma d'injections toutes les 1 à 3 semaines à un dosage de 12 à 25 mg/mL avec 0,1 à 2,0 mL par injection est proposé, avec un arrêt si aucune réponse n'est obtenue au bout de 2 injections.

Le MTXil a aussi montré son efficacité sur l'épaisseur des carcinomes épidermoïdes (CE) en néoadjuvant [5]. L'objectif de cette nouvelle étude rétrospective sur 40 patients était de mesurer la réponse des CE au MTXil avec mesure échographique. Les CE de stades III et IV, récidivants et localisés sur zones à risque (lèvre, oreille, organes génitaux externes [OGE]) étaient cependant exclus de l'étude. Le MTXil était administré en néoadjuvant avant la chirurgie (2 doses avec une dose maximale de 20 mg par dose à 1 semaine d'intervalle). Une mesure échographique de l'épaisseur tumorale était réalisée avant la 1<sup>re</sup> injection et avant la chirurgie. Au total, 92,5 % (37/40) des CE ont répondu clinique-

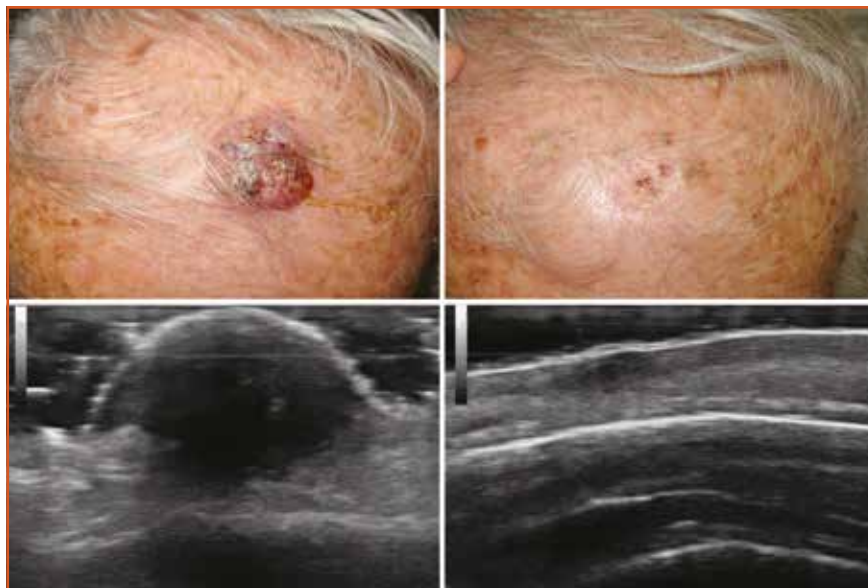


Fig. 1 : Réponse au méthotrexate intralésionnel néoadjuvant.

ment et échographiquement (**fig. 1**), dont 55 % complètement (22/40). L'épaisseur moyenne des CE avant traitement était de 4,53 mm et de 1,50 mm avant chirurgie, soit une diminution moyenne d'environ 66,89 % (3,03 mm; IC 95 % : 0,4-6,2 mm). Il était noté une bonne corrélation clinico-échographique sur le diamètre et l'épaisseur de la lésion (avec une surestimation échographique à cause de l'inclusion de la zone inflammatoire péri-tumorale comme élément tumoral par cette dernière), ainsi qu'une bonne corrélation entre l'épaisseur échographique et histologique (avec aussi une surestimation échographique liée à la rétraction tumorale post-exérèse). Cette étude montre bien l'utilité du MTXil néoadjuvant pour réduire l'épaisseur et la surface tumorale dans le cadre de CE difficilement opérables de prime abord.

## 2. OCA versus fil résorbable 5/0 pour les fermetures chirurgicales linéaires

La colle type OCA a été utilisée dans le domaine chirurgical pour la première fois dans les années 1970 durant la guerre du Vietnam, pour recoller des plaies ouvertes des soldats américains. Cette technique de fermeture, moins fré-

quemment utilisée que les fils en France, a pourtant l'avantage d'être simple et rapide d'exécution. Qu'en est-il du résultat esthétique ?

Une équipe californienne a comparé cette technique par rapport à une fermeture au fil résorbable 5/0 chez 44 patients avec plaies chirurgicales linéaires  $\geq 3$  cm [6]. Pour chaque plaie, une moitié était refermée avec de l'OCA et l'autre avec du fil résorbable 5/0 de façon aléatoire. L'évaluation était effectuée à 3 mois en aveugle par les patients eux-mêmes et 2 observateurs à l'aide d'une échelle d'évaluation POSAS (*Patient*

*and Observer Scar Assessment Scale*). Au total, aucune différence significative du score POSAS n'a été constatée du côté observateurs ou patients. Seule une hyperpigmentation plus significative a été constatée avec l'OCA selon les observateurs. L'OCA est une option à laquelle nous devons penser pour des fermetures chirurgicales linéaires sans trop de tension qui ne compromettent pas le résultat esthétique.

## 3. Facteurs de risque prédictifs d'un effet valve suite à une chirurgie nasale

L'effet valve est une complication redoutée lors d'une reconstruction nasale post-chirurgie micrographique de Mohs (CMM). Elle consiste en un affaissement narinaire lors de l'inspiration suite à une perte de la rigidité de cette dernière au niveau de points de faiblesse à la jonction des cartilages de la partie mobile du nez (**fig. 2**).

Une revue de la littérature a été menée sur PubMed et a recueilli toutes les informations en rapport avec cette complication dans un contexte d'une CMM [7]. Les principaux facteurs de risque de cette complication étaient une chirurgie ou un traumatisme préalable du nez, une perte de substance supérieure à 1 cm et/ou impliquant plus d'une sous-unité anatomique, une localisation à proximité du sillon alaire, au niveau alaire, de la pointe ou sur l'auvent, une perte de substance (PDS) importante en profondeur,

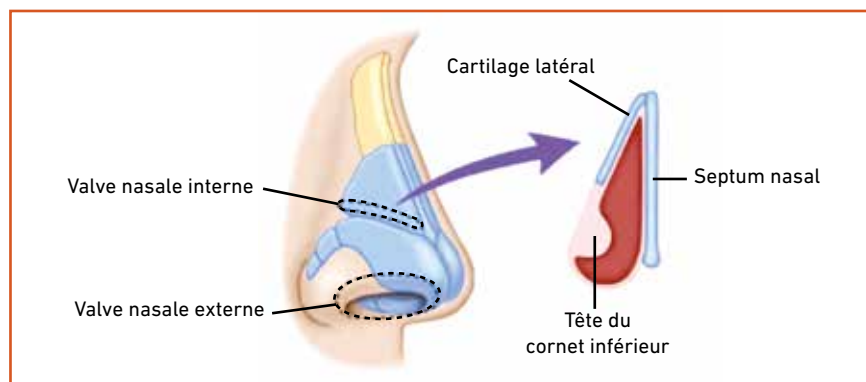


Fig. 2 : Zones où l'effet valve est le plus présent.

## L'Année thérapeutique

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chirurgie (CMM, rhinoplastie) ou traumatisme antérieur                                             |
| Tumeur/défect impliquant plus d'une sous-unité anatomique                                          |
| Tumeur/défect supérieur à 1 cm                                                                     |
| Localisation à proximité du sillon alaire, 1 mm (A)                                                |
| Localisation au niveau alaire, de la pointe ou sur l'auvent (B)                                    |
| PDS importante de tissu fibrograisseux ou tumeur des tissus mous                                   |
| Cicatrisation dirigée d'une PDS supérieure à 1 cm, profonde ou avec localisation à risque (A ou B) |
| Greffe de peau en pleine épaisseur pour des PDS profondes avec perte de structure rigide           |
| Réparation sans renforcement (par greffe cartilagineuse ou suture suspendue)                       |
| Réparation avec des lambeaux surdimensionnés                                                       |

**Tableau I :** Facteurs de risque d'effet valve suite à une chirurgie nasale. CMM : chirurgie micrographique de Mohs ; PDS : perte de substance.

des réparations type cicatrisation dirigée d'une PDS de plus d'1 cm, une greffe de peau en pleine épaisseur pour des PDS profondes avec perte de structure rigide, une réparation sans renforcement par greffe cartilagineuse ou avec des lambeaux surdimensionnés (**tableau I**). C'est pour cela qu'un interrogatoire, un examen minutieux (prédiction de l'effet valve par la manœuvre de Cottle, analyse de la perte de substance engendrée) et une réparation adaptée sont indispensables pour éviter une telle complication.

#### 4. Se méfier des carcinomes basocellulaires superficiels des zones anatomiques à risque !

Le traitement du carcinome basocellulaire superficiel (CBCs) étendu pose

souvent problème du fait d'un probable foyer micro-invasif se trouvant en son sein, l'excluant ainsi d'un traitement local. En effet, 32 à 40 % des carcinomes basocellulaires (CBC) ont une histologie mixte et 39 % des biopsies de CBC ne repèrent pas les sous-types histologiques agressifs. Comment donc mieux repérer les CBCs à histologie mixte ?

Pour répondre à cette question, une équipe texane a réalisé une étude rétrospective dont l'objectif était de déterminer si les CBCs étaient susceptibles d'abriter des sous-types histologiques plus agressifs dans des zones anatomiques à haut risque chez les patients immunodéprimés [8]. Pour cela, 133 lames de CBCs, initialement diagnostiqués par biopsie puis retirés par chirurgie de Mohs, ont

été analysées pour repérer d'autres profils histologiques que le CBCs connu. Ces cas ont été analysés sur toutes les coupes et ont ensuite été regroupés par zone anatomique et statut immunitaire du patient.

Il a été montré un taux significativement plus élevé d'histologie mixte (HM) sur la zone H (partie centrale du visage, paupières, sourcils, nez, lèvres, menton, oreilles, tempes, mains, pieds, chevilles, OGE, mamelons et ongles) par rapport à la zone L (tronc et extrémités excluant ceux de la zone H) et chez tous les patients ainsi que ceux non immunodéprimés au niveau de la zone M (joues, front, scalp, nuque, mâchoire et région pré-tibiale) par rapport à la zone L, mais cette différence n'était pas significative chez les patients immunodéprimés (**tableau II**). Sur l'ensemble de la population, les auteurs ont observé un taux significativement plus élevé d'HM dans la zone H ou M par rapport à la zone L (73 et 65 % vs 24 %). Les résultats étaient les mêmes dans le sous-groupe des patients immunocompétents (85 et 73 % vs 44 %) mais n'étaient pas statistiquement significatifs chez les patients immunodéprimés. À noter que 58 % des CBCs biopsiés présentaient en réalité des HM.

En conclusion, les données de cette étude montrent un plus haut taux d'histologie mixte des CBCs de la tête et la nuque que des membres ou du tronc (excepté les mamelons et les OGE). Les CBCs de

| Groupes de comparaison                        | Taux relatifs d'histologie mixte | Chi-Squared Value ( $\chi^2$ ) | p         |
|-----------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------|
| Tous les patients : zone H vs zone L          | 73 vs 24 %                       | 18,4                           | < 0,00001 |
| Non immunodéprimés : zone H vs zone L         | 69 vs 17 %                       | 15,0                           | 0,0001    |
| Immunodéprimés : zone H vs zone L             | 85 vs 44 %                       | 4,0                            | 0,047     |
| Tous les patients : zone M vs zone L          | 65 vs 24 %                       | 14                             | 0,0002    |
| Non immunodéprimés : zone M vs zone L         | 64 vs 17 %                       | 13,8                           | 0,0002    |
| Immunodéprimés : zone M vs zone L             | 73 vs 44 %                       | 1,7                            | 0,19      |
| Zone H : non immunodéprimés vs immunodéprimés | 69 vs 85 %                       | 1,2                            | 0,28      |
| Zone M : non immunodéprimés vs immunodéprimés | 64 vs 73 %                       | 0,3                            | 0,57      |
| Zone L : non immunodéprimés vs immunodéprimés | 17 vs 44 %                       | 2,8                            | 0,97      |

**Tableau II :** Comparaison du taux d'histologie mixte en fonction de la zone anatomique et du statut immunitaire du patient.

ces zones pourront être traitées d'emblée, chirurgicalement de préférence, pour ne pas passer à côté d'un sous-type histologique plus agressif.

## Les réparations de l'année 2020

### 1. Lambeau en îlot pour des réparations de pertes de substance alaires narinaires antérieures

L'aile nasale et le triangle mou de Converse sont deux zones difficiles à reconstruire sur le plan fonctionnel et esthétique. Le principal challenge est d'éviter de produire un effet valve. Le lambeau musculocutané alaire en îlot d'avancement horizontal semble adapté aux pertes de substance alaires profondes de moins de 5 mm de largeur localisées sur les 2/3 antérieurs de l'aile narinaire. Cette technique consiste à isoler un îlot musculocutané de la partie restante postérieure de l'aile narinaire en respectant les branches de l'artère sus-alaire et d'avancer horizontalement ce dernier pour combler la perte de substance (fig. 3 à 7).

Une étude rétrospective a présenté les résultats d'une analyse de 18 réparations alaires de ce type effectuée par les patients ainsi que par 3 dermatologues chirurgiens [9]. Aucune nécrose n'a été constatée et le résultat esthétique était bon dans tous les cas.



Fig. 3 : Isolation du lambeau musculocutané alaire.



Fig. 4 : Dissection du lambeau en respectant les branches de l'artère alaire.



Fig. 5 : Avancement du lambeau.



Fig. 6 : Résultat postopératoire immédiat.



Fig. 7 : Résultat postopératoire tardif.

### 2. Îlot encore pour des PDS de la pointe nasale

Les lambeaux en îlot du nez situés en regard du muscle *nasalis* (MN, fig. 8) ont du mal à rejoindre les PDS distales en raison de l'attachement latéral du pédicule musculaire de cet îlot, limitant un avancement trop important.

L'objectif de cette étude était d'améliorer le lambeau en îlot classique en triangle isocèle avec un mouvement d'avancement simple pour réparer des PDS distales du nez (hémipointe, aile narinaire, sillon narinaire, auvent nasal distal ou une combinaison de tout cela) après CMM en se servant de l'attachement latéral du pédicule musculaire comme un point de pivot [10]. Pour cela, un îlot d'une longueur de 2 à 3 fois la hauteur de

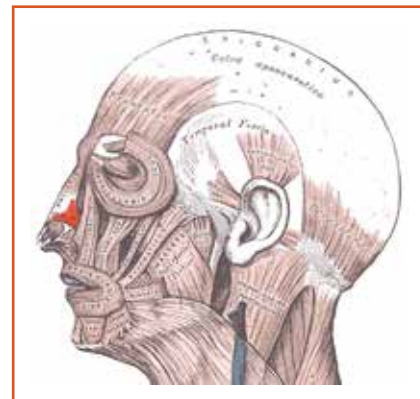


Fig. 8 : Muscle *nasalis*.

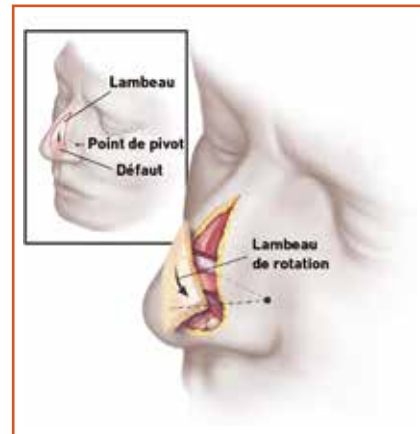


Fig. 9 : Dessin du lambeau en îlot modifié en croissant et comparaison avec le lambeau en îlot non modifié.

## L'Année thérapeutique

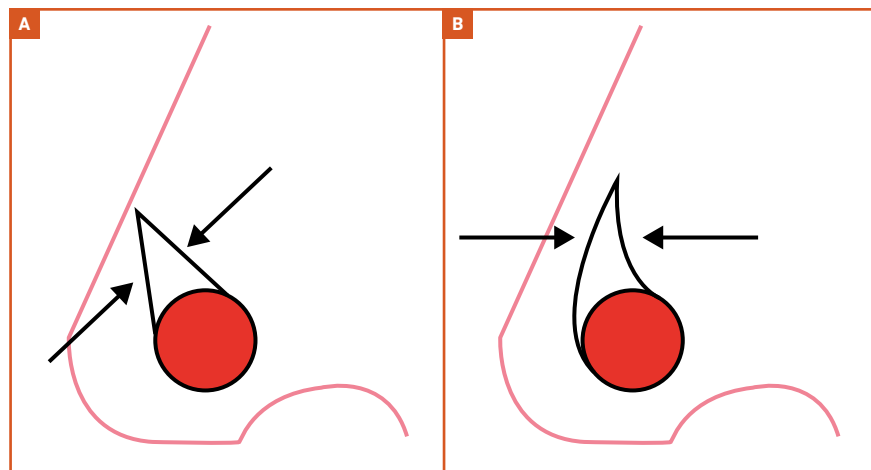


Fig. 10 : Fermeture de la PDS secondaire avec un îlot non modifié (A) et avec l'îlot modifié (B).

la PDS primaire est dessiné sur la partie supéro-médiale de la PDS en forme de croissant, de façon à ce que la distance entre ce point de pivot prévu et le centre de l'îlot soit égale à celle entre ce point de pivot et le centre de la PDS (fig. 9). La partie supérieure de l'îlot est orientée verticalement pour permettre une fermeture de la PDS secondaire et éviter une déformation alaire qu'aurait engendré une fermeture oblique si l'îlot avait une forme classique triangulaire (fig. 10). Ce lambeau est ensuite disséqué jusqu'au péri-chondre et périoste sur sa partie médiale et sous le MN en latéralité pour ne laisser qu'un pédicule musculaire latéral (fig. 11). Un mouvement de rotation y est ainsi ajouté avec, comme point de pivot, l'insertion du MN.

Une étude rétrospective de PDS distales réparées par un lambeau de rotation en îlot en forme de croissant a donc



Fig. 11 : Plan de dissection de l'îlot.

été menée sur une période de 8 ans. 48 patients ont été inclus au total. 22 PDS nasales distales, dont la taille variait de 0,25 à 3,8 cm, ont été reconstruites avec succès. Les principales complications étaient une infection du lambeau et un épisode hémorragique postopératoire. Cette modification du lambeau en îlot semble donc être plus adaptée pour réparer des PDS nasales distales sans entraîner de complication.

### 3. Îlot, enfin, comme alternative au lambeau de Mustardé pour des PDS étendues de la région malaire

Les PDS engendrées par des mélanomes de Dubreuilh (MD) étendus sont souvent réparées avec des lambeaux locaux

+

**Retrouvez la vidéo 1 :**

– à partir du flashcode\* suivant



– en suivant le lien :

[https://www.em-consulte.com/em/videos/ANNDER/VIDEO\\_Lambeau.mp4](https://www.em-consulte.com/em/videos/ANNDER/VIDEO_Lambeau.mp4)

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

(rotation-avancement). Les greffes de peau totale ont tendance à se rétracter et créer des ectropions. Dugourd et Cogrel ont décrit dans un article une réparation originale de PDS malaire de 8 cm<sup>2</sup>, secondaire à l'exérèse d'un MD *in situ*, par un lambeau de rotation-avancement en îlot modifié en utilisant la laxité de la bajoue [11]. Pour cela, les traits d'incision ont été placés dans les lignes de moindre tension de la joue, avec un premier trait partant du pôle inférieur de la PDS et descendant parallèlement au sillon labio-génien et un second partant du pôle supérieur externe (vidéo 1, fig. 12).

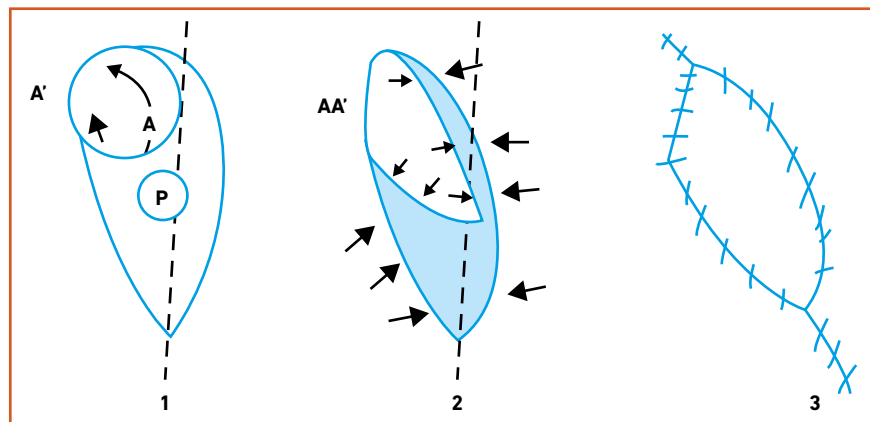


Fig. 12 : Dessin du lambeau en îlot modifié.



Fig. 13: Résultat tardif.

La dissection sous-cutanée libère bien les ligaments suspenseurs, permettant une rotation et un avancement du lambeau tout en respectant la paupière inférieure et le pédicule nourricier. La perte de substance secondaire est suturée horizontalement pour la partie proche de la paupière afin d'éviter l'ectropion et obliquement pour la partie basse. Le résultat tardif est satisfaisant (fig. 13) avec un respect du relief malaire et des cicatrices quasi invisibles par rapport à un lambeau en flot classique, car moins géométrique et triangulaire.

#### 4. Solution simple et rapide pour réparer le lobule de l'oreille

Le lobe de l'oreille est une structure souvent touchée par des lésions tumorales UV induites. Les pertes de substance générées après exérèse sont souvent difficiles à reconstruire, d'autant plus si elles impliquent une amputation du lobe. Elles aboutissent alors, le plus souvent, à un accolement du lobule. Une équipe américaine a décrit, dans un article du *JAAD*, un moyen simple de reconstruire une perte de substance étendue, transfixiante au niveau du lobule et s'étendant au niveau cervical [12]. Cela consiste tout d'abord en une fermeture linéaire de la perte de substance au niveau cervical jusqu'à la base du lobule, puis le reste de la PDS à la base



Fig. 14: Solution simple et rapide pour réparer le lobule de l'oreille.

de l'oreille est refermée via un point en bourse recréant ainsi un nouveau lobule, un peu plus court cependant (fig. 14).

#### 5. Incisions à la lisière du cuir chevelu pour aller chercher des lipomes frontaux

Les incisions directes (ID) pour l'extraction des lipomes frontaux peuvent aboutir à des cicatrices affichantes. Or, le lipome étant une pathologie bénigne, le résultat esthétique doit être considéré comme un objectif prioritaire. Les incisions à la lisière (IL) du cuir chevelu peuvent être une alternative plus élégante dans ce contexte. Pour cela, une incision est réalisée à la lisière du cuir chevelu, bistouri orienté obliquement, parallèlement au sens d'implantation des tiges pilaires afin d'éviter une alopecie cicatricielle. La peau est ensuite soulevée à l'aide d'un crochet de Gillis. Lorsque le lipome est situé sous le muscle frontal, celui-ci est disséqué afin d'accéder à l'espace qui le sépare du périoste (fig. 15). Des lunettes loupes avec éclairage

LED sont utilisées pour mieux voir le lipome, qui sera extrait avec une longue pince forceps. Une hémostase soigneuse est réalisée, utilisant notamment une mèche hémostatique résorbable placée dans l'espace mort associée à un drain. Le muscle frontal est ensuite suturé au fil résorbable Vicryl 4/0 et la peau au Vicryl Rapid 5/0 (vidéo 2). Un pansement compressif est laissé en place pendant 3 jours.

Une étude rétrospective portant sur 30 patients ayant des lipomes du front a été réalisée pour comparer l'ID à l'IL [13]. Le résultat esthétique, les complications et la satisfaction du patient ont été compilés. Le groupe IL a obtenu de meilleurs résultats esthétiques sans complication ni récurrence. La complication la plus fréquente de cette réparation était l'œdème périorbitaire d'évolution spontanément régressive en moins d'une semaine. Cette technique semble donc être adaptée pour les lipomes situés à au moins 1 cm au-dessus du rebord orbitaire supérieur



Fig. 15: Lipome sous-galéal et plans de dissection.

## I L'Année thérapeutique



### Retrouvez la vidéo 2:

– à partir du flashcode\* suivant



– en suivant le lien :

[https://cdn-links.lww.com/permalink/dss/a/dss\\_2020\\_01\\_02\\_oh\\_ds-00651-2019\\_sdc1.mp4](https://cdn-links.lww.com/permalink/dss/a/dss_2020_01_02_oh_ds-00651-2019_sdc1.mp4)

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



Fig. 16 : Correction des petites oreilles.

(pour ne pas léser le plexus neurovasculaire périorbitaire) (vidéo 2).

### Trucs et astuces de l'année 2020

#### 1. Technique d'exposition des oreilles tissulaires

La fermeture de PDS, notamment asymétriques, peut entraîner l'apparition d'excédents tissulaires aux extrémités, que nous connaissons tous sous le terme d'"oreilles". Parfois, cette dernière est tellement petite qu'il est difficile de l'exposer correctement pour la corriger. Une équipe canadienne propose d'utili-

ser une aiguille de suture laissée en place sous l'oreille pour exposer cette dernière, qui sera réséquée de manière minimale et efficace [14]. Une fois l'oreille retirée, l'aiguille peut alors être avancée et la suture exécutée (fig. 16).

#### 2. Point de suture utile pour les ongles hyperconvexes

La déformation unguéale en volute, en tuile provençale ou plicaturée en latéralité est une complication pouvant affecter tous les orteils, particulièrement le gros orteil, source parfois d'incarnation de ce dernier. Elle peut être prise en

charge de façon chirurgicale avec des résultats satisfaisants sur le long terme, mais aussi de façon plus conservatrice.

Une équipe turque a étudié une technique simple et originale chez 13 patients [15]. Elle consiste à faire 2 trous à l'aide d'une aiguille 18 G au tiers distal de l'ongle et à y passer un fil non résorbable en le faisant coulisser sous les bords latéraux, puis à tirer les 2 chefs vers le haut pour corriger la déformation en aplatisant l'ongle et les attacher sous tension suffisante, et à finir en posant le nœud sur la surface unguéale (fig. 17). Aucun pansement ni restriction des activités n'a été pres-

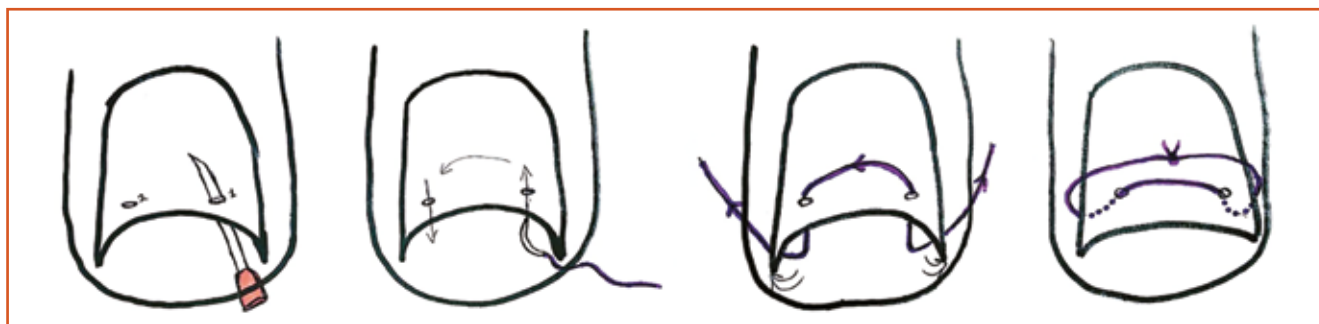


Fig. 17 : Suture corrigeant la déformation unguéale en convexité.



Fig. 18 : Avant la procédure et à 6 semaines.

crit et le fil a été retiré de façon stérile à 6 semaines (fig. 18). Tous les patients ont été améliorés et se disaient soulagés à la fin de la procédure. Cependant, aucune donnée à long terme n'était disponible.

### 3. Usage détourné d'une seringue pour délimiter une lésion en dermoscopie

Nous avons tous été confrontés à ce problème : délimiter précisément une lésion mal limitée avec le dermatoscope du fait de la difficulté à y interposer un feutre chirurgical. Une équipe indienne a eu l'idée de fabriquer une interface entre le dermatoscope et la peau permettant d'insérer un feutre chirurgical [16]. Pour cela, ils ont découpé une seringue de 50 mL d'une hauteur égale à la distance focale du dermatoscope avec une fenêtre rectangulaire latéralement pour permettre le passage du feutre (fig. 19).



Fig. 19 : Dispositif.

Lorsque l'adaptateur est placé sur la lésion, le rebord de la seringue est placé sur la peau, maintenant le dispositif stable et permettant de bien séparer les cheveux lorsqu'il est placé sur le cuir chevelu (fig. 20).

### 4. Fermeture sur peau fragile

Le vieillissement intrinsèque ainsi que d'autres facteurs extrinsèques tels que l'exposition chronique au soleil, le tabagisme, l'utilisation de corticostéroïdes topiques ou systémiques induisent une dermatoporose rendant parfois délicates les reconstructions par manque de solidité cutanée. Une équipe du Missouri a mis au point une technique simple pour



Fig. 20 : Utilisation du dispositif.

**Retrouvez la vidéo 3 :**

– à partir du flashcode\* suivant



– en suivant le lien :

[https://cdn-links.lww.com/permalink/dss/a/dss\\_2019\\_01\\_30\\_goldads-00665-2018\\_sdc1.mp4](https://cdn-links.lww.com/permalink/dss/a/dss_2019_01_30_goldads-00665-2018_sdc1.mp4)

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

pallier cela [17]. Elle consiste, après une éventuelle fermeture par des points sous-cutanés si cela est possible, à renforcer les berges de la cicatrice par des bandes de Steri-Strip placées parallèlement et qui seront perforées par le fil de suture. La doublure en silicone renforcée par les fibres de polyester du Steri-Strip évite l'effet "fil à couper le beurre" lors du serrage du point de suture (vidéo 3). Cette technique simple, peu coûteuse, avec du matériel facilement accessible, permet donc des fermetures directes sur

## I L'Année thérapeutique

des peaux fragiles et réduit le temps de cicatrisation en évitant la cicatrisation dirigée.

### 5. Sutures à serrage progressif pour fermer des pertes de substance importantes du scalp

Le cuir chevelu est une localisation fréquente de lésions UV induites, souvent volumineuses. Leur exérèse aboutit fréquemment à des pertes de substance importantes, impliquant des réparations délicates sur une zone où la laxité est souvent faible. Les réparations par fermeture induisent de fortes tensions sur les berges, compromettant la viabilité des tissus.

Une équipe texane a suggéré, dans un article, la réalisation de points de suture à serrage progressif [18]. Pour cela, les auteurs réalisent des points de palan emportant la galéa, sans fermer complètement la perte de substance mais en laissant un bras du fil volontairement long (*vidéo 4*). Les patients sont revus toutes les 1 à 3 semaines : le point de palan est coupé puis resserré avec le bras long du fil afin d'assurer un avancement d'environ



Fig. 21 : Résultat esthétique final.

8 mm, jusqu'à l'avancement final acceptable (*vidéo 5*). Les fils sont retirés 3 à 4 semaines après l'avancement final, avec un résultat cosmétique intéressant sur la série de 3 patients de l'étude (*fig. 21*).

### 6. Technique de serrage des points en tension

Le maintien du premier nœud de serrage d'un point simple en tension peut s'avérer délicat et nécessiter l'utilisation d'une pince de Halstead-Mosquito. Il est d'usage courant de pincer directement le nœud (mais cela engendre une fragilisation de ce dernier et surtout le blocage du bout de la pince à l'arrivée du second nœud, *fig. 22A*). Pour éviter cela, une équipe taïwanaise propose de pincer les 2 fils au-dessus du nœud plutôt que de pincer directement ce dernier (*fig. 22B*) et de glisser progressivement la pince vers le bas à l'arrivée du second nœud [19].

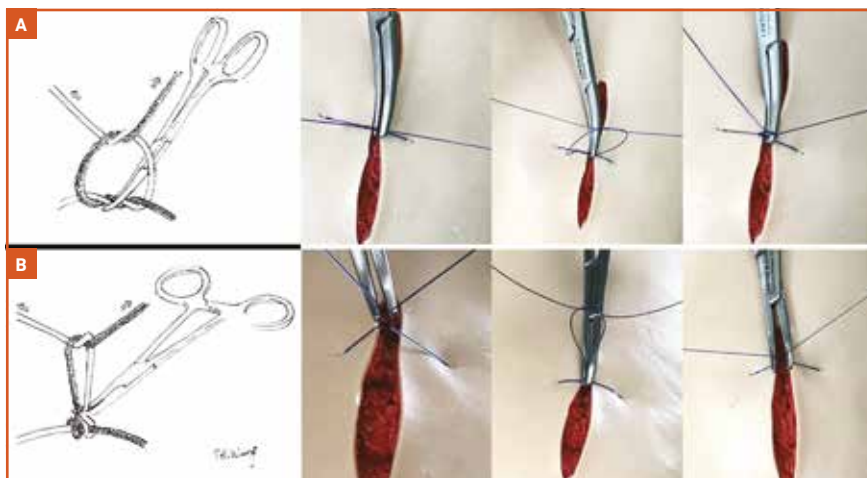


Fig. 22 : Comparaison des 2 techniques de maintien de nœuds en tension.

### Retrouvez la vidéo 4 :

– à partir du flashcode\* suivant



– en suivant le lien :

[https://cdn-links.lww.com/permalink/dss/a/dss\\_2019\\_02\\_26\\_croley\\_ds-00454-2018\\_sdc1.mp4](https://cdn-links.lww.com/permalink/dss/a/dss_2019_02_26_croley_ds-00454-2018_sdc1.mp4)

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

### Retrouvez la vidéo 5 :

– à partir du flashcode\* suivant



– en suivant le lien :

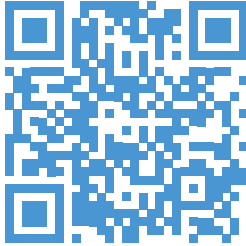
[https://cdn-links.lww.com/permalink/dss/a/dss\\_2019\\_02\\_26\\_croley\\_ds-00454-2018\\_sdc2.mp4](https://cdn-links.lww.com/permalink/dss/a/dss_2019_02_26_croley_ds-00454-2018_sdc2.mp4)

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



### Retrouvez la vidéo 6 :

– à partir du flashcode\* suivant



– en suivant le lien :

<http://links.lww.com/DSS/A136>

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

### 7. Point de suture en suspension pour éviter un ectropion palpébral inférieur après chirurgie micrographique de Mohs

Les PDS palpébrales inférieures sont à risque d'ectropion. Certaines techniques permettent de l'éviter et de le corriger, comme la canthopexie latérale ou l'arrimage périosté lors de la réalisation d'un lambeau de Mustardé par exemple. Une équipe new-yorkaise a quant à elle décrit un point de suture préventif de l'ectropion avec du fil cranté anti-retour résorbable (V-loc) [20]. La première étape consiste à réaliser un point sous-cutané à l'extrémité latérale de la PDS (fig. 23A) puis de passer l'aiguille dans la boucle terminale du fil (fig. 23B) pour coulisser le nœud à la base (fig. 23C). L'aiguille est ensuite passée en intradermique à la partie latérale de la PDS pour ressortir

au niveau du canthus latéral homolatéral (fig. 23D à F), où le fil sera coupé à ras (fig. 23G). La PDS est ainsi suturée bord à bord (fig. 23H et I, vidéo 6). Les résultats à 6 mois ne montrent pas d'ectropion sur les 2 patients de l'étude (fig. 24).

### 8. Point de suture antihémorragie post-biopsie

Les biopsies peuvent parfois s'avérer délicates chez des patients à risque hémorragique élevé, surtout lorsque nous la pratiquons seuls. La réalisation d'un pseudo-point en bourse préalable à la biopsie décrite par une équipe américaine permet de gérer ce problème seul [21]. Cette technique consiste à réaliser un point tout autour du site à biopsier, à effectuer la biopsie et serrer les 2 chefs

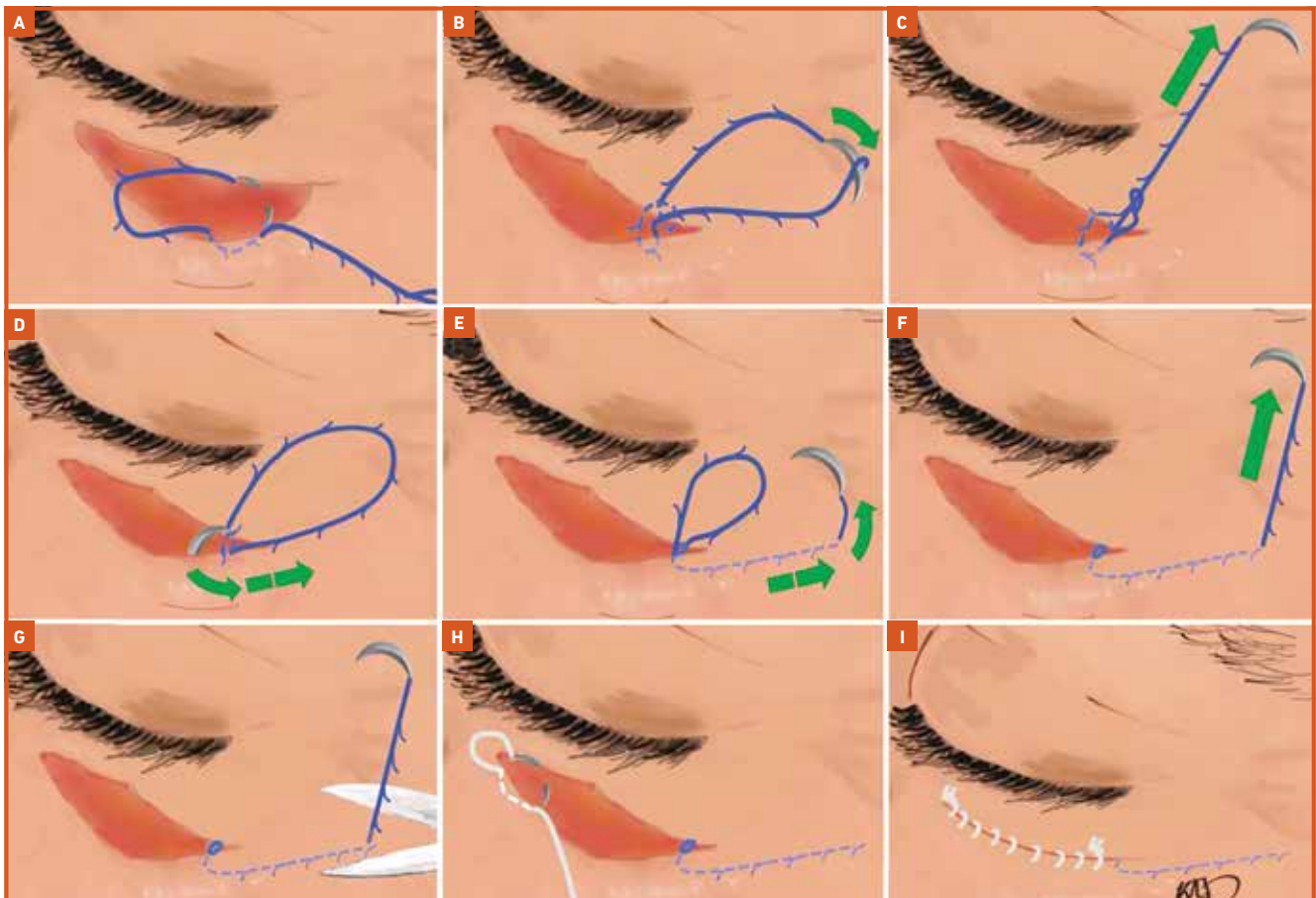


Fig. 23 : Réalisation du point anti-ectropion étape par étape.

## L'Année thérapeutique



Fig. 24 : Résultats à 6 mois.

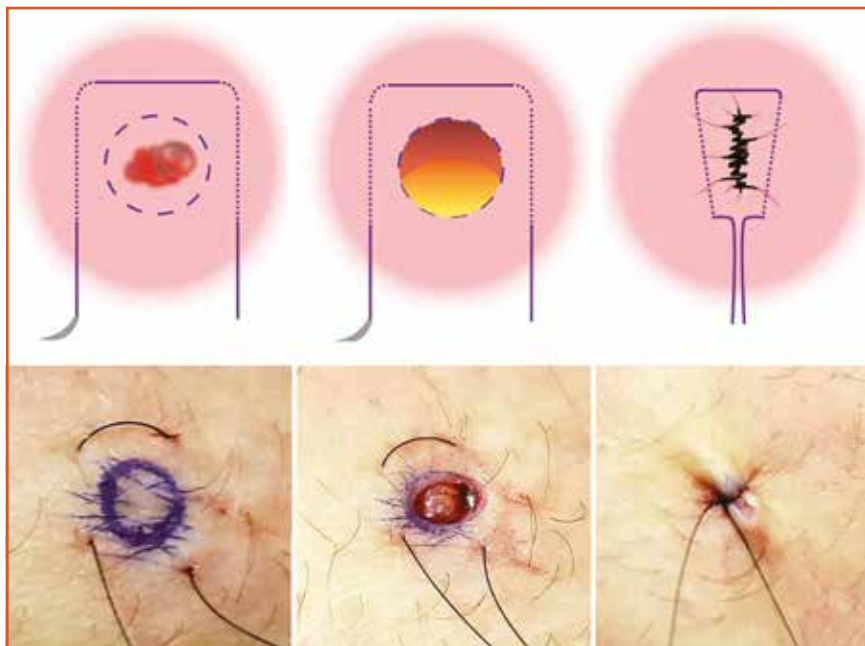


Fig. 25 : Point antihémorragique.



Fig. 26 : Garrot pour exérèse de botryomycome de manière exsangue.

immédiatement pour minimiser le risque de saignement (fig. 25).

### 9. Technique exsangue d'exérèse de botryomycome

Le botryomycome a une forte tendance à saigner lors de son ablation chirurgicale. Lorsqu'il se situe sur les doigts, une technique consiste à l'enserrer de part et d'autre par un morceau de gant stérile

utilisé en garrot et enroulé de la partie distale vers la partie proximale du doigt, afin de chasser le sang le vascularisant (fig. 26) [22].

### BIBLIOGRAPHIE

1. ZOUZIAS CD, CIOCON DH. Surgical smoke safety for dermatologists during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Surg*, 2020;46:1440-1441.

2. KASHLAN R, LYONS AB, HIVNOR C *et al.* N95 respirators for dermatologic surgery and laser procedures during COVID-19 and beyond. *Dermatol Surg*, 2020;46:1441-1442.
3. CHU DK, AKL EA, DUDA S *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020;395:1973-1987.
4. HOEGLER KM, SCHLEICHERT RA. Is the first-line treatment of keratoacanthomas surgical excision or injection of intralesional chemotherapy? *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1542-1543.
5. BERGÓN-SENDÍN M, PULIDO-PÉREZ A, CARRETERO LÓPEZ F *et al.* Cutaneous ultrasound for tumor thickness measurement in squamous cell carcinoma: the effect of neoadjuvant intralesional methotrexate in 40 patients. *Dermatol Surg*, 2020;46:530-536.
6. ZHUANG AR, BEROUKHIM K, ARMSTRONG AW *et al.* Comparison of 2-octylcyanoacrylate versus 5-0 fast-absorbing gut during linear wound closures and the effect on wound cosmesis. *Dermatol Surg*, 2020;46:628-634.
7. BARBOSA NS, BAUM CL, ARPEY CJ. Nasal valve insufficiency in dermatologic surgery. *Dermatol Surg*, 2020;46:904-911.
8. PETERSEN ET, AHMED SR, PRADHAN D *et al.* Superficial basal cell cancers demonstrate higher rates of mixed histology

- on high-risk anatomical sites. *Dermatol Surg*, 2020;46:747-751.
9. GUZMAN AK BHATT MD, SOBANKO JF *et al.* Intrasubunit V-Y muscle sling myocutaneous island advancement flap for small defects isolated to the nasal ala. *Dermatol Surg*, 2020;46:546-553.
  10. HOWE NM, CHEN DL, HOLMES TE. Crescentic modification to island pedicle rotation flaps for defects of the distal nose. *Dermatol Surg*, 2019;45:1163-1170.
  11. DUGOURD PM, COGREL O. [Rotation advancement flap with subcutaneous pedicle in the jugal region following excision of lentigo maligna melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:693-695.
  12. PAINE AR, BILLINGSLEY EM, LAM C. Purse-string suture for ear lobule reconstruction: A novel solution. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:e279-e280.
  13. CHOI S, NAM K, ROH MR *et al.* Advantages of a hairline incision for the excision of forehead lipomas. *Dermatol Surg*, 2020;46:e60-e65.
  14. SAVINOVA I, SOLISH N. A novel and efficient way to deal with small dog ears. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:e337-e338.
  15. DEMIRKIRAN ND. Suture treatment for pincer nail deformity: an inexpensive and simple technique. *Dermatol Surg*, 2020;46:573-576.
  16. AGRAWAL S, DHURAT R, DARUWALLA S *et al.* A simple modification of a syringe barrel as an adapter for dermoscopic guided biopsy. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:e5-e6.
  17. GOLDA N. How we do it: use of reinforced adhesive skin closures as a 'rip-stop' medium for suturing fragile skin: a video demonstration of technique. *Dermatol Surg*, 2020;46:567-568.
  18. CROLEY JA, MALONE CH, HIRSHBURG JM *et al.* Reconstruction of medium to large scalp defects by progressive tightening of pulley sutures for staged primary closure. *Dermatol Surg*, 2020;46:837-839.
  19. CHEN CE, WANG TH. A modified technique for high-tension wound closure. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:e339-e340.
  20. WILLIAMS RF, LIBBY TJ, CIOCON D. Absorbable barbed suture suspension of the lower eyelid to prevent ectropion after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*, 2020;46:561-564.
  21. HAGEN R, SHAH N, YOUSAF A *et al.* Pre-emptive purse-string suture: A novel technique to minimize bleeding risk. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:e85-e86.
  22. JAKHAR D, KAUR I. Trap technique for bloodless removal of digital pyogenic granuloma. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:e109-e110.

---

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

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en lasers ?



**J.-M. MAZER, Y. ROZBAN,  
M. JOURDAN, N. SCHARTZ**  
Centre Laser International de la Peau, PARIS.

Cette année confirme la tendance, les sources d'énergie des traitements physiques se multiplient : lasers, radiofréquence, lumières polychromatiques, LED, ultrasons, effet Peltier (cryolipolyse), ondes de choc et, nouveaux venus, micro-ondes et nano-impulsions électriques. Les Anglo-Saxons préfèrent parler d'EBD (*energy-based devices*, soit "appareils basés sur des sources d'énergie"). Quel terme proposer en français ? Pour l'instant, nous nous contentons de parler de "traitements physiques", ce qui est sans doute trop vague.

Les communications ont été très nombreuses, mais, comme toujours, elles reposent sur des études dont la méthodologie ne se compare pas à celle des médicaments avec une absence, pour des raisons évidentes, d'études comparatives importantes en nombre d'inclusion et de grande qualité méthodologique, avec double aveugle... De nombreuses études devaient être présentées lors du congrès annuel américain des lasers, lequel a dû être annulé, COVID oblige. Cet article reprend certaines de ces communi-

cations ainsi qu'une revue de la bibliographie que vous pourrez compléter avec celle proposée par le groupe Laser de la Société française de dermatologie.

L'une des grandes nouveautés de l'année pourrait être la confirmation des résultats durables obtenus par le traitement Sebacia, qui provoque une photothermolyse à long terme des glandes sébacées faciales. Cela dit, nous vous proposons ces quelques "messages".

### Acné évolutive et traitement par microparticules d'or stimulées par laser épilatoire : des résultats durables

Plusieurs études ont confirmé l'efficacité à long terme du traitement Sebacia (activation par laser épilatoire de microparticules d'or) sur l'acné polymorphe. Jusqu'à présent, plusieurs technologies laser avaient été proposées pour traiter l'acné, mais il est logique de penser que leur intérêt n'est réel que si les résultats obtenus sont non seulement nets à court terme, mais aussi et surtout durables. Un traitement laser qui devrait être régulièrement répété semble peu intéressant. De même, il faut que les effets secondaires soient mineurs et peu prolongés dans le temps.

Le traitement Sebacia semble répondre à ce "cahier des charges" : les premières études font état d'une réduction à court terme de l'ordre de 70 % du nombre de lésions acnéiques et celle-ci se révèle durable jusqu'à près d'un an après la dernière des 3 séances. En effet, le Sebacia induit une photothermolyse des glandes sébacées, source de leur atrophie secondaire. La cible n'est pas la lésion d'acné ou son inflammation mais la glande

elle-même, ce qui rend logique un effet durable. Ce traitement est une forme de photothérapie dynamique : les microparticules Sebacia (cristaux de silice entourant des microparticules d'or) sont appliquées 15 min avant la séance laser, elles ont la capacité de s'accumuler dans les glandes sébacées, les "colorant" en noir. Elles deviennent ainsi un chromophore pour les lasers épilatoires (par exemple laser alexandrite avec durée d'impulsion de 40 ms, voire laser diode, et Nd:Yag pour les phototypes sombres). Trois séances de laser sont recommandées. Les suites et risques sont simples et connus : ce sont ceux d'une épilation laser...

De nouvelles études viennent confirmer les études initiales (et notre impression générale sur une trentaine de patients que nous avons traités, l'étude étant en cours). Les réductions du nombre de lésions étaient respectivement de 65, 74, 85 et 92 % à 3, 6, 12 et 24 mois. À 24 mois, 77 % des patients avaient arrêté tout traitement local. Deux études en particulier ont porté sur ce traitement réalisé chez des patients qui, malgré l'utilisation poursuivie de traitements topiques (peroxyde de benzoyle et/ou rétinoïdes), gardaient des acnés assez évolutives.

Dans l'une d'elles, réalisée aux États-Unis, 3 séances de Sebacia ont été réalisées chez 75 patients [1]. Il leur a été proposé de continuer d'appliquer les mêmes rétinoïdes topiques qu'auparavant, sachant que le résultat avait été jugé non satisfaisant car "trop incomplet" pour les patients ayant accepté de rentrer dans cette étude. Avec l'ajout du traitement laser/Sebacia, une réduction moyenne de 63 % des lésions d'acné a été objectivée à 6 mois et 58 % des patients avaient une réduction supérieure à 90 % à 6 mois, ce qui semble très intéressant.

L'autre étude a été réalisée en Europe chez 76 patients suivis jusqu'à 24 mois après le traitement laser (3 séances espacées d'une seule semaine) [2]. Les patients présentaient une acné modérée malgré la poursuite de traitements topiques (adapalène et/ou peroxyde de benzoyle). Les patients étaient libres de continuer les traitements topiques.

Ce que l'on peut retenir de ces études, c'est que les résultats, en l'absence de tout nouveau traitement laser, s'améliorent avec le temps puisqu'ils sont meilleurs à 24 mois qu'à 3 mois et que les patients arrêtent de plus en plus fréquemment les traitements locaux. Ainsi, le traitement Sebacia ne se positionne pas en concurrent de l'isotrétinoïne *per os* mais en traitement de fond, réduisant d'un à deux grades la sévérité d'une acné chronique, ce qui est une situation fréquente. Le point essentiel le plus positif quant à l'intérêt réel de ce traitement est son caractère durable alors que le traitement est simple, reposant sur 3 séances de laser épilatoire précédées d'une préparation locale (application du produit) prenant environ 45 min. Les points faibles du traitement sont son caractère chronophage (ce qui est relatif) et son coût. En effet, la solution Sebacia est onéreuse, le coût global d'un traitement classique est, au total (solution + 3 séances de laser avec préparation), de l'ordre de 1 500 €... L'autre faiblesse est que ce traitement ne s'avère réellement efficace qu'au niveau du visage : des études ont montré son inefficacité sur le dos, ce qui pourrait s'expliquer par la profondeur des glandes sébacées à ce niveau, ne permettant pas la nécessaire accumulation du produit au sein des glandes.

## ■ Lasers vasculaires

### 1. Angiomes plans

Plusieurs études devant être présentées lors du congrès de l'ASLMS (American Society for Laser Medicine and Surgery) se sont intéressées au traitement des

angiomes plans. Deux parmi elles, proposées par les équipes de Geronemus et de Friedman, ont évalué l'efficacité d'une "nouveau" de la dernière génération de laser à colorant pulsé (LCP), à savoir l'utilisation de spots de très grande taille, soit 13 à 15 mm de diamètre [3, 4]. En théorie, nous savons que la pénétration du faisceau laser dépend de plusieurs facteurs, principalement la longueur d'onde (595 nm pour tous les LCP actuels) mais aussi le diamètre des impacts. En théorie aussi, plus un impact est large, plus il pénètre profondément et peut donc atteindre des vaisseaux dysphasiques plus profonds. Mais son intérêt réel a toujours été pour le moins mis en doute car les fluences utilisées sont plus faibles, tout simplement parce que la puissance que doit émettre le laser est limitée. Autrement dit, il ne sert à rien d'atteindre des vaisseaux plus profonds si c'est au prix d'une fluence trop faible pour être efficace.

Toutefois, la dernière génération de laser à colorant pulsé proposée depuis 2 ans permet d'utiliser des impacts allant jusqu'à 15 mm de diamètre (4 fois plus étendus que des impacts de 7 mm dans la mesure où la surface s'exprime au carré du rayon, pour rappel) avec une fluence conséquente (jusqu'à 9 J/cm<sup>2</sup> pour 12,5 mm de diamètre). Pour une telle fluence, l'augmentation de la taille du spot ne se fait pas au détriment d'une baisse de fluence telle qu'elle en devient inefficace.

Or, ces deux études semblent démontrer : – que la profondeur maximale des vaisseaux dysphasiques atteints est réellement plus importante, cela étant visualisé par la technique d'OCT (*optical coherence tomography*) ; – que l'efficacité sur l'angiome plan est globalement supérieure quand on compare celle observée avec des impacts de 12 à 15 mm avec celle observée avec des impacts de 7 à 10 mm. Si l'on suit les conclusions de ces deux études, augmenter la taille d'impact ne sert pas seulement à gagner du temps, ce qui est très peu intéressant, mais à augmenter l'efficacité, ce qui est fondamental...

Une autre étude des équipes new-yorkaises de Bernstein et Geronemus s'est intéressée à l'évaluation du vécu – en particulier en termes de douleur pour l'enfant et de stress pour les parents – de séances de laser à colorant pulsé pour angiome plan chez des enfants [5]. Les conclusions sont qu'au final, les traitements sous anesthésie topique sont bien supportés et doivent être préférés aux anesthésies générales, pas seulement dans le but de limiter les risques inhérents à l'anesthésie générale mais aussi en termes de stress ressenti par les parents. C'est également l'une des conclusions d'un travail de consensus réalisé par un groupe de spécialistes américains "indiscutables" (Nelson, Kelly, Frieden, Gupta) pour le traitement des angiomes plans rentrant dans le cadre du syndrome de Sturge-Weber [6]. Sinon, ils confirment ce que nous proposons depuis des années : traitements débutés le plus tôt possible, utilisation exclusive du laser à colorant pulsé chez le nourrisson et l'enfant, traitements espacés d'environ 3 mois, choix de durées d'impulsion très courtes (photothermolyse sélective) de l'ordre de 1,5 à 6 ms, induisant du purpura, utilisation de topiques anesthésiques afin d'éviter les anesthésies générales, etc.

### 2. Autres indications des lasers vasculaires : lupus érythémateux

Une étude rétrospective de l'équipe espagnole de Boixeda confirme clairement une notion qui restait discutable en l'absence d'études sur un nombre suffisant de patients : à partir d'une série de 70 cas de lupus chroniques ou subaigus, tumidus et de lésions vasculaires faciales entrant dans le cadre des lupus systémiques (en dehors de poussées), les auteurs démontrent une excellente efficacité des lasers à colorant pulsés utilisés sur une trentaine d'années avec des durées d'impulsion courtes [7]. La tolérance a été excellente, sans aggravations observées, les effets secondaires, bénins, étant dominés par des cas d'hyperpigmentation transitoire.

## I L'Année thérapeutique

22 patients ont bénéficié de biopsies pratiquées environ 3 semaines après un traitement, lesquelles montrent une diminution logique de la néovascularisation, mais aussi de l'infiltrat lymphocytaire et de l'expression des marqueurs ICAM et VCAM.

### 3. Augmentation de la vascularisation cutanée en cas de mélasma : un rôle pour les lasers vasculaires ?

Cette anomalie est de plus en plus mise en avant, en particulier depuis les travaux initiaux de Passeron. Une étude de Bloom et Geronemus a évalué ce phénomène en utilisant la technique non invasive d'OCT [8]. Elle confirme cette augmentation de la microcirculation dermique, sur une profondeur dermique comprise entre 50 et 500 µm. La discussion reste de savoir si cette anomalie est impliquée dans la pathogénie du mélasma, ce qui semble probable pour beaucoup de spécialistes, justifiant alors éventuellement un traitement laser vasculaire dans le cadre de cette prise en charge qui reste multifactorielle et, nous le savons, complexe et difficile... Le rôle du traitement des dysplasies vasculaires serait d'ailleurs peut-être plus de limiter les récives que de réellement diminuer l'hyperpigmentation. Mais cela reste à prouver en l'absence d'études convaincantes.

### Dyschromies : utilisation du bimatoprost en association avec un laser Erbium fractionné pour le traitement de cicatrices achromiques

La prise en charge thérapeutique des cicatrices a considérablement été améliorée par l'utilisation des lasers. Les anomalies de type atrophie, hypertrophie, érythème excessif et hyperpigmentation sont aujourd'hui clairement traitées avec des résultats satisfaisants. Toutefois, le caractère achromique reste le dernier élément de "résistance" des cicatrices, quelle que soit leur origine.

Une équipe canadienne a traité de telles cicatrices, situées sur le visage, par l'association laser Erbium fractionné suivi de l'application quotidienne, pendant les jours suivants, d'une solution de bimatoprost à 0,03 % (ce qui correspond à celle commercialisée en France soit pour le traitement du glaucome, soit pour provoquer un allongement des cils...) [9]. 4 séances ont été pratiquées à 2 mois d'intervalle et les résultats sont très encourageants puisqu'une repigmentation a été observée chez les 9 patients (ce qui est, il est vrai, un chiffre assez faible) au niveau des zones ayant reçu laser + bimatoprost 0,03 %, contrairement aux "zones témoins" (laser seul ou bimatoprost seul ou absence de traitement). À suivre, donc...

### Lasers fractionnés

#### 1. Peut-on effectuer le même jour un traitement de l'ensemble du visage par laser fractionné non ablatif et une injection de toxine botulinique ?

Ce type de laser fractionné non ablatif étant suivi d'une réaction érythémateuse fréquemment associée à de l'œdème, la question méritait d'être posée, dans la mesure où l'œdème risquait de diluer ou, pourquoi pas, de chasser le produit injecté. Néanmoins, le fait que l'injection de toxine botulinique soit assez profonde était *a priori* rassurante. L'équipe de Geronemus, à partir d'une étude portant sur 137 patients, apporte une réponse claire [10] : son étude sur la réalisation d'un *full face* par laser fractionné non ablatif 1550 et 1927 nm suivie d'une injection de toxine botulinique montre que la réponse à celle-ci n'est pas modifiée, en particulier sur le plan d'une éventuelle induction d'un ptosis palpébral et sur celui de l'efficacité.

#### 2. Tolérance et efficacité des lasers fractionnés ablatifs dans la population pédiatrique

À partir d'une évaluation portant sur 24 traitements de cicatrices faciales

post-traumatiques présentes chez des enfants âgés de 4 à 14 ans (tous de phototype inférieur à IV), les auteurs concluent que la tolérance de tels traitements est rassurante chez l'enfant, en particulier sans cicatrisation anormale ou dyschromies, et laisse donc envisager son utilisation large sur de telles cicatrices fréquemment observées en milieu pédiatrique, lesquelles, nous le savons, sont souvent mal vécues, surtout quand elles siègent sur le visage comme dans cette étude [11]. Rappelons toutefois que l'utilisation des lasers CO<sub>2</sub> fractionnés en dehors du visage expose à plus de risques et n'est donc pas validée par cette étude, exclusivement "faciale"...

### Cryolipolyse

#### 1. Tolérance et sécurité de la cryolipolyse

Plusieurs études ont été récemment publiées afin de préciser la tolérance de ce traitement non invasif qui permet d'éviter la pratique d'une liposuccion à condition, bien sûr, que le bourrelet graisseux ne soit pas trop volumineux. En clair, la cryolipolyse pour se substituer à une petite "liposuccion" telle que celles effectuées sous anesthésie locale. Rappelons, pour bien poser la problématique, que la "petite liposuccion" s'accompagne parfois de complications graves, des cas de perforation de péritoine éventuellement mortels et d'embolies graisseuses ayant été exceptionnellement rapportés. Il faut donc comparer ce qui est comparable.

Retenons de ces études que les effets secondaires sont, du moins avec l'appareil de référence – lequel fait l'objet de quasiment toutes ces études –, finalement tous bénins. Précisons en particulier qu'ils sont dominés par des phénomènes douloureux, peu fréquents et peu durables, d'intensité modérée, parfois remplacés par des dysesthésies. L'étude du Massachusetts General Hospital de Boston (744 cas) souligne que le phénomène de Raynaud n'est pas une contre-indication [12].

Le principal effet secondaire est l'hyperplasie paradoxale, se traduisant par une aggravation du bourrelet de l'ordre de 10 à 20 %. Cet effet secondaire est bien sûr problématique et très décevant pour le patient, mais il ne peut être classé comme un effet secondaire grave (dont la définition est précise), puisqu'il conduit éventuellement à une petite liposuction qui était dès le départ l'alternative à la cryolipolyse. L'incidence réelle de cet effet secondaire, laquelle avait fait l'objet de spéculations très variables (de 1 pour 100 à 1 pour 7 000 !), semble finalement être de l'ordre de 1 sur 2 000 à 1 sur 4 000 traitements. Sa pathogénie est toujours incomprise et il ne semble pas exister de facteurs prédictifs fiables. Il faut donc en prévenir le patient lors de la consultation initiale, afin de lui apporter une information loyale.

Rappelons que l'induction d'une hernie inguinale après cryolipolyse est un mythe, malheureusement parfois rapporté, à partir d'une étude de tolérance exhaustive et prospective, citant un cas avéré de hernie inguinale certes, mais observé 6 semaines après une séance réalisée sur une autre région (les poignées d'amour). Les auteurs concluaient d'ailleurs que l'imputabilité était nulle [13] !

Dans ces études, il n'est pas fait état du risque de nécrose cutanée alors que des cas ont pourtant été rapportés en France. Cela s'explique par le fait que, dans ces pays (États-Unis, Canada), les autres marques que CoolSculpting ne sont pas agréées. Or, aucun cas n'a jamais été observé avec le CoolSculpting, bénéficiant d'un contrôle de température permanent, contrairement à d'autres appareils de cryolipolyse présents sur notre territoire pour lesquels des cas de nécrose cutanée impliquant une réparation chirurgicale ont pu être observés...

Une autre étude de Oh *et al.* montre que la tolérance de l'appareil de référence est excellente chez les patients asiatiques, sans effets secondaires sévères [14]. Ceux-ci étaient limités à de

l'érythème, quelques cas d'ecchymoses et un manque de sensibilité de la région traitée, toujours transitoire (il traduit le caractère anesthésiant de l'exposition au froid en rapport avec la cryolipolyse). Dans cette étude portant sur 3 années, il est intéressant de noter qu'il ne signale aucun cas d'hyperpigmentation post-inflammatoire. Une évaluation échographique de l'épaisseur du pannicule adipeux a mis en évidence une réduction de 22 % 3 mois après une séance.

## 2. Évaluation de la qualité de la peau après cryolipolyse : confirmation d'un réel remodelage collagénique

Sept patients devant subir une abdominoplastie ont eu une cryolipolyse sur la zone de l'exérèse [15]. Des examens cutanés ont été pratiqués au niveau de la peau ayant été prise par les applicateurs utilisés lors d'une séance de cryolipolyse, ainsi que sur de la peau non "traitée" afin que celle-ci serve de témoin.

L'étude de l'expression des gènes inducteurs de remodelage collagénique a démontré une réelle augmentation des marqueurs de la néosynthèse de fibres de collagène et de fibres élastiques. Cela confirme les études histologiques qui mettaient en évidence la présence de trousseaux de collagène, en place de lobules adipeux, ainsi que l'évidente impression clinique qu'après cryolipolyse, non seulement il n'y avait pas de relâchement cutané, mais qu'appa-

raissait même une amélioration de la texture cutanée, au moins sur le plan de la laxité. La **figure 1** est un exemple de cryolipolyse (CoolSculpting) de la région sous-mentale. 3 mois après un traitement, on observe une diminution du volume de tissu adipeux, objectif du traitement, mais aussi une évidente rétraction cutanée, alors que l'on aurait pu craindre un phénomène de relâchement cutané lié à la perte de volume.

## Acide tranexamique et traitements lasers : une molécule passionnante !

L'acide tranexamique est un principe actif relativement nouveau en dermatologie, bien qu'ancien et donc bien connu en médecine générale. Cette molécule produite par le corps humain intervient dans la régulation de la fibrinolyse. Un relatif déficit en acide tranexamique n'est pas rare et toucherait près de 5 % de la population, se traduisant par un temps de saignement prolongé. Par exemple, ce déficit peut cliniquement se traduire par des métrorragies, lesquelles constituent la principale indication de l'acide tranexamique *per os* (6 comprimés de 500 mg par jour). Mais son intérêt en dermatologie semble très important car cette molécule intervient aussi au niveau de la peau, en jouant un rôle important dans la régulation de la mélanogénèse et de l'inflammation. L'acide tranexamique inhibe la libération de molécules



**Fig. 1 :** Avant et résultat à 3 mois d'une séance de cryolipolyse CoolSculpting. Point intéressant : malgré la nette diminution de volume graisseux obtenue, on n'observe pas de laxité cutanée.

## I L'Année thérapeutique

stimulant les mélanocytes et les processus inflammatoires, aussi bien au plan de la microcirculation dermique que de la synthèse de mélanine en cas d'inflammation dermique.

Pour nous, dermatologues laséristes, cette molécule s'avère donc passionnante pour limiter les risques d'hyperpigmentations post-inflammatoires (HPPI) inhérents à nos actes laser et sa place dans le traitement du mélasma doit être discutée. De nombreuses études ont déjà confirmé une réelle efficacité dans cette pathologie. De plus, son efficacité dans la prévention des hyperpigmentations post-inflammatoires semble avérée. Dans un premier temps, seule l'utilisation par voie orale était possible, hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Depuis quelque temps, sa prescription par voie locale est possible, soit en sérum, soit en peeling, soit en proposant les deux : les laboratoires SkinCeuticals et Mesoestetic nous proposent ces topiques.

Dans le cadre du mélasma, où son utilisation est particulièrement logique, celle-ci semble apporter un réel avantage. Certains auteurs américains ont voulu évaluer l'intérêt de son association à un laser non ablatif 1927 nm. Ce laser délivre des impacts pénétrant peu en profondeur, mais avec une absence quasi complète d'effet thermique, dont on connaît le rôle néfaste si on utilise un laser sur un mélasma. Or cette étude comparative (laser + acide tranexamique contre acide tranexamique seul, évalués chez 25 patientes) montre que les améliorations sont plus rapides si on ajoute le laser, des récurrences apparaissent néanmoins plus rapidement côté laser. Les auteurs précisent que l'utilisation topique d'acide tranexamique à 3 % a permis de prolonger la durée de l'amélioration obtenue par le traitement d'attaque. Ainsi, le sérum à base d'acide tranexamique, produit non irritant très bien toléré donc pouvant être prescrit au long cours, pourrait prendre une place importante dans notre arsenal thérapeu-

tique, pas seulement dans le traitement des dyschromies chroniques, mais aussi dans le cadre du mélasma et de la prévention des HPPI [16-20].

### ■ Micro-ondes courtes MiraDry

L'hyperhidrose axillaire primaire (HAP) est une pathologie chronique touchant environ 3 % de la population mondiale. Elle est source de stress, de dépression et d'anxiété impactant la qualité de vie des patients. Il existe de nombreuses options thérapeutiques plus ou moins invasives telles que la chirurgie ou encore les injections de toxine botulique. Beaucoup d'entre elles ont des effets secondaires ou n'ont pas d'efficacité durable. Depuis quelques années, est apparu le dispositif à micro-ondes courtes MiraDry, traitement non invasif ayant prouvé son efficacité à long terme dans le cadre de l'HAP. Il est objectivé, sur coupes histologiques, une fibrose dermique profonde ainsi qu'une destruction par thermolyse des glandes sudoripares. Cela explique le principal avantage de cette technique : son caractère définitif, dans la mesure où la peau ne sait pas "fabriquer" de nouvelles glandes sudorales contrairement aux autres annexes cutanées...

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective et descriptive au Centre Laser International de la Peau à Paris de mai 2015 à février 2019 sur une cohorte de patients traités par micro-ondes et souffrants d'HAP. L'efficacité du traitement a été mesurée à l'aide du score HDSS (*Hyperhidrosis Disease Severity Scale*). Cette étude a été proposée au congrès annuel de l'ASLMS. 88 sujets (ratio femme/homme : 1,75) ont été évalués sur une durée moyenne de 18 mois, 65 patients ont bénéficié d'une seule séance, 20 patients de 2 séances et 3 patients de 3 séances.

Les 88 patients ont noté une amélioration significative de la qualité de vie ( $p < 0,0001$ ) et du score HDSS avec en

moyenne  $-1,8$  ( $p < 0,0001$ ). Il y avait une différence significative chez les hommes ( $-1,8$  ;  $p < 0,0001$ ) et les femmes ( $-1,7$  ;  $p < 0,0001$ ), mais nous ne notions aucune différence significative sur le score HDSS entre les femmes et les hommes. Au cours d'un même traitement, 46 patients ont été traités avec un seul passage et 16 patients avec 2 passages. L'amélioration de l'HDSS était de  $-1,72$  vs  $-1,88$  respectivement ( $p = 0,44$ ). L'évaluation de l'odeur, de la transpiration, de la réduction de la pilosité axillaire et de l'efficacité globale a montré une amélioration de 69, 65, 42 et 72 % respectivement à 9 mois ( $n = 88$ ).

Notre étude a confirmé l'efficacité sur le long terme des micro-ondes sur les HAP. Le sexe et le nombre de séances effectuées n'influencent pas l'efficacité du traitement. Les micro-ondes procurent une meilleure qualité de vie aux hommes et aux femmes, y compris en ce qui concerne les odeurs et la réduction de la pilosité axillaire.

Cette amélioration de la qualité de vie est également mise en évidence par une étude américaine de Waldbaum réalisée chez 25 patients et présentée dans ce même congrès de l'ASLMS [21].

### BIBLIOGRAPHIE

1. WAIBEL J, WERSCHLER P. US post-market study of gold microparticles in combination with Nd:YAG laser pulses for the treatment of acne vulgaris in patients using topical retinoids: 6 month results. Comm. ASLMS conference, 2020.
2. BHATIA A, MIRACKI R. Long term follow-up from european post-market study evaluating treatment of acne vulgaris using gold microparticles and laser in subjects pre-treated with topical adapalene/benzoyl peroxide. Comm. ASLMS conference, 2020.
3. POMERANTZ H, GERONEMUS R. Effects of different spot sizes of pulsed dye laser on cutaneous capillary malformations. Comm. ASLMS conference, 2020.
4. FRIEDMAN P *et al.* Enhanced clearance with fewer treatments of port wine stains with a novel large spot pulse dye laser

- versus previous generation pulse dye laser. Comm. ASLMS conference, 2020.
5. FENG H, BERNSTEIN L, GERONEMUS R. Tolerance, preference, and satisfaction of outpatient port-wine stain treatment with pulsed-dye laser in early childhood. Comm. ASLMS conference, 2020.
  6. SABETI S, BURKHART C, EICHENFIELD L *et al.* Consensus statement for treatment of port wine birthmarks in Sturge-Weber syndrome. Comm. ASLMS conference, 2020.
  7. PINDADO-ORTEGA C, BOIXEDA P. Cutaneous lupus erythematosus: a three-decade experience in the treatment with pulsed dye laser. Comm. ASLMS conference, 2020.
  8. POMERANTZ H, LEDERHANDLER M, GERONEMUS R. Vascular characteristics of melasma on optical coherence tomography. Comm. ASLMS conference, 2020.
  9. WARD C, LAUGHLIN AS. The use of bimatoprost and fractionated ablative er:yag laser in the treatment of white scars on the face. Comm. ASLMS conference, 2020.
  10. POMERANTZ H, LEDERHANDLER M, ANOLIK R *et al.* Safety profile of combined same-day treatments for botulinum toxin with full face non-ablative fractionated laser resurfacing. Comm. ASLMS conference, 2020.
  11. LEDERHANDLER M *et al.* Safety, tolerance, and efficacy of fractional ablative laser resurfacing of traumatic scars in the pediatric population. Comm. ASLMS conference, 2020.
  12. HEDAYATI B, JUHÁSZ M, SHERMAN C *et al.* Adverse events associated with cryolipolysis: a systematic review of the literature. *Dermatol Surg*, 2020;46:S8-S13.
  13. YANES DA, AVRAM M. Negative outcomes after cryolipolysis: a retrospective review. Comm. ASLMS conference, 2020.
  14. OH CH, SHIM JS, BAE KI *et al.* Clinical application of cryolipolysis in Asian patients for subcutaneous fat reduction and body contouring. *Arch Plast Surg*, 2020;47:62-69.
  15. JIMENEZ LOZANO JN. Skin dermal changes after cryolipolysis: a molecular and histological investigation. Comm. ASLMS conference, 2020.
  16. CHRISTMAN M, FRIEDMAN P. Tranexamic acid and a 1927 nm diode laser in patients with melasma: a prospective randomized split face study. Comm. ASLMS conference, 2020.
  17. TARAZ M, NIKNAM S, EHSANI AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther*, 2017;30.
  18. PERPER M, EBER AE, FAYNE R *et al.* Tranexamic acid in the treatment of melasma: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*, 2017;18:373-381.
  19. BALA HR, LEE S, WONG C *et al.* Oral Tranexamic acid for the treatment of melasma: a review. *Dermatol Surg*, 2018;44:814-825.
  20. MALIK F, HANIF MM, MUSTAFA G. Combination of oral tranexamic acid with topical 3% tranexamic acid versus oral tranexamic acid with topical 20% azelaic acid in the treatment of melasma. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019;29:502-504.
  21. PARRISH C, WALDBAUM B, COLEMAN D *et al.* Microwave thermolysis reduces generalized and social anxiety in young adults with axillary hyperhidrosis. *Lasers Surg Med*, 2020;52:842-847.

---

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

NOUVEAU



URIAGE  
EAU THERMALE

**Toléderm  
CONTROL**

**SOIN APAISANT**  
Calme immédiatement  
Hydrate, Protège

**SOOTHING CARE**  
Immediately calms  
Moisturizes, Protects

**FORMULE MINIMALISTE  
MINIMALIST FORMULA**

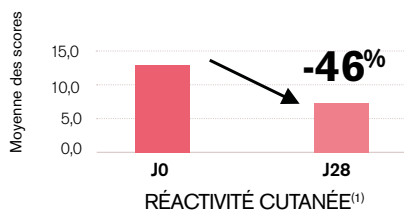
PEAUX SENSIBLES &  
SENSITIVE SKIN  
NON PARFUMÉ  
UNSCENTED

AVAIL : EAU THERMALE DES ALPES

## Toléderm CONTROL

**APAISE IMMÉDIATEMENT**  
TESTÉ DERMATOLOGIQUEMENT SUR PEAUX SENSIBLES  
**INTOLÉRANTES ET ALLERGIQUES\***

### CONTRÔLE LA RÉACTIVITÉ CUTANÉE<sup>(1)</sup>



Avec une action sur  
3 neuro-récepteurs :  
**PAR2, TRPV1, NK1R**

### CALME LES SENSATIONS D'INCONFORT<sup>(2)</sup>



SENSATIONS  
D'INCONFORT<sup>(2)</sup>



SENSATIONS DE  
SÉCHERESSE<sup>(2)</sup>



SENSATIONS DE  
DÉMANGEAISONS<sup>(2)</sup>

### UNE FORMULE MINIMALISTE

Sans conservateur

**3 INGRÉDIENTS ACTIFS  
D'ORIGINE NATURELLE**



- Apaise
- Protège
- Renforce



- Protège
- Hydrate
- Adoucit



- Calme
- Protège
- Anti-irritations

\* Avec antécédents d'allergies

<sup>(1)</sup> Test d'usage sous contrôle dermatologique sur peaux sensibles - 2 applications/jour pendant 28 jours du soin apaisant Toléderm Control- 15 sujets. Evaluation de la réactivité cutanée par Stinging test  
<sup>(2)</sup> Test d'usage sous contrôle dermatologique sur 20 sujets à peau sensible hyper-réactive. Application 2 fois/jour pendant 28 jours du soin apaisant Toléderm Control. Auto-évaluation par le sujet.

## ■ Revues générales

# Rôle de l'inflammation neurogène dans les peaux hyperréactives

**RÉSUMÉ :** Les peaux sensibles ou hyperréactives se définissent par la survenue de sensations déplaisantes (picotements, brûlures, douleurs, prurit, fourmillements) en réponse à des stimuli qui ne devraient normalement pas provoquer de telles sensations. Ceux-ci peuvent être de nature très différente, physique, chimique ou physicochimique.

Les neurorécepteurs sont des protéines sensorielles qui sont activées par une telle variété de facteurs. Ensuite, PAR-2 est activé au niveau des terminaisons nerveuses intraépidermiques puis il y a un relargage des neuromédiateurs. Nous avons mis en évidence des effets intéressants des hyaluronides d'algues et de l'Eau Thermale d'Uriage.



**L. MISERY**

Service de Dermatologie, CHU de BREST;  
Laboratoire Interactions Epithéliums-Neurones  
(LIEN), Université de Bretagne Occidentale.

**B**ien que l'expression soit impropre car toute peau est évidemment sensible, les peaux hyperréactives sont plus connues sous le nom de peaux sensibles. Le concept a émergé juste après la Seconde Guerre mondiale pour connaître un essor qui ne cesse de croître depuis les années 1990 [1]. Depuis, les progrès dans la compréhension de ce phénomène très fréquent – puisqu'il concerne environ la moitié de la population – sont importants.

### ■ Qu'est-ce qu'une peau hyperréactive ?

Une définition internationale n'a été proposée que récemment, grâce au *special interest group on sensitive skin from the International Forum for the Study of Itch* (IFSI) [2]. Ainsi, les peaux sensibles ou hyperréactives se définissent par la survenue de sensations déplaisantes (picotements, brûlures, douleurs, prurit, fourmillements) en réponse à des stimuli qui ne devraient normalement pas provoquer de telles sensations. Ces sensations déplaisantes ne peuvent pas être expliquées par des lésions attribuables à une maladie cutanée spécifique. La peau

peut apparaître normale ou être affligée d'un érythème. Les peaux sensibles peuvent atteindre toute localisation cutanée mais surtout le visage.

Ce même groupe a ensuite travaillé sur la physiopathologie [3]. Il a conclu que la peau sensible n'est pas un trouble immunologique mais qu'elle est liée à des altérations du système nerveux cutané, alors que des anomalies de la barrière cutanée sont fréquemment associées quoique sans relation directe de cause à effet. Le groupe a aussi conclu que des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie de la peau sensible ainsi que les facteurs qui la déclenchent.

Quant à la conduite à tenir [3], le groupe suggérerait aux patients ayant une peau sensible d'éviter les facteurs déclencheurs possibles et d'utiliser des cosmétiques bien tolérés, notamment ceux qui contiennent des inhibiteurs de ces sensations cutanées désagréables. La prise en compte du rôle des facteurs psychosociaux, tels que le stress ou les attentes négatives, pourrait être pertinente pour des sous-groupes de patients. À ce jour, il n'existe aucun essai clinique soutenant

## Revue générale

l'utilisation de médicaments topiques ou systémiques en cas de peau sensible. En général, les patients ayant une peau sensible nécessitent une approche personnalisée, prenant en compte les différents facteurs biomédicaux, neuronaux et psychosociaux affectant la peau sensible.

### Les neurorécepteurs et l'inflammation neurogène

Les peaux sensibles sont un phénomène étrange puisqu'il y a une hyperréactivité de la peau à des facteurs non pathogènes en eux-mêmes, qui peuvent être aussi différents que les cosmétiques, l'eau, la chaleur, le froid, le vent, la climatisation ou le stress. Cette réaction hyperdénse inappropriée s'explique par l'activation de protéines sensorielles présentes à la surface des kératinocytes et des terminaisons nerveuses cutanées appelées neurorécepteurs.

Ces neurorécepteurs assurent donc la transduction d'un signal depuis l'extérieur du neurone vers l'intérieur [4]. Parmi ceux-ci, on trouve ainsi TRPV1 (activé par la chaleur, l'acidité ou la capsaïcine), TRPM8 (activé par le froid ou le menthol) ou TRPA1 (activé par le froid, le wasabi ou des phénols).

L'activation de ces neurorécepteurs conduit à la coactivation de récepteurs comme PAR-2 (activé par des protéases comme les kallikréines, la trypsine ou la tryptase) et au relargage de neuro-médiateurs dans la peau, qui médient alors cette inflammation neurogène en se liant à leurs récepteurs. Le neuromédiateur le plus connu est la substance P et son récepteur ayant le plus d'affinités est NK1.

### Étude in vitro de l'inflammation neurogène cutanée et effets des hialuronides d'algues

Dans une première collaboration avec les Laboratoires Dermatologiques Uriage,

nous avons mis au point une co-culture de neurones et de kératinocytes [5]. Dans ce modèle, nous reproduisons effectivement l'inflammation neurogène et donc le mécanisme principal des peaux sensibles. En effet, l'ajout de capsaïcine dans le milieu de culture induit le relargage de substance P. En ajoutant des extraits d'algues (*Laminaria digitata* et *Vernonia subulnea*), ce relargage est nettement diminué. Cela suggère qu'ils ont un effet apaisant sur les peaux sensibles.

### Interactions entre PAR-2 et TRPV1

Dans une deuxième collaboration avec les Laboratoires Dermatologiques Uriage, nous avons montré qu'il existait un cercle vicieux dans la peau, l'inflammation neurogène s'auto-entretenant une fois qu'elle était lancée [6]. Le rôle de TRPV1 et TRPA1 dans la modulation des gènes inflammatoires dans les neurones sensoriels et les cellules cutanées non neuronales est alors très important [7].

Nous avons ensuite voulu faire le lien avec l'activation de PAR-2 car cette activation de PAR-2 dans les kératinocytes stimule aussi l'inflammation via la pro-

duction calcium-dépendante de médiateurs tels que l'IL-1 $\beta$ , le TNF $\alpha$  et la TSLP. Dans cette nouvelle étude [8], nous avons étudié la signalisation calcique de PAR-2 et la production consécutive de médiateurs inflammatoires dans des kératinocytes. La stimulation par le peptide SLIGKV, activateur de PAR-2, a favorisé l'épuisement des réserves de calcium dans les kératinocytes mais cette déplétion n'a pas déclenché l'entrée de calcium par stockage via ORAI1 dans les kératinocytes. L'inhibition de la phospholipase C et l'inhibition concomitante de TRPV1 et du récepteur de l'inositol triphosphate (InsP3R) dans les kératinocytes ont aboli la déplétion des réserves de calcium provoquée par SLIGKV, l'activité NF- $\kappa$ B et la production de médiateurs inflammatoires tels que l'IL-1 $\beta$ , le TNF $\alpha$  et la TSLP. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent un rôle clé de l'InsP3R et du TRPV1 au niveau des réserves internes de Ca<sup>2+</sup>, dans la libération de Ca<sup>2+</sup> provoquée par PAR-2 et l'inflammation cutanée qui en résulte.

Nous avons ainsi montré comment PAR-2 et TRPV1 étaient intimement liés dans la genèse et l'auto-entretien de l'inflammation neurogène (fig. 1).

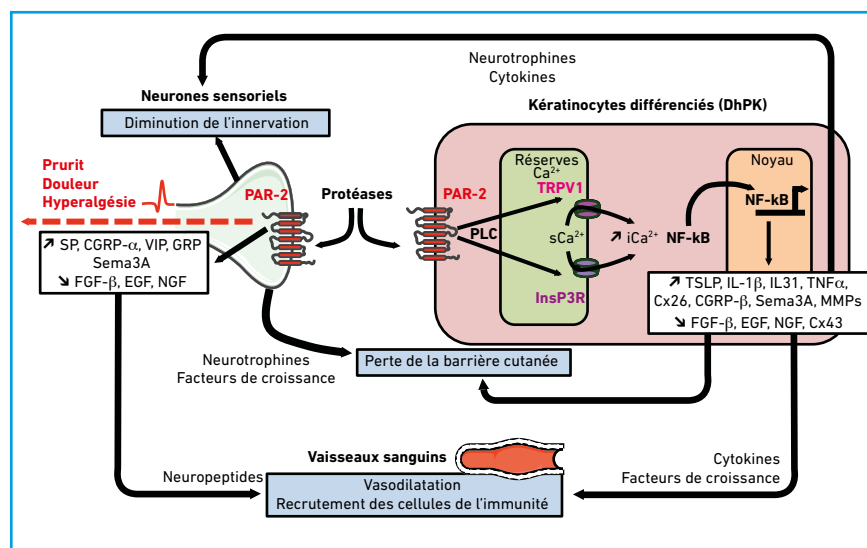


Fig. 1 : Schéma de synthèse des mécanismes cellulaires et intracellulaires de PAR-2 dans les neurones sensoriels et les kératinocytes.

## ■ Effets de l'Eau Thermale d'Uriage

Dans un premier temps, nous avons montré que la composition en sels minéraux de l'Eau Thermale d'Uriage lui conférait un caractère isotonique et préservait l'activité des kératinocytes. Dans un second temps, nous avons montré que les variations d'expression de différents marqueurs inflammatoires induites par l'activation de PAR-2 n'étaient pas retrouvées en ajoutant l'Eau Thermale d'Uriage (**fig. 2**). C'est en particulier le cas de la TSLP, très impliquée dans le prurit.

## ■ Conclusion

Les peaux sensibles étant essentiellement liées à l'inflammation, il est important que des cosmétiques apaisants puissent avoir des effets inhibiteurs des voies intriquant TRPV1 et PAR-2

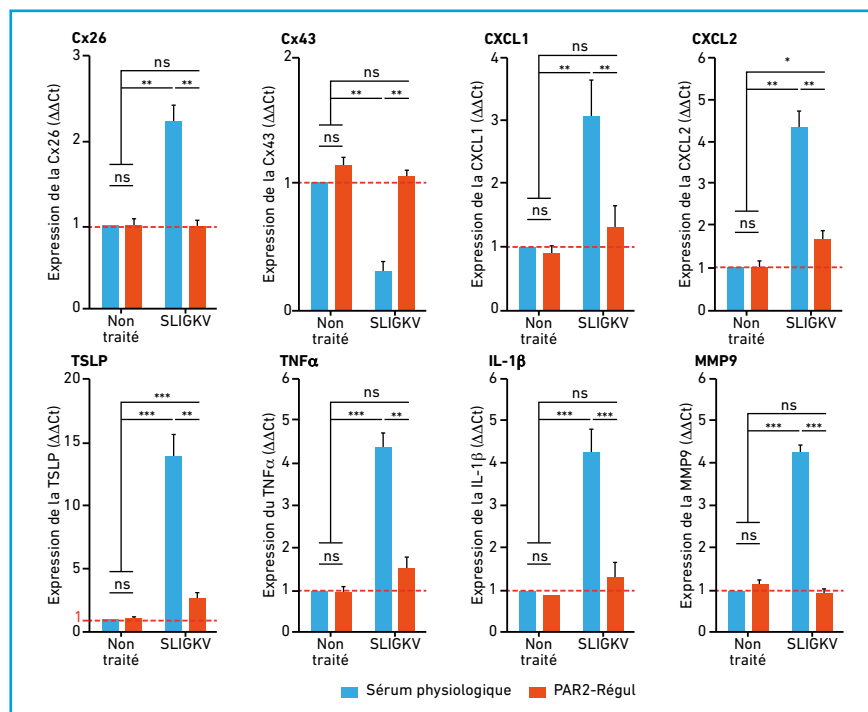
pour diminuer, voire abolir, le relargage consécutif de substance P dans ce cadre.

## BIBLIOGRAPHIE

1. MISERY L. Histoire des peaux sensibles. *Ann Dermatol Vénereol*, 2019;146:247-251.

## POINTS FORTS

- Les peaux sensibles ou hyperréactives sont définies par la survenue de sensations désagréables en réponse à des facteurs non pathogènes par eux-mêmes.
- Les peaux sensibles sont liées à l'inflammation neurogène.
- L'inflammation neurogène est due à une activation anormale de neurorécepteurs qui conduit au relargage de neuromédiateurs dans la peau.
- Cette inflammation s'auto-entretient et il faut tenter de rompre ce cercle vicieux.



**Fig. 2 :** Effets de l'Eau Thermale d'Uriage (brevet déposé PAR2-Régul) sur la modulation de l'expression de la Cx26 et -43, les CXCL1 et -2, le TNFα, IL-1β, la TSLP et la MMP9 induite par PAR-2 dans des kératinocytes. Graphiques représentant l'expression relative de 8 gènes d'intérêt selon la méthode des ΔΔCt suite à l'incubation sur 4 h de 100 μM du SLIGKV, le peptide agoniste de PAR-2, sur les DHPK dans le milieu de culture dilué au 1/2 avec l'Eau Thermale Uriage (Uriage water) ou avec du sérum physiologique. Le graphique représente les valeurs moyennes ± SEM de n = 3 expériences indépendantes. La significativité a été analysée par le test ANOVA one-way: \* = p < 0,05; \*\* = p < 0,01; \*\*\* = p < 0,001; ns = non significatif.

2. MISERY L, STÄNDER S, SZEPIETOWSKI JC *et al*. Definition of Sensitive Skin: An Expert Position Paper from the Special Interest Group on Sensitive Skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:4-6.
3. MISERY L, WEISSHAAR E, BRENAUT E *et al*. Pathophysiology and management of sensitive skin: Position paper from the Special interest Group on sensitive skin of the International Forum for the Study of Itch (IFSI). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:222-229.
4. RUPPENSTEIN A, LIMBERG MM, LOSER K *et al*. Involvement of Neuro-Immune Interactions in Pruritus With Special Focus on Receptor Expressions. *Front Med*, 2021;8:627985.
5. PEREIRA U, BOULAIS N, LEBONVALLET N *et al*. Development of an in vitro coculture of primary sensitive pig neurons and keratinocytes for the study of cutaneous neurogenic inflammation. *Exp Dermatol*, 2010;19:931-935.
6. GOUIN O, LEBONVALLET N, L'HERONDELLE K *et al*. Self-maintenance of neurogenic inflammation contributes to a vicious cycle in skin. *Exp Dermatol*, 2015;24:723-726.
7. GOUIN O, L'HERONDELLE K, LEBONVALLET N *et al*. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*, 2017;8:644-661.
8. GOUIN O, L'HERONDELLE K, BUSCAGLIA P *et al*. Major Role for TRPV1 and InsP3R in PAR2-Elicited Inflammatory Mediator Production in Differentiated Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1564-1572.

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

# LA CONFIANCE QUI SE VOIT



**meto  
ject**® STYLO  
méthotrexate 50 mg/ml

**1<sup>er</sup> stylo\* injecteur en sous-cutané avec  
une gamme exclusive de 10 dosages<sup>1</sup>**

METOJECT® solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25 ml ; 15 mg/0,30 ml ; 17,5 mg/0,35 ml ; 20 mg/0,40 ml ; 22,5 mg/0,45 ml ; 25 mg/0,50 ml ; 27,5 mg/0,55 ml ; 30 mg/0,60 ml) est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.

*Liste I. Remb. Séc.Soc. à 65 %. Agréé coll.*

**medac**



\* Ayant obtenu l'AMM en 2015<sup>1</sup>

1. Résumé des caractéristiques du produit METOJECT® solution injectable en stylo prérempli  
Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

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>