

Fiche de dermoscopie n° 20

Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant

Actualités sur les nouveaux syndromes auto-inflammatoires

Syndrome d'orage cytokinique : un concept d'actualité

**État des lieux sur les anti-IL23
dans le traitement du psoriasis en plaques**



 **Tremfya**[®]
(guselkumab)

**AVANCER
SE PROJETER
SOURIRE**



1^{ER} ET SEUL inhibiteur
anti-IL-23 SÉLECTIF,
100 % HUMAIN, indiqué
dans le psoriasis et le
rhumatisme psoriasique*¹



Une **EFFICACITÉ**
et une **TOLÉRANCE**
confirmées dans
le **PSORIASIS**
jusqu'à **5 ANS**¹



Un **DOSAGE UNIQUE** et
seulement **6 injections**
sous-cutanées/an¹

Administration 1 fois toutes les 8 semaines en entretien. Pour les patients souffrant d'un rhumatisme psoriasique et présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.



Une **EFFICACITÉ** et une
TOLÉRANCE évaluées
dans le **RHUMATISME**
PSORIASIQUE
jusqu'à **1 AN**¹

PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE¹

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.

Liste I. Remb Séc Soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect.

RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE¹

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 anti-rhumatismal (DMARD) antérieur (voir propriétés pharmacodynamiques).

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

Liste I. Remb Séc Soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect.

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



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'avis de la Commission de Transparence sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* AMM dans le psoriasis obtenue le 10 novembre 2017 et AMM dans le rhumatisme psoriasique obtenue le 20 novembre 2020. **1.** Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) TREMFYA[®].

JANSSEN-CILAG, S.A.S au capital social de 2 956 660 euros, immatriculée au Registre de Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n°B562 033068, dont le siège social est au 1 rue Camille Desmoulins, TSA91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

janssen  **Immunology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 株式会社 武田薬品工業

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. Morailon,
Dr N. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

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

espaceGraphic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2022

Sommaire

Mars 2022

Cahier 1

n° 309

Fiche pratique

7 Fiche de dermoscopie n° 20
L. Thomas

REVUES GÉNÉRALES

18 Prise en charge de la dermatite
atopique de l'enfant
A. Lasek-Duriez

23 Syndrome d'orage cytokinique :
un concept d'actualité
D. Kerob

27 Actualités sur les nouveaux
syndromes auto-inflammatoires
T. Mahévas

35 État des lieux sur les anti-IL23 dans
le traitement du psoriasis en plaques
Z. Reguiai



Un cahier 2 "Onychopathies inflammatoires :
savoir diagnostiquer et prendre
en charge les formes modérées à sévères"
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 39.

Image de couverture :
©Nemes Laszlo@shutterstock.com

Psoriasis : quelles problématiques en vie réelle ?

Mardi 5 avril 2022
de 20h45 à 22h00



Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

a le plaisir de vous convier à la retransmission

EN DIRECT de la webconférence interactive

“Psoriasis : quelles problématiques en vie réelle ?”

de **LEO Pharma**



Modérateur : Dr Bruno Halioua

- **Psoriasis sévère : quelles solutions pour les patients quand le traitement ne fonctionne plus ou est mal toléré ?**

Dr Nathalie Quiles-Tsimaratos, Marseille

- **Psoriasis et sommeil : un trouble peut en cacher un autre**

Dr Bruno Halioua, Paris

- **Les patients dans les registres auraient-ils pu être inclus dans les études de phase III ?**

Dr Morad Lahfa, Biarritz



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

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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

■ Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 20

■ Cas clinique (fig. 1 à 5)

Il s'agit d'un homme de 48 ans, de phototype IIIb avec une bonne aptitude au bronzage. Il n'a jamais vécu outre-mer, n'a jamais fait d'UV artificiels, son activité professionnelle est à 100 % intérieure et ses loisirs ensoleillés sont modérés. Il n'a pas d'antécédent personnel ou familial cancérologique. Il ne prend aucun médicament et n'a jamais reçu de traitement au long cours dans sa vie.

Il n'est pas particulièrement inquiet à propos de sa peau mais il a entendu parler des cancers de la peau et de leur dépistage lors d'une émission de télévision. Son médecin traitant n'a pas trouvé d'élément inquiétant au cours de son dernier examen mais il lui a tout de même conseillé un examen à titre systématique.

Lui-même n'a pas remarqué de changement récent de ses quelques lésions cutanées.

Nous ne retenons pour illustrer ce cas clinique que 5 lésions mais le reste de l'examen est insignifiant ou retrouve des lésions très similaires à celles présentées sur les **figures 1** (deux autres, plus petites), **2** (six autres, de taille et couleur similaires) et **4** (une douzaine). Les lésions n° 3 et 5 sont uniques en leur genre chez ce patient.

Vous faites l'anamnèse suivante :

- il avait bien connaissance de l'existence de la lésion n° 1 située sur le dos, qu'il décrit comme présente depuis "au moins son adolescence" et qui "s'irrite" parfois lors des frottements vestimentaires mais qui ne le gêne habituellement



Fig. 1.

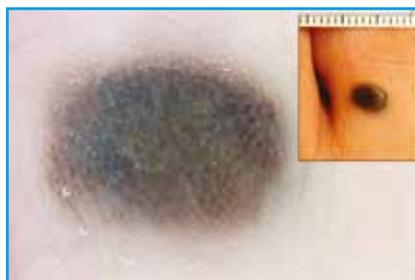


Fig. 3.

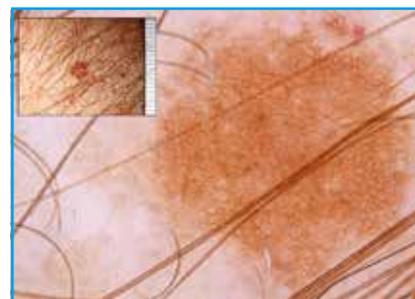


Fig. 2.



Fig. 4.

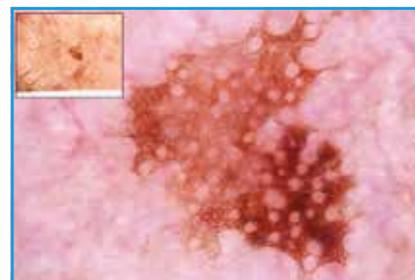


Fig. 5.

pas. Il est incapable de dire si elle a grossi récemment ;

- la lésion n° 2 siége sur l'avant-bras gauche : le patient n'a aucune idée de son ancienneté, elle lui "semble stable" et ne provoque aucun symptôme ;

- la lésion n° 3 est présente "depuis toujours" sur le gros orteil droit. Elle est stable et ne provoque aucune gêne ;

- la lésion n° 4 est récente, asymptomatique. Le patient a d'ailleurs noté depuis quelques années l'apparition d'assez nombreuses taches rouges (une douzaine tout au plus) du même type sur son tronc et sur un bras sans s'en inquiéter ;

- il avoue finalement que c'est la découverte de la lésion n° 5 sur la tempe gauche qui l'a poussé à consulter. Celle-ci serait présente depuis un peu plus d'un an : "Ce ne serait pas une tache de vieux, docteur?"

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Fiche pratique

Solution

1. Quel est votre diagnostic ? (fig. 6)

● **Lésion n° 1** : cette lésion est un nævus pigmentaire pavimenteux (équivalent du patron globulaire).

● **Lésion n° 2** : cette lésion est un nævus pigmentaire réticulaire.

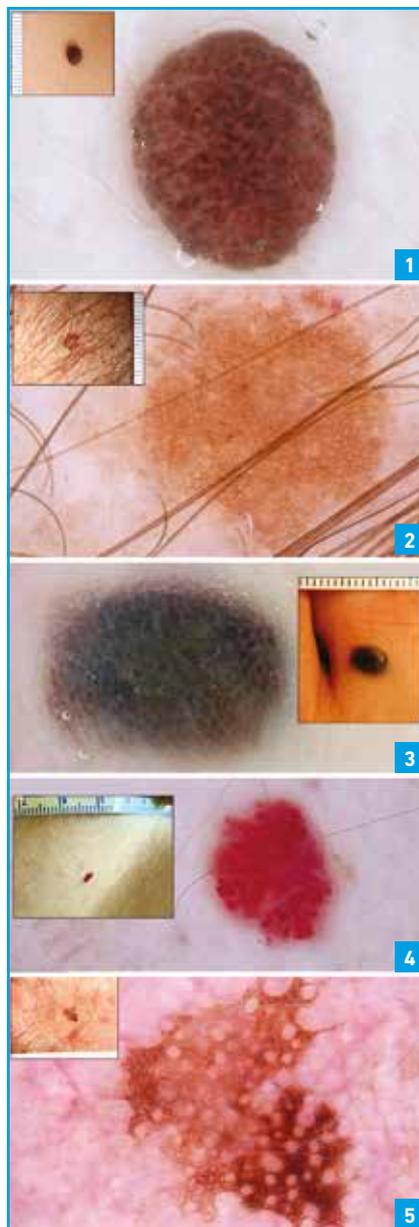


Fig. 6.

● **Lésion n° 3** : cette lésion est un nævus bleu.

● **Lésion n° 4** : cette lésion est un hémangiome capillaire (“ point rubis”).

● **Lésion n° 5** : cette lésion est un lentigo actinique.

2. Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Aucune de ces cinq lésions ne nécessite de vérification anatomopathologique de sa nature. Toutes sont clairement identifiées comme bénignes par l’examen dermoscopique qui se suffit parfaitement à lui-même.

Pour toutes les lésions, l’abstention thérapeutique est la meilleure attitude.

La destruction sans contrôle histologique du lentigo actinique (lésion n° 5), quelle qu’en soit la méthode, peut légitimement être proposée si elle est souhaitée par le patient. L’exérèse du nævus tubéreux (lésion n° 1) pourrait être proposée à but “cosmétique/ergonomique” mais cette chirurgie et l’examen histologique de la pièce opératoire ne pourront pas, en l’absence d’indication médicale, faire l’objet d’une prise en charge par l’Assurance Maladie.

Le patient ne présente en outre aucun facteur de risque de cancer de la peau significatif :

- pas d’antécédent personnel de cancer cutané ;
- pas d’antécédent familial de cancer cutané (ni de connaissance de la présence d’une mutation prédisposant au cancer de la peau dans sa famille) ;
- phototype moyen IIIb et bonne aptitude au bronzage ;
- passé solaire raisonnable (pas de stigmates de dommage actinique marqué) ;
- peu de nævus pigmentaires (moins de 25) dont la plupart sont réticulaires, peu sont globulaires, une seul est un nævus bleu. Aucun n’est cliniquement ou dermoscopiquement atypique ;
- pas d’immunosuppression.

Il n’y a donc pas lieu de lui proposer de surveillance dermatologique systématique à rythme régulier. On lui propose simplement de s’auto-surveiller et de revenir consulter en cas d’apparition de nouvelle lésion ou en cas de modification tangible d’une lésion cutanée préexistante. On lui expliquera les critères habituels d’alarme : changements de taille, de forme, de couleur ou de sensation d’une lésion ancienne, apparition d’une nouvelle lésion cutanée non spontanément résolutive en 1 mois et les critères ABCDE du mélanome cutané. On pourra aussi lui donner des conseils simples de photoprotection en insistant, bien sûr, sur la protection vestimentaire.

Commentaires (fig. 7)

>>> **La lésion n° 1** présente un patron dermoscopique pavimenteux. Le patron pavimenteux est un équivalent du patron globulaire (cf. fiche de dermoscopie n° 1) plutôt rencontré à l’âge adulte, le plus souvent sur des lésions en relief alors que les patrons globulaires sont plutôt observés chez l’enfant et sur des lésions planes ou de faible relief. Cette lésion est monochrome (au sens dermoscopique du terme qui ne comprend que six couleurs : ici le brun foncé), mono-composée (uniquement des pavés = globules), sans désordre architectural et avec une bonne symétrie de contenu (la seule qui compte vraiment, l’asymétrie de contours ayant une bien moindre valeur sémiologique). Elle est composée de “pavés” polygonaux juxtaposés et séparés par des espaces un peu plus clairs (délimités par les **pointillés jaunes**). Cette lésion correspond à un nævus bénin, les concordances anatomodermoscopiques étant loin d’être parfaites on évitera les termes anatomiques (tels que “nævus dermique”) pour décrire de telles lésions et on parlera de nævus globulaire ou pavimenteux. Il n’y a pas d’indication de chirurgie ou de surveillance dermatologique pour une telle lésion.

>>> **La lésion n° 2** présente un patron dermoscopique réticulaire (cf. fiche n° 2).

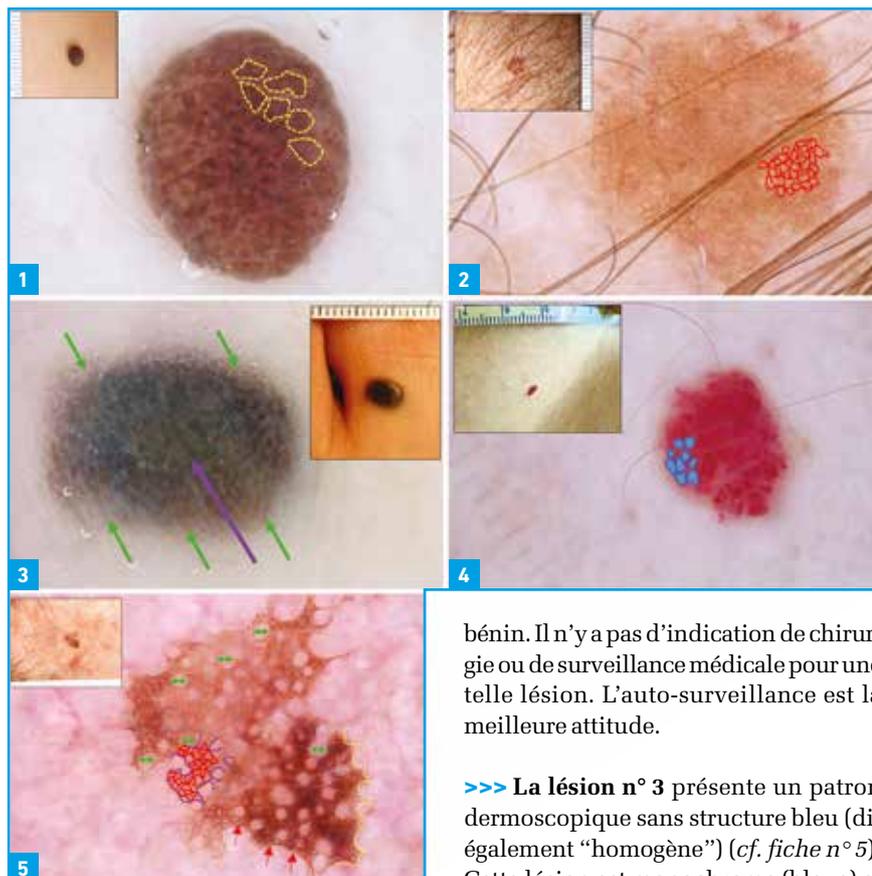


Fig. 7.

Cette lésion est monochrome (brun clair) et mono-composée (uniquement du réseau pigmenté : **surligné en rouge**). Il n'y a pas de désordre architectural et on observe une bonne symétrie de contenu. L'analyse sémiologique du réseau lui-même objective un réseau régulier dans son épaisseur, sa couleur, la taille de ses mailles et entre-mailles. Son dessin est fin et, en périphérie, ses bords s'estompent progressivement. L'âge du patient est compatible avec la présence de nævus réticulaires même récents. Enfin, le reste de l'examen objective plusieurs autres lésions similaires sur le reste de la peau du patient (il ne s'agit donc pas d'un "vilain petit canard" dermoscopique). La couleur de la lésion est en accord avec le phototype du patient (IIIb). Cette lésion correspond donc très certainement à un nævus réticulaire (éviter le terme anatomique "nævus jonctionnel")

bénin. Il n'y a pas d'indication de chirurgie ou de surveillance médicale pour une telle lésion. L'auto-surveillance est la meilleure attitude.

>>> La lésion n° 3 présente un patron dermoscopique sans structure bleu (dit également "homogène") (cf. fiche n° 5). Cette lésion est monochrome (bleue) et mono-composée (une seule tache sans autre structure dermoscopique reconnaissable : **flèche violette**). Ses bords sont flous (**flèches vertes**), ce qui signe une localisation relativement profonde (dermique). Il n'y a pas d'argument anamnestique pour l'un des trois rares diagnostics différentiels (métastase de mélanome, tatouage ou corps étranger sous-cutané). Il s'agit donc d'un nævus bleu commun, ce qui est conforté par l'interrogatoire signalant son ancienneté. On peut noter que c'est une des rares exceptions à l'usage accepté d'un terme anatomique en dermoscopie pour décrire un nævus (mais le terme nævus bleu est-il bien anatomopathologique puisque les nævus bleus sont noirs sous le microscope?). Il n'y a, bien sûr, pas d'indication de chirurgie ou de surveillance dermatologique pour une telle lésion.

>>> La lésion n° 4 présente un patron dermoscopique sacculaire (cf. fiche n° 6).

Cette lésion est monochrome (rouge) et mono-composée (seulement des saccules caractérisés par leur limite nette, leur couleur homogène et leur disposition juxtaposée s'écrasant les uns les autres avec des angles de raccordement aigus entre saccules : **surlignés en bleu**). Cet aspect correspond à un hémangiome capillaire (point rubis ou "cherry hemangioma") mais l'aspect dermoscopique est exactement le même dans l'angiokératome qui est donc indistinguable. Il n'y a, bien sûr, pas d'indication d'exérèse ou de surveillance médicale pour une telle lésion.

>>> La lésion n° 5 siège sur le visage et son analyse sémiologique ne se fait donc pas par l'analyse des patrons dermoscopiques. On utilise ici l'approche diagnostique inversée (cf. fiche n° 14) qui consiste à rechercher d'abord des signes patents et largement représentés des deux diagnostics différentiels du mélanome de Dubreuilh : le lentigo actinique et la kératose actinique pigmentée. Cette dernière hypothèse est éliminée par l'absence d'érythème interfolliculaire, de squames, d'irrégularité de taille des follicules pilosébacés (**double flèches vertes** montrant un calibre similaire sur toute la lésion) et l'absence de "rosettes" (quatre points blancs aux quatre points cardinaux des follicules visibles seulement en lumière polarisée). En revanche, il existe trois signes patents et constants en faveur d'un lentigo actinique (kératose séborrhéique plane) : une bordure très nette (**flèches rouges**), un contour volontiers polyconcave (ou "mordillé" ou "mangé par les mites" : surligné par un **pointillé jaune**) et enfin des espaces interfolliculaires (délimités **en violet**) colorés de manière assez homogène en brun avec une fine réticulation (**surlignée en rouge**) qui reste toujours strictement interfolliculaire. Il n'y a, bien sûr, pas d'indication de contrôle anatomopathologique ou de surveillance dermatologique pour une telle lésion. Sa destruction sans contrôle histologique, si elle est souhaitée par le patient, est parfaitement licite.

I Fiche pratique

Décision diagnostique devant une lésion pigmentée : première partie “Pas de traitement ni de surveillance”

L. THOMAS

Service de Dermatologie,
Centre hospitalier Lyon Sud,
Université Lyon 1,
Centre de recherche sur le cancer de LYON.

Avec cette vingtième fiche s'ouvre une série de trois nouveaux chapitres consacrés à la décision diagnostique. La décision thérapeutique est d'un autre ordre et ne sera pas abordée ici, même si bien souvent les deux actions se recouvrent dans la pratique dermatologique. La décision diagnostique va intégrer le contexte de survenue de la lésion considérée (âge du patient, ses comorbidités significatives, ses facteurs de risque, antécédents et la vitesse de croissance de la lésion ainsi que sa durée d'existence) et les caractéristiques sémiologiques cliniques et dermoscopiques de chaque lésion considérée au terme, bien sûr, d'un examen de l'entière de la surface cutanée.

Si on excepte les motivations esthétiques et/ou ergonomiques, la décision médicale diagnostique ne pourra être que de trois ordres devant une lésion donnée :

- ne rien faire de plus pour confirmer le diagnostic, ce qui correspond à la situation exposée dans ce chapitre ;
- pratiquer un prélèvement partiel ou une exérèse de toute la lésion pour contrôle histopathologique que nous verrons dans le second chapitre de cette série ;
- proposer un contrôle évolutif, que nous évoquerons dans le troisième et dernier chapitre.

Devant un ensemble lésionnel et anamnestique, soit donc un patient considéré dans sa globalité et non plus une lésion unique, la décision médicale diagnostique ne peut être que de deux ordres :

- lui proposer de désormais s'auto-surveiller et de ne revenir consulter qu'en cas d'apparition d'une situation suspecte pour lui-même ou son médecin traitant ;
- lui proposer de revenir régulièrement en consultation, même en l'absence de tout critère d'alarme pour un contrôle.

■ Contexte

La dermoscopie ne constitue pas un test diagnostique étalon (*gold standard*) devant une lésion cutanée de nature tumorale qu'elle soit bénigne ou maligne. Toutefois, dans un très grand nombre de cas, elle permet d'approcher le diagnostic de manière suffisamment fiable pour permettre d'éviter un contrôle histologique. Cette fonction de “triage” est le fondement même du raisonnement diagnostique dermatologique en général et onco-dermatologique en particulier puisqu'on estime qu'à un moment donné de l'évolution d'un patient, le risque pour une lésion pigmentée d'être un mélanome est compris entre 1/200 000 et 1/2 000 000 seulement. Développer un véritable talent pour le diagnostic différentiel est donc le principal enjeu de la formation d'un dermatologiste. Ainsi, dans l'immense majorité des cas de lésion cutanée de nature tumorale, la dermoscopie va permettre de décider de ne pas réaliser de contrôle histopathologique ceci, bien sûr, à la condition d'être suffisamment entraîné à cette pratique.

L'évolution de la démographie médicale ne permet en outre probablement plus d'envisager d'offrir à qui le souhaite une surveillance professionnalisée de sa peau comme cela a pu être préconisé dans le passé. Des ressources humaines précieuses doivent être sauvegardées pour pouvoir répondre rapidement à la demande diagnostique de lésions potentiellement menaçantes alors que le suivi de cohortes de patients chez lesquels on ne constate aucun événement délétère sur de nombreuses années n'a plus sa place dans notre pratique d'aujourd'hui. S'ajoute à cela la légitime critique d'une tendance au surdiagnostic (diagnostic de lésions qui n'auraient pas entraîné de conséquences délétères pour le patient en considérant son espérance de vie restante) et donc au surtraitement des cancers de la peau qui rend désormais très discutable la pratique de leur dépistage dans une population non sélectionnée. Ainsi, sauf avancée technologique qui permettrait d'épargner de précieuses ressources humaines toute en amplifiant la cible d'un éventuel dépistage, c'est la doctrine du “dépistage opportuniste” des cancers de la peau qui s'impose à notre discipline.

Prendre la décision de rassurer un patient et lui proposer de ne pas le revoir sauf détection par son médecin traitant ou par lui-même d'un élément cutané suspect est donc un choix qui devrait être fait pour la plupart des personnes venues nous consulter si :

- elles ne présentent aucune lésion à traiter immédiatement ;
- elles ne sont porteuses d'aucune lésion pour laquelle établir un profil évolutif est

Découvrez SkinPen® Precision

Traitement médical de bioremodelage mécanique
approuvé par la FDA et certifié CE

Novelskin_RM_SkinPen-Precision_03/2022



- Cicatrices d'acné
- Rides du cou
- Rides et ridules
- Taches pigmentaires, mélasma et lentigos solaires
- Vitiligo

Effacité
85%

des patients
satisfaits des
résultats

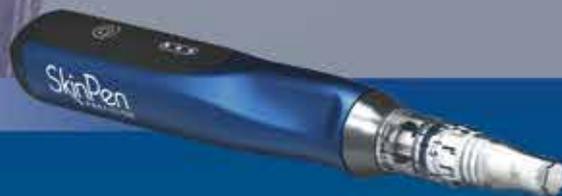
Popularité
90%

des patients le
recommandent à leur
entourage.

Rapidité
30

minutes de temps
de traitement.

TOUT PHOTOTYPE • TOUTE SAISON
DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN



NS NOVELSKIN
IN INNOVATION WE TRUST

WWW.NOVELSKIN.FR



Inscrivez-vous sur
www.pro.novelskin.fr



ACCÈS
PROFESSIONNELS
DE SANTÉ

Fiche pratique

nécessaire pour s'assurer de sa bénignité (ou pour justifier son prélèvement) ;
 – elles ne présentent que des “facteurs de risque standard” (en effet personne n'a aucun facteur de risque dès lors que tout le monde a une peau et qu'un Européen sur 4 présentera au moins un cancer de la peau au cours de sa vie).

On devra simplement alors consacrer une partie de la consultation à informer sur l'auto-examen et les critères d'alarme.

Il est également probablement nécessaire que les praticiens de la “médecine de proximité” s'investissent aussi désormais bien plus dans la fonction de sentinelle de l'examen de la peau puisqu'on estime que seulement 5 % des cancers de la peau sont dépistés par les médecins traitants (contre 80 % des hypertensions artérielles).

Les patients ne nécessitant pas de surveillance dermatologique systématique

Définir des patients à risque de cancer de la peau n'est pas chose aisée car la lecture de la littérature sur le sujet en fait une définition tellement large qu'elle finit par englober l'entièreté de la population. Qui, par exemple, n'a jamais eu de “coup de soleil” ? et qui n'a pas de cas de cancer de la peau dans ses apparentés au 1^{er} ou 2nd degré lorsque le carcinome basocellulaire atteint un Européen sur 4, le carcinome spinocellulaire un Européen sur 15 et le mélanome un Européen sur 65 ?

Il est en revanche assez facile de définir une population à très haut risque de cancer de la peau :

- patients porteurs d'une altération génétique prédisposante (*Xeroderma pigmentosum* et XP variant, albinisme, mutations de *Patched*, de P53) et mutations prédisposant au mélanome (CDKN2A, CDK4, NAP-1, MITF, etc.) ;
- patients immunodéprimés, en particulier les transplantés d'organe ;

- patients ayant un antécédent de mélanomes multiples mais sans mutation (2 et plus) ;
- patients ayant un antécédent familial de mélanomes multiples (plus de 3 ? de 4 ?) ;
- patients ayant eu de nombreux (plus de 2) carcinomes basocellulaires ou spinocellulaires ;
- patients porteurs de nombreuses kératoses actiniques (plus de 5) ou d'une chéilite chronique actinique ;
- patients porteurs de naevus congénitaux géants (+ de 20 cm de diamètre à l'âge adulte) ;
- patients porteurs de radiodermite (les personnes professionnellement exposées à l'arsenic ou à la suie de charbon ont quasiment disparu de notre population).

Il est également relativement facile de distinguer des situations qui sont à risque, certes plus faible, de mélanome mais chez lesquelles le risque de ne pas détecter suffisamment tôt un mélanome est important du fait de la présence de très nombreuses lésions dont l'auto-surveillance est difficile voire impossible :

- patients porteurs d'un très grand nombre de lésions pigmentaires (plus de 80 pour certains auteurs, plus de 300 pour d'autres) ;
- patients porteurs de naevus cliniquement et dermoscopiquement atypiques caractérisés par un patron multicomposé et asymétrique (cf. fiche n° 3) mais sans clé diagnostique supplémentaire pour un mélanome ;
- il n'est pas rare d'observer ces deux conditions réunies chez un même patient (fig. 8).

En dehors de ces situations très particulières on peut parler, non pas d'absence de risque, mais de “risque standard”. Ni un phototype clair, ni des antécédents de coup de soleil, ni un passé d'exposition aux UV qui n'a pas laissé de dommages cutanés significatifs le jour de l'examen ne sont suffisamment discriminants pour définir une population sélectionnable pour une prise en charge spécifique. Alors, si les lésions rencon-



Fig. 8.

trées lors de l'examen clinique, comme dans le cas introductif ou dans les situations discutées dans le paragraphe suivant, sont toutes dermoscopiquement bénignes, on peut donc proposer de ne pas prélever et de ne pas proposer de surveillance professionnalisée dermatologique systématique et inviter alors le patient à auto-surveiller sa peau.

Il reviendra donc au praticien de faire une information sur les critères d'auto-examen pouvant motiver une nouvelle consultation :

- modification de couleur, de taille et/ou de sensations d'une lésion connue quelle que soit sa topographie ;
- présence d'une lésion pigmentée présentant les caractéristiques ABCD ou différant significativement des autres (“vilain petit canard”) ;
- présence d'une lésion cutanée non pigmentée qui n'est pas résolutive en 3 ou 4 semaines quelle que soit sa topographie.

On pourra rester à la disposition du médecin traitant pour examiner en télé-expertise les lésions qui lui paraissent suspectes (mais cet exercice reste, en tout cas dans nos mains, assez difficile tant que la pratique de la photodermoscopie ne se sera pas plus étendue en médecine de proximité). On pourra consacrer une partie de la consultation à donner des

conseils de photoprotection en insistant sur la protection vestimentaire.

Il est enfin probablement nécessaire, pour des raisons de responsabilité médicale, que les informations ainsi données soient tracées dans le dossier médical.

Les tableaux dermoscopiques pigmentés que l'on peut considérer comme bénins ne nécessitant ni contrôle histologique ni contrôle évolutif

Pratiquée par un opérateur entraîné, en dehors des “topographies spéciales” que sont le visage, les paumes et plantes, les ongles, les muqueuses et les cicatrices, la dermoscopie augmente incontestablement l'acuité diagnostique (à la fois la sensibilité et la spécificité) devant la plupart des lésions cutanées pigmentées et le niveau de preuve *evidence-based medicine* (EBM) de son efficacité à différencier une lésion bénigne d'une lésion maligne ou de sa capacité à épargner l'exérèse inutile de lésions parfois pourtant suspectes à l'œil nu est de grade A. Nous présentons dans ce paragraphe la plupart de ces situations bénignes ne nécessitant pas de confirmation histopathologique.

1. En topographie non acrale, non faciale et non muqueuse

Voici les principales situations où une vérification anatomique est superflue en pratique dermatologique courante :

● **Le patron globulaire/pavimenteux** (cf. fiche n° 1)

Un patron dermoscopique exclusivement globulaire (fig. 9) ou pavimenteux (lésion n° 1 du cas introductif), monochrome, habituellement plus dense au centre est bénin et sa constatation suffit à établir un diagnostic robuste. Bien sûr, il existe des mélanomes associés (ou survenant sur) nævus globulaires mais cela reste exceptionnel en regard du nombre de ces nævus et habituellement détec-

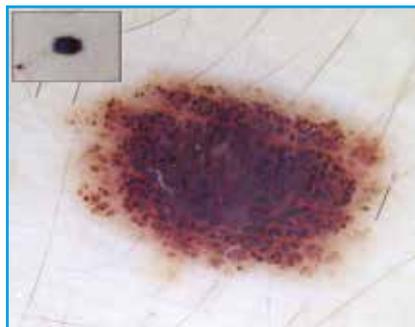


Fig. 9. © M. Loppin.

tables par le patient du fait de la modification d'une lésion préexistante.

● **Le patron réticulaire** (cf. fiche n° 2)

Un patron dermoscopique exclusivement réticulaire et monochrome (lésion n° 2 du cas introductif) est cliniquement bénin. Au contraire de l'asymétrie de contenu, l'asymétrie de contours ne compte pas beaucoup en dermoscopie, ce qui permet souvent de reconnaître comme bénigne une lésion pouvant sembler atypique à l'œil nu (fig. 10).

Les nævus réticulaires se caractérisent habituellement par un réseau pigmenté

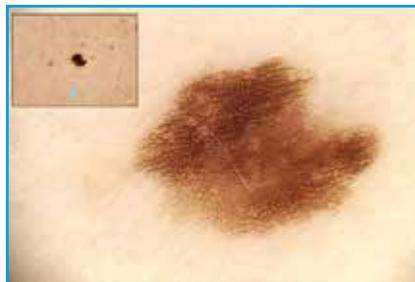


Fig. 10.



Fig. 11. © I. Nicoletis.

fin, régulier, s'estompant de manière progressive en périphérie.

Le *ink spot lentigo*, qui survient volontiers chez les patients de phototype I et II, est également bénin mais il se caractérise par une réticulation plus grossière, épaisse et s'interrompant brutalement en périphérie (fig. 11). Sa couleur très sombre contraste avec les autres lésions pigmentées de ces patients volontiers couverts d'éphélides.

Les nævus réticulaires sont plus rares chez les sujets âgés, aussi dans ces cas une surveillance pourra parfois s'imposer lors de l'apparition récente d'une lésion au patron réticulaire. Notons enfin que les *featureless melanomas* dépistés par dermoscopie numérique (cf. fiches 18 et 19) sont volontiers réticulaires, ce qui fait considérer que leur potentiel évolutif n'est pas tout à fait négligeable chez les sujets à haut risque, notamment génétique, de mélanome.

● **Le patron sans structure bleu** (cf. fiche n° 5)

Si l'on prend soin de se méfier des deux rares diagnostics différentiels que sont la/les métastases de mélanome et les tatouages ou corps étrangers, le patron bleu sans structure (dit également “bleu homogène”) à contours flous (lésion n° 3 du cas introductif) permet de reconnaître aisément un nævus bleu même dans les rares cas où l'ancienneté de la lésion n'est pas connue comme sur un cuir chevelu récemment dégarni (fig. 12).

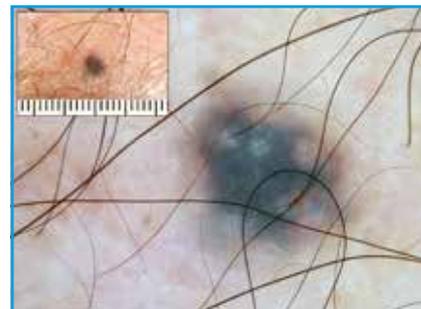


Fig. 12.

Fiche pratique

● Le patron bicomposé symétrique (cf. fiches n° 1 à 5)

Il est assez habituel qu'une lésion pigmentaire comprenne deux critères dermoscopiques associés de manière symétrique et sans désordre architectural. Il s'agit de lésions réticulaires et globulaires (fig. 13), réticulaires et sans structure ("homogène") (fig. 14) et toutes combinaisons possibles deux par deux de zones globulaires, sans structure pigmentée ou réticulaire dès lors qu'il existe une bonne symétrie de contenu entre toutes les composantes.

Il arrive non rarement que l'association monochrome globules et réseau se pro-



Fig. 13.

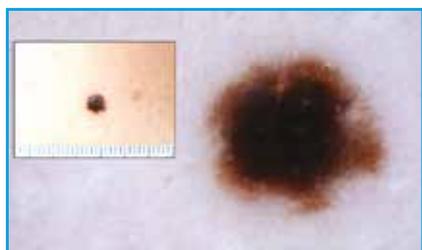


Fig. 14.

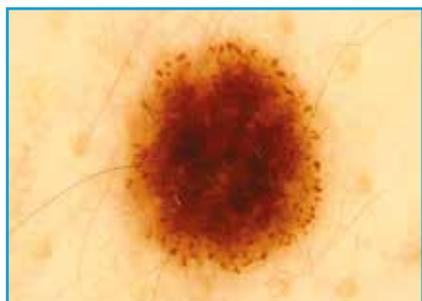


Fig. 15. © F. Hoareau.

duise avec une disposition en couronne symétrique périphérique des globules bruns (fig. 15). C'est l'aspect habituel d'un nævus réticulaire en croissance tout à fait bénin dans les 5 premières décennies mais plus inhabituel, et donc suspect, au-delà de 60 ans.

En revanche, lorsque 3 éléments sémiologiques sont associés on parlera de patron multicomposé, et si cette association se fait sans ordre architectural il s'agira alors d'un patron multicomposé et asymétrique (cf. fiche n° 3) dès lors suspect.

● Le halo nævus globulaire (nævus de Sutton)

S'il est globulaire et si le halo périphérique est parfaitement symétrique (fig. 16), le halo nævus de Sutton peut être considéré comme banal lors des 4 premières décennies de la vie. Le halo nævus réticulaire ou survenant plus tardivement doit être regardé avec plus de prudence.

● Le patron sacculaire

Le patron sacculaire (cf. fiche n° 6) correspond à un hémangiome ou à un angio-kératome (lésion n° 4 du cas introductif). Certains saccules sont noir intense en cas de thrombose.

● La kératose séborrhéique typique

Nous ne reprendrons pas ici les caractéristiques sémiologiques dermosco-



Fig. 16.

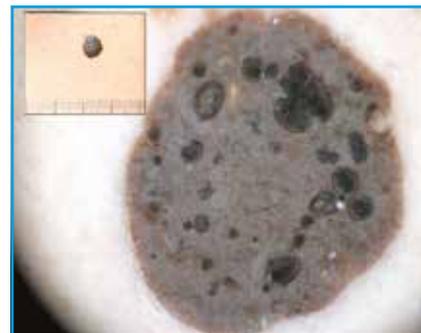


Fig. 17.

piques des kératoses séborrhéiques (cf. fiche n° 11) mais il est bien évident que si le tableau est typique il n'y aura pas d'indication de chirurgie ou de surveillance (fig. 17).

● Le dermatofibrome typique

De même, nous ne reprenons pas ici les caractéristiques dermoscopiques du dermatofibrome (cf. fiche n° 12) mais un tableau typique avec une palpation confirmative suffit à en affirmer le diagnostic (fig. 18).

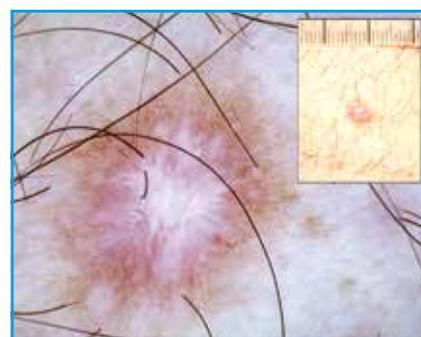


Fig. 18.

2. En topographie acrale

Même si les études cliniques en topographie acrale n'ont pas (encore) conduit à des travaux de méta-analyse concordante lui conférant le plus haut score EBM, le diagnostic différentiel des lésions pigmentées palmoplantaires et unguéales par la dermoscopie obtient un grade B permettant de recommander son usage.



Fig. 19.



Fig. 21.



Fig. 20.

● **Le patron palmoplantaire parallèle des sillons et ses variantes**

Le patron parallèle des sillons (cf. fiche n° 13) des paumes et plantes est plus volontiers perceptible en périphérie des lésions et il s'accompagne volontiers d'une pigmentation plus dense au centre (fig. 19) qui, si elle conserve une bonne symétrie de contenu avec le reste de la lésion, permet de conclure à un nævus bénin. Il faut bien en connaître toutes les variantes : le patron quadrillé ou ("en lattice"), la variante globulaire, les variantes à double ligne continue ou globulaire (fig. 20) et la variante avec réticulation des crêtes qui sont, elles aussi, toutes bénignes.

● **Le patron palmoplantaire fibrillaire ancré sur les sillons**

Le patron fibrillaire est un artéfact et il n'est donc pas univoque puisqu'il peut

être observé dans les nævus et dans les mélanomes. Il n'est bénin que s'il est clairement plus marqué en regard des sillons des dermatoglyphes, on dit alors qu'il est "ancré sur les sillons" (fig. 21). Un patron fibrillaire non ancré sur les sillons est indéterminé et peut donc être malin.

● **Les mélanonychies grises en dermoscopie**

Les mélanonychies ayant une couleur grise en dermoscopie correspondent à un lentigo ou une lentiginose (fig. 22), une pigmentation fonctionnelle (liée aux traumatismes répétés de la vie quotidienne le plus souvent sur phototype foncé), à une pigmentation ethnique



Fig. 22.

ou une pigmentation médicamenteuse (cf. fiche n° 15). Les cas typiques, à fortiori pluridactyles, peuvent être regardés comme bénins et ne nécessitent rien d'autre qu'une auto-surveillance.

3. En topographie faciale

Même si les études cliniques en topographie faciale n'ont pas (encore) conduit à des travaux de méta-analyse concordante lui conférant le plus haut score EBM, le diagnostic différentiel des lésions pigmentées du visage et du cuir chevelu par la dermoscopie obtient un grade B permettant de recommander son usage.

● **Le nævus tubéreux globulaire**

Sur le visage, à l'âge adulte, la plupart des nævus sont en relief (cf. fiche n° 14). Ils sont dermoscopiquement monochromes et globulaires mais on visualise nettement l'interruption de la pigmentation par les orifices pilosébacés (fig. 23). Leur diagnostic ne pose habituellement aucun problème

● **Le lentigo actinique**

Sur la face, le principal problème de diagnostic différentiel se pose entre une lésion bénigne, le lentigo actinique, et deux lésions malignes (ou, selon les auteurs, pré-maligne pour la kératose actinique), le mélanome de Dubreuilh et la kératose actinique pigmentée. La topographie du lentigo actinique, forme plane de la kératose séborrhéique, n'est

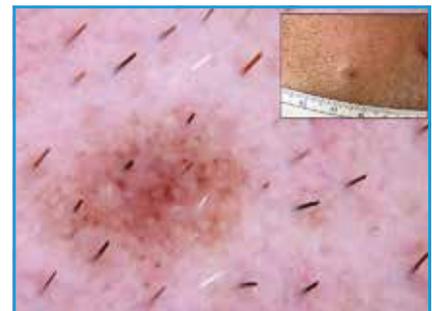


Fig. 23.

Fiche pratique

POINTS FORTS

- Le **diagnostic dermoscopique des lésions pigmentées** est grandement facilité par l'usage de la dermoscopie qui permet d'identifier et de considérer comme bénins :
 - les **nævus globulaires/pavimenteux** y compris sur le visage ;
 - les **nævus réticulaires** ;
 - les **nævus bleus** (patron sans structure bleu) ;
 - les **nævus bicomposés symétriques** surtout s'ils sont monochromes ;
 - les **halo-nævus globulaires** ;
 - les **ink spot lentigos** ;
 - les **kératoses séborrhéiques** dermoscopiquement typiques ;
 - les **lentigos actiniques** dermoscopiquement typiques ;
 - les **dermatofibromes** dermoscopiquement typiques ;
 - les **nævus étoilés** infracentrémétriques et survenant avant 12 ans ;
 - les **mélanonychies dermoscopiquement grises** ;
 - les **nævus acraux avec patron parallèle des sillons** (et toutes ses variantes) ;
 - les **nævus acraux avec patron fibrillaire ancré sur les sillons** ;
 - les **lésions avec patron sacculaire**.
- Dans tous ces cas, on restera vigilant si l'âge, la topographie ou l'évolution clinique ne sont pas habituels, mais on peut proposer en première approche dans tous les autres cas une **auto-surveillance de ces lésions** par le patient lui-même ou par sa famille.
- Il est facile de définir les **situations à très haut risque de mélanome ou de cancer de la peau** en général. Ces (relativement rares) patients devront faire l'objet d'une surveillance systématique même en l'absence de manifestation clinique d'appel.
- En revanche, il est impossible, compte tenu de la fréquence des cancers cutanés dans la population européenne, de considérer qu'il pourrait exister une population sans ou à faible risque. Ainsi, on parlera plutôt de "**risque standard**" pour cette population générale chez laquelle les campagnes de dépistage systématique ou la surveillance régulière doivent être abandonnées au profit d'une attitude de **dépistage opportuniste** impliquant tous les acteurs du système de santé et non pas les seuls dermatologues.
- Il importe que les patients puissent recevoir une **information claire** et **tracée dans le dossier médical** sur les modalités de la réalisation d'une **auto-surveillance cutanée** efficace et sur les **signes d'alarme** devant les conduire à consulter ou reconsulter.
- Il pourrait y être adjointe une information sur les modalités de photoprotection en insistant sur la **protection vestimentaire**.
- À terme, la généralisation de la pratique de la photodermoscopie et du *e-refferal* en médecine de proximité pourrait permettre de mieux gérer par **téléexpertise** une population de risque standard mais pour laquelle il est irréaliste de mettre en place un monitoring généralisé et régulier de l'état cutané dans l'état actuel de nos ressources humaines et technologiques.

pas exclusive au visage mais sa sémiologie n'est pas différente sur le reste du corps si ce n'est la taille des orifices pilo-sébacés. C'est toutefois sur le visage que se posent les problèmes de diagnostic différentiel les plus difficiles.

Au cours du diagnostic différentiel entre mélanome type LMM, lentigo actinique, kératose actinique pigmentée sur la face on utilise l'approche dite "inversée" dont la première étape consiste à rechercher des signes patents et étendus en faveur d'un lentigo actinique (cf. fiche n° 14).

Ces signes sont :

- une bordure nette et volontiers poly-concave ("mordillée");
- des espaces interfolliculaires régulièrement pigmentés en brun clair soit de manière homogène (rare), soit de manière réticulaire (lésion n° 5 du cas introductif), soit en lignes parallèles ("en empreintes digitales") (fig. 24);
- des ouvertures pseudo-comédoniennes et/ou des kystes de milium (rares dans les formes planes).

Lorsqu'il est dermoscopiquement caractéristique, le lentigo actinique peut ne faire l'objet d'aucune prise en charge mais il peut aussi être légitimement détruit sans examen histopathologique préalable.

4. Cas particuliers

Les cas particuliers sont nombreux et ils pourront faire l'objet de fiches ultérieures mais notons d'ores et déjà deux d'entre eux :

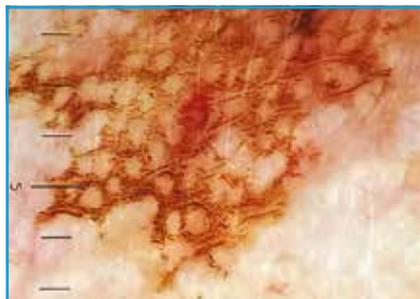


Fig. 24. © C. Langella.

● Enfants

Les lésions pigmentées des enfants pré-pubères sont pratiquement toujours bénignes. Les nævus sont généralement globulaires, ils sont volontiers hétérochromes lors des observations précoces quand ils sont congénitaux. Une décision chirurgicale ne doit être posée qu'après mûre réflexion d'autant que l'interprétation histologique des tumeurs mélanocytaires pédiatriques peut être très difficile. C'est d'ailleurs bien plus souvent le profil évolutif de la lésion (croissance ou changements rapides) que la sémiologie clinique et/ou dermoscopique qui conduit à décider d'une exérèse.

Toutefois, il convient de mentionner le **patron dermoscopique étoilé** (cf. fiche n° 4) qui peut être regardé comme bénin et ne nécessitant pas de prise en charge à la double condition que la lésion soit découverte avant l'âge de 12 ans et qu'elle soit infracentimétrique (fig. 25).

Après la puberté, la conduite à tenir dérivant de l'approche dermoscopique des lésions cutanées pigmentées est calquée sur celle des adultes.

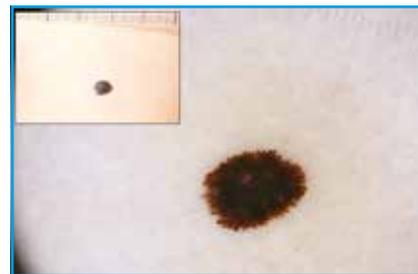


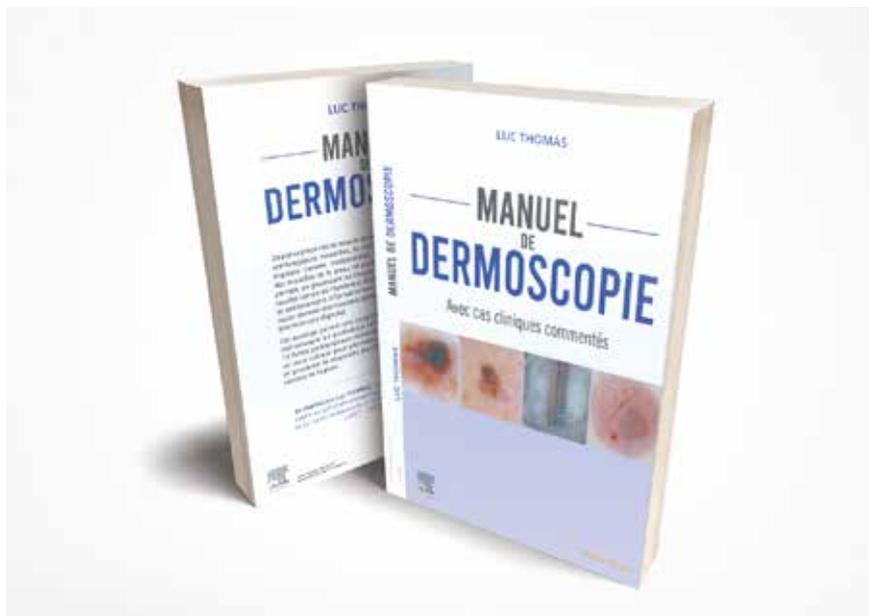
Fig. 25.

● Muqueuses et cicatrices

Dans ces deux topographies (cf. fiches n° 16 et 17), la portée des études cliniques disponibles à ce jour ne permet pas de considérer en première approche qu'il puisse exister des situations indiscutablement bénignes ne nécessitant ni contrôle histologique ni contrôle évolutif dans le cadre d'une pratique prudente et responsable de la dermoscopie.

Remerciements aux Drs Marion Loppin, Irène Nicoletis, Florence Hoareau et Céline Langella pour les images utilisées dans cette fiche et issues de ma consultation de téléexpertise.

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



I Revues générales

Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant

RÉSUMÉ: La dermatite atopique est une maladie fréquente chez l'enfant qui s'accompagne d'un impact majeur sur la qualité de vie des patients et de leur famille. Les patients sont souvent insuffisamment traités en raison de croyances qui perturbent l'adhésion thérapeutique. Le traitement de base repose sur les soins locaux : dermocorticoïdes et émollients. La prise en charge globale d'un patient atteint de dermatite atopique et de sa famille devrait intégrer une éducation thérapeutique. Les traitements systémiques immunosuppresseurs (ciclosporine, méthotrexate) sont exceptionnellement utilisés chez l'enfant (hors AMM). Le dupilumab est la première biothérapie à avoir l'AMM dans la dermatite atopique à partir de 6 ans.



A. LASEK-DURIEZ
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
Université Catholique de LILLE.

La dermatite atopique (DA) est une maladie multifactorielle fréquente chez l'enfant liée à l'intrication de facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques. L'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients et de leur famille lié au prurit et aux troubles du sommeil est sous-estimé. Les patients atteints de DA sont souvent insuffisamment traités. Pourtant, il existe de nombreuses recommandations nationales et européennes (*fig. 1*) [1]. Les causes d'échec du traitement de la DA sont liées aux croyances des patients et de leur entourage (corticophobie, rôle des fac-

teurs allergiques, la DA se transforme en asthme) perturbant l'adhésion thérapeutique, surtout si les soins sont complexes.

Les traitements locaux sont la base de la prise en charge de la DA de l'enfant

L'objectif du traitement est, d'une part, d'obtenir rapidement une rémission grâce à un traitement d'attaque et, d'autre part, de maintenir cette rémission au long cours grâce à un traitement d'entretien.

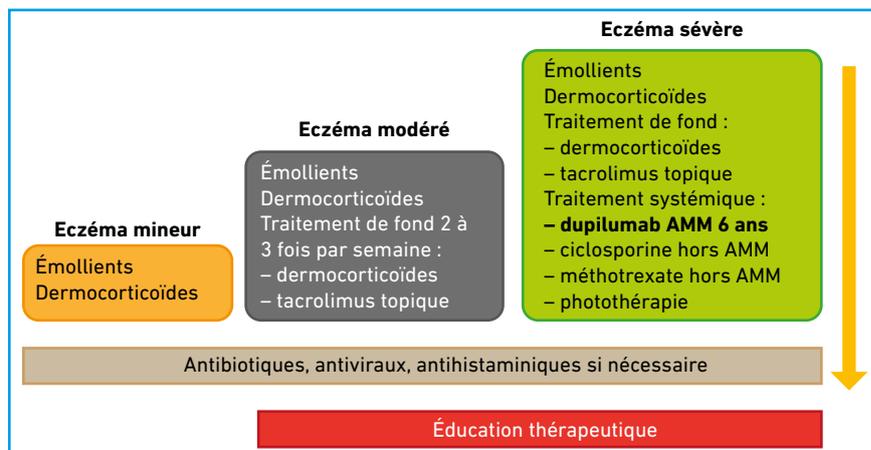


Fig. 1: Stratégie thérapeutique de la DA selon les recommandations.

>>> **Les dermocorticoïdes** sont utilisés en première intention en traitement d'attaque de la dermatite atopique (tous les jours jusqu'à la rémission) et en traitement d'entretien. En cas de poussée, ils sont appliqués 1 fois par jour, en couche suffisante, sur les plaques d'eczéma jusqu'à disparition complète des lésions. Une forme pommade sera préférentiellement utilisée sur les lésions excoriées afin d'éviter les picotements. La quantité nécessaire est celle qui permet d'obtenir une rémission rapide. Le traitement préventif peut être utilisé de façon intermittente (1 à 2 fois/semaine) sur les zones habituellement atteintes, en prévention des poussées. Le risque d'effets systémiques est très faible.

>>> **En seconde intention, le tacrolimus topique** à 0,03 ou 0,1 % est utilisé après l'âge de 2 ans, plus volontiers sur le visage et les plis, en traitement d'attaque et d'entretien. La prescription est réservée aux pédiatres et aux dermatologues. 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 de 7 954 patients atteints de dermatite atopique traitée par tacrolimus topique pendant 10 ans de suivi. Aucun lymphome n'est survenu. Le tacrolimus topique n'augmente pas le risque de cancer à long terme chez les enfants atteints de DA [2].

>>> **Les émoullients** améliorent les signes fonctionnels dus à la sécheresse cutanée et certains d'entre eux restaurent transitoirement la fonction barrière cutanée. Quelques études de faible effectif semblent montrer un effet d'épargne

des dermocorticoïdes et un effet de prévention secondaire des poussées [3]. L'utilisation des émoullients est recommandée dès les premiers symptômes de sécheresse cutanée et en traitement de fond. Cependant, les émoullients sont mal tolérés en période de poussée inflammatoire et il est recommandé d'interrompre leur utilisation pendant la poussée. Plusieurs galéniques sont disponibles et sont à adapter aux préférences du patient (crème, baume, *cold cream*, cérat). Un émoullient adapté est un émoullient qui ne pique pas et qui est agréable à appliquer. Il faut privilégier les produits sans parfum et sans conservateur afin d'éviter les sensibilisations de contact.

■ L'éducation thérapeutique

La prise en charge globale d'un patient atteint de DA et de sa famille devrait intégrer une éducation thérapeutique (ETP). L'éducation thérapeutique a pour objectif d'apprendre au patient à vivre de manière optimale avec une maladie chronique. C'est un processus intégré au soin, adapté aux demandes du patient, qui comprend un ensemble d'informations et de techniques d'apprentissage réalisées avec un soignant au cours de séances individuelles ou collectives. L'ETP a pour conséquence d'autonomiser la famille et/ou le patient, de lutter contre la corticophobie et d'améliorer l'adhésion thérapeutique. Elle peut être mise en place en médecine libérale [4].

■ Mauvaise adhésion au traitement [5]

La mauvaise adhésion au traitement est fréquente chez l'enfant qui refuse de mettre sa crème car elle le pique et qui va s'enfuir au moment des soins. Les parents finissent par abandonner. Pour favoriser l'adhésion, il faut prescrire un traitement simple, rapidement efficace et comportant une galénique adaptée (par exemple une pommade qui ne piquera pas, une seule classe de

dermocorticoïdes pour le corps et le visage). La démonstration de l'application de la crème prescrite sur l'enfant au moment de la consultation accroît l'adhésion : cela permet aux parents de voir quelle quantité appliquer et à quel endroit. La remise d'un plan d'action personnalisé ou un suivi fréquent en consultation favorisent également l'adhésion. Dans certains cas, il est parfois nécessaire de faire appel à une infirmière à domicile pour effectuer le traitement 3 fois par semaine afin de limiter les conflits familiaux. Il existe des techniques de soins telles que le *wet wrapping* [6] et l'application de dermocorticoïdes en occlusif qui peuvent être utilisées pour favoriser l'adhésion.

■ La corticophobie

Une des peurs les plus répandues parmi les patients, les parents et certains professionnels de la santé est la corticophobie. La crainte principale, en grande partie irraisonnée, concerne les effets secondaires locaux et systémiques associés à l'application régulière de cortisone. Une non-adhésion aux soins liée à ces thérapies a été rapportée chez 36 % des patients. Bien que certains parents ne soient pas contre les dermocorticoïdes et qu'ils soient convaincus de leur efficacité, ils en limitent souvent l'utilisation [7]. Voici par exemple quelques phrases clés permettant de lutter contre la corticophobie : "*L'inflammation doit être traitée précocement*", "*Les risques sont évalués et limités*", "*Les dermocorticoïdes sont différents des corticoïdes systémiques*"...

■ Évaluation de la gravité de la dermatite atopique et de la qualité de vie

Les scores de sévérité de la DA (SCORAD, EASI, IGA) et des scores de qualité de vie (FDLQI, CDLQI) sont souvent utilisés dans le cadre d'études cliniques ou avant de prescrire un traitement systémique. Le plus important est d'évaluer

Revue générale

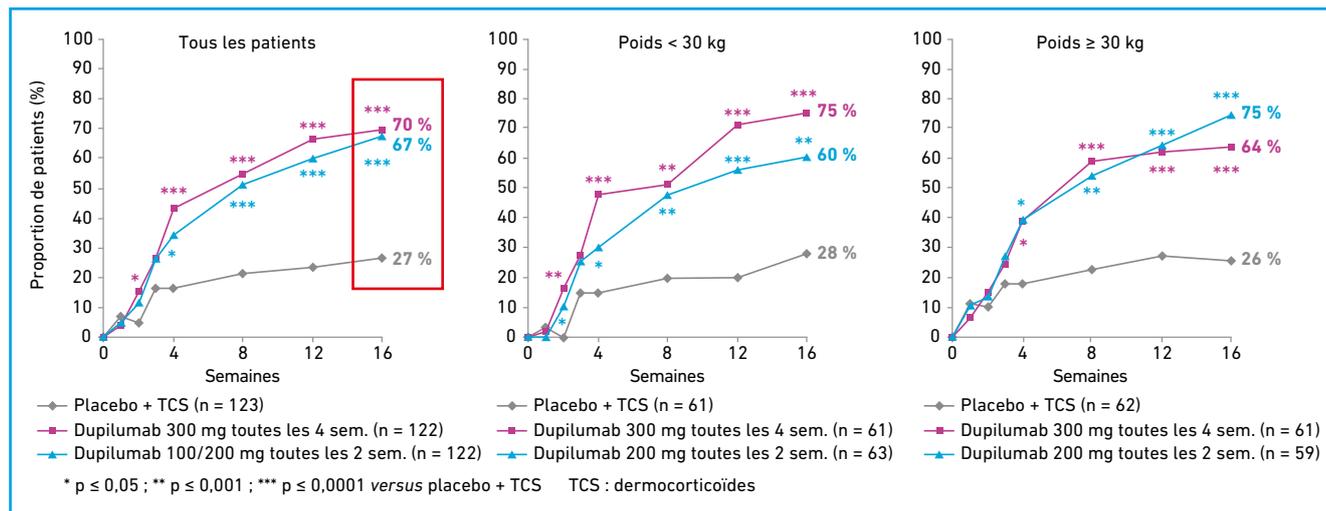


Fig. 2 : Résultats des essais de phase III dupilumab vs placebo chez l'enfant de 6 à 12 ans.

le retentissement des troubles du sommeil (0-10), du prurit (0-10), de la vie familiale et des apprentissages. Le score ADCT permet d'évaluer le contrôle de la maladie en 6 questions mais il reste peu adapté à l'enfant.

Les traitements systémiques

>>> **Les traitements immunosuppresseurs** (ciclosporine, méthotrexate) sont parfois utilisés chez l'enfant. Leur prescription est hors AMM. Si malgré un traitement topique adéquat et bien conduit la réponse thérapeutique s'avère insuffisante, un traitement systémique doit être discuté. Il n'existe pas de consensus sur l'algorithme thérapeutique de ces traitements. Une enquête menée en Amérique du Nord, la PeDRA TREAT survey, interrogeant 133 membres de la Société de dermatologie pédiatrique, a montré que les traitements systémiques de première ligne les plus fréquemment utilisés chez l'enfant étaient la ciclosporine (45,2 %) et le méthotrexate (29,6 %) [8]. Ces traitements systémiques sont utilisés à court terme avec une efficacité variant de 60 % pour la ciclosporine [9] à 70 % pour le méthotrexate. Une surveillance clinique et biologique rapprochée est nécessaire. Leur toxicité organique et leurs potentiels effets indésirables sont des facteurs

limitant leur utilisation mais qui peuvent faire passer un cap dans certains cas.

>>> **Le dupilumab** est la première biothérapie à avoir l'AMM dans la dermatite atopique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant les interleukines (IL) 4 et 13 ayant l'AMM et remboursé en France chez l'enfant de plus de 6 ans. Contrairement à l'adulte, le dupilumab est indiqué chez l'enfant et l'adolescent en cas d'échec des traitements topiques. La prescription chez l'enfant ne nécessite pas un échec ou une contre-indication à la ciclosporine, le dupilumab peut donc être prescrit en première ligne de traitement systémique chez l'enfant.

Les données de l'étude évaluant l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez

l'enfant ont été publiées en 2020 [10]. Étaient inclus les enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de DA sévère mal contrôlée par les dermocorticoïdes, avec un score EASI ≥ 21, une surface cutanée atteinte ≥ 15 %, un score de prurit NRS ≥ 4 et un score IGA de 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 présentant une amélioration de 75 % de leur score EASI (fig. 2). Les figures 3 et 4 illustrent cette efficacité.



Fig. 3 : Efficacité à 3 mois du dupilumab chez une fillette de 6 ans.

POINTS FORTS

- Le traitement de la DA de l'enfant repose sur les dermocorticoïdes et les émoullients.
- L'éducation thérapeutique a une place majeure dans la prise en charge afin d'améliorer l'adhésion et de lutter contre la corticophobie.
- Il faut savoir mettre en route une biothérapie par dupilumab en cas de DA sévère résistante aux soins locaux bien conduits.



Fig. 4 : Efficacité à 4 mois du dupilumab chez un garçon de 8 ans.



Fig. 5 : Conjunctivite sous dupilumab chez un garçon de 10 ans.



Fig. 6 : Poussée paradoxale péri-buccale sous dupilumab chez un garçon de 6 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 I : Schéma posologique du dupilumab par administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique.

Concernant les effets indésirables, des conjunctivites (fig. 5) et des réactions au point d'injection étaient constatées de manière attendue [1]. D'autres effets secondaires ont également été décrits comme les poussées paradoxales tête et cou (fig. 6) [11]. En pratique, les enfants se plaignaient surtout de douleurs à l'injection. Certains enfants voulaient arrêter le traitement pour cette raison, malgré l'efficacité de ce dernier.

Avant de débiter le dupilumab, nous préconisons la réalisation d'un bilan préthérapeutique comprenant une NFS (éosinophiles), un bilan hépatique et rénal, des sérologies virales VIH, VHB, VHC, VZV, une recherche de parasitose si retour de voyage ou éosinophilie > 1 500/mm³.

Le dupilumab n'est pas un immunosuppresseur, il faut cependant vérifier le statut vaccinal dans le carnet de santé. Les vaccins vivants (ROR, fièvre jaune, varicelle, zona) nécessitent un arrêt de traitement de 10 semaines.

Le dupilumab est prescrit sur une ordonnance de médicaments d'exception avec initiation hospitalière et le renouvellement en ville est possible. Il est disponible en pharmacie de ville.

La posologie varie en fonction du poids (tableau I).

Un développement du dupilumab chez l'enfant de 2 à 6 ans est en cours.

Molécules en phase d'évaluation chez l'enfant

Des inhibiteurs de la phosphodiésterase 4 ciblent une autre anomalie de l'atopie : le déficit cellulaire en AMP cyclique. Un inhibiteur topique (le crisaborole 2 % crème) est commercialisé dans certains pays.

Certains inhibiteurs de JAK ont fait l'objet d'études qui sont en cours chez l'ado-

I Revues générales

lescent, seul le baricitinib est en phase d'étude chez l'enfant à partir de 2 ans.

■ Conclusion

La dermatite atopique est une pathologie chronique nécessitant une prise en charge globale et adaptée de l'enfant et de ses parents. Une sélection optimale des traitements locaux en association avec l'ETP permet un meilleur contrôle de la maladie en minimisant les effets secondaires. Grâce aux récents progrès dans la recherche et le développement de thérapies ciblées, nous entrons dans une nouvelle ère de cette prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOLLENBERG A, ORANJE A, DELEURAN M *et al.*; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:729-747.
2. SIEGFRIED EC, JAWORSKI JC, KAISER JD *et al.* Systematic review of published trials: Long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*, 2016;16:75.
3. TIPPLICA GS, BORALEVI F, KONNO P *et al.* The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children: a randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1180-1187.
4. BARBAROT S, GAGNAYRE R, BERNIER C *et al.*; Groupe Education Thérapeutique de La Société Française de Dermatologie. A guide for education programs in atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol*, 2007;134:121-127.
5. KREJCI-MANWARING J, TUSA MC, CARROLL C. Stealth monitoring of adherence to topical medication: Adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:211-216.
6. DEVILLERS AC, ORANJE AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatr Dermatol*, 2012;29:24-27.
7. AUBERT-WASTLAUX H, MORET L, LE RHUN A *et al.* Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*, 2011;165:808-814.
8. TOTRI CR, EICHENFIELD LF, LOGAN K *et al.* Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:281-285.
9. HERNANDEZ-MARTIN A, NOGUERA-MOREL L, BERNARDINO-CUESTA B *et al.* Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children, efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;37:837-842.
10. 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-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83:1282-1293.
11. MUZUMDAR S, ZUBKOV M, WALDMAN RA *et al.* Characterizing dupilumab facial redness in children and adolescents: A single-institution retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1520-1521.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : oratrice pour Sanofi, AbbVie et Lilly.

I Revues générales

Syndrome d'orage cytokinique : un concept d'actualité

RÉSUMÉ : La COVID-19 peut provoquer un large éventail de manifestations cliniques allant de formes asymptomatiques chez 30 % des individus à des formes bénignes ou modérées associant fièvre, toux, myalgies chez 55 % des individus et des formes sévères parfois fatales. Les patients atteints de COVID-19 sévère présentent un profil immunologique particulier, caractérisé par une réponse immunitaire innée excessive avec hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires appelée orage cytokinique et une réponse interféron de type I défaillante. L'ensemble de cette cascade immunologique conduit au syndrome de détresse respiratoire aigu, à une défaillance multiviscérale et au décès.

De nombreux traitements ont été évalués pour diminuer la mortalité de ces patients sévères. Aujourd'hui, la dexaméthasone réduit la mortalité de 30 % chez les patients sous assistance respiratoire et de 20 % chez les patients sous oxygénothérapie. Deux anticorps monoclonaux (casirivimab-imdevimab et regdanvimab) sont destinés aux patients qui présentent des risques de développer des formes graves de la maladie. Un traitement oral (l'association nirmatrelvir/ritonavir) vient d'être approuvé en Europe.

Les mesures barrières et la vaccination restent le premier rempart face à cette épidémie, à ses conséquences désastreuses sur la santé et sur l'économie mondiale.



D. KEROB

Directrice scientifique La Roche-Posay, consultante Hôpital-Saint-Louis, PARIS.

Ô rage, ô désespoir... aurait commencé Cornelle!

Le terme d'orage cytokinique a été utilisé pour la première fois en 1993 dans un contexte de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë lors d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques [1]. Par la suite, il a été associé à des maladies auto-immunes, des transplantations d'organes, à l'immunothérapie CAR-T dans le traitement des cancers [2]. Néanmoins, c'est bien à l'épidémie de COVID-19 que chacun pensera à la lecture de ce terme d'orage cytokinique avec une explosion des publications sur ce syndrome depuis le début de la pandémie [3].

En effet, la COVID-19 a infecté plus de 260 millions de personnes et en a tué plus de 5 millions, avec un taux de

mortalité d'environ 2 % dans le monde (<https://covid19.who.int/>). Cette pandémie a eu des conséquences terribles sur la santé physique mais aussi mentale des individus, y compris des soignants, ainsi que sur l'économie.

La COVID-19 peut provoquer un large éventail de manifestations cliniques allant de formes asymptomatiques chez 30 % des individus à des formes bénignes ou modérées associant fièvre, toux, myalgies chez 55 % des individus et des formes sévères parfois fatales [4].

L'infection grave se manifeste souvent par une pneumonie et s'associe parfois à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), pouvant aller jusqu'à une défaillance multiviscérale. Les phénomènes throm-

I Revues générales

botiques sont aussi très fréquemment associés à la COVID-19 sévère et il est désormais admis que les patients hospitalisés doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique [5]. Dans ces formes sévères, il existe en effet un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires en réponse à l'infection [6].

Commençons par les patients atteints de formes bénignes de Covid, en particulier ces formes avec pseudo-engelures que les dermatologues ont très rapidement décrites dans la littérature à une époque où tests PCR et sérologies étaient difficilement voire pas du tout accessibles en ville [7]. Des séries plus récentes n'ont pas toujours retrouvé la preuve de l'infection COVID que ce soit par PCR nasale, cutanée ou sérologie [8]. Ces formes surviennent chez des patients qui ne présentent pas de signes de gravité, chez les jeunes adultes et les enfants, dans un délai d'environ 9 jours après l'infection présumée [9]. À l'histologie, il existe un infiltrat péri-vasculaire comme on pourrait le voir dans le lupus engelure. Et c'est probablement là un signe de bonne réponse interféron de type I des patients vis-à-vis du virus. Ces pseudo-engelures peuvent récidiver chez la moitié des patients dans un délai de 11 mois [10]. L'atteinte dermatologique associée à la COVID-19, allant au-delà des pseudo-engelures, a bien souligné le rôle majeur du dermatologue dans le dépistage des cas suspects [11].

Le risque d'un tissu spécifique pour l'infection par la COVID-19 est déterminé par la présence à la surface des cellules des récepteurs ACE2 et TMPRSS2 qui lui permettent d'entrer dans les cellules. Le récepteur ACE2 se trouve principalement dans les cellules épithéliales alvéolaires, expliquant la grande vulnérabilité des poumons aux infections. Mais une expression élevée du récepteur ACE2 a été également documentée dans les cellules endothéliales au niveau des niches vasculaires de différents organes. Cela peut expliquer des microthromboses et une hypoxie dans différents organes, y compris la peau.

Les pseudo-engelures pourraient alors être liées à une hypoxie cutanée [12].

Les patients atteints de COVID-19 sévère présentent un profil immunologique particulier, caractérisé par une réponse immunitaire innée excessive avec hyper-sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et une réponse interféron de type I défaillante [13]. Ainsi, la COVID-19 infecte les voies respiratoires *via* le tissu épithélial et active les cellules immunitaires innées locales, entraînant la libération de cytokines inflammatoires telles que IL1, IL6, IL8, IL12, TNF α et autres chémokines. Ces cytokines et chémokines vont recruter les cellules immunitaires innées (monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques et cellules NK) qui activent à leur tour les cellules immunitaires adaptatives (cellules T CD4+ et CD8+) des tissus périphériques produisant des cytokines inflammatoires telles que l'IL2, l'IFN γ et le TNF α . Ces dernières contribuent à l'aggravation des lésions pulmonaires et épithéliales [2].

Par ailleurs, la surproduction de cytokines systémiques – en particulier IL2, IFN γ , GM-CSF et TNF α – déclenche un syndrome d'activation macrophagique et un syndrome hémophagocytaire, entraînant une anémie, des troubles de la coagulation ayant pour conséquences un syndrome de fuite capillaire, des thromboses et une CIVD. L'ensemble de cette cascade immunologique conduit au syndrome de détresse respiratoire aigu, à une défaillance multiviscérale et au décès. Bien heureusement, le système immunorégulateur de l'hôte est le plus souvent capable de contrôler cette cascade inflammatoire grâce aux cellules régulatrices telles que les Treg qui produisent des cytokines régulatrices anti-inflammatoires (IL10 et TNF β). Malheureusement, l'orage cytokinique une fois déclenché ne peut répondre au système de régulation naturel.

En avril 2020, le National Health Service (NHS) a alerté sur un syndrome émer-

gent chez l'enfant ressemblant au syndrome de Kawasaki et associé à un orage cytokinique, avec cependant une incidence plus faible d'atteinte cardiaque et de syndrome d'activation macrophagique comparé à la maladie de Kawasaki. Une étude rétrospective italienne a d'ailleurs trouvé une incidence 30 fois plus élevée de ces pseudo-Kawasaki entre 2015 et 2020, établissant un lien clair avec l'épidémie de COVID-19 [14]. Ce syndrome a reçu différentes appellations telles que syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C) ou syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique temporellement associé à la COVID-19 (PIMS-TS) [15-17].

■ Approches thérapeutiques

Différentes cibles thérapeutiques ont été évaluées pour traiter ou prévenir les formes graves de COVID-19 telles que le virus lui-même, sa protéine Spike ou les cytokines impliquées dans l'orage cytokinique. Il y a un peu plus d'un an, des chercheurs britanniques ont publié des résultats importants sur le traitement de la COVID-19 montrant qu'il y avait :
– un manque de preuves de l'efficacité de l'hydroxychloroquine ;
– des preuves que la dexaméthasone réduisait la mortalité de 30 % chez les patients sous assistance respiratoire et de 20 % chez les patients sous oxygénothérapie [18].

Par la suite, de nombreux essais visant à contrecarrer cette surproduction de cytokines, en particulier IL6 et IL1, ont vu le jour utilisant des anticorps monoclonaux déjà approuvés sur le marché tels que l'anti-IL6 tocilizumab [19, 20] ou bien l'anti-IL1 anakinra [21].

Malheureusement, deux études de phase III sur trois ont échoué sur leur critère principal. La dernière étant l'étude internationale de phase III multicentrique REMDACTA, randomisée, en double aveugle, associant le tocilizumab au remdesivir *versus* placebo plus remde-

sivir, qui n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, mesuré par l'amélioration du délai de sortie de l'hôpital au 28^e jour chez les patients atteints de pneumonie COVID-19 sévère [22].

>>> L'étude clinique française CORIMUNO-ANA-1 a évalué l'anakinra *versus* placebo, en association aux soins standard, chez 116 patients atteints de pneumopathie légère à modérée associée à la COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie (au moins 3 L/min). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur l'amélioration clinique à J4, la nécessité de ventilation non invasive ou mécanique ou de décès à J14. À noter que cette étude ayant prévu d'inclure 153 patients a été arrêtée prématurément sur les recommandations du Comité de surveillance et de suivi des données après le recrutement de 116 patients [23].

>>> L'étude SAVE-MORE est le premier essai contrôlé randomisé pivot de grande envergure à évaluer spécifiquement une population de patients à risque de progresser vers un état critique et à démontrer les avantages d'un traitement précoce par anakinra en association avec la dexaméthasone, les anticoagulants et le remdesivir. En effet, les patients traités par anakinra avaient un meilleur pronostic à 28 jours de suivi [24].

>>> Un premier essai randomisé de phase III avec le remdesivir en injection IV (essai ACCT-1) avait montré sa supériorité *versus* placebo pour raccourcir le délai de rétablissement chez les adultes hospitalisés avec COVID-19 et présentant une atteinte respiratoire [25]. Ces résultats avaient donné lieu à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) du remdesivir dans les formes graves.

>>> En parallèle, dès le début de la pandémie, l'Inserm a mis en place Discovery, un essai clinique européen visant à évaluer l'efficacité de quatre traitements antiviraux repositionnés dans l'indication de COVID-19 nécessitant une hospitalisation (le remdesivir,

l'hydroxychloroquine éventuellement associée à l'azithromycine, le lopinavir/ritonavir ± l'interféron bêta-1a). Cet essai a rejoint l'essai Solidarity lancé par l'OMS. Les bras testant l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir ± interféron ont été arrêtés précocement pour manque d'efficacité. Quant au remdesivir, s'il était bien toléré, il n'a permis aucun bénéfice clinique ou virologique chez les patients [26].

>>> Un dernier essai de phase III chez les patients ambulatoires à haut risque de maladie grave a été présenté au congrès IDWeek 2021 et aurait montré une réduction d'hospitalisation et de mortalité.

En 2021, l'Agence européenne du médicament (EMA) a annoncé l'approbation de l'utilisation de deux traitements par anticorps monoclonaux, l'association casirivimab-imdevimab et le regdanvimab, destinés aux patients présentant des risques de développer des formes graves de la maladie. Le casirivimab/imdevimab est une combinaison de deux anticorps monoclonaux humains neutralisants de type immunoglobuline gamma 1 (IgG1) contre la protéine Spike de la COVID-19 [27]. Le regdanvimab est un anticorps monoclonal se liant au récepteur de la protéine Spike de la COVID-19, bloquant son entrée dans les cellules humaines et ainsi sa réplication [28].

Plus récemment, la HAS a donné une autorisation d'accès précoce pré-AMM

POINTS FORTS

- L'orage cytokinique correspond à la libération de cytokines inflammatoires telles que IL1, IL6, IL8, IL12, TNF α et autres chémokines.
- La dexaméthasone est à ce jour le seul traitement ciblant cet orage cytokinique ayant prouvé la baisse de la mortalité de 30 % dans les formes graves.

(autorisation de mise sur le marché) à deux nouveaux traitements de la COVID-19 :

– tixagévimab-cilgavimab en prophylaxie préexposition pour les patients de 18 ans et plus à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 qui sont mal ou pas protégés par la vaccination et ceux qui n'y sont pas éligibles ;

– molnupiravir en traitement des formes légères à modérées chez les adultes testés positifs au SARS-CoV-2 et à risque de développer une forme sévère de la maladie [29, 30].

Malheureusement la HAS a ces derniers jours fait marche arrière sur l'approbation du molnupiravir.

En revanche, un autre traitement oral, l'association nirmatrelvir/ritonavir, un antiviral, vient d'être approuvé début 2022. En effet, une étude de phase II-III a montré que, chez les participants recevant le traitement dans les 3 jours suivant le début des symptômes de COVID-19, le risque d'hospitalisation ou de décès lié à la COVID-19 était réduit de 89 % par rapport au groupe placebo [31].

Depuis la mi-novembre, l'épidémie de COVID-19 est repartie très fortement à la hausse. Les traitements ont fait d'énormes progrès mais posent un problème économique ou d'accès dans le cadre d'une épidémie qui risque de durer encore longtemps. La prévention reste de rigueur avec le respect des mesures dites "barrières" (port du masque, distanciation physique, aération des lieux

I Revues générales

clos, hygiène des mains notamment) et la vaccination.

Enfin, peut-être devons nous mastiquer bientôt pour nous prémunir de la COVID-19? En effet, des chercheurs américains ont publié en novembre 2021, dans le *Molecular Therapy Journal*, leurs travaux sur un nouveau chewing-gum contenant la protéine ACE2 qui pourrait aider à neutraliser le coronavirus SARS-CoV-2 et à réduire sa transmission [32].

BIBLIOGRAPHIE

- FERRARA JL. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. *Curr Opin Immunol*, 1993;5:794-799.
- YANG L, XUERU X, ZIKUN T *et al.* The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*, 2021;6:255
- LI X, SHAO M, ZENG X *et al.* Signaling pathways in the regulation of cytokine release syndrome in human diseases and intervention therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2021;6:367.
- <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/galajl.pdf>
- HAJRA A, MATHAI SV, BALL S *et al.* Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs*, 2020;80:1553-1562.
- CRON RQ, CARICCHIO R, CHATHAM WW. Calming the cytokine storm in COVID-19. *Nature Med*, 2021, 27:1674-1675.
- SKAYEM C, CASSIUS C, BEN KAHLA M *et al.* Tele dermatology for COVID-19 cutaneous lesions: substitute or supplement? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e532-e533.
- ROUANET J, LANG E, BELTZUNG F *et al.* Recent outbreak of chilblain-like lesions is not directly related to SARS-CoV-2 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e689-e692
- BOUAZZI JD, DUONG TA, JACHET M *et al.* Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e451-e452.
- MOGHADAM P, FRUMHOLTZ L, JAUME L *et al.* Frequency of relapse and persistent cutaneous symptoms after a first episode of chilblain-like lesion during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e566-e568.
- VISCONTI A, BATAILLE V, ROSSI N *et al.* Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol*, 2021;184:880-887.
- GARDUÑO-SOTO M, CHOREÑO-PARRA JA, CAZARIN-BARRIENTOS. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Arch Derm Res*, 2021;313:611-622.
- DORGHAM K, QUENTRIC P, GÖKKAYA M *et al.* Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:2098-2107.
- VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, 2020; 395:1771-1778.
- LICCIARDI F, BALDINI L, DELLEPIANE M *et al.* MIS-C Treatment: Is IVIG Always Necessary? *Pediatrics*, 2020;9:753123.
- RIPHAGEN S, GOMEZ X, GONZALEZ-MARTINEZ C *et al.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2020;395:1607-1608.
- MALVYIA A, MISHRA A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement-A Scoping Review. *SN Compr Clin Med*, 2021;3:48-59.
- ORTOLANI C, PASTORELLO EA. Hydroxychloroquine and dexamethasone in COVID-19: who won and who lost? *Clin Mol Allergy*, 2020;18:17.
- ZHANG S, LI L, SHEN A *et al.* Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*, 2020;40:511-518.
- ZHANG C, WU Z, LI JW *et al.* Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*, 2020; 55:105954.
- HUET T, BEAUSSIER H, VOISIN O *et al.* Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2020;2:e393-e400.
- TATHAM KC, SHANKAR-HARI M, ARABI YM. The REMDACTA trial: do interleukin receptor antagonists provide additional benefit in COVID-19? *Intensive Care Med*, 2021;47:1315-1318.
- The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2021;9:295-304.
- KYRIAZOPOULOU E, POULAKOU G, MILONIS H *et al.* Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*, 2021;27: 1752-1760.
- BEIGEL JH, TOMASHEK KM, DODD LE *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *New Engl J Med*, 2020;383:1813-1826.
- ADER F, BOUSCAMPBERT-DUCHAMP M, HITES M *et al.* Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2022;22:209-221.
- DEEKS ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs*, 2021;81:2047-2055.
- SYED YY. Regdanvimab: First Approval. *Drugs*, 2021;81:2133-2137.
- The lancet Infectious Disease. Unmet need for COVID-19 therapies in community settings. *Lancet Infect Dis*, 2021;21:1471.
- LEE CC, HSIEH CC, KO WC. Molnupiravir—A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *Antibiotics* (Basel), 2021;10:1294.
- MAHASE E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*, 2021;375:n2713.
- DANIELL H, NAIR SK, ESMAEILI N *et al.* Debulking SARS-CoV-2 in saliva using angiotensin converting enzyme 2 in chewing gum to decrease oral virus transmission and infection. *Mol Ther*, 2021;S1525-0016(21)00579-7.

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

I Revues générales

Actualités sur les nouveaux syndromes auto-inflammatoires

RÉSUMÉ : Les syndromes auto-inflammatoires regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par une inflammation clinico-biologique et résultant de l'implication de molécules de l'immunité innée en l'absence d'infection ou d'auto-immunité. Depuis une dizaine d'années, la "révolution" des techniques modernes de biologie moléculaire a permis l'identification de nouvelles mutations, permettant ainsi d'en bouleverser la nosographie générale et de guider les pistes thérapeutiques futures. Les exemples sont nombreux : haplo-insuffisance A20, syndrome VEXAS, déficit en ADA2...

Nous nous concentrons ici sur les nouveautés de ce champ immense dans la pratique du dermatologue, en nous attardant sur les concepts globaux, les apports récents de la biologie moléculaire et les dernières entités décrites.



T. MAHÉVAS
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Selon une définition récemment proposée par un consensus international en 2018, les syndromes auto-inflammatoires sont un ensemble de pathologies causées par un défaut ou une dysrégulation du système immunitaire inné, devant être évoqués face à des épisodes d'inflammation biologique récurrents ou continus mesurés par un dosage de la protéine C réactive élevé (critère obligatoire) et en l'absence d'implication du système immunitaire adaptatif [1]. Ils peuvent se révéler par des symptômes dermatologiques polymorphes : urticaire, éruption maculopapuleuse fugace, pseudo-érysipèle, aphtose récurrente, engelures, livedo, panniculite, lipodystrophie ou pustuloses volontiers aseptiques. Ces symptômes peuvent être associés à un cortège de signes cliniques systémiques : fièvre, rhumatismes inflammatoires, sérites, douleurs abdominales, surdité, méningite aseptique récidivante, accidents vasculaires cérébraux (AVC), syndrome hémophagocytaire ou polyadénopathies.

Depuis la description initiale des quatre maladies principales (fièvre méditer-

ranéenne familiale, syndrome TRAPS [*tumor necrosis factor-receptor*], cryopyrinopathies [CAPS] et déficit en mévalonate kinase [MKV]), une kyrielle de syndromes auto-inflammatoires ont été décrits grâce aux progrès des techniques de séquençage.

■ Quelques rappels préliminaires

Le NGS (next-generation sequencing) est une technique de séquençage de haut débit reposant sur des techniques de bio-informatique, permettant de comparer des échantillons contenant des millions de molécules d'ADN d'individus différents et de constituer des bibliothèques de fragments d'ADN. La comparaison des sujets malades et qualifiés de sains ou de référence permet d'identifier des mutations sur des gènes jusqu'alors non connus comme mutés dans une maladie. On peut ainsi identifier des mutations sur différents exons et dépister un mosaïcisme de mutations *de novo*.

Le système immunitaire inné désigne les acteurs du système immunitaire

Revue générale

impliqués dans la réponse immunitaire avant la réponse adaptative. Il fait également référence à un système immunitaire sélectionné au cours de l'évolution humaine et dont les acteurs seraient le produit d'un système immunitaire primitif et conservé ou archéo-système immunitaire (TLR). En réponse à des signaux de danger (PAMPs) de nature infectieuse (LPS, ADN ou ARN viral) ou non infectieuse (DAMPs) – cristaux d'urate – les espèces réactives de l'oxygène des récepteurs de l'immunité (PPR pour *pattern recognition receptor*) vont entraîner l'activation de voies moléculaires (NFKB), la production de cytokines pro-inflammatoires (INF de type I, TNF et IL1, IL6) et aboutir au recrutement et à l'activation des éléments adaptatifs (cellule dendritique, lymphocytes B et T, PNN).

On peut citer dans ces éléments l'inflammasome, un complexe protéique impliquant plusieurs molécules comme la pyrine ou NLRP3 qui, sous l'effet d'un signal de danger, va recruter la caspase 1 qui va cliver notamment la pro-IL1 (IL1 β), générant la surproduction d'IL1. Les processus d'ubiquitination consistant au marquage post-traductionnel des protéines en vue de leur destruction par le protéasome et la voie NOD2 aboutissent à la suractivation de la voie IRF 3 et NFKB, entraînant la production d'interférons et d'autres cytokines pro-inflammatoires.

L'activation dérégulée d'un des éléments du système immunitaire inné peut aboutir, en réponse à un stimuli normal, à la surproduction de molécules pro-inflammatoires (inflammasomopathies).

Physiopathologie des syndromes auto-inflammatoires [2]

Ils résultent de l'atteinte d'éléments moléculaires impliqués aux différents stades de la réponse innée. On peut les appréhender à l'échelle protéomique et

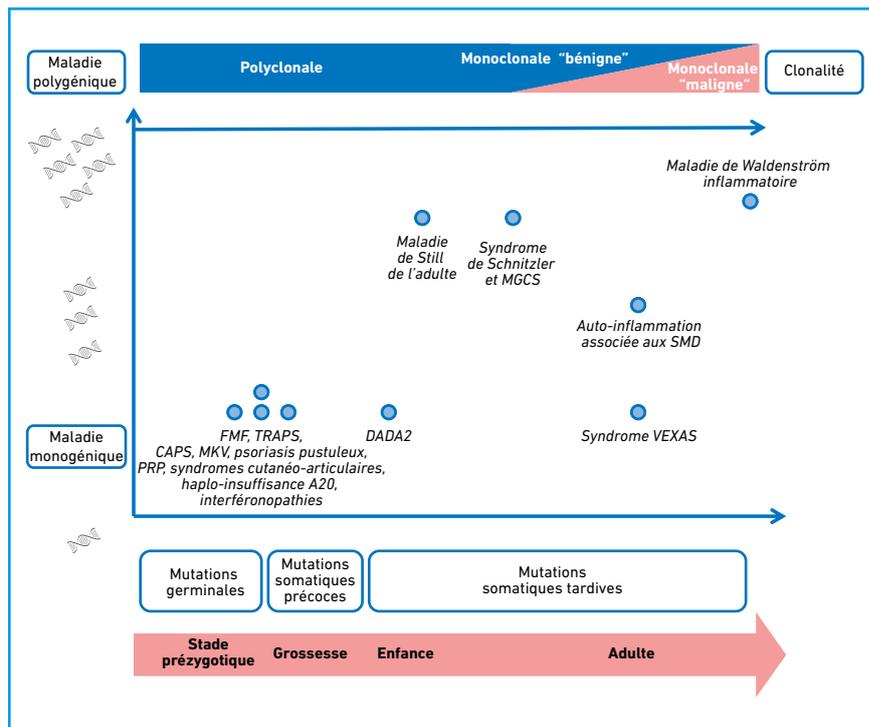


Fig. 1 : Représentation générale des syndromes auto-inflammatoires.

métabolomique ou à une échelle génomique et clonale selon les mécanismes impliqués.

1. Approche protéomique et métabolomique (fig. 1)

On peut schématiquement diviser les syndromes auto-inflammatoires en 5 catégories :

>>> Inflammasomopathies liées à des mutations gains de fonction de la pyrine (FMF), de NLRP3 (CAPS), de NLRP12 et de NLR4 entraînant la surproduction d'IL1 et 18.

>>> Interféronopathies de type I qui, via des senseurs de l'ADN et des ARN viraux, entraînent la surproduction d'INF de type I.

>>> Ubiquitinopathies entraînant un déficit de protéolyse par le protéasome, l'activation dérégulée de la voie NFKB, et la surproduction d'INF et de cytokines pro-inflammatoires.

>>> Anomalie des récepteurs inhibiteurs (IL36-RA et IL1-RA qui trappent habituellement l'IL36 et 1).

>>> Déficit en ADA2 entraînant un défaut de balance entre macrophages M1/M2.

D'autres atteintes plus récentes comme les actinopathies sont en cours de démembrement.

2. Approche génomique et clonale (fig. 2)

Différents niveaux de lecture de biologie cellulaire permettent de rendre compte de l'essentiel des mécanismes à l'origine des syndromes auto-inflammatoires. Ces derniers peuvent résulter de mutations sur un seul gène, constituant ainsi une maladie monogénique, en opposition à des maladies plus complexes impliquant plusieurs gènes, pour lesquelles on parle de maladies polygéniques. Les mutations peuvent être germinales, c'est-à-dire survenues avant la conception, en opposition aux mutations somatiques

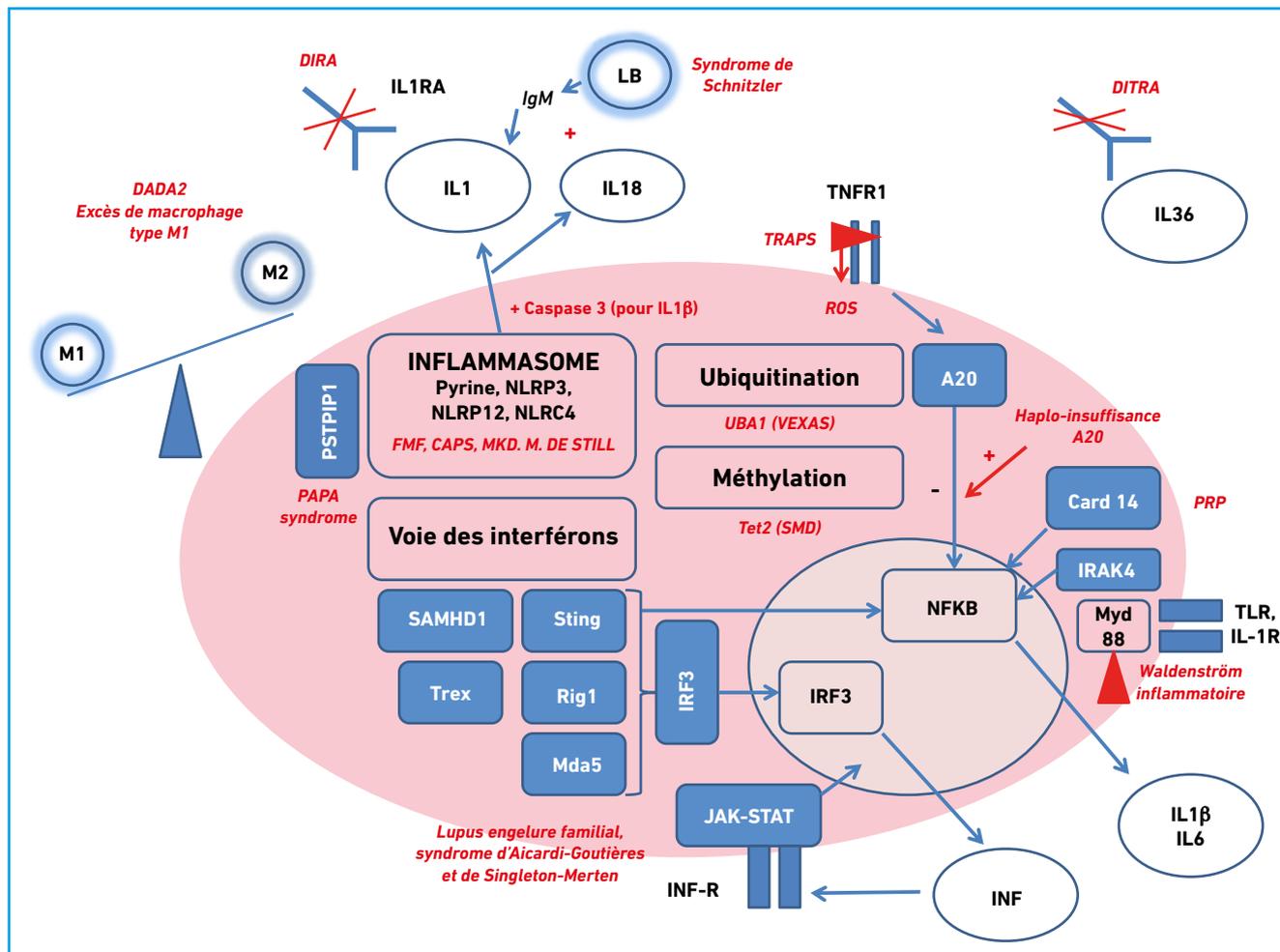


Fig. 2: Physiopathologie des syndromes auto-inflammatoires.

survenues en post-zygotique ou acquises au cours de la vie de l'individu.

L'ensemble ou une lignée cellulaire peuvent être mutés ou, à l'inverse, une partie dans des proportions variables. C'est ce qu'on appelle le mosaïcisme. Enfin, une même population cellulaire mutée sous l'effet du microenvironnement et de facteurs extrinsèques peut acquérir des capacités prolifératives qui peuvent être dérégulées (prolifération clonale maligne), régulées (prolifération clonale bénigne) ou stimuler une prolifération polyclonale.

C'est ce dynamisme lésionnel qui explique la grande variabilité phénotypique des syndromes auto-inflammatoires [3].

Panorama et nouveautés dans les syndromes auto-inflammatoires

La multiplicité des entités décrites ces dernières années nous incite à nous concentrer sur trois nouvelles descriptions dans lesquelles le dermatologue est en première ligne : le syndrome VEXAS (*Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*), le déficit en adénosine désaminase 2 (DADA2) et l'haplo-insuffisance A20. Nous aborderons ensuite un certain nombre de maladies auto-inflammatoires avec des atteintes cutanées que nous regrouperons dans des sous-ensembles : les psoriasis pustuleux, l'éruption papulosquameuse

associée à une mutation de *CARD14* (CAPE), les syndromes cutané-articulaires et formes associées ou non à des mutations du gène codant pour PSTPIP1 et/ou la nicastrine, les interféronopathies de type I, la maladie de Still de l'adulte, le syndrome de Schnitzler et enfin les syndromes auto-inflammatoires clonaux associés aux hémopathies.

1. Syndrome VEXAS : une mutation somatique "bénigne" clonale [4-7]

Le syndrome VEXAS est une maladie auto-inflammatoire monogénique liée à l'X, résultant d'une mutation somatique du gène *UBA1* codant pour la protéine E1 impliquée dans l'ubiquitination des pro-

I Revues générales



Fig. 3 : Syndrome de Sweet lymphohistiocytaire dans le cadre d'un syndrome VEXAS.

téines dans les progéniteurs myéloïdes et décrite fin 2020.

Le tableau clinique, touchant quasi exclusivement des hommes (lié à l'X), est dominé par de la fièvre, des arthralgies, des atteintes pulmonaires de type pneumopathies interstitielles et des manifestations cutanées de type syndrome de Sweet lymphohistiocytaire (**fig. 3**) dont l'origine clonale des cellules présentes dans la peau est désormais démontrée, un livedo, des papules, des lésions annulaires et des pseudo-leucémides. L'examen de moelle osseuse des patients révèle des vacuoles. L'association à un syndrome myélodysplasique est retrouvée dans 25 % des cas, à une gammopathie plus rarement.

Les patients présentent en outre des chondrites de type polychondrite chronique atrophiante (PCA). L'association connue de longue date entre PCA, syndrome myélodysplasique et syndrome de Sweet lymphohistiocytaire conduit rétrospectivement à reclasser la majorité de ces patients en syndrome VEXAS. Le traitement, encore mal évalué, repose sur la corticothérapie, les anti-TNF, les anti-JAK et peut aller jusqu'à l'azacitidine.

2. DADA2 dans des pseudo-panartérites noueuses [8-11]

Le déficit en ADA2 a été décrit en 2014 et résulte de mutations du gène de l'ADA2, de transmission autosomique dominante, qui intervient dans le métabolisme des purines et induit un défaut dans la balance des macrophages M1/M2, augmentant les M1 pro-inflammatoires.

La présentation clinique, pour partie dermatologique, est évoquée devant un tableau clinique de pseudo-panartérite noueuse (PAN) avec un livedo *racemosa* (**fig. 4**), des nodules sous-cutanés des



Fig. 4 : Livedo *racemosa* dans le cadre d'un DADA2.

jambes, un phénomène de Raynaud, de l'atrophie blanche et des nécroses cutanées. Les patients présentent souvent des épisodes répétés de fièvre et des arthralgies ou arthrites.

Outre le syndrome inflammatoire biologique, on observe parfois des cytopénies. Des cas d'aplasie médullaire idiopathique et d'érythroblastopénie ont été rapportés. La biopsie cutanée révèle le plus souvent un aspect de vascularite nécrosante et thrombosante des vaisseaux de petit et moyen calibre du derme.

L'association à des AVC ischémiques récidivants est classique, parfois chez le sujet jeune. L'atteinte vasculaire cérébrale semble plus fréquente dans les formes de l'adulte que la forme hématologique. L'association livedo à grande maille et AVC, connue sous le nom de syndrome de Sneddon, doit faire évoquer ce diagnostic quand la recherche d'antiphospholipides est négative et qu'il existe un syndrome inflammatoire biologique.

La sensibilité du DADA2 aux anti-TNF, habituellement peu efficaces dans les PAN classiques, est particulièrement manifeste. Dans les formes sévères, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée.

3. Haplo-insuffisance A20 et pseudo-Behçet familial [12, 13]

L'haplo-insuffisance A20 a été décrite en 2015 dans des groupes de "Behçet familiaux". Elle résulte de la perte de fonction du gène *TNFAIP3*, codant pour la protéine A20, régulatrice négative de la voie NF κ B. Touchant principalement les femmes, les symptômes sont dominés par une aphtose (**fig. 5**) associée à une atteinte digestive ulcéreuse et un cortège de signes systémiques tels que des arthralgies inflammatoires et des rétinoopathies.

Elle doit être évoquée comme diagnostic différentiel d'un Behçet avec aphtose



Fig. 5: Aphthose dans le cadre d'une haplo-insuffisance A20 (avec l'aimable autorisation du Dr Chasset).

sur un faisceau d'arguments devant un début pédiatrique, un mode de transmission autosomique dominant familial, des douleurs abdominales, une uvéite antérieure plutôt que postérieure ou une vascularite rétinienne sévère, une polyarthrite plutôt qu'une oligo-arthrite, un syndrome inflammatoire important, habituellement peu élevé dans une maladie de Behçet classique, et enfin une prépondérance de l'atteinte intestinale avec des hémorragies digestives. En outre, la fréquence d'une positivité des anticorps anti-nucléaires (AAN) est responsable d'une errance diagnostique fréquente dans cette pathologie et traduit aussi "le pont" que constitue cette entité entre auto-inflammation et auto-immunité.

4. Formes monogéniques de psoriasis pustuleux

Trois mutations causales sont identifiées dans des formes de psoriasis pustuleux sévères (anciennement Von Zumbusch): IL36 RN, CARD 14 et AP1S3 [14, 15].

Le déficit en IL36 récepteur antagoniste (IL36 Ra) ou DITRA, qui résulte de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *IL36RN*, a été décrit en 2011 initialement dans des cas de psoriasis pustuleux de familles tunisiennes. Il résulte d'une mutation perte de fonction dans le gène codant pour le récepteur inhibiteur de l'IL36 impliqué dans la physiopathologie du psoriasis pustuleux. Depuis la publication princeps, des cas de mutations sporadiques ou familiaux ont été décrits dans d'autres régions du monde. Des inhibiteurs de l'IL36 sont



Fig. 6: Psoriasis pustuleux généralisé dans le cadre d'un DITRA.

actuellement développés dans le traitement de ces formes monogéniques. Le phénotype clinique associé à ces formes semble dominé par le psoriasis pustuleux (**fig. 6**) qui peut s'accompagner de poussées fébriles, d'arthrites, d'une cholangite neutrophilique et de poussées d'hypocalcémie, mais des mutations ont aussi été identifiées dans des formes de psoriasis généralisé pustuleux de la grossesse, de pustulose exanthématique aiguë généralisée et, dans une moindre mesure, dans des psoriasis pustuleux palmoplantaires ou de forme acrale de Hallopeau.

Les mutations des gènes codant pour CARD14 et AP1S3 sont aussi rapportées comme impliquées dans les psoriasis pustuleux. Enfin, le DIRA ou déficit en récepteur antagoniste de l'IL1 entraîne des pustuloses proches du psoriasis pustuleux et des ostéomyélites stériles multifocales avec périostéite et répondant à l'anakinra (antagoniste du récepteur à l'IL1).

5. Éruption papulosquameuse associée à une mutation de CARD14 [16]

CARD14 est une molécule activatrice de la voie NFκB exprimée par les kératinocytes. Les mutations perte de fonction de *CARD14* ont été initialement mises en évidence dans des familles tunisiennes atteintes de pityriasis rubra pilaris (PRP) familial. Le diagnostic peut être évoqué devant des patients présentant une éruption papulosquameuse partageant des éléments sémiologiques de psoriasis (éruption erythématoquameuse) et de



Fig. 7: Kératodermie palmaire orangée dans le cadre d'un PRP avec mutation *CARD14*.

PRP (papules folliculaires, intervalles de peau saine, kératodermie palmoplantaire orangée; **fig. 7**), un début précoce, un caractère familial et une atteinte du visage, la fréquence des formes articulaires et des formes pustuleuses (cf. supra). L'efficacité réduite des thérapeutiques usuelles, habituellement active dans ces pathologies (MTX, anti-TNF), contraste avec l'efficacité des anti-IL17 et des anti-IL12-23.

6. Syndromes cutané-articulaires et formes associées ou non à des mutations de PSTPIP1 et/ou la NCSTN codant pour la nicastrine [17]

PSTPIP1 est un gène codant pour une CD2 binding protein 1 qui peut se lier à l'inflammasome pyrine. Il s'agit d'un spectre de pathologies auto-inflammatoires pouvant associer à des degrés divers des polyarthrites riches en neutrophiles, une hidradénite suppurée (**fig. 8**), des dermatoses neutrophiliques comme le *pyoderma gangrenosum* et des pustuloses.



Fig. 8: Hidradénite suppurée dans le cadre d'un syndrome PAPASH.

I Revues générales

Un des plus fréquents est le syndrome PAPA, associant des arthrites pyogéniques, un *pyoderma gangrenosum*, une acné nodulokystique sévère, une aphotose et des abcès aseptiques. Citons également le PAMI (*PSTPIP1-associated myeloid-related-proteinemia inflammatory syndrome*) qui associe des arthrites pyogéniques, un *pyoderma gangrenosum*, des ulcères nécrotiques et une pustulose. Des atteintes rénales sont possibles ainsi que des cytopénies (thrombopénie). Les patients ont souvent une hyperzincémie et une calprotectine élevée. D'autres entités ont été décrites et associées à des degrés divers à une hidradénite suppurée, un *pyoderma gangrenosum* et une maladie de Crohn mais restent exceptionnelles.

Des mutations du gène codant pour la nicastrine (protéase de type gamma sécrétase) ont été décrites dans des formes familiales d'hidradénite suppurée. Elles peuvent également entraîner des acnés sévères et du *pyoderma gangrenosum* et constituent un diagnostic différentiel des hidradénites suppurées.

Des études plus récentes qui se sont intéressées aux autres syndromes cutané-articulaires comme le PASH, le PAPASH, le PsAPASH et le PASS n'ont pas retrouvé de mutation du complexe de la gamma sécrétase ou PSTPIP1, témoignant de mécanismes probablement plus complexes à l'origine de l'inflammation.

7. Interféronopathies de type I [18, 19]

Les interféronopathies sont la conséquence d'une activation dérégulée de la voie de signalisation de l'interféron de type I, le plus souvent de transmission mendélienne. Le dermatologue peut être au premier plan dans le diagnostic de ces pathologies et notamment en cas de lupus à début pédiatrique et de type engelure, *a fortiori* lorsqu'il existe un contexte familial. Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont alors

TREX-1 ou plus rarement *SAMHD1* ou *TMEM173* (STING).

Les éléments impliqués dans la production d'interféron sont le plus souvent des molécules qualifiées de PPR (*pathogen recognition protein*) comme des TLR (*toll-like receptor*) ou les RIG1-like receptor (RLR) qui reconnaissent des signaux de danger, comme des ARN viraux, des ARN double brin et des séquences d'ARN répétées dérivées de virus. Les molécules telles que MDA5, STING, TREX, SAMHD1 sont toutes des molécules senseurs des ARN ou ADN viraux ou de l'hôte.

Les mutations gain de fonction de *MDA5* entraînent par exemple un syndrome d'Aicardi-Goutières (encéphalopathie subaiguë avec calcification des noyaux gris centraux et méningite lymphocytaire) ou un syndrome de Singleton-Merten. Des mutations perte de fonction de *TREX1* entraînent des syndromes d'Aicardi-Goutières et des tableaux de lupus engelures familiaux. STING entraîne un syndrome connu sous le nom de SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) provoquant de la fièvre, une vasculopathie (livedo, télangiectasies, engelures, nécroses) et une pneumopathie interstitielle diffuse.

Ce sous-ensemble de pathologies doit être plus généralement évoqué devant la survenue d'engelures en contexte pédiatrique ou familial. L'association lipodystrophies et/ou panniculite neutrophilique nommée *proteasome-associated autoinflammatory syndrome* (PRAAS) peut faire évoquer une mutation de *PSMB8*. Enfin, des formes familiales de lupus systémique associées à une vascularite urticarienne hypocomplémentémique peut résulter d'une mutation de *DNASE1L3*.

8. Maladie de Still [20]

La maladie de Still de l'adulte est une maladie auto-inflammatoire systémique qui survient chez l'adulte jeune et se traduit par une fièvre, des polyar-



Fig. 9 : Éruption cutanée de maladie de Still avec histologie de dermatose urticarienne neutrophilique (DUNE).

thralgies/arthrites inflammatoires, une pharyngite et une atteinte cutanée. Les complications extra-cutanées sont nombreuses : myocardite, sérites, cytolysse hépatique, syndrome d'activation hémophagocytaire.

L'atteinte cutanée est fréquemment retrouvée, aux alentours de 60 %. L'éruption classique est pseudo-urticarienne (fig. 9), faite de macules ou de papules saumonées d'origine vespérale. D'autres atteintes persistantes ou atypiques sont retrouvées dans 30 % des cas et semblent grevées d'un plus mauvais pronostic. Une augmentation des taux d'IL6 et d'INF γ a été mise en évidence dans les lésions persistantes de maladie de Still en comparaison aux lésions évanescences. L'histologie cutanée retrouve souvent un aspect de dermatose urticarienne neutrophilique comme dans le syndrome de Schnitzler ou les CAPS. Ont aussi été décrites une éruption flagellée, lichénoïde, des formes de pseudo-dermatomyosite.

La physiopathologie complexe de cette entité passe par l'hyperactivation de l'inflammasome et la voie NLRP3 et de la caspase 1, qui vont activer la surproduction d'IL1 β et d'IL18.

9. Syndrome de Schnitzler et maladie de Waldenström [21]

Décrit en 1972 par Liliane Schnitzler, ce syndrome associe la fièvre, l'atteinte osseuse et l'éruption cutanée pseudo-urticarienne avec une histologie de



Fig. 10 : Éruption urticarienne de type DUNE dans le cadre d'un syndrome de Schnitzler.

dermatose urticarienne neutrophilique (**fig. 10**), un syndrome inflammatoire biologique et une gammopathie monoclonale le plus souvent IgM, essentiellement kappa. Une authentique hémopathie est associée dans 20 % des cas.

Ce syndrome fait partie des gammopathies monoclonales de signification clinique (MGCS), en opposition aux gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) sans conséquence clinique et sans hémopathie associée. Deux cas de mutations somatiques de *NLRP3* ont été rapportés, même si cela a été infirmé dans une plus grande cohorte de patients. La grande sensibilité aux antagonistes du récepteur à l'IL1 (anakinra) est manifeste.

Plus rarement, d'authentiques maladies de Waldenström inflammatoires ont été décrites, associées très fréquemment, à la

différence du syndrome de Schnitzler, à une mutation de *Myd88* dont on connaît l'implication dans l'activation de la voie NFκB.

POINTS FORTS

- Les syndromes auto-inflammatoires sont un ensemble de pathologies causées par un défaut ou une dysrégulation du système immunitaire inné, devant être évoqués face à des épisodes d'inflammation biologique récurrents ou continus mesurés par un dosage de la protéine C réactive élevé et en l'absence d'implication du système immunitaire adaptatif.
- L'apport des nouvelles techniques de séquençage haut débit a permis d'identifier de nouvelles mutations dans les syndromes auto-inflammatoires et est devenu un outil incontournable dans leur exploration.
- Le syndrome VEXAS peut être évoqué devant un tableau de polychondrite atrophiante, syndrome de Sweet lymphohistiocytaire et myélodysplasie, et résulte d'une mutation du gène *UBA1* située sur le chromosome X.
- Le déficit en adénosine désaminase 2 peut être évoqué en cas de lèpre racemosa et de pseudo-PAN à début précoce. Il s'associe volontiers à des AVC et des cytopénies.
- L'haplo-insuffisance A20 est responsable de pseudo-Behçet familiaux à prédominance féminine, avec une grande fréquence des atteintes digestives ulcéreuses et des uvéites antérieures.

PIXIENCE
HEALTHCARE TECHNOLOGY SOLUTIONS

“ ENSEMBLE, FAISONS FACE AU CANCER DE LA PEAU. ”

TÉLÉ-EXPERTISE SÉCURISÉE AVEC MS SANTÉ.

Pixience vous propose des produits innovants pour faciliter le dépistage du cancer de la peau.

DEMANDEZ VOTRE DÉMONSTRATION :

05 81 31 42 74



C-CUBE - DERMATOLOGIE



BODYMAPPER E4

Revue générale

10. Maladies auto-inflammatoires clonales hématologiques [3, 22]

De description récente, le syndrome VEXAS cité plus haut et les maladies auto-inflammatoires clonales font écho au concept d'hématopoïèse clonale et à l'acquisition au cours de la vie d'un individu d'un certain nombre de mutations somatiques dans des lignées cellulaires, qui constitueront une population clonale allant de la non-pathogénicité (hématopoïèse clonale de signification indéterminée ou CHIP) à la pathogénicité bénigne (inflammation) jusqu'à une authentique maladie clonale maligne (cancer). Ainsi, dans un certain nombre de syndromes myélodysplasiques, on observe des manifestations inflammatoires très polymorphes : vasculites, dermatoses neutrophiliques, polyarthrites inclassées, chondrites, fièvre nue, syndrome inflammatoire inexpliqué.

Ces manifestations résultent pour partie de mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans la méthylation des cytosines aboutissant à la régulation épigénétique de l'ADN. Des mutations particulièrement retrouvées dans ces situations ont été identifiées : *UBA1*, *DNMT3A*, *TET2* et *ASXL1*. Des mutations inactivatrices de *DNMT3A* et *TET2* ont été rapportées comme associées aux maladies auto-immunes et inflammatoires. Les mutations de *TET2*, enfin, entraînent une dérégulation du niveau de méthylation du gène *Foxp3* exprimé par les T régulateurs, provoquent un état pro-inflammatoire des cellules monocytaires et macrophagiques, et semblent influencer la production des cytokines pro-inflammatoires Th1 et Th17.

Conclusion

Le spectre des maladies auto-inflammatoires est en perpétuelle expansion et certaines associations pathologiques connues antérieurement (PCA, SMD et syndrome de Sweet lymphohistiocytaire rebaptisé récemment VEXAS avec

mutation d'*UBA1*) sont maintenant démembrées à la faveur de l'utilisation des nouvelles techniques de séquençage du génome et du NGS. Les maladies auto-inflammatoires, des formes congénitales (mutations germinales et somatiques précoces) aux formes acquises au cours de la vie (mutations somatiques), peuvent être rencontrées à tout âge par les dermatologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEN-CHETRIT E, GATTORNO M, GUL A *et al*. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1558-1565.
2. GEORGIN-LAVIALLE S, DUCHARME-BENARD S, SARRABAY G *et al*. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020;34:101529.
3. MUSTJOKI S, YOUNG NS. Somatic mutations in "benign" disease. *N Engl J Med*, 2021;384:2039-2052.
4. BECK DB, FERRADA MA, SIKORA KA *et al*. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*, 2020;383:2628-2638.
5. ZAKINE E, SCHELL B, BATTISTELLA M *et al*. *UBA1* Variations in neutrophilic dermatosis skin lesions of patients with VEXAS syndrome. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1349-1354.
6. GEORGIN-LAVIALLE S, TERRIER B, GUEDON AF *et al*. Further characterization of clinical and laboratory features occurring in VEXAS syndrome in a large-scale analysis of multicenter case-series of 116 French patients. *Br J Dermatol*, 2021; 186:564-574.
7. FRANCÈS C, EL RASSI R, LAPORTE JL *et al*. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine*, 2001; 80:173-179.
8. ZHOU Q, YANG D, OMBRELLO AK *et al*. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in *ADA2*. *N Engl J Med*, 2014;370:911-920.
9. CHASSET F, FAYAND A, MOCUELET P *et al*. Clinical and pathological dermatological features of deficiency of adenosine deaminase 2: A multicenter, retrospective, observational study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1794-1798.
10. FAYAND A, CHASSET F, BOUTBOUL D *et al*. *DADA2* diagnosed in adulthood versus childhood: A comparative study on 306 patients including a systematic literature review and 12 French cases. *Semin Arthritis Rheum*, 2021;51:1170-1179.
11. NAVON ELKAN P, PIERCE SB, SEGEL R *et al*. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*, 2014;370:921-931.
12. AESCHLIMANN FA, BATU ED, CANNA SW *et al*. *A20* haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- κ B-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:728-735.
13. ZHOU Q, WANG H, SCHWARTZ DM *et al*. Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to *A20* haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016;48:67-73.
14. BACHELEZ H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00034.
15. MARRAKCHI S, GUIGUE P, RENSHAW BR *et al*. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
16. CRAIGLOW BG, BOYDEN LM, HU R *et al*. *CARD14*-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:487-494.
17. GOTTLIEB J, MADRANGE M, GARDAIR C *et al*. *PAPASH*, *PsAPASH* and *PASS* autoinflammatory syndromes: phenotypic heterogeneity, common biological signature and response to immunosuppressive regimens. *Br J Dermatol*, 2019; 181:866-869.
18. PICARD C, BELOT A. [Type I interferonopathies. Literature review]. *Rev Med Interne*, 2018;39:271-278.
19. OZÇAKAR ZB, FOSTER J, DIAZ-HORTA O *et al*. *DNASE1L3* mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum*, 2013;65: 2183-2189.
20. MITROVIC S, FAUTREL B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: new insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med*, 2021;10:2633.
21. ROWCZENIO DM, PATHAK S, AROSTEGUI JI *et al*. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood*, 2018;131:974-981.
22. DANLOS F-X, PAPO M, MICOL J-B. [Clonal haematopoiesis: A concise review]. *Rev Med Interne*, 2019;40:684-692.

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

Revue générale

État des lieux sur les anti-IL23 dans le traitement du psoriasis en plaques

RÉSUMÉ : La prise en charge du psoriasis en plaques de stade modéré à sévère a été complètement révolutionnée par l'émergence des biothérapies. Le contrôle de l'inflammation chronique, l'amélioration de la qualité de vie et une prise en charge globale du patient, de ses symptômes et de ses comorbidités deviennent un enjeu crucial. L'utilisation de nouvelles classes thérapeutiques à l'instar des inhibiteurs de l'interleukine 23 (anti-IL23) pourrait permettre d'affiner les stratégies de traitement notamment par le biais de gains d'efficacité et de maniabilité. Un état des lieux concernant l'efficacité, la tolérance et les données de rémanence de cette classe thérapeutique majeure est présenté dans cet article.



Z. REGUIĀ
Service de Dermatologie,
Polyclinique Courlancy-Bezannes, REIMS.

Au cours des vingt dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension du psoriasis et de ses mécanismes physiopathogéniques.

La prise de conscience de la dimension systémique de la maladie, de ses comorbidités et du fardeau qu'elle pouvait représenter tout au long de la vie du patient s'est traduite par une prise en charge plus globale allant au-delà du "simple" traitement de la peau.

Le ciblage des cytokines impliquées dans la survenue et la pérennisation des phénomènes inflammatoires du psoriasis, notamment au niveau de la voie des lymphocytes Th17, ont pour leur part permis l'émergence de nouvelles classes de traitements ainsi qu'une réactualisation des stratégies et des objectifs thérapeutiques des médecins pour être de plus en plus en phase avec les attentes des patients : le blanchiment complet et maintenu (*fig. 1*) avec le moins d'effets secondaires et une plus grande flexibilité.



Fig. 1 : Évolution à S20 après 3 injections de risankizumab 150 mg (J0, S4, S16) (photos Dr Z. Reguiā).

I Revues générales

Rôle de l'IL23 dans la pathogénie inflammatoire du psoriasis

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire ayant une signature Th17 clairement marquée [1-3]. L'interleukine (IL) 23 est une cytokine hétérodimérique comprenant une sous-unité p19 liée à une sous-unité p40 partagée avec l'IL12. Elle va jouer un rôle majeur au niveau de l'axe IL23/Th17.

De manière schématique, IL23 entraîne la dysrégulation des cellules Th17, les conduisant à la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL17, IL21, IL22, TNF et IFN γ , qui entraînent l'activation et l'hyperprolifération des kératinocytes. À leur tour, les kératinocytes produisent des cytokines et des chimiokines qui recrutent des cellules inflammatoires supplémentaires dans le derme. L'activation et l'hyperprolifération des kératinocytes qui en résultent contribuent à l'apparition caractéristique des plaques psoriasiques. De ce fait, l'IL23 joue un double rôle pathogénique dans le psoriasis en permettant, d'une part, l'apparition et le maintien de la différenciation des lymphocytes Th17 en Th17 pathogènes et, d'autre part, en transformant les lymphocytes Treg normaux en Treg sécréteurs d'IL17, puis en cellules Th17 pathogènes, qui contribuent à la perpétuation de l'inflammation [4].

L'IL23 joue également un rôle central dans les voies inflammatoires des comorbidités associées au psoriasis [5, 6]. Elle constitue de ce fait une cible thérapeutique majeure pour le traitement du psoriasis.

Molécules ciblant l'IL23 pour le traitement du psoriasis

Trois molécules ciblant l'IL23p19 ont actuellement une AMM et bénéficient d'un remboursement en France pour la prise en charge du psoriasis en plaques de stade modéré à sévère : le guselkumab, le risankizumab et le tildrakizumab. Un

quatrième anti-IL23 est encore en phase d'essais thérapeutiques : le mirikizumab.

1. Tildrakizumab

Le tildrakizumab est un anticorps humanisé ciblant l'IL23p19. Reich K *et al.* ont publié en 2017 les résultats des études reSURFACE qui étaient deux études de phase III [7]. 772 patients ont été inclus dans reSURFACE 1 (tildrakizumab vs placebo). À la semaine 12, 62 % des patients sous 100 mg de tildrakizumab et 64 % des patients sous 200 mg de tildrakizumab avaient obtenu un PASI 75. 1 090 patients ont pour leur part été inclus dans reSURFACE 2 (tildrakizumab vs étanercept). Un PGA 0/1 (blanchi ou quasiment blanchi) était atteint pour 61 % des patients sous 100 mg de tildrakizumab et 66 % à la posologie de 200 mg (vs 48 % des patients sous étanercept). Les patients répondent en termes de PASI 75 et PASI 90 maintenant cette réponse thérapeutique après 3 ans de suivi. 60 % des patients répondent partiels à la semaine 28 obtenaient finalement un PASI 75 après 1 an de suivi [8]. Le profil de tolérance demeurait tout à fait rassurant.

Le tildrakizumab a obtenu son AMM en France en juin 2020 mais il est largement utilisé chez nos voisins européens depuis quelques années. La dose recommandée de tildrakizumab est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. Chez des patients présentant certaines caractéristiques (par exemple une charge de morbidité élevée, un poids corporel ≥ 90 kg), 200 mg de tildrakizumab peuvent apporter une plus grande efficacité. Certains patients présentant une réponse partielle en début de traitement peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de la 28^e semaine (avec possibilité d'optimisation de la posologie de 100 à 200 mg).

2. Guselkumab

Le guselkumab est un anticorps monoclonal IgG1 λ entièrement humain ciblant

la sous-unité p19 de l'IL23. VOYAGE 1 et 2 étaient les premiers essais de phase III à étudier le guselkumab dans le traitement du psoriasis. Au total, 1 829 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'adalimumab ou le guselkumab à 100 mg à 0 et 4 semaines, puis toutes les 8 semaines. À la 16^e semaine, 85 % des patients étaient blanchis ou quasi blanchis (IGA 0/1), plus de 70 % obtenaient un PASI 90 (75 % à la semaine 24) et plus de 34 % un PASI 100 (44 % à la semaine 24) [9, 10]. Un maintien de cette efficacité thérapeutique persistait après 4 ans de suivi [11].

Les études DISCOVER 1 et 2 ont pour leur part permis de mettre en évidence l'intérêt du guselkumab pour le traitement du rhumatisme psoriasique en termes d'efficacité (réponse ACR, amélioration des enthésites et dactylites) [12].

Le guselkumab a une AMM depuis octobre 2018 pour le traitement du psoriasis et plus récemment pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif. La dose recommandée de guselkumab est de 100 mg administré par injection sous-cutanée (stylo ou seringue) aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines.

3. Risankizumab

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé contre la sous-unité p19 de l'IL23. Les principales études pivotales de phase III ont comparé le risankizumab à l'ustekinumab (études UltIMMA 1 et 2 incluant 906 patients) [13] et à l'adalimumab (IMMvent incluant 605 patients) [14]. À la 16^e semaine, 75 % des patients traités par risankizumab atteignaient un PASI 90 (vs 42 % sous ustekinumab) et 88 % un sPGA 0/1 (vs 63 % sous ustekinumab). Dans l'ensemble, la fréquence des événements graves – y compris les événements cardiovasculaires majeurs, les infections et le risque tumoral – était similaire dans tous les groupes de traitement et reflétait les risques de base chez les patients

	IXORA-R [17]	IMMerge [19]	ECLIPSE [18]	OASIS-2 [20]
Traitement	Ixekizumab	Risankizumab	Guselkumab	Mirikizumab
Comparateur	Guselkumab	Secukinumab	Secukinumab	Secukinumab
Schéma de l'étude	Multicentrique, double aveugle	Multicentrique, en aveugle pour l'évaluateur	Multicentrique, double aveugle	Multicentrique, double aveugle
Durée	24 semaines	52 semaines	48 semaines	52 semaines
Patients inclus	1 027	327	1 048	1 484
Objectifs principaux	PASI 100 à la semaine 12	PASI 90 (non-infériorité) à S16 PASI 90 (supériorité) à S52	PASI 90 à S48	PGA 0/1 à la semaine 16 PASI 90 à la semaine 16

Tableau I : Études face-face des anti-IL23 vs anti-IL17.

atteints de psoriasis avec un rapport bénéfice/risque toujours favorable après 3 ans de traitement [15]. Après 3 ans de suivi, 84 % des patients conservaient un PASI 90 et 54 % un PASI 100.

Le risankizumab a une AMM en France depuis novembre 2019. La dose recommandée est de 150 mg (soit 2 seringues de 75 mg) aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines.

4. Mirikizumab

Le mirikizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 ciblant la sous-unité p19 de l'IL23. Le mirikizumab a été évalué pour la première fois dans une étude de phase II de 2019 portant sur 205 patients. Les groupes de traitement ont été divisés en doses de 30, 100 ou 300 mg administrées à 0 et 8 semaines qui ont toutes montré une amélioration significative du PASI 90 par rapport au placebo. Un PASI 90 était obtenu pour 59 % et 67 % des patients traités par 100 ou 300 mg de mirikizumab respectivement [16]. Le profil de tolérance était très comparable aux données des autres anti-IL23 n'objectivant pas de signal majeur en termes d'effets secondaires.

Études face-face des anti-IL23 vs anti-IL17

Quatre études ont comparé l'efficacité et la tolérance des anti-IL23 et des anti-IL17 : IXORA-R [17], ECLIPSE [18], IMMerge [19] et OASIS-2 [20] (**tableau I**).

1. IXORA-R [17]

Sur les 1 027 patients randomisés, 90 % ont terminé l'essai (465 sur 520 pour l'ixekizumab et 459 sur 507 pour le guselkumab). Dès la semaine 2 et jusqu'à la semaine 16, davantage de patients sous ixekizumab ont atteint le PASI 100 ($p < 0,01$). À la semaine 24, l'ixekizumab était non inférieur au guselkumab (50 % vs 52 %), sans différence statistiquement significative du PASI 100 ($p = 0,41$). Le délai médian avant le premier PASI 50/75/90 et le PASI 100 était de 2 et 7,5 semaines plus court, respectivement, pour les patients sous ixekizumab par rapport au guselkumab ($p < 0,001$).

2. ECLIPSE [18]

Cet essai contrôlé a randomisé 1 048 patients pour recevoir du secukinumab ou du guselkumab. Les taux de réponse aux scores PASI 75 et 90 étaient similaires à 12 semaines, affichant une non-infériorité à court terme. Cependant, le critère principal du PASI 90 à la semaine 48 a démontré une efficacité à long terme supérieure du guselkumab par rapport au secukinumab avec 84 % vs 70 % (test de non-infériorité $p < 0,0001$, test de supériorité $p < 0,0001$).

3. IMMerge

L'étude de phase III IMMerge [19] a comparé directement le risankizumab (150 mg à 0 et 4 semaines, puis toutes les 12 semaines) au secukinumab chez 327 patients. Le critère principal, PASI 90

à la semaine 16, a été atteint à 74 % dans le groupe risankizumab contre 66 % dans le groupe secukinumab, démontrant une non-infériorité à court terme. En outre, le PASI 90 à la semaine 52 a été atteint par 87 % des patients traités par risankizumab contre 57 % des patients traités par secukinumab, affichant une efficacité à long terme supérieure.

4. OASIS-2

Récemment, les premiers résultats de l'étude OASIS-2 [20] comparant le mirikizumab au secukinumab ont été rapportés. 1 484 patients ont été randomisés dans 3 bras : placebo, secukinumab (300 mg à 0, 1, 2, 3 et 4 semaines, puis toutes les 4 semaines) ou mirikizumab (250 mg à 0, 4, 8 et 12 semaines, puis toutes les 8 semaines; ou 250 mg à 0, 4, 8 et 12 semaines, puis 125 mg toutes les 8 semaines). Les résultats préliminaires ont indiqué une non-infériorité à la semaine 16 et une supériorité à la semaine 52 du mirikizumab par rapport au secukinumab. Le PASI 90 à la semaine 16 a été atteint par 74,4 % des patients traités par mirikizumab contre 72,8 % des patients traités par secukinumab. De plus, le sPGA 0/1 a été atteint chez 79,7 % des patients dans le groupe mirikizumab contre 76,3 % dans le groupe secukinumab.

Rémanence des anti-IL23

Dans l'étude VOYAGE 2 [11], les patients atteignant un PASI 90 après 28 semaines

Revue générale

POINTS FORTS

- L'interleukine 23 (IL23) joue un rôle central dans la physiopathogénèse du psoriasis.
- Les anti-IL23 permettent :
 - un contrôle rapide du psoriasis ;
 - un maintien thérapeutique sous traitement ;
 - une rémission prolongée plusieurs semaines après la dernière injection.
- Les données de tolérance des traitements par anti-IL23 à court et moyen terme sont rassurantes.

de guselkumab étaient randomisés à nouveau pour poursuivre du guselkumab ou passer sous placebo. À la 48^e semaine, 36,8 % des patients atteignant un PASI 90 à S28 maintenaient cette réponse sous placebo. Dans l'étude IMMhance [15], qui évaluait l'impact de l'arrêt puis de la reprise d'un traitement par risankizumab, les patients atteignant un sPGA 0/1 après 28 semaines ont été re-randomisés pour du risankizumab ou du placebo. À la 48^e semaine, soit 20 semaines après la dernière injection de risankizumab, 64,4 % des patients PASI 90 à S28 maintenaient cette réponse sous placebo.

L'analyse de biopsies cutanées d'un sous-groupe de patients ayant participé à l'étude ECLIPSE (guselkumab vs secukinumab) pourrait fournir une explication à ces durées de rémanence prolongée sous anti-IL23. Ainsi, l'analyse en cytométrie de flux objectivait pour les patients traités par guselkumab une diminution des lymphocytes T mémoires en zone lésionnelle tandis que le nombre des lymphocytes T régulateurs était inchangé. Alors que l'on notait l'exact inverse pour les patients traités par secukinumab.

Le blocage spécifique de l'IL23p19 avec des anticorps monoclonaux de haute affinité semble donc être capable d'induire des rémissions à long terme de l'activité inflammatoire dans le psoriasis et pourrait éventuellement représen-

ter un changement de paradigme dans le traitement du psoriasis (blanchiment durable et potentiel intérêt d'un traitement très précoce).

Conclusion

En 2016, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) soulignait dans son rapport la nécessité d'une intervention précoce du psoriasis avec des traitements dont l'efficacité était prouvée en plaçant les besoins des malades au centre de notre prise en charge. Le rôle central de l'IL23 dans la pathogénèse du psoriasis a été établi. De multiples études appuient son rôle et sa pertinence thérapeutique. Les résultats cliniques des essais ont démontré une efficacité et une tolérance remarquables de cette nouvelle classe de biothérapie qui renforce de manière substantielle notre arsenal thérapeutique pour la prise en charge du psoriasis de manière à être en phase avec les recommandations de l'OMS avec des traitements efficaces, bien tolérés et potentiellement plus flexibles dans leur utilisation au quotidien.

BIBLIOGRAPHIE

1. DI CESARE A, DI MEGLIO P, NESTLE FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2009;129:1339-1350.

2. CHIRICOZZI A, SUÁREZ-FARIÑAS M, FUENTES-DUCULAN J *et al*. Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2016;174:136-145.
3. GIROLOMONI G, STROHAL R, PUIG L *et al*. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1616-1626.
4. MEHTA H, MASHIKO S, ANGSAÑA J *et al*. Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. *J Invest Dermatol*, 2021; 141:1707-1718.e9.
5. GOODERHAM MJ, PAPP KA, LYNDE CW. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1111-1119.
6. EGERBERG A, GISONDI P, CARRASCOSA JM *et al*. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34: 1695-1706.
7. 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 randomized controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2017;390: 276-288.
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. BLAUVELT A, PAPP KA, GRIFFITHS CE *et al*. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:405-417.
10. REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P *et al*. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:418-431.

Une efficacité durable Sur la peau et au-delà⁽¹⁾



2 posologies (200 et 400 mg) pour une **optimisation du traitement** en fonction de l'activité de la maladie⁽¹⁾



Des résultats cliniques maintenus à long terme⁽¹⁾

PSORIASIS

Une efficacité rapide

démontrée dès la 4^e semaine vs placebo⁽¹⁾

RHUMATISME PSORIASIQUE

Une efficacité démontrée

dans l'inhibition de l'évolution structurale et sur les manifestations articulaires et extra articulaires périphériques⁽¹⁾



151 000 patients traités dans le monde⁽³⁾



Un recul de plus de 10 ans⁽²⁾

PSO

Psoriasis en plaques⁽¹⁾

CIMZIA[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. Indication remboursable⁽⁴⁾ : psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, défini par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Rhum
PSO

Rhumatisme psoriasique⁽¹⁾

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

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



Pour une information complète sur CIMZIA[®], consultez les mentions obligatoires sur la base de données publique des médicaments :
- en flashant ce QR Code
- ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.
Ces informations sont également disponibles sur le site internet d'UCB-France.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.
Remboursé Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités.

(1) RCP CIMZIA[®] - (2) AMM de CIMZIA[®] (Polyarthrite Rhumatoïde) obtenue le 1^{er} octobre 2009 - (3) Rapport semestriel 2020. UCB, 2020, 35 - (4) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA[®] du 6 février 2019.
Extension d'indication au psoriasis en plaques obtenue le 7 Juin 2018.