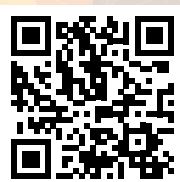


réalités

n° 310

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

L'ANNÉE
THÉRAPEUTIQUE



QUOI DE NEUF
EN 2021 ?

LA CONFIANCE QUI SE VOIT



**meto
ject**® STYLO
méthotrexate 50 mg/ml

**1^{er} stylo* injecteur en sous-cutané avec
une gamme exclusive de 10 dosages¹**

METOJECT® solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25 ml ; 15 mg/0,30 ml ; 17,5 mg/0,35 ml ; 20 mg/0,40 ml ; 22,5 mg/0,45 ml ; 25 mg/0,50 ml ; 27,5 mg/0,55 ml ; 30 mg/0,60 ml) est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.

Liste I. Remb. Séc.Soc. à 65 %. Agréé coll.

medac



* Ayant obtenu l'AMM en 2015¹

1. Résumé des caractéristiques du produit METOJECT® solution injectable en stylo prérempli
Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

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

Retenez dès aujourd'hui les dates des

17^{es}



Jeudi 20 octobre

Urgences en dermatologie

Concepteurs :

Pr J.-D. Bouaziz, Dr P. Del Giudice

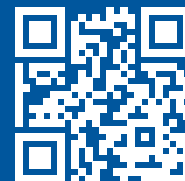
Vendredi 21 octobre

Dermatologie pédiatrique

Concepteurs :

Pr D. Bessis, Dr M. Rybojad

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers



www.realites-dermatologiques.com

URGENCES EN DERMATOLOGIE

Concepteurs : Pr Jean-David Bouaziz, Dr Pascal Del Giudice

Allocution d'ouverture

Pr J.-D. Bouaziz, Dr P. Del Giudice

Mises au point interactives

9 h 15
–
10 h 30

- Infections bactériennes systémiques pour le dermatologue
- Cellulites (dermohypodermes) graves et fasciites nécrosantes

P. DEL GIUDICE

T. URBINA

► 10 h 30-11 h 00 : Pause ◀

Mises au point interactives

11 h 00
–
12 h 00

- Le Lyell en 2022
- DRESS : avancées diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques

S. ORO

B. BEN SAÏD

12 h 00-12 h 30 – Discussion générale

► 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀

Questions flash

14 h 00
–
15 h 45

- La réanimation au cabinet : le b.a.-ba
- Le choc anaphylactique : l'essentiel vital
- Purpura *fulminans*, ce qui doit vous marquer
- Des tumeurs plus urgentes qu'on ne le croit
- Les bulles coriaces
- Les urgences vasculaires

L. ZAFRANI

L. ZAFRANI

N. DE PROST

E. FUNCK-BENTANO

M. ALEXANDRE

P. SENET

► 15 h 45-16 h 15 : Pause ◀

16 h 15
–
17 h 45

- Les grandes urgences du dermatologue interniste
 - 1^{re} partie : les vascularites
 - 2^e partie : les connectivites urgentes
- Quelques cas d'érythrodermie qui doivent inquiéter
- Les quelques hémopathies urgentes en un coup d'œil
- Envenimations et urgences ressenties
- Quelques urgences psychiatriques pour le dermatologue

M. JACHET

F. CHASSET

V. DESCAMPS

A. DE MASSON

P. DELAUNAY

D. GRILLAULT-LAROCHE

17 h 45-18 h 30 – Discussion générale

VENDREDI 21 OCTOBRE 2022

DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

Concepteurs: Pr Didier Bessis, Dr Michel Rybojad

Allocution d'ouverture Pr Didier Bessis, Dr Michel Rybojad		
Mises au point interactives		
9h00 – 10h15	→ Taches café au lait de l'enfant : beaucoup de clinique et un peu de génétique → Mélanome de l'enfant	D. BESSIS S. FRAITAG
► 10 h 15-10 h 45 : Pause ◀		
Lecture		
10h45 – 11 h 15	→ Sommes-nous en train de perdre la magie de la clinique en dermatologie ? L'exemple de l'érythème fessier du nourrisson !	D. TENNSTEDT
Mises au point interactives		
11 h 15 – 12 h 15	→ Dermatologie pédiatrique et SARS-CoV-2 → Tumeurs cutanées du jeune enfant : quand faut-il (ou pas) s'inquiéter ?	T. HUBICHE E. BOURRAT
12 h 15-12 h 30 : Discussion générale		
► 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀		
Questions flash		
14h00 – 15h45	→ Nouveaux traitements du vitiligo de l'enfant → Diagnostics différentiels des hyperpigmentations de l'enfant → Lentiginose de l'enfant : signes cliniques distinctifs → Cheveux gris ou blancs de l'enfant → Mosaïcisme pigmentaire : quelle prise en charge en 2022 ? → Quand hospitaliser un exanthème fébrile de l'enfant ?	K. EZZEDINE K. EZZEDINE D. BESSIS D. BESSIS H. AUBERT H. AUBERT
► 15 h 45 -16 h 15 : Pause ◀		
16h15 – 17h45	→ La vaccination HPV de l'enfant : le point en 2022 → Nævus congénitaux de l'appareil unguéal → Connaissez-vous le syndrome BAP-1 ? → Teignes : nouvel algorithme décisionnel → Pustulose infectieuse néonatale : ne pas méconnaître l'urgence → Syndrome inflammatoire multisystémique lié au COVID → Troubles pigmentaires révélateurs d'une maladie interne	M.-A. DOMMERGUES L. THOMAS L. THOMAS J.-P. GANGNEUX A. CALUGAREANU M. RYBOJAD M. RYBOJAD
17 h 45-18 h 30 – Discussion générale		



OBJECTIFS PARTAGÉS

Pour vos patients adultes et adolescents (12-17 ans),
1^{RE} BIOTHÉRAPIE disponible
dans le traitement de la
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE à SÉVÈRE

BIEN-ÊTRE RETROUVÉ

Pour les enfants (6-11 ans),
1^{RE} BIOTHÉRAPIE disponible
dans le traitement de la
DERMATITE ATOPIQUE SÉVÈRE

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique ⁽¹⁾.
DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique ⁽¹⁾.

Chez l'adulte : DUPIXENT® est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine ⁽²⁾.

Chez l'adolescent (12-17 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention dans les formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques ⁽³⁾.

Chez l'enfant (6-11 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde ⁽⁴⁾.

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT® disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en flashant le QR code :



DUPIXENT® est un médicament d'exception, respecter la Fiche d'Information Thérapeutique.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie, en oto-rhino-laryngologie ou en allergologie. Les médecins ORL sont habilités à prescrire uniquement le dosage 300 mg. Prescription par les allergologues non remboursée à la date du 21/12/2021 (en attente de la publication au JO). Chez l'adulte et l'adolescent : remboursement par la Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités. Chez l'enfant (6-11 ans) :

- Seringue préremplie : remboursé par la Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités.
- Stylo prérempli : non remboursable et non agréé aux collectivités.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®.
2. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® du 11 juillet 2018.
3. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® du 11 mars 2020.
4. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® du 21 avril 2021.

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. Freitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr J.-B. Montfort

CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
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 : 2^e trimestre 2022



Avril 2022

Cahier 1

n°310

L'Année thérapeutique Quoi de neuf en 2021 ?

10

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?
O. Bayrou

21

Quoi de neuf en dermatologie infectieuse ?
P. Del Giudice

24

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?
R. Baran

29

Quoi de neuf dans le psoriasis ?
J. Parier, A.-C. Fougerousse

47

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

56

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?
S. Monestier

65

Quoi de neuf en cuir chevelu ?
P. Reygagne

73

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

82

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?
H. Aubert

89

Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?
R. Prudhomme

101

Quoi de neuf en lasers ?
J.-M. Mazer, M. Jourdan,
I. Doukhan, Y. Rozban

Un bulletin d'abonnement est en page 28.

Un cahier 2 "Psoriasis et dermatite atopique :
quelles particularités chez les femmes ?"
est routé avec ce numéro.

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

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

Dermocorticoïdes et fractures osseuses [1]

Un des éléments entretenant la corticophobie des parents est la croyance selon laquelle les dermocorticoïdes, en diffusant par voie systémique, seraient susceptibles de fragiliser les os et de favoriser les fractures osseuses.

Pour évaluer cette association, la Mayo Clinic a réalisé une étude de cohorte sur des enfants dont le diagnostic de dermatite atopique (DA) a été porté avant l'âge de 4 ans de 2004 à 2017. L'analyse de référence comprenait 2 499 patients dont 1 722 (68,9 %) avaient eu une prescription pour un dermocorticoïde. Au total, 333 (13,3 %) patients ont eu leur première fracture après le diagnostic de DA, à un âge médian de 8,7 ans. La comparaison de l'incidence cumulée des fractures chez ceux qui ont été exposés à des dermocorticoïdes par rapport à ceux qui n'ont pas été exposés à des dermocorticoïdes avant l'âge de 4 ans (RR ajusté

selon l'âge et le sexe : 1,00 ; IC95 % : 0,80-1,26 ; $p = 0,99$) ne montre aucune association entre l'utilisation de dermocorticoïdes et les fractures osseuses.

Inhibiteurs topiques de la calcineurine et cancers [2]

En 2006, la Food and Drug Administration (FDA) avait émis une *black box* sur un éventuel risque de cancer au cours de l'utilisation des inhibiteurs topiques de la calcineurine (TCI). Elle était basée sur des *case reports*, des études de carcinogénicité animale et des études cliniques sur les greffés traités par voie systémique par le tacrolimus. Une méta-analyse a été réalisée à partir de 8 études de cohorte (408 366 participants traités), 1 764 313 contrôles non traités, 1 067 280 témoins utilisant un dermocorticoïde et 3 études cas-témoins. Les TCI n'étaient pas associés à une augmentation globale de cancers. Les cancers cutanés (carcinome kératinocytaire et mélanome) n'étaient pas non plus augmentés. Dans une étude cas-contrôle, le risque de carcinome kératinocytaire était diminué. Le risque de lymphome était augmenté pour les TCI dans une proportion plus grande par rapport aux contrôles non traités (RR : 1,86 ; IC95 % : 1,39-2,49) que par rapport aux patients traités par dermocorticoïdes (RR : 1,35 ; IC95 % : 1,13-1,61). Les auteurs considèrent toutefois que cette augmentation est très faible. De plus, deux remarques doivent être faites : il existe une augmentation du risque de lymphome au cours des DA indépendamment de tout traitement et des lymphomes cutanés peuvent avoir l'apparence de DA menant à des erreurs diagnostiques.

En revanche, l'utilisation de TCI au cours du vitiligo ne semble pas augmenter le risque de lymphome et de cancer cutané. C'est le résultat d'une étude coréenne effectuée sur 25 694 patients atteints de vitiligo et traités par TCI et photothérapie. 13 lymphomes ont été relevés. Le risque de lymphome n'était pas significativement augmenté dans le groupe ayant reçu une dose cumulée de 61 à 300 g de TCI (HR : 0,821 ; IC95 % : 0,222-3,038 ; $p = 0,77$) ou dans le groupe ayant reçu des doses cumulées encore plus fortes supérieures à 300 g de TCI (HR : 0,593 ; IC95 % : 0,074-4,726 ; $p = 0,61$) après ajustement pour l'âge et le sexe [3].

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4

Dans la DA, l'augmentation de l'activité de la phosphodiesterase 4 (PDE4) entraîne une diminution de l'adénosine monophosphate cyclique intracellulaire (AMPC) qui est un régulateur négatif de la production de cytokines. Il en résulte une génération accrue de médiateurs pro-inflammatoires et une augmentation de la transcription des cytokines impliquées dans l'inflammation chronique. Par conséquent, l'inhibition de l'activité PDE4 peut supprimer les cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL12 et IL23) en inhibant la dégradation de l'AMPC.

1. Crisaborole [4]

Le crisaborole est un inhibiteur de phosphodiesterase 4. Le crisaborole 2 % topique a été comparé au pimécrolimus 1 %, tacrolimus 0,03 % et tacrolimus 0,1 % chez des patients âgés de plus de 2 ans

atteints de DA moyenne à sévère. Il s'est révélé plus efficace que le pimécrolimus 1 % et le tacrolimus 0,03 %.

2. Difamilast [5]

Le difamilast est un nouvel inhibiteur de phosphodiesterase 4. Il a été utilisé dans une étude en double aveugle contre le véhicule du produit chez des enfants japonais âgés de 2 à 14 ans atteints de DA. Les pommades difamilast 0,3 % et 1 % ont montré une supériorité sur le véhicule et une tolérance satisfaisante en application 2 fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 4 semaines

■ Probiotiques [6]

De nombreuses études ont été réalisées sur l'effet préventif des probiotiques au cours de la DA. Certaines sont encourageantes mais elles sont d'interprétation difficile en raison de l'hétérogénéité des souches utilisées. Une méta-analyse des études exploitables a été réalisée afin de préciser les souches les plus efficaces. Les 3 meilleures sont :

- un mélange de *Lactobacillus paracasei* ST11 et *Bifidobacterium longum* BL999 (réduction du risque de DA : RR = 0,46 ; IC95 % : 0,25-0,85) ;
- *Lactobacillus paracasei* ssp *paracasei* F19 (RR = 0,49 ; IC95 % : 0,20-1,19) ;
- un mélange de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium animalis* ssp *lactis* Bb-12 (RR = 0,50 ; IC95 % : 0,27-0,94).

Dans les 3 cas, le niveau de preuve est de faible qualité.

Dans le groupe femme enceinte, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 était considéré comme la souche la plus efficace avec un niveau de preuve moyen (RR = 0,54 ; IC95 % : 0,26-1,11).

Alors que les probiotiques peuvent théoriquement avoir des effets secondaires graves (sepsis, fungémie, ischémie gastro-intestinale) ceux-ci n'ont le plus souvent pas été rapportés au cours de la DA.

■ Méthotrexate [7]

Le méthotrexate (MTX) est prescrit depuis de nombreuses années dans les DA sévères. Il s'agit d'une prescription hors AMM et assez peu de publications valident cet usage. Une équipe brésilienne a traité au cours d'une étude ouverte 12 adultes sur 24 semaines atteints de DA modérée à sévère. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge $\geq$ 18 ans, EASI (*Eczema Area and Severity Index*) $\geq$ 7,1 et SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) $\geq$ 25. La dose initiale était de 7,5 mg puis de 15 mg/semaine. L'acide folique à la dose de 5 mg était administré 1 fois/semaine 48 à 72 h après.

Après 24 semaines de traitement, la dermatose de tous les patients s'était améliorée. Il y avait statistiquement une réduction significative ($p < 0,05$) de l'EASI, du SCORAD et du prurit, avec une diminution moyenne de 46,7 %, 33,6 % et 39,1 % respectivement par rapport à la valeur initiale.

Le taux moyen d'IgE circulantes des patients était de $22\,966,0 \pm 16\,060,9$ UI/mL au départ et de $11\,834,2 \pm 10\,150,9$ UI/mL à la semaine 24 du protocole ; la différence était statistiquement significative ($p < 0,034$). 3 patients sur 12 n'avaient pas de réduction des taux d'IgE circulantes et une moindre réduction des scores de sévérité tout au long du traitement.

■ Anticorps monoclonaux

1. Dupilumab

>>> Efficacité à long terme en vie réelle chez l'adulte

Les données tirées de la pratique quotidienne en "vie réelle" fournissent des informations importantes qui peuvent différer considérablement des résultats fournis par les essais cliniques. Une équipe hollandaise a traité 210 patients

adultes atteints de DA pendant 52 semaines. L'amélioration clinique était constatée dès les 16 premières semaines de traitement. Elle continuait encore à s'améliorer jusqu'à la semaine 52.

Dans l'ensemble, le dupilumab a été bien toléré, avec seulement 3,8 % des patients ayant stoppé le traitement en raison d'effets indésirables. Une conjonctivite est apparue ou s'est aggravée dans 34 % des cas (chiffre supérieur à celui constaté dans les essais cliniques). Le dupilumab a été arrêté dans 4,3 % des cas pour inefficacité [8].

>>> Efficacité à long terme en vie réelle chez l'enfant

L'étude a porté sur des enfants âgés de 6 à 12 ans : 16 enfants ont reçu des doses de 2 mg/kg/semaine et 17 enfants 4 mg/kg/semaine. Ce ne sont pas les doses préconisées par la FDA. Les effets indésirables des groupes 2 mg et 4 mg/kg étaient respectivement des infections cutanées (29 %, 38 %), une conjonctivite (12 %, 31 %) et des réactions au site d'injection (12 %, 6 %). Toutes les conjonctivites ont été étiquetées bactériennes ou allergiques et ont régressé avec un traitement topique.

L'efficacité à 52 semaines n'était pas supérieure dans le groupe 2 mg par rapport au groupe 4 mg. Dans le groupe 2 mg/kg, une réduction $\geq$ 75 % de l'EASI (EASI 75) a été obtenue par 59 % à 16 semaines et par 94 % à 52 semaines, avec IGA 0-1 par 35 % à 16 semaines et par 76 % à 52 semaines. Dans le groupe 4 mg/kg, l'EASI 75 a été atteint par 73 % à 16 semaines et par 75 % à 52 semaines, avec IGA 0-1 chez 40 % à 16 semaines et chez 25 % à 52 semaines [9, 10].

>>> Efficacité à long terme chez les sujets âgés de plus de 65 ans

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge $>$ 65 ans, diagnostic de DA établi par un dermatologue expert et EASI $>$ 24. Une atteinte flexurale était

I L'Année thérapeutique

le plus souvent constatée (63,8 %). Le dupilumab a entraîné une réduction de l'EASI de 56,0 %, 83,9 %, et 87,2 % aux semaines 16, 32 et 52 respectivement. Une conjonctivite n'a été relevée que dans 13,3 % des cas. Une réponse plus rapide dès 16 semaines était constatée dans les formes flexurales pures par rapport aux autres formes (tête et cou, main, prurigo, nummulaire) soit isolées, soit associées aux formes flexurales. Néanmoins, toutes les formes étaient améliorées à 52 semaines [11].

>>> Causes d'arrêt du dupilumab

Les causes d'arrêt du dupilumab ont été identifiées dans une étude multicentrique française à partir de 968 patients : 150 patients (15,5 %) ont arrêté leur traitement après une durée médiane de traitement de 5 mois. Parmi les 150 patients ayant arrêté, les principaux motifs d'arrêt étaient : effets secondaires (40,7 %), manque d'efficacité (14,7 %), manque d'efficacité et effets secondaires (15,3 %), planification d'une grossesse (8 %), rémission de la maladie chez 6 patients (4 %) ou diverses autres raisons (17,3 %). Parmi les 6 patients qui ont arrêté le traitement en raison d'une rémission de la DA, la durée médiane du traitement était de 57 semaines. Un de ces patients a rechuté 6 mois après l'arrêt, nécessitant la réintroduction du dupilumab.

Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du dupilumab étaient les suivants : effets secondaires ophtalmologiques (36 patients, 24 %), érythème facial (12 patients, 8 %), poussée diffuse de DA (10 patients, 6,7 %), éosinophilie asymptomatique (6 patients, 4 %), pelade (4 patients, 2,7 %), psoriasis induit (4 patients, 2,7 %). Les comorbidités atopiques (asthme, conjonctivite allergique) étaient des facteurs de risque d'arrêt en raison d'effets secondaires.

Les stratégies de traitement après l'arrêt du dupilumab étaient : initiation d'un autre traitement systémique (40 %), trai-

tements topiques seuls (30 %) ou réinitiation du dupilumab (20,6 %). Dans ce dernier cas, le délai médian de reprise du dupilumab était de 13 semaines avec une dose de charge unique de 600 mg (48,4 %) suivie dans la majorité des cas (77,4 %) par des injections régulières à 2 semaines d'intervalle. Parmi les 31 patients ayant repris le dupilumab, une rémission complète a été observée chez 13 patients (41,9 %). Chez les patients qui ont arrêté à cause d'effets secondaires et qui ont repris le traitement (5/31), la stratégie a été d'augmenter progressivement la posologie avec des intervalles entre 3 et 8 semaines selon le contrôle de la maladie chez chaque patient. Il n'y a pas eu de récurrence d'effets secondaires et l'efficacité a été maintenue chez 3 patients sur 5 [12].

>>> Conjonctivite [13]

Le dupilumab est associé à une incidence accrue de conjonctivite uniquement chez les patients atteints de DA mais pas chez les patients atteints d'asthme, de rhino-sinusite chronique avec polypes nasaux ou d'œsophagite à éosinophiles. La conjonctivite semble plus fréquente dans les études en vie réelle (jusqu'à 62 %) que dans les essais cliniques (8,6 à 22,1 %). La gravité est le plus souvent légère à modérée mais des cas graves ont été rapportés. L'examen oculaire montre : injection conjonctivale (62 %), kératite ponctuée (55 %) et réaction papillaire (28 %). Les caractéristiques ophtalmologiques étaient une conjonctivite du tarse et bulbaire et une blépharite (84,8 %, 75,8 % et 66,7 % respectivement). Le délai d'apparition d'une conjonctivite après l'initiation du dupilumab chez des patients était de 2 semaines à 4 mois.

Les facteurs de risque d'apparition d'une conjonctivite sont les suivants : antécédents de conjonctivite allergique, préexistence d'un œil sec avec kératite ponctuée superficielle, eczéma des paupières, antécédent d'allergie alimentaire et IgE > 1 000 kU/L. La sévérité de la DA

est un facteur de risque dans les essais cliniques mais pas dans la vie "réelle".

Le mécanisme n'est pas élucidé. De nombreuses hypothèses ont été formulées : démasquage d'un état inflammatoire préexistant infraclinique, défaut de production de larmes, déficit immunitaire local entraînant des infections par virus, chlamydia ou mycoplasme, expression accrue de molécules co-stimulantes et pro-inflammatoires (OX40L), colonisation des glandes de Meibomius du bord des paupières par le *Demodex*, éosinophilie, réduction de la production de mucus IL13-dépendant, diminution des cellules caliciformes conjonctivales (*goblet cells* synthétisant le mucus)...

Une consultation ophtalmologique au moment de l'introduction du dupilumab permettrait de réduire notablement l'incidence de troubles oculaires.

>>> Érythème cervico-facial [14]

L'érythème cervico-facial n'avait pas été répertorié dans les essais cliniques randomisés. Il est pourtant constaté dans près de 10 % des cas en pratique quotidienne. Une étude canadienne a fait la synthèse des 16 études publiées sur ce sujet sur un total de 101 patients. Une DA cervico-céphalique (*head and neck dermatitis*) était préexistante dans 52 % des cas. Le délai de survenue après le début du traitement par dupilumab était de 11 semaines. Dix cas étaient épisodiques, dont 2 déclenchés par la consommation d'alcool et 8 par les injections de dupilumab. D'autres signes que l'érythème étaient rapportés : desquamation, prurit, douleur et sensation de brûlure. À l'examen, les lésions pouvaient être urticariennes, œdémateuses ou lichénifiées. Presque la moitié des patients ont signalé que les symptômes étaient différents de leur dermatite atopique typique.

Quatre étiologies ont été principalement évoquées : rosacée, flush à l'alcool, allergie de contact et *head and neck dermatitis* avec sensibilisation à *Malassezia*.

**Bientôt
disponible**

Adtralza® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. ⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique : Adtralza® (tralokinumab) est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. ⁽²⁾



L'EFFICACITÉ EN ACTION

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

Liste I. Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 14/01/2022. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site internet de l'EMA en flashant ce QR Code :
Ou directement sur le site internet :
<http://www.ema.europa.eu>




Adtralza®
(tralokinumab)

**150 mg, solution injectable en
seringue préremplie**

MAT-53256 - 03/2022 - 22/01/62444268/PM/003 - ©LEO Pharma 2021
Toutes les marques LEO Pharma mentionnées appartiennent au groupe LEO Pharma.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Adtralza®
2. Avis de la commission de la transparence du 27/10/2021

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78 960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr



I L'Année thérapeutique

>>> Rosacée

La suppression de la voie Th2 par le dupilumab entraîne une augmentation de la réponse Th1 et Th17. Or, l'inflammation de la rosacée est considérée comme étant principalement Th1 et Th17. De plus, la prolifération du *Demodex* est associée à une déficience en Th2 et peut contribuer à la rosacée. Une augmentation du nombre de *Demodex* avait également été proposée comme l'une des explications de l'augmentation de conjonctivites sous dupilumab.

>>> Flush à l'alcool

Des flushs à l'alcool aux limites nettes sont survenus sous dupilumab. Il faut les distinguer des flushs à l'alcool du tacrolimus.

>>> Dermatose allergique de contact

L'inhibition de l'IL4 induite par le dupilumab, en augmentant la réponse Th1/Th17, pourrait aggraver les réponses allergiques Th1-dépendantes et diminuer les réponses allergiques à dominante Th2. Cependant, on comprend mal pourquoi l'aggravation des dermatites allergiques de contact serait localisée spécifiquement sur le visage et le cou. Une explication serait que la peau du visage est plus fine et que les produits suspects sont en contact avec les régions les plus exposées au visage.

>>> Head and neck dermatitis

Elle peut s'associer à une sensibilisation à *Malassezia*. *Malassezia furfur* est une levure qui appartient à la flore cutanée normale. Elle est particulièrement abondante dans les régions séborrhéiques telles que la tête et cou. Dans la DA, en raison de la barrière cutanée perturbée, *M. furfur* pénètre facilement la peau et déclenche une cascade de réactions inflammatoires. Les IgE *Malassezia* sont un marqueur assez spécifique des *head and neck dermatitis*.

Bien que la réaction au *M. furfur* au cours de la *head and neck dermatitis* soit

considérée comme une affection induite par Th2, des modèles murins ont montré que *Malassezia* induit sélectivement une inflammation induite par Th17. Par conséquent, les patients recevant du dupilumab pourraient développer une réponse Th17 renforcée induite par l'inhibition de Th2. Cette théorie va dans le sens de l'amélioration de l'érythème facial sous antifongique et de la localisation cervico-céphalique.

La dermatose s'est améliorée sous itraconazole (mais pas sous fluconazole) dans 69 % des cas pour Gao *et al.* Le bénéfice de l'itraconazole peut aussi être dû à ses effets anti-inflammatoires, tels que l'inhibition de l'IL8. L'itraconazole a un plus grand effet anti-inflammatoire que le fluconazole. De plus, la lipophilie du *Malassezia* et de l'itraconazole peut expliquer son rôle dans le traitement de l'érythème cervico-facial [15].

>>> Psoriasis [16]

Un psoriasis survient dans 1,7 à 2,7 % des cas au cours d'un traitement par dupilumab. Une revue de la littérature a permis d'en préciser les caractéristiques cliniques à partir de 47 patients. Tous les patients étaient adultes (24-92 ans) et souffraient d'une DA dans 91 % des cas. Le délai d'apparition était de 3,7 mois. Le psoriasis a fait arrêter le dupilumab dans 48 % des cas. Cet arrêt a entraîné une disparition du psoriasis dans 40 % et une amélioration partielle dans 48 % des cas.

Le mécanisme immunologique exact par lequel le dupilumab induit le développement d'un psoriasis reste inconnu. Néanmoins, l'IL4 est surexprimée au cours de la DA et inhibe les réponses T-helper 1 et T-helper 17, toutes deux augmentées au cours du psoriasis. En bloquant la signalisation de l'IL4, le dupilumab peut lever cette inhibition, permettant une prédisposition sous-jacente à l'inflammation psoriasique. Cela explique la notion classique selon laquelle la coexistence d'un psoriasis et d'une DA est relativement rare.

L'incidence de 1,7 à 2,7 % de psoriasis d'apparition récente chez les patients traités par dupilumab est considérée par les auteurs comme à peu près identique à celle du psoriasis dans la population générale. Cela suggère que les patients atteints de DA ont le même risque génétique de prédisposition au psoriasis que la population générale et que la coexistence peu fréquente des deux maladies est due à des profils immunologiques antagonistes. Si cette interprétation est exacte, les traitements qui ne ciblent pas l'IL4 ne devraient pas déclencher le développement de psoriasis.

Pour confirmer ces hypothèses pathogéniques, il a été réalisé chez un patient de 92 ans souffrant d'une DA depuis l'enfance une analyse immunologique sur des plaques psoriasiques apparues 8 mois après le début d'un traitement par dupilumab. Les biopsies cutanées ont montré une diminution de la production d'IL13 et une augmentation de l'expression *de novo* d'IL17A et, à un moindre degré, d'IL23A. L'IL12B, qui était présent en faible quantité au départ et qui partage même la sous-unité p40 de l'IL12 et de l'IL23, était également augmentée. Ces données suggèrent que le dupilumab entraîne un *switch* de la réponse Th2 vers une réponse Th17 [17].

>>> Efficacité du dupilumab dans les déficits en DOCK 8 [18]

Le syndrome déficitaire en DOCK 8 (*dedicator of cytokinesis 8*) est un déficit immunitaire combiné progressif. Il est provoqué par des mutations bialléliques dans DOCK8, codant pour un facteur d'échange de nucléotide guanine fortement exprimé dans les lymphocytes qui régulent le cytosquelette d'actine. Le déficit en DOCK8 active la réponse Th2 entraînant une production accrue d'IL4 et d'IL13. Dans le passé, il était assimilé à la forme autosomique récessive du syndrome hyper-IgE. Il s'en distingue par des allergies alimentaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital, des infec-

tions cutanées virales chroniques et la survenue de tumeurs malignes.

Les signes cutanés ont le même aspect et la même distribution qu'une DA dès les premiers mois de vie. Une éruption est présente chez 1/3 des patients dès la naissance. Les infections cutanées sont fréquentes : elles sont bactériennes (abcès cutanés, impétigo), virales (herpès simplex, varicelle, zona, HPV, *molluscum contagiosum*) et fongiques (candidose cutanéomuqueuse).

Le traitement est difficile : les dermocorticoïdes sont peu efficaces et on hésite à utiliser les immunosuppresseurs (MTX, cyclosporine, corticoïdes systémiques) chez ces patients déjà immunodéprimés. Une équipe israélienne a montré, en attendant une greffe de moelle qui est actuellement le meilleur traitement, que le dupilumab pouvait permettre de soulager considérablement ces enfants.

>>> Vaccination et dupilumab [19]

Un groupe de 5 experts canadiens (en dermatologie, immunologie, infectiologie) a émis 7 recommandations sur l'usage des vaccinations au cours des traitements par dupilumab :

- le dupilumab ne semble pas affecter le développement des titres d'anticorps protecteurs contre les vaccins inactivés ;
- le traitement par dupilumab ne doit pas être interrompu pendant l'administration de vaccins inactivés ;
- pour les patients sous traitement par dupilumab, la vaccination antigrippale doit se poursuivre comme recommandé ;
- les vaccins vivants atténués doivent être évités sous dupilumab. Cependant, ces vaccins peuvent être examinés au cas par cas en évaluant le risque d'infection par rapport aux risques de la vaccination ;
- lorsque des vaccins vivants atténués sont nécessaires, ils doivent être administrés si possible au moins 4 semaines avant le début du traitement par dupilumab. Cependant, de tels vaccins peuvent être considérés au cas par cas en évaluant

le risque d'infection par rapport aux risques de la vaccination ;

– sous dupilumab, la mesure des taux d'anticorps spécifiques peut être envisagée pour vérifier une protection sérologique après vaccination sous traitement par dupilumab ;

– il n'y a aucune preuve suggérant que la vaccination pendant le traitement par dupilumab provoque une exacerbation de la DA.

>>> Allergie de contact, dupilumab et patch test [20]

Classiquement, la pathogénie de l'eczéma allergique de contact repose sur l'immunité Th1. Les données récentes montrent qu'elle repose également sur les voies Th2, Th17 et Th22. En raison de l'implication de la voie Th2, de nombreuses publications témoignent de l'utilisation du dupilumab chez les patients atteints de DA et d'allergie de contact. Une revue systématique de la littérature a permis d'en détailler les effets. Sur les 47 patients évaluable, 9 ont eu une disparition complète de leur allergie de contact, 31 une amélioration partielle, 4 pas de changement et 3 une aggravation. Pour les patients dont l'amélioration avait été complète : les allergènes responsables étaient des produits cosmétiques personnels pour 7 et des parfums pour 2 d'entre eux. Il faut noter que sur les 18 qui avaient un eczéma des mains, 17 se sont améliorés.

Pour 28 patients, des *patch tests* ont été réalisés avant et pendant le dupilumab. Sur les 144 allergènes testés, 17 ont été "perdus" et 8 ont été nouvellement positifs, tandis que 71 étaient persistants (aucune information pour les 48 restants). Le parfum et le baume du Pérou sont les allergènes qui avaient perdu leur positivité. Ces deux allergènes étaient aussi cliniquement pertinents chez 2 patients dont la dermatose de contact avait disparu et chez 7 dont la dermatose s'était améliorée.

Ces données vont dans le sens de travaux antérieurs qui avaient montré que le

nickel avait une haute polarisation Th1/Th17 et le parfum une forte polarisation Th2/Th22.

2. Tralokinumab

L'IL13 est un facteur clé de l'inflammation de la DA. Elle est responsable de l'altération de la barrière cutanée, de l'inflammation, de l'augmentation des infections cutanées, du prurit et de l'hyperplasie épidermique. Ses taux en peau lésionnelle sont proportionnels à la sévérité de la DA.

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain. Il se lie spécifiquement avec une haute affinité à l'IL13 seul, empêchant l'interaction avec son récepteur et la signalisation en aval. Dans les études ECZTRA 1 et 2 [21], il a été administré à la dose de 600 mg puis 300 mg/2 semaines. À 16 semaines, le tralokinumab était supérieur au placebo. Des améliorations des scores de prurit et de sommeil étaient constatées dès la première semaine. La majorité des patients a gardé la bonne réponse au traitement à la semaine 52. Dans l'étude ECZTRA 3 [22], les dermocorticoïdes étaient utilisables, ce qui la rapprochait plus de la vie réelle. Dans les deux études, le tralokinumab a réduit l'IGA chez environ 2 fois plus de patients que le placebo (ECZTRA 1 : 15,8 % contre 7,1 % ; ECZTRA 2 : 22,2 % contre 10,9 %). L'EASI 75 était plus fréquent avec le tralokinumab : ECZTRA 1 (25,0 % contre 12,7 %) et ECZTRA 2 (33,2 % contre 11,4 %). Dans ECZTRA 3, les taux de réponse étaient plus élevés pour le groupe tralokinumab contre placebo (IGA : 38,9 % contre 26,2 % ; EASI 75 : 56,0 % contre 35,7 %), probablement en raison de l'utilisation de corticostéroïdes topiques. La fréquence des conjonctivites était de 7,1 % dans ECZTRA 1 et 11,1 % dans ECZTRA 3 à la phase initiale.

Il est important de vérifier l'efficacité d'un vaccin et la sécurité pendant l'administration de tralokinumab. L'objectif de l'étude ECZTRA 5 était de démontrer

I L'Année thérapeutique

la non-infériorité du tralokinumab *versus* placebo pour les réponses immunitaires de deux vaccins non vivants administrés simultanément : 107 patients ont reçu du tralokinumab 300 mg et 108 patients un placebo toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. Tous les patients ont reçu les vaccins DTC (diphtérie/tétanos/coqueluche) et méningocoque à la semaine 12. Les principaux critères d'évaluation étaient des réponses antitétaniques et anti-méningococciques positives entre les semaines 12 et 16 (marge de non-infériorité, 25 % ; répondeur multiplication par 3 des IgG). La non-infériorité du tralokinumab *versus* placebo pour la réponse immunitaire au DTC (91,9 % *vs* 96,1 %) et aux vaccins contre le méningocoque (86,0 % contre 84,2 %) a été démontrée à la semaine 16 [23].

3. Nemolizumab [24]

L'IL31 est une cytokine présente dans de nombreux tissus humains, y compris la peau, et impliquée dans l'inflammation Th2. Elle représente un lien entre le système immunitaire et le système nerveux pour le prurit. L'activation spécifique par l'IL31 des cellules dendritiques a une grande responsabilité dans l'inflammation cutanée. Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur A de l'IL31. Il a montré un grand intérêt dans le prurit de la DA et dans le prurigo nodulaire. Kabashima *et al.* ont administré le nemolizumab à la dose de 60 mg/4 semaines en association aux topiques pendant 52 semaines. À la semaine 68, il y avait une régression du prurit (diminution de 66 % du *pruritus visual analogue scale*, VAS) et une diminution de l'EASI de 78 %. La qualité de vie était améliorée dès la première dose.

■ Inhibiteurs des Janus kinases

1. Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif des JAK1 et JAK2.

L'étude BREEZE-AD5 a comparé un placebo à deux dosages de baricitinib 1 mg et 2 mg. À la semaine 16, la proportion de patients ayant obtenu une réduction de l'EASI de plus de 75 % était de 8 %, 13 % et 30 % ($p < 0,001$; 2 mg *vs* placebo) et de ceux ayant obtenu un IGA de 0/1 était de 5 %, 13 % et 24 % ($p < 0,001$; 2 mg *vs* placebo) pour le placebo, le baricitinib 1 mg et le baricitinib 2 mg, respectivement [25].

BREEZE-AD3 est l'extension à long terme à 68 semaines d'études précédentes (BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2). Elle a confirmé l'efficacité persistante du baricitinib 2 et 4 mg. La proportion de patients traités avec baricitinib 4 mg ayant obtenu un IGA de 0 à 1 était à la semaine 16 de 45,7 % et à la semaine 68 de 47,1 %. L'amélioration de 75 % ou plus du score EASI était de 70,0 % à la semaine 16 et de 55,7 % à la semaine 68. La proportion de patients ayant obtenu une amélioration du score de prurit NRS (*numeric rating scale*) supérieur ou égal à 4 points à la semaine 16 était de 52,5 % et à la semaine 32 de 45,9 %. La proportion de patients traités par baricitinib 2 mg ayant obtenu un IGA de 0 ou 1 était à la semaine 16 de 46,3 % et à la semaine 68 de 59,3 %. L'obtention d'un EASI 75 était de 74,1 % à la semaine 16 et de 81,5 % à la semaine 68. La proportion de patients ayant obtenu une amélioration du score de prurit supérieur ou égal à 4 points était à la semaine 16 de 44,2 % et à la semaine 32 de 39,5 % [26].

Afin d'évaluer la tolérance du baricitinib, il a été effectué un "poolage" des études cliniques le concernant dans la DA. La fréquence des infections graves, des infections opportunistes et des conjonctivites était faible et similaire entre les groupes de traitement et le placebo. Les infections graves les plus fréquentes étaient l'eczéma *herpeticum* (taux d'incidence [IR] = 0,5), la cellulite (IR = 0,3), la pneumonie (IR = 0,1) et les infections opportunistes (IR = 0,2). Il n'a pas été constaté de tumeurs malignes, de perforations gastro-intestinales,

d'événement cardiovasculaire ou de tuberculose durant la période de l'étude contre placebo. La fréquence de l'herpès *simplex* était plus élevée dans le groupe 4 mg (6,1 %) que dans le groupe 2 mg (3,6 %) et le groupe placebo (2,7 %). Pour les données "All-Bari" (tous les patients [2 531] ayant reçu au moins 1 dose [1 mg, 2 mg ou 4 mg] de baricitinib de l'un des 8 essais cliniques à tout moment), il y a eu 2 événements cardiovasculaires indésirables majeurs (groupe 2 mg), 2 thromboses veineuses (groupe 4 mg) et 1 décès [27].

2. Upadacitinib

L'upadacitinib est un inhibiteur oral de JAK avec une activité inhibitrice plus importante sur JAK1 que sur JAK2, JAK3 ou tyrosine kinase 2.

Trois groupes de patients ont été randomisés pour recevoir upadacitinib 15 mg plus dermocorticoïdes, upadacitinib 30 mg plus dermocorticoïdes ou placebo plus dermocorticoïdes. À la semaine 16, la proportion de patients ayant atteint l'EASI 75 était significativement plus élevée dans le groupe upadacitinib 15 mg plus dermocorticoïdes (65 %) et le groupe upadacitinib 30 mg plus dermocorticoïdes (77 %) que dans le groupe placebo (26 %). Les doses d'upadacitinib 15 et 30 mg ont été bien tolérées en association avec les dermocorticoïdes.

Les événements indésirables liés au traitement le plus souvent signalés (≥ 5 % dans tous les groupes de traitement) étaient les suivants : acné, rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, herpès buccal, élévation des taux sanguins de CPK, maux de tête et dermatite atopique. L'incidence de l'acné était plus élevée avec l'upadacitinib 15 mg (10 %) et l'upadacitinib 30 mg (14 %) qu'avec le groupe placebo (2 %). L'incidence des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du médicament au cours de l'étude était de 1 % dans le groupe upadacitinib 15 mg plus dermocorticoïdes, 1 % dans le groupe upa-



La médecine collaborative au service de tous

vous invite à la retransmission **EN DIRECT**
de la onzième édition de **SpeedDi**

Jeudi 19 mai 2022
de 20h30 à 21h45

COMITÉ SCIENTIFIQUE : Édouard Begon, Charlotte Fite,
Mathilde Kemula, Marie Bastien, Bruno Halioua,
Anne-Claire Fougrousse, François Maccari



©Remark_Anna@shutterstock.com

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">◆ Pelade : qu'attendre des JAKi ?
Dr Pierre-André Bécherel◆ DA sévère de l'enfant et de l'adolescent : oser traiter
Dr Lilia Bekel◆ Verneuil facial : une topographie à savoir reconnaître
Dr Charlotte Fite◆ Dyshidrose palmoplantaire sévère : quels apports des nouveaux traitements de la dermatite atopique ?
Dr Antoine Badaoui | <ul style="list-style-type: none">◆ Actualités thérapeutiques dans la pemphigoïde bulleuse
Dr Marina Alexandre◆ Saurez-vous reconnaître ces pustuloses ?
Dr Édouard Begon◆ Actualités dans le psoriasis pustuleux généralisé
Dr Mathilde Kemula◆ Questions/réponses |
|--|--|



Cette retransmission sera accessible sur le site :
<https://speeddi.realites-dermatologiques.com>
Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de



et

DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

I L'Année thérapeutique

dacitinib 30 mg plus dermocorticoïdes, et 2 % dans le groupe placebo plus dermocorticoïdes. Les événements indésirables graves étaient similaires dans les 3 groupes de traitement. Aucun décès n'a été signalé [28].

Une étude de tolérance a été réalisée sur 272 adultes et adolescents japonais. Les taux d'événements indésirables graves étaient similaires pour les doses de 15 et 30 mg d'upadacitinib + dermocorticoïdes à la semaine 24 (15 mg, 56 % ; 30 mg, 64 %) mais supérieurs à ceux du placebo + dermocorticoïdes (42 %). L'acné est survenue plus fréquemment avec upadacitinib + dermocorticoïdes (15 mg, 13,2 % ; 30 mg, 19,8 %) qu'avec le placebo (5,6 %). Les autres événements indésirables des groupes upadacitinib 30 et 15 mg ont été : zona (4,4 % contre 0 %), anémie (1,1 % contre 0 %), neutropénie (4,4 % contre 1,1 %) et élévation des CPK (2,2 % contre 1,1 %). Aucun de ces événements n'a été rapporté avec le placebo. Il n'a pas été constaté d'accidents thromboemboliques, tumeurs malignes, perforations gastro-intestinales, tuberculose active ou décès [29].

L'efficacité et la tolérance du dupilumab et de l'upadacitinib ont été comparées dans une étude randomisée en double aveugle. L'upadacitinib s'est révélé plus efficace que le dupilumab. À la semaine 16, 71 % des patients recevant de l'upadacitinib et 61,1 % recevant du dupilumab (61,1 %) ont atteint l'EASI 75 ($p = 0,006$). Tous classés les critères d'évaluation secondaires ont également démontré la supériorité de l'upadacitinib par rapport au dupilumab, y compris l'amélioration du score du pire prurit dès la semaine 1 (31,4 % vs 8,8 % ; $p < 0,001$), atteinte de l'EASI 75 dès la semaine 2 (43,7 % vs 17,4 % ; $p < 0,001$) et atteinte de l'EASI 100 à la semaine 16 (27,9 % contre 7,6 % ; $p < 0,001$). Les taux d'infection grave, d'*eczema herpeticum*, de zona et d'anomalies biologiques étaient plus élevés chez les patients ayant reçu de l'upadacitinib, alors que les taux de conjonctivite et les réactions au site

d'injection étaient plus élevés chez les patients ayant reçu du dupilumab [30].

3. Abrocitinib [31]

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif de JAK1. Une étude multicentrique a comparé 200 mg ou 100 mg d'abrocitinib par voie orale une fois par jour, 300 mg de dupilumab en sous-cutané toutes les 2 semaines (après une dose de charge de 600 mg) ou un placebo ; tous les patients ont reçu un traitement topique. Un IGA 0 ou 1 était obtenu chez 48,4 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg, 36,6 % dans le groupe abrocitinib 100 mg, 36,5 % dans le groupe dupilumab et 14,0 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux doses d'abrocitinib par rapport au placebo) ; une réponse EASI 75 à la semaine 12 a été observée chez 70,3 %, 58,7 %, 58,1 % et 27,1 %, respectivement ($p < 0,001$ pour les deux doses d'abrocitinib vs placebo). La dose de 200 mg, mais pas la dose de 100 mg d'abrocitinib, était supérieure au dupilumab en ce qui concerne le prurit à la semaine 2. Aucune des deux doses d'abrocitinib ne différait significativement de celle du dupilumab en ce qui concerne la plupart des principaux critères d'évaluation secondaires à la semaine 16. Des nausées sont survenues chez 11,1 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg et 4,2 % de ceux du groupe abrocitinib 100 mg. Une acné est survenue chez 6,6 % et 2,9 %, respectivement.

Comparaison des traitements systémiques [32]

Une méta-analyse de toutes les études randomisées concernant les traitements systémiques de la DA (abrocitinib, baricitinib, dupilumab, lebrikizumab, nemolizumab, tralokinumab et upadacitinib) a été réalisée. En monothérapie, l'upadacitinib 30 mg une fois par jour a eu l'efficacité la plus importante (83,6 % ont obtenu une amélioration ≥ 50 % de l'EASI), suivi par abrocitinib 200 mg (74,6 %), upadacitinib 15 mg

(70,5 %), dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines (63,4 %) et abrocitinib 100 mg (56,7 %). Des tendances similaires dans les réponses EASI 75 et EASI 90 ont été observées. En cas d'association à un topique anti-inflammatoire, l'abrocitinib 200 mg avait l'EASI 50 le plus élevé (86,6 %), suivi du dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines (82,4 %) et de l'abrocitinib 100 mg (79,7 %). Des résultats similaires ont été observés pour la réponse IGA.

1. En pratique, quel traitement systémique choisir ? [13]

Rappelons que l'AMM et le remboursement sont accordés en France pour le dupilumab et le baricitinib dans le *"traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique unique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine"*.

Le dupilumab a prouvé qu'il réduisait les risques d'infection et améliorait dépression et anxiété. De plus, il est approuvé pour l'asthme. Les inhibiteurs de JAK n'ont pas (encore) montré cette efficacité. Par conséquent, le dupilumab est plus adapté aux patients souffrant d'infections cutanées, notamment d'*eczema herpeticum*, de dépression et/ou d'anxiété et d'asthme.

En ce qui concerne la sécurité, le dupilumab a généralement démontré un profil de tolérance plus favorable car il bloque uniquement les voies IL4 et IL13. Si on privilégie la sécurité, le dupilumab est un meilleur choix. Les inhibiteurs de JAK ont certains effets secondaires décrits surtout dans d'autres pathologies que la DA. Les patients ayant des antécédents de tumeur maligne, d'insuffisance rénale sévère, d'embolie, de thrombose et de maladie cardiovasculaire devraient éviter les inhibiteurs de JAK.

Les inhibiteurs de JAK sont préférables au dupilumab pour les patients qui préfèrent un traitement oral à une injection

ou qui ne peuvent pas effectuer une auto-injection.

Comme les arrêts et reprises répétés du dupilumab sont déconseillés en termes d'immunogénicité en raison du risque d'apparition d'anticorps anti-dupilumab (dont le caractère neutralisant ou non est controversé), les inhibiteurs de JAK conviennent aux patients qui veulent un traitement pour le court terme, par exemple pour des raisons économiques ou pour des poussées saisonnières.

Les inhibiteurs de JAK peuvent être utiles dans le cadre des échecs ou des effets secondaires non contrôlables (conjonctivite, visage rouge) du dupilumab. Les inhibiteurs de JAK n'augmentent pas les risques de conjonctivite et peuvent être proposés en cas de conjonctivite sévère résistante au traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. IMHOF RL, WEAVER AL, St SAUVER J *et al.* Association between topical corticosteroid use and fracture risk among pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;S0190-9622(21)02367-7.
2. LAM M, ZHU JW, TADROUS M *et al.* Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:549-558.
3. JU HJ, HAN JH, KIM MS *et al.*; Korean Society for Vitiligo and the Korean Society for Photomedicine. The long-term risk of lymphoma and skin cancer did not increase after topical calcineurin inhibitor use and phototherapy in a cohort of 25,694 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1619-1627.
4. THOM H, CHENG V, KEENEY E *et al.* Matching-Adjusted Indirect Comparison of Crisaborole Ointment 2% vs. Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2022;12:185-194.
5. SAEKI H, ITO K, YOKOTA D *et al.* Difamilast ointment in adult patients with atopic dermatitis: A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:607-614.
6. TAN-LIM CSC, ESTEBAN-IPAC NAR, RECTO MST *et al.* Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32: 1255-1270.
7. SAMORANO LP, TAKAOKA R, ZANIBONI MC *et al.* Methotrexate for atopic dermatitis in adults: a prospective study from a reference center in Brazil. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021;19:294-296.
8. ARIËNS LFM, VANDERSCHAFT J, SPEKHORST LS *et al.* Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1000-1009.
9. CORK MJ, THAÇI D, EICHENFIELD LF *et al.* Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*, 2021;184:857-870.
10. SIBBALD C. Long-term safety of dupilumab in children. *Br J Dermatol*, 2021; 184:792-793.
11. PATRUNO C, FABBROCCINI G, LONGO G *et al.*; Dupilumab for Atopic Dermatitis of the Elderly (DADE) Study Group. Effectiveness and Safety of Long-Term Dupilumab Treatment in Elderly Patients with Atopic Dermatitis: A Multicenter Real-Life Observational Study. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:581-586.
12. MARNIQUET ME, SENESCHAL J, DARRIGADE AS *et al.*; Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique (GREAT). Reasons for discontinuation of dupilumab in adult atopic dermatitis in clinical practice. *Br J Dermatol*, 2021 Nov 8. [Epub ahead of print]
13. KAMATA M, TADA Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov*, 2021;1:100042.
14. JO CE, FINSTAD A, GEORGAKOPOULOS JR *et al.* Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1339-1347.
15. GAO DX, SONG S, KAHN JS *et al.* Treatment of patients experiencing dupilumab facial redness with itraconazole and fluconazole: A single-institutional, retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:932-940.
16. BRUMFIEL CM, PATEL MH, ZIRWAS MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2022; 86:708-709.
17. MIRZA FN, WANG A, RAMACHANDRAN SM *et al.* Dupilumab-induced phenotype switch from atopic dermatitis to psoriasis is characterized by de novo interleukin-17A expression: a case report. *Br J Dermatol*, 2021;185:432-434.
18. OLLECH A, MASHIAH J, LEV A, SIMON AJ *et al.* Treatment options for DOCK8 deficiency-related severe dermatitis. *J Dermatol*, 2021;48:1386-1393.
19. MARTINEZ-CABRIALES SA, KIRCHHOF MG, CONSTANTINESCU CM *et al.* Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:443-455.
20. JO CE, MUFTI A, SACHDEVA M *et al.* Effect of dupilumab on allergic contact dermatitis and patch testing. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1772-1776.
21. WOLLENBERG A, BLAUVELT A, GUTTMAN-YASSKY E *et al.*; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*, 2021; 184:437-449.
22. SILVERBERG JI, TOTH D, BIEBER T *et al.*; ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*, 2021; 184:450-463.
23. MEROLA JF, BAGEL J, ALMGREN P *et al.* Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses: Results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:71-78.
24. KABASHIMA K, MATSUMURA T, KOMAZAKI H *et al.*; Nemolizumab JP01 and JP02 Study Group. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol*, 2021. [Epub ahead of print]
25. SILVERBERG JI, SIMPSON EL, WOLLENBERG A *et al.* Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe

L'Année thérapeutique

- Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:691-699.
26. SIMPSON EL, FORMAN S, SILVERBERG JI *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:62-70.
 27. BIEBER T, THYSSEN JP, REICH K *et al.* Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:476-485.
 28. REICH K, TEIXEIRA HD, DE BRUIN-WELLER M *et al.* Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2021;397:2169-2181.
 29. KATO H, OHYA Y, MUROTA H *et al.* A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int*, 2021;6:27-36.
 30. BLAUVELT A, TEIXEIRA HD, SIMPSON EL *et al.* Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1047-1055.
 31. BIEBER T, SIMPSON EL, SILVERBERG JI *et al.*; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2021;384:1101-1112.
 32. SILVERBERG JI, THYSSEN JP, FAHRBACH K *et al.* Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:1797-1810.

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

Nouveaux résultats à long terme pour le bimekizumab

UCB a annoncé avoir présenté 11 communications concernant le bimekizumab dans le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère lors du congrès annuel 2022 de l'American Academy of Dermatology (AAD) à Boston, du 25 au 29 mars, dont une communication orale en *late breaking* et 10 posters. La communication en *late breaking* détaille une nouvelle analyse des données poolées de 5 essais cliniques de phase III/IIIb sur le bimekizumab, montrant que plus de 80 % des patients ayant atteint un PASI 100 à la semaine 16 et entrés dans des études d'extension en ouvert (OLE) ont maintenu cette réponse au cours d'un suivi de 2 ans, et sans qu'aucun nouveau signal de tolérance n'ait été identifié.

Parmi les posters présentés, de nouveaux résultats de la période OLE de l'étude de phase IIIb BE RADIANT ont montré que les réponses cliniques (PASI 100 et PASI absolu : PASI $\leq$ 2) obtenues à la semaine 48 étaient maintenues jusqu'à la semaine 96 avec un traitement continu par bimekizumab et s'améliorant pour les patients passés du sécukinumab au bimekizumab à leur entrée dans l'OLE. Les patients qui n'ont pas atteint le PASI 90 avec le sécukinumab à la semaine 48 ont obtenu de meilleures réponses cliniques (PASI 90 et PASI 100) après être passés au bimekizumab dans l'OLE. Parmi les patients qui ont atteint le PASI 90 avec le sécukinumab à la semaine 48, la réponse PASI 90 s'est maintenue et la réponse PASI 100 a augmenté après le passage au bimekizumab dans l'OLE.

Dans l'Union européenne et en Grande-Bretagne, le bimekizumab est le premier inhibiteur sélectif de l'IL-17A et de l'IL-17F à être approuvé pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes nécessitant un traitement systémique. Le bimekizumab est actuellement en cours d'évaluation par la Food and Drug Administration (FDA) américaine dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire UCB

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie infectieuse ?



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

Streptobacillus felis, une nouvelle zoonose responsable de manifestations cutanées [1]

La *rat bite fever* est une infection transmise par les morsures de rats ou de petits rongeurs responsable au plan dermatologique d'une bactériémie avec purpura et pustules acrales. Les auteurs rapportent une observation originale de manifestations purpuriques au menton ainsi qu'aux épaules et aux extrémités. L'examen histologique montrait une vasculite rapportée par les auteurs comme "compatible avec une PAN (périartérite noueuse)". C'est l'étude en ARN 16 des biopsies cutanées qui a permis d'isoler *Streptobacillus felis*. Au cours de leur enquête, les auteurs ont également retrouvé cette bactérie dans la bouche de certains chats du voisinage avec lesquels le patient était en contact.

À la fois les manifestations dermatologiques (malheureusement mal ico-

nographiées) et l'histologie de cette observation sont originales et déroutantes avec une bactérie jusque-là inconnue pour donner des manifestations cliniques chez l'homme.

Cabotégavir, nouvelle proposition pour la PREP [2]

Actuellement, l'association ténofovir-emtricitabine est utilisée dans le cadre de la PREP ou prophylaxie préexposition au VIH. Le cabotégavir est une nouvelle anti-intégrase active contre le VIH, ayant comme intérêt majeur d'avoir été conditionné pour une action prolongée. Les auteurs ont réalisé un essai randomisé, en double aveugle, à double placebo, de non-infériorité pour comparer le cabotégavir injectable à action prolongée (CAB-LA), administré par voie intramusculaire toutes les 8 semaines, avec une prise orale quotidienne de fumarate de ténofovir disoproxil-emtricitabine (TDF-FTC) pour la prévention de l'infection à VIH chez les hommes à risque ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

La population en intention de traiter comprenait 4 566 participants qui ont été randomisés ; l'infection à VIH est survenue chez 52 participants : 13 dans le groupe cabotégavir (incidence : 0,41 pour 100 personnes-années) et 39 dans le groupe TDF-FTC (incidence : 1,22 pour 100 personnes-années) (risque relatif : 0,34 ; IC95 % : 0,18-0,62).

Les conclusions de l'étude montrent que le CAB-LA était supérieur au TDF-FTC oral quotidien dans la prévention de l'infection par le VIH.

Un nouveau virus responsable d'éruptions et de pétéchies : anecdotique ou pas ? [3]

L'actualité récente nous a montré combien il fallait se méfier d'un nouveau virus. Des auteurs chinois ont complètement caractérisé un nouveau virus ainsi que ses manifestations cliniques. Il s'agit du virus du genre Orthonairovirus qui fait partie de la famille des virus comprenant des agents pathogènes importants transmis par les tiques, comme le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

Le virus Songling a été isolé chez 42 patients ayant été piqués par des tiques dans une province du nord-est de la Chine. Les principales manifestations cliniques associent maux de tête, fièvre, dépression, fatigue et étourdissements. Mais surtout, sur le plan dermatologique, 14 (33 %) des patients présentaient un *rash* et/ou des pétéchies. Malheureusement, comme d'habitude, le *rash* n'était pas décrit précisément.

Intérêt de la clindamycine dans les infections invasives à streptocoque A [4]

La clindamycine est fortement recommandée comme traitement d'appoint aux antibiotiques β -lactamines chez les patients atteints d'infections invasives graves à streptocoques β -hémolytiques du groupe A (iSGA). Cependant, il existe peu de preuves d'un bénéfice de l'utilisation de la clindamycine chez l'homme dans le traitement des patients atteints d'iSGA.

I L'Année thérapeutique

Les auteurs ont étudié les données rétrospectives de 1 079 patients ayant été traités pour une iSGA. Dans la cohorte iGAS, la mortalité chez les patients traités (18 [6,5 %] sur 277 patients) était significativement plus faible que chez ceux qui n'en avaient pas reçu (55 [11,0 %] sur 500 patients; aOR: 0,44; IC95 % : 0,23-0,81). Ce bénéfice en termes de survie était maintenu même chez les patients sans choc ni fasciite nécrosante (6 [2,6 %] des 239 patients traités par la clindamycine adjuvante contre 27 [6,1 %] des 422 patients non traités par la clindamycine adjuvante; aOR: 0,40; IC95 % : 0,15-0,91). Cette étude conforte l'utilisation déjà recommandée de la clindamycine dans les iSGA.

Activité de la cloxacilline et de la dicloxacilline contre les streptocoques [5]

L'activité de la cloxacilline et de la dicloxacilline, qui sont d'anciens antibiotiques, a été évaluée sur les streptocoques, en particulier pour le streptocoque A. Cet antibiotique a aussi l'avantage d'être actif sur les staphylocoques dorés. L'intérêt de cette étude est de réhabiliter l'utilisation de ces anciens antibiotiques dans les infections cutanées bactériennes communes.

Syndrome de choc toxique menstruel en France [6]

Les auteurs rapportent une étude de cohorte rétrospective multicentrique de patients avec un diagnostic clinique de syndrome de choc toxique menstruel en France (m-TSS) admis entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2020 dans 43 unités de soins intensifs (USI) pédiatriques (n = 7) ou adultes (n = 36) françaises. L'objectif de l'étude était de décrire les caractéristiques cliniques et le pronostic à court terme. Au total, 102 patients atteints de m-TSS (âge médian : 18 [16-24] ans) ont été admis dans l'une des USI participantes. Toutes les hémocultures (n = 102)

étaient stériles. *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline était isolé dans 92 des 96 échantillons vaginaux. Le dépistage des séquences de gènes de toxines superantigéniques a été effectué pour 76 des 92 (83 %) échantillons vaginaux positifs pour *Staphylococcus aureus* et la TSST-1 isolés à partir de 66 (87 %) souches. Aucun patient n'est décédé.

Anthrenus, un arthropode intradomiciliaire responsable de lésions cutanées [7]

Les auteurs rapportent des cas de patients avec des lésions cutanées causées par des larves d'un arthropode, *Anthrenus sp.*, présentes au domicile des patients à la fin de l'hiver et au printemps dans des habitations françaises. Les lésions cutanées sont dues à des réactions allergiques aux poils des larves dans la peau.

Première transmission du virus monkeypox en Europe [8]

L'infection à *monkeypox virus* est responsable d'une éruption vésiculo-pustuleuse monomorphe similaire à l'éruption de la variole. La plupart des cas signalés de *monkeypox* humain surviennent en Afrique centrale et occidentale, où le virus responsable est endémique. Un patient en provenance du Nigéria a été diagnostiqué avec une infection à *monkeypox* en Angleterre. Une contamination secondaire est survenue chez deux membres de la famille. Il s'agit de la première micro-épidémie due à ce virus en Europe.

La syphilis acquise par contact non sexuel chez des enfants [9]

Les enfants peuvent contracter la syphilis par contact non sexuel à la suite d'un contact étroit avec des lésions muqueuses ou cutanées de personnes atteintes de syphilis active. Une étude menée en Argentine décrit 24 cas d'en-

fants avec une syphilis dont l'âge moyen au moment du diagnostic était de 4,2 ans. Tous les enfants provenaient de foyers surpeuplés et vivaient dans de mauvaises conditions d'hygiène. Le motif de consultation le plus fréquent était des lésions cutanées de syphilis secondaire (79,2 %). L'évaluation psychosociale des enfants et de leur famille n'a révélé aucun signe d'abus sexuel. 78 familles et leurs concubins ont été évalués, 23 (29,5 %) se sont révélés positifs; 60,9 % des cas étaient asymptomatiques. Les parents symptomatiques présentaient des lésions de syphilis secondaire.

La dracunculose presque éradiquée [10]

La dracunculose, ou filaire de Médine, est en passe d'être la deuxième maladie infectieuse éradiquée. Seulement 14 cas ont été répertoriés en 2021, laissant espérer que dans les 2 ans à venir plus aucun cas humain ne soit rapporté. Reste un doute sur un possible réservoir animal, mais si ce doute est dépassé, après la variole, l'humanité se verrait alors débarrassée de cette maladie. Demeure cependant un problème éthique, sujet à discussion, celui de l'éradication voulue d'une espèce animale...

Épidémie de rhombencéphalite virale compliquant un syndrome main-pied-bouche [11]

Entre avril et juin 2016, une épidémie de rhombencéphalite (RE) causée par l'entérovirus (EV) A71 a été détectée en Catalogne (Espagne). 64 patients répondant aux critères cliniques et virologiques de rhombencéphalite causée par EV-A71 ont été diagnostiqués dans 6 hôpitaux. Tous présentaient de la fièvre, une léthargie, une ataxie et des tremblements, et 30 % d'entre eux un syndrome main-pied-bouche. 6 patients (9 %) ont dû être admis en USI pédiatriques. 3 patients avaient une paralysie flasque aiguë d'un membre et un autre

un dysfonctionnement du système nerveux (ANS) avec arrêt cardiorespiratoire. Tous les patients (sauf le patient atteint d'encéphalopathie hypoxique-ischémique) ont eu une résolution complète des symptômes. Cette épidémie proche de la France nous forme à une vigilance accrue vis-à-vis de ce virus, la règle étant désormais que tout syndrome main-pied-bouche atypique dans sa présentation doit faire évoquer un EV-A71 et entraîner une hospitalisation.

Efficacité du céfixime pour le traitement de la syphilis précoce [12]

Il n'existe que deux traitements actuellement actifs pour le traitement d'une syphilis précoce, à savoir l'extencilline et la doxycycline, les macrolides ne pouvant plus être utilisés compte tenu du niveau de résistance avec cette classe d'antibiotiques. De nouvelles propositions de traitement sont donc bienvenues.

Cette étude randomisée, non comparative, pilote, a évalué l'efficacité du céfixime oral 400 mg pour obtenir une diminution rapide des titres sérologiques ≥ 4 à 3 ou 6 mois après le traitement. La proportion de succès dans le bras céfixime est de 87 %. Cette étude pilote ouvre la voie à des alternatives à l'extencilline dans la famille des β -lactamines pour le traitement des syphilis précoces.

La lèpre chez les chimpanzés sauvages, mauvaise nouvelle pour l'éradication de la lèpre ! [13]

L'homme est considéré comme étant l'hôte principal de *Mycobacterium leprae*, l'agent étiologique de la lèpre. D'autres mammifères peuvent être infectés tels que les tatous à neuf bandes et les écureuils roux. Les auteurs décrivent dans cet article des lésions ressemblant à la lèpre chez deux populations sauvages de chimpanzés en Afrique de l'Ouest. Les prélèvements ont confirmé la présence

de *M. leprae* comme agent causal et des comparaisons phylogénomiques avec d'autres souches d'humains et d'autres animaux montrent que les souches de chimpanzés appartiennent à des génotypes différents et rares. Ces résultats suggèrent que *M. leprae* pourrait circuler chez davantage d'animaux sauvages, éloignant ainsi la possibilité d'une éradication définitive de la maladie.

Première "autogreffe de microbiome cutané" [14]

De nombreuses études ont suggéré un rôle de *Staphylococcus aureus* dans l'aggravation de la dermatite atopique (DA). Par ailleurs, le microbiome cutané des patients atteints de DA est déficient en staphylocoques coagulase-négatifs (CoNS) qui ont une action anti-*Staphylococcus aureus*. Les auteurs ont évalué l'intérêt d'une réintroduction de CoNS de manière autologue chez le même patient pour inhiber la survie de *S. aureus* et améliorer les résultats cliniques.

Il s'agissait d'une étude en double insu, contrôlée, randomisée, de 11 patients adultes atteints de DA modérée à sévère qui étaient randomisés pour recevoir soit un CoNS-AM+ (antimicrobien) autologue ($n = 5$), soit le véhicule ($n = 6$). Le critère d'évaluation principal de cette étude était d'évaluer l'abondance de *S. aureus* après 1 semaine d'application de CoNS-AM+. Les critères secondaires étaient d'évaluer la sécurité et résultats cliniques. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave dans les groupes traités par CoNS-AM+ ou le véhicule. La colonisation de *S. aureus* sur la peau lésionnelle en fin de traitement chez les patients traités par CoNS-AM+ autologue a été réduite de 99,2 % par rapport au véhicule. Les scores de gravité de l'eczéma qui ont été évalués chez les patients ayant reçu CoNS-AM+ ont été significativement améliorés par rapport au traitement véhicule. Il s'agit d'une étude importante qui ouvre la voie à un nouveau concept, celui de "greffe" de microbiome en dermatologie.

BIBLIOGRAPHIE

- MATT U, SCHMIDEL J, FAWZY A *et al.* Infection in a Young Immunocompetent Male Caused by *Streptobacillus felis*, a Putative Zoonotic Microorganism Transmitted by Cats. *Clin Infect Dis*, 2021;72:1826-1829.
- LANDOVITZ RJ, DONNELL D, CLEMENT ME *et al.* Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*, 2021;385:595-608.
- MA J, LV X, ZHANG W *et al.* Identification of a new orthonairovirus associated with human febrile illness in China. *Nat Med*, 2021;27:434-439.
- BABIKER A, LI X, LING LAI Y *et al.* Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2021;697-710.
- GHATHIAN K, FRIMODT-MØLLER N. Beta-hemolytic streptococci A, C, and G are susceptible to cloxacillin. *APMIS*, 2021;129:314-316.
- CONTOU D, COLIN G, TRAVERS B *et al.* Menstrual Toxic Shock Syndrome: A French Nationwide Multicenter Retrospective Study. *Clin Infect Dis*, 2022;74:246-253.
- SIMON L, BOUKARI F *et al.* *Anthrenus* sp. and an Uncommon Cluster of Dermatitis. *Emerg Infect Dis*, 2021;27:1940-1943.
- HOBSON G, ADAMSON J, ADLER H *et al.* Family cluster of three cases of monkeypox imported from Nigeria to the United Kingdom, May 2021. *Euro Surveill*, 2021;26:2100745.
- MOSCATELLI G, MORONI S, BOURNISEN FG *et al.* Acquired Syphilis by Nonsexual Contact in Childhood. *Pediatr Infect Dis J*, 2021;40:892-898.
- KREIER F. Just 14 cases: Guinea worm disease nears eradication. *Nature*, 2022;602:553.
- WÖRNER N, RODRIGO-GARCÍA R, ANTÓN A *et al.* Enterovirus-A71 Rhombencephalitis Outbreak in Catalonia: Characteristics, Management and Outcome. *Pediatr Infect Dis J*, 2021;40:628-633.
- STAFYLIS C, KEITH K, MEHTA S *et al.* Clinical Efficacy of Cefixime for the Treatment of Early Syphilis. *Clin Infect Dis*, 2021;73:907-910.
- HOCKINGS KJ, MUBEMBA B, AVANZI C *et al.* Leprosy in wild chimpanzees. *Nature*, 2021;598:652-656.
- NAKATSUJI T, GALLO R, SHAFIQ F *et al.* Use of Autologous Bacteriotherapy to Treat *Staphylococcus aureus*. *Jama Dermatol*, 2021;157:978-982.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?



R. BARAN

Centre de diagnostic et de traitement des ongles, CANNES.

En ce qui concerne notre discipline, l'année thérapeutique aura été marquée en 2021 par la multiplication des modifications inhabituelles de l'appareil unguéal occasionnées par l'infection à SARS-CoV-2. Devant les conséquences parfois imprévisibles de cette maladie, nous avons pensé que son intérêt dépassait fortement celui des dermatoses unguéales, isolées ou associées à divers syndromes. Pour cette année, elle sera donc notre invitée d'honneur.

■ COVID et ongles

● L'un des signes cutanés les plus fréquemment observés, le *COVID-toe* ou *COVID-finger*, est un œdème érythémateux périunguéal évoquant des engelures. Ces lésions surviennent en partie lors de la phase de résolution ou au cours d'une forme légère de la maladie. Par contre, des atteintes livédoïdes et un purpura rétifforme sont parfois associés à une coagulopathie et une maladie plus sévère.

● Dans un travail portant sur 17 adolescents, Discepolo *et al.* [1] ont constaté

des lésions bilatérales distales, érythémateuses ou cyanotiques chez 16 d'entre eux.

● Au cours d'une étude menée sur 33 patients (moyenne d'âge 23,4 ans) atteints de COVID-19, des papules érythémateuses et purpuriques sont apparues sur les doigts et les orteils avec œdème et prurit ou sensation de brûlure [2]. Toutefois, seulement 50 % des patients atteints de COVID des doigts et des orteils étaient positifs au SARS-CoV-2, le diagnostic différentiel le plus important étant celui d'engelure et de lupus-engelure, tandis que la gangrène acrale était rare.

● Hubiche *et al.* [3] ont effectué une étude des acrosyndromes pédiatriques au cours de l'épidémie de COVID-19. Un mois après la consultation, 50,7 % des acrosyndromes aigus avaient entièrement régressé dans un délai médian de 55 jours. Biologiquement, les examens standard, les marqueurs d'inflammation et de coagulation (D-dimères) étaient pratiquement normaux. La sérologie SARS-CoV-2 était positive dans 2 cas sur 14 et la PCR toujours négative.

● Concernant le traitement des symptômes microvasculaires, dans les formes asymptomatiques la résolution spontanée a été observée dans les 2 à 3 semaines. Le traitement basique des formes récentes consiste en une association de thérapies antivirales (favipiravir, remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir) avec traitement antithrombotique. Dans les formes avancées, un traitement antithrombotique doit être associé à un traitement de l'orage cytokinique (tocilizumab, dexaméthasone, interleukine 1 ou antagonistes du facteur β , par exemple).

● Le traitement antithrombotique utilise des héparinoïdes de faible poids moléculaire ou de l'héparine. Les corticostéroïdes oraux associés à de faibles doses d'acide acétylacétique sont considérés comme le traitement de choix de la cryofibrinogénémie.

● Une desquamation périunguéale a été rapportée chez l'enfant atteint de formes graves de pseudo-Kawasaki avec syndrome inflammatoire multisystémique (MIS-C) et chez des adultes se relevant également de formes graves de COVID-19 [4,5]. Comme des lésions coronaires de MIS-C ont été observées, la recherche de symptômes vasculaires s'impose. Bien entendu, des crèmes hydratantes limiteront la desquamation périunguéale.

● Des lignes de Beau, accompagnées ou non de leuconychie, peuvent précéder une onychomadèse où la tablette unguéale se sépare complètement de la matrice [6-8].

● Une autre manifestation, tardive, de la COVID-19 concerne une dyschromie hétérogène d'un blanc rougeâtre du lit unguéal avec onycholyse distale.

● Une bande d'un rouge violacé soulignant la bordure distale de la lunule et connue sous le nom de "lunule rouge" a été observée dans la forme aiguë de l'infection de l'adulte [9, 10], différente de la coloration rouge-blanchâtre avec onycholyse distale [11].

● Une teinte orangée des tablettes a été rapportée plusieurs semaines après l'apparition de la COVID-19 chez des sujets âgés qui développeront ultérieurement sarcopénie et anémie [12].

● Des leuconychies transversales ont été observées chez un homme de 47 ans.

LIBÉREZ VOS PATIENTS

DÉJÀ INDIQUÉ DANS LE
PSORIASIS EN PLAQUES
modéré à sévère chez l'adulte

Nouvelle indication

MAINTENANT INDIQUÉ DANS LE
RHUMATISME PSORIASIQUE
actif chez l'adulte

SKYRIZI[®] 150 mg solution injectable en seringue préremplie ou stylo prérempli est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.¹

Place dans la stratégie thérapeutique et indication remboursable^{2,3} :
Traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

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

SKYRIZI[®] 150 mg solution injectable en seringue préremplie ou stylo prérempli, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) ¹.

Indication non remboursable et non agréée aux collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).

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

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

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

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI[®]. 2. Avis de la Commission de la transparence SKYRIZI[®] de 06/11/2019, 02/06/2021, et du 07/07/2021 - HAS. 3. Journal officiel de la République. Arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *FIT : Fiche d'Information Thérapeutique

Pour une information complète sur SKYRIZI[®], consultez le site internet de la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?> ou en flashant ce QR code



■ L'Année thérapeutique

Elles seraient dues à une kératinisation anormale de l'ongle et succéderaient à une atteinte grave de la matrice [13].

- On pourrait ajouter les anomalies unguéales à type d'engelures consécutives à la vaccination contre la COVID-19.

- Si la COVID-19 a pu réserver des surprises, certains des traitements qui lui ont été opposés ont suscité quelque étonnement. C'est ainsi que l'utilisation de favipiravir s'est montrée responsable d'une fluorescence blanc-jaunâtre des ongles [14].

- Il est enfin intéressant de remarquer la fréquence anormale du syndrome des ongles verts chez les soignants au cours de la pandémie.

- Les troubles circulatoires peuvent être observés par capillaroscopie des ongles : œdème péricapillaire, capillaires dilatés, *sludge flow*...

- Une infection aiguë s'accompagne parfois d'une augmentation de dépôts d'hémossidérine en provenance de micro-hémorragies et de microthromboses.

- Kanitakis *et al.* [5], qui ont tout particulièrement étudié l'image histologique

clinique de la maladie, estiment que les modifications de la forme idiopathique et celle associée aux engelures sont indiscernables (**fig. 1**). *“On peut supposer que les ‘pseudo-engelures’ sont une conséquence indirecte de l'infection par le SARS-CoV-2, due à une réponse immunitaire excessive de l'organisme, qui pourrait contenir le pouvoir infectieux du virus mais qui induirait des altérations vasculaires qui sont le substrat microscopique de ces ‘pseudo-engelures’”. Si cette hypothèse se confirmait, les ‘pseudo-engelures’ pourraient être considérées comme une manifestation ‘paravirale’, comme il a été récemment suggéré pour une éruption érythémato-squameuse chez un patient avec COVID-19, où la PCR cutanée n'a pas permis de détecter le SARS-CoV-2 dans les lésions cutanées.”*

- Récemment, le travail de l'équipe bruxelloise de Kolivras *et al.* [15] semble apporter une autre réponse en montrant en microscopie électronique *“core and spikes”*. Toutefois, *“si la présence de SARS-CoV-2 chez les patients à sérologie négative est une réelle possibilité, la microscopie électronique n'est pas l'étalon-or, car différentes particules virales SARS peuvent se ressembler”* [16].

Les lecteurs particulièrement intéressés par la COVID-19 trouveront dans l'article de Wollina *et al.* [17] une revue complète sur les manifestations cliniques et histologiques de l'appareil unguéal et leur traitement (**fig. 2**).



Fig. 1 : COVID-19. Aspect d'engelure d'un seul orteil.



Fig. 2 : COVID-19. Idem, forme multiple.

■ Quoi de neuf par ailleurs ?

- Un homme de 83 ans atteint d'une affection rénale terminale a vu dans un EHPAD de multiples petits îlots blancs couvrir la surface de 3 ongles des mains évoquant une onychomycose superficielle avec discrète hyperkératose sous-unguéale [18]. L'atteinte respectait curieusement les ongles des orteils. Il s'agissait d'une gale *“norvégienne”* dénommée *“gale croûteuse”* depuis l'article de Parish et Lumholt paru en 1976. Un traitement par ivermectine aux doses de 3 mg à 14 jours d'intervalle, associé à un traitement local de perméthrine, s'est avéré efficace sur cette localisation inhabituelle (**fig. 3**).

- Dans un article aussi original qu'inattendu, Flanagan *et al.* [19] ont décrit l'état de détresse d'un nouveau-né dont la mère s'adonnait aux opiacés. Une étude rétrospective sur 12 nouveau-nés atteints du *“syndrome d'abstinence aux opiacés”* a montré l'existence d'un érythème périunguéal, de croûtes jaunâtres de la région, d'une desquamation des replis sus-unguéaux et d'une onychoschizie du bord libre. Une antibiothérapie s'est avérée nécessaire dans 2 cas.

- Le traitement du psoriasis unguéal s'est encore enrichi avec les injections intramatrielles de faibles doses de secukinumab [20].

- La pelade est une maladie auto-immune qui affecte les follicules pileux et aboutit à une alopecie non cicatricielle avec

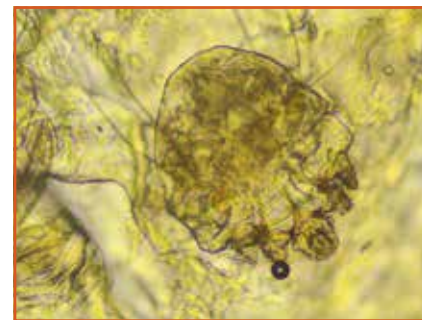


Fig. 3 : Gale (coll. N. Zaias, États-Unis).

des modifications unguéales dans 30 % des cas. Si la cause des koïlonychies est habituellement liée à une carence martiale et à des dermatoses inflammatoires comme le psoriasis et le lichen plan, elle est rarement rapportée avec la pelade et sa signification pronostique est encore ignorée. Dans l'observation que nous citons [21], cette femme de 25 ans a vu sa koïlonychie régresser presque complètement sous corticothérapie orale.

- Si la brimonidine est largement utilisée dans le traitement du glaucome ou de l'hypertension oculaire [22], l'utilisation des bêtabloquants a augmenté ces 10 dernières années. Non seulement leur rôle dans les hémangiomes infantiles a été confirmé mais leur efficacité s'est étendue aux granulomes pyogéniques, au sarcome de Kaposi et aux paronychies [22]. Curieusement, cette application topique est susceptible de réduire l'érythème facial de la rosacée, par vasoconstriction, sans effets secondaires sur l'arythmie cardiaque ni la pression artérielle.

- Paumes et ongles bleus doivent évoquer une alkaptonurie [23], tandis que des ongles noirs sont parfois observés dans l'ostéoarthropathie rhumatoïde [24].

- Un jardinier de 26 ans constate sur l'annulaire de sa main droite (dominante) l'apparition progressive d'une masse sous-unguéale compatible avec une tumeur glomique que devait confirmer l'IRM... Toutefois, après son excision, le diagnostic histologique a curieusement révélé un schwannome sous-unguéal. Quatre cas ont été décrits aux doigts dans cette variété contre un seul orteil. Bien que fort rare, cette étiologie mérite de faire partie du diagnostic différentiel des tumeurs sous-unguéales à progression lente [25].

- Une femme de 56 ans présente une atteinte hyperkératosique lamellaire évolutive sous-unguéale du gros orteil depuis 6 mois. Cliniquement, cette hyperkératose est associée à une ony-



Fig. 4 : Kératose sous-unguéale accompagnée d'onycholyse.

cholyse. La biopsie découvre de larges cellules avec granulations cytoplasmiques éosinophiles et l'immunohistochimie une positivité pour la protéine S-100 conduisant au diagnostic de tumeur à cellules granuleuses ou tumeur d'Abrikossoff [26]. La lésion, ôtée chirurgicalement, récidive 3 mois plus tard. Considérant son caractère bénin, elle est réopérée avec une marge de sécurité de 5 mm. Elle n'a pas rechuté depuis (**fig. 4**).

L'intérêt de cette observation réside dans la récurrence de la tumeur avec extension corticale, la prédilection de ces tumeurs pour les orteils (5 sur 7 cas) ainsi que la fréquence de la douleur. Il est important d'insister sur le caractère exceptionnel de la malignité dans cette localisation dont on ne signale qu'un seul cas dans la littérature.

- Une infection cryptococcose de l'appareil unguéal n'avait jamais été rapportée à ce jour. Une femme de 28 ans (HIV+) avec cryptococcose disséminée en pleine rémission consulte pour un œdème sous-unguéal du médius droit. L'examen révèle un nodule ulcéro-bourgeonnant émanant de la région sous-unguéale avec onycholyse, escarre et érosion [27]. L'examen histologique montrait de multiples granulomes histiocytaires centrés par des cellules

levuriques encapsulées. La culture révélait *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. L'infection unguéale fut récalcitrante au traitement systémique alors que le reste des lésions avait disparu. Toutefois, le traitement chirurgical associé au traitement général finit par entraîner la guérison de l'atteinte sous-unguéale.

- Il est utile de rappeler que la survenue d'une koïlonychie chez un sujet atteint d'arthrite rhumatoïde, et de surcroît d'ascaridiose, n'est pas exceptionnelle [28]. Certes, la koïlonychie peut résulter d'une anémie chronique au cours de ces deux pathologies, mais également d'un cancer gastro-intestinal, d'une maladie cœliaque, d'un trauma, d'une exposition en haute altitude et même d'un contact avec des produits pétroliers. Il existe enfin, assez rarement, des koïlonychies héréditaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. DISCEPOLO V, CATZOLA A, PIERRI L *et al*. Bilateral chilblain-like lesions of the toes characterized by microvascular remodeling in adolescents during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*, 2021;4:e2111369.
2. HÉBERT V, DUVAL-MODESTE AB, JOLY P *et al*. Lack of association between chilblains outbreak and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: histologic and serologic findings from a new immuno-assay. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1434-1436.
3. HUBICHE T, PHAN A, LODUG S *et al*. Acrosyndromes aigus pédiatriques au cours de l'épidémie de Covid-19 : étude des caractéristiques de la cellule familiale. *JDP* 2020; A126, CO 095.
4. NAKAMOTO T, ISHIKANE M, SASAKI R *et al*. Periungual desquamation in a Japanese adult recovering from severe Covid-19. *Int J Infect Dis*, 2021;102:37-39.
5. KANITAKIS J, LESORT C, SANSET M *et al*. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("Covid-toes"): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83:870-875.

L'Année thérapeutique

6. WOLF GK, FRENCH LE. Beau-lines of the fingernails in association with pediatric SARS-CoV2 infections. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021;19:744-745.
7. IDE S, MORIOKA S, INADA M *et al*. Beau's lines and leukonychia in a Covid-19 patient. *Intern Med*, 2020;59:3259.
8. ALOBAIDA S, LAM JM. Beau lines associated with Covid-19. *CMAJ*, 2020;192:E1040.
9. MENDES-FLORES S, ZALADONIS A, VALDES-RODRIGUEZ R. Covid-19 and nail manifestation: be on the lookout for the red half-moon nail sign. *Int J Dermatol*, 2020;59:1414.
10. NERI J, GUGLIELMO A, VIRDI A *et al*. The red half-moon nail sign: a novel manifestation of coronavirus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e663-e665.
11. DEMIR B, YUKSEL EL, CICEK D *et al*. Heterogeneous red-white discoloration of the nail bed and distal onycholysis in a patient with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e551-e553.
12. TAMMARO A, ADEBANJO GAR, ERASMUS HP *et al*. Transverse orange nail lesions following SARS-CoV-2 infection. *Dermatol Ther*, 2021;34:e14688.
13. FERNANDEZ-NIETO D, JIMENEZ-CAUHE J, ORTEGA-QUIJANO *et al*. Transverse leukonychia (Mees'lines) nail alterations in a Covid-19 patient. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13863.
14. GÜLSEREN D, YALICI-ARMAGAN B. Yellow-white fluorescence on the nails: A novel finding of Favipiravir used for the treatment of COVID-19. *J Cosmet Dermatol*, 2021;20:2392-2393.
15. KOLIVRAS A, THOMPSON C, PASTUSHENKO I *et al*. A clinicopathological description of COVID-19-induced chilblains (COVID-toes) correlated with a published literature review. *J Cutan Pathol*, 2022;49:17-28.
16. WOLLINA U. Communication personnelle à propos de la référence 15.
17. WOLLINA U, KANITAKIS J, BARAN R. Nails and COVID-19 – A comprehensive review of clinical findings and treatment. *Dermatol Ther*, 2021;34:e15100.
18. ZAIAS N, ESCOVAR S, JUNGCHAROENSUKYING P. Crusted scabies presenting as white superficial onychomycosis-like lesions. *Cutis*, 2021;107:E27-E28.
19. FLANAGAN KE, LAL K, BLANKENSHIP K *et al*. Nail disease in neonatal abstinence syndrome. *Pediatr Dermatol*, 2021;38:787-793.
20. HE F, LONG F, TU J *et al*. Intramatrix low-dose secukinumab injection for nail psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2021;87:116-119.
21. LITAIEM N, CHARFI O, BACHAT T *et al*. Koilonychia in a patient with alopecia areata. *J Clin Aesthetic Dermatol*, 2021;14:42-43.
22. CHEN Y, PRADHAN S, XUE S. Topical Brimonidine for pyogenic granuloma after paronychia surgery. *JAAD Case Rep*, 2021;7:41-43.
23. SIRKA C, ROUT A, NAIK S *et al*. Blue palms and nails: A clue to diagnosis of alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2020;86:753.
24. LABRADA S, SALMAN-MONTE TC, CARRION-BARBERA I *et al*. "Black nails" as a sign of hypertrophic osteoarthropathy. *Rheumatology (Oxford)*, 2022;61:874-875.
25. WINK JD, FAMILUSI O, LIN IC. Subungual Schwannoma, a rare entity: a case report and literature review. *J Hand Surg Asian Pac Vol*, 2020;25:508-512.
26. DUPIN N, CARLOTTI A, BARAN R *et al*. Abrikossoff granular cell tumor at the nail unit. An exceptional location. *Ann Dermatol Venereol*, 2021;148:195-197.
27. CHIEB S, SIMANI Y, KARAM R *et al*. First subungual cryptococcosis described in an HIV patient with disseminated chryptococcosis. *Skin Appendage Disord*, 2021;7:480-482.
28. NIERADKO-IWANICKA B. Koilonychia in a patient with rheumatoid arthritis and ascariasis. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*, 2021;180:247-279.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

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

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER¹, A.-C. FOUGEROSSE²

¹Dermatologue libérale, attachée à l'hôpital Saint-Louis, PARIS.

²Service de Dermatologie, Hôpital Bégin, SAINT-MANDÉ.

Les publications sur le psoriasis sont toujours nombreuses quoiqu'un peu moins cette année tant la communauté dermatologique est polarisée sur l'apparition de traitements efficaces pour la dermatite atopique modérée à sévère. Nous arrivons de plus au bout de la chaîne métabolique aboutissant à la formation de la plaque de psoriasis et les nouvelles biothérapies sont dans le même registre. Heureusement, les recherches se poursuivent car, pour les quelques patients qui échappent aux traitements, les nouveautés sont toujours bienvenues.

Les biothérapies ont révolutionné le traitement du psoriasis modéré à sévère et, après presque 20 ans d'utilisation, nous sommes rassurés quant à leur relative innocuité. Le fait qu'elles n'exposent pas plus nos malades à la COVID-19, ce qui nous a permis de reprendre les initiations, montre qu'elles sont plus immunodépresseuses que suppressives. Malgré tout, de nombreux patients restent découragés par un parcours de soins complexe avant de pouvoir bénéficier de ces traitements, et ce même s'ils sont une bonne indication.



→ J. PARIER

Les traitements locaux

1. Traitements connus

>>> Les dermocorticoïdes, le tacrolimus local et la COVID-19 [1]

Les corticoïdes par voie générale et les anti-inflammatoires non stéroïdiens aggravent le risque d'attraper la COVID-19

et de faire des formes graves. Une étude française menée par téléphone au début de la pandémie a permis d'interroger 87 patients traités par dermocorticoïdes (DC) forts ou très forts et/ou tacrolimus topique pour un psoriasis ou une dermatite atopique depuis au moins 4 semaines. Les patients avaient en moyenne 50,3 ans et le *sex ratio* était de 1. Les patients avec comorbidités à risque étaient éliminés de cette étude pour éviter d'ajouter des facteurs de confusion. L'étude a montré que le taux de contamination était similaire à celui de la région et qu'il n'y avait pas plus de formes graves.

>>> La mousse de calcipotriol/bétaméthasone

L'an dernier, nous avons vu les résultats d'un essai randomisé et contrôlé PSOLONG comparant, après un traitement d'attaque de 4 semaines par la mousse calcipotriol/bétaméthasone (Cal/BD), les

résultats objectifs d'un essai comparatif entre un traitement proactif (application de la mousse 2 fois par semaine) et réactif (arrêt du traitement et reprise en cas de récurrence). L'intérêt du traitement proactif était net et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament a été modifiée.

Cette année sont publiés les résultats sur la qualité de vie du traitement proactif [2]. Les patients affectés à la gestion proactive avaient des scores DLQI (*dermatology life quality index*) et PSI (*psoriasis symptom inventory*) significativement meilleurs.

2. Nouveaux traitements

>>> La crème de calcipotriène/bétaméthasone

Cette forme de crème (Cal/BD crème) mélangeant un dérivé de la vitamine D, le calcipotriène et la bétaméthasone, est

L'Année thérapeutique

en phase III des essais [3] et devrait donc arriver sur le marché dans quelques mois.

Cet essai randomisé, multicentrique, à l'insu des investigateurs, a été réalisé contre le véhicule bien sûr mais aussi contre un comparateur actif, le Cal/BD gel, sur 796 patients à raison d'une application par jour pendant 8 semaines. La proportion de patients ayant atteint un PGA (*patient global assessment*) 0 ou 1 après 8 semaines était statistiquement significativement plus élevée pour la crème Cal/BD (37,4 %) par rapport au gel

Cal/BD (22,8 %, $p < 0,0001$) et le véhicule (3,7 %, $p < 0,0001$).

Une différence statistiquement significative similaire en faveur de la crème Cal/BD à la semaine 8 a été démontrée pour le pourcentage de variation du mPASI (*modified psoriasis area severity index*) par rapport à l'inclusion et la proportion de patients obtenant un mPASI 75. La commodité du traitement rapportée par les patients pour la crème Cal/BD a été jugée supérieure à celle du gel Cal/BD. Les évaluations de l'innocuité au cours de l'essai ont démontré que la crème Cal/BD était bien tolérée, sans effets

indésirables, avec une fréquence supérieure à 1 % (**fig. 1**).

Quant à la comparaison de la crème avec la mousse Cal/BD, sans essais comparatifs, il est difficile d'extrapoler. On verra en vraie vie l'efficacité et ce que les patients considèrent comme le plus agréable à utiliser et avec la meilleure observance. Plus il y a de produits intéressants, plus de patients trouvent ce qui leur convient et l'adoptent.

>>> Une lotion mélangeant le tazarotène 0,045 % et l'halobétasol propionate 0,01 %

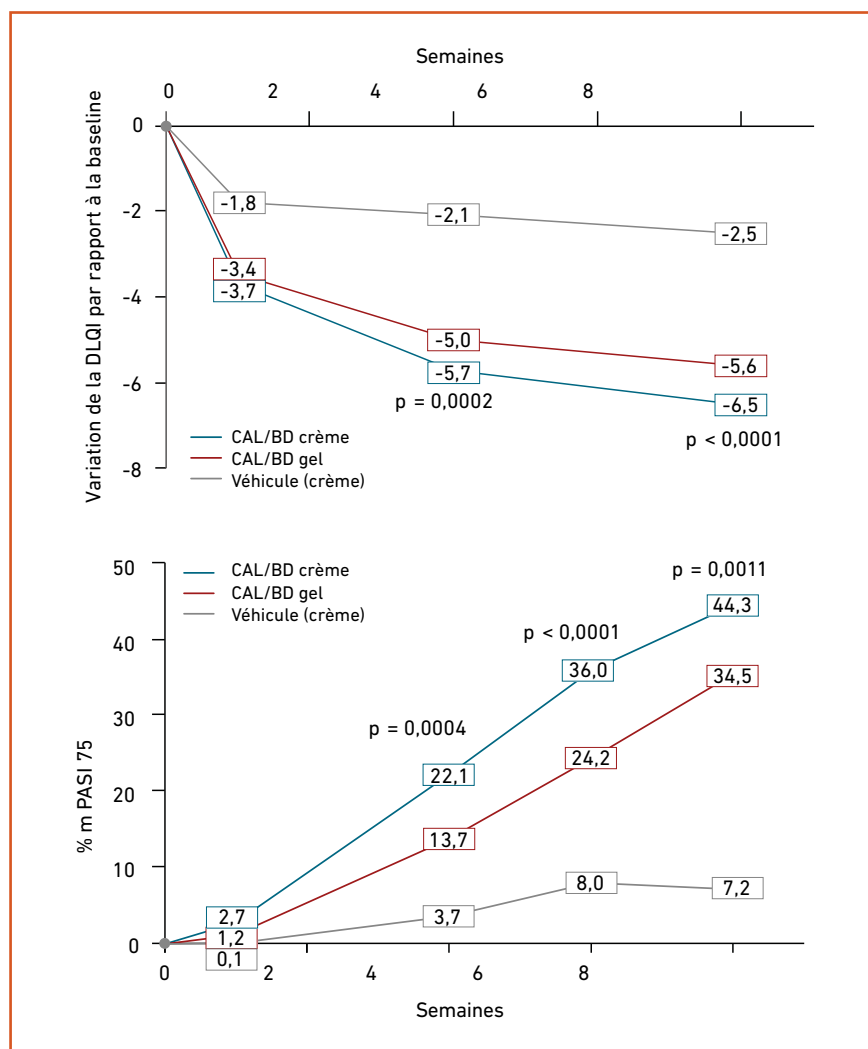


Fig. 1.

Depuis plusieurs années, des publications paraissent sur ce produit mais les essais arrivent en phase III. Cette année, la publication porte sur un essai mené au départ sur 555 patients ayant tous à l'inclusion un PGA 3 ou 4 et une BSA (surface corporelle) comprise entre 3 et 12 % [4]. À l'arrivée, on se retrouve avec 318 patients. Il s'agit d'un essai ouvert sur 1 an, il n'y a donc plus de risque de perte de patients même si les abandons sont quand même très nombreux. Ces abandons sont peut-être liés aux effets secondaires rapportés, sans gravité mais susceptibles de décourager les patients (dermatite, prurit, douleur et irritation). Les plus âgés d'entre nous se souviennent du tazarotène local que nous ne pouvions prescrire qu'avec un DC associé car trop irritant et qui même dans ce cadre-là était souvent abandonné par les patients. Le produit est appliqué 1 fois par jour en lotion, pendant 8 semaines, puis à la demande.

Parmi les 318 patients (57,8 %) ayant poursuivi le traitement au cours de l'étude, 54,4 % ont atteint le PGA 0 ou 1 au cours des 8 premières semaines; le retraitement n'a pas été nécessaire pendant > 4 semaines dans plus de la moitié (55,3 %) des cas et 6,6 % n'ont pas eu besoin de retraitement.

Ce produit en phase III sera probablement commercialisé, car nous n'avons pas trop de traitements locaux pour les

Pour un avenir lumineux
**CHOIX FACILE,
CHANGEMENT
DURABLE**¹⁻³



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

Place dans la stratégie thérapeutique⁴ :

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

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

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

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

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

Liste I

Uniquement sur ordonnance.

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

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

1. ILUMETRI® Résumé des Caractéristiques du Produit. Amirall, Février 2021. **2.** Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017;390(10091):276-288.

3. Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. Br J Dermatol. 2019. **4.** Avis de la Commission de la Transparence ILUMETRI® du 03 juin 2020.

20/10/69596271/PM/005/ILUM-09-2021

I L'Année thérapeutique

psoriasis légers localisés et il trouvera sans doute sa place.

>>> Le tapinarof arrive en phase III dans les essais [5]

La crème tapinarof est un agent topique modulateur des récepteurs d'aryle hydrocarbure à l'étude pour le traitement du psoriasis. Le tapinarof module l'expression de l'interleukine (IL) 17 et des protéines de la barrière cutanée, la filaggrine et la loricrine.

Deux essais randomisés de phase III identiques ont été menés sur le tapinarof chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques léger à sévère avec à l'inclusion un score PGA de 2 (léger) à 4 (sévere) et un pourcentage de BSA affectée de 3 à 20 %. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 2:1 pour utiliser la crème tapinarof 1 % ou la crème véhicule 1 fois par jour pendant 12 semaines. Le critère d'évaluation principal – la réponse PGA – était un score PGA de 0 ou 1 et une diminution par rapport à l'inclusion d'au moins 2 points à la semaine 12. Les critères secondaires d'efficacité à la semaine 12 étaient une réduction d'au moins 75 % du score PASI, le changement moyen par rapport à l'inclusion du pourcentage de BSA affectée et une réduction d'au moins 90 % du score PASI. Les résultats rapportés par les patients étaient les modifications entre l'inclusion et la semaine 12 dans la population de ceux qui avaient rapporté une diminution d'au moins 4 points du score de l'échelle EVA (échelle visuelle analogique) du prurit, du score total du DLQI et du score du journal des symptômes du psoriasis.

Dans les essais 1 et 2, un total de 692 et 674 patients, respectivement, ont été dépistés, avec 510 et 515 patients enrôlés. Une réponse PGA 0-1 est survenue chez 35,4 % des patients du groupe tapinarof et chez 6,0 % de ceux du groupe véhicule dans l'essai 1 et chez 40,2 % et 6,3 %, respectivement, dans l'essai 2

($p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les résultats pour les critères d'évaluation secondaires et les critères de jugement rapportés par les patients allaient généralement dans le même sens que ceux du critère d'évaluation principal. Les événements indésirables associés à la crème tapinarof comprenaient une folliculite, une rhinopharyngite, une dermatite de contact, des maux de tête, une infection des voies respiratoires supérieures et un prurit.

Manifestement, ce traitement ne dépasse pas en efficacité les traitements locaux existants et ses effets secondaires généraux, peu fréquents avec les traitements locaux, requièrent des études complémentaires.

>>> Un essai randomisé contrôlé pour accroître l'observance des traitements locaux par une aide médicalisée a présenté sa méthode mais pas encore les résultats [6]

Les patients atteints de psoriasis léger en plaques auxquels ont été prescrits des DC et/ou du calcipotriol sont divisés en deux groupes. Le premier groupe est suivi avec le processus standard de consultation et prescription par le médecin et revu en consultation. Le second est suivi entre les consultations par une infirmière formée à la dermatologie, dédiée à chaque patient, qui met en œuvre une aide à l'observance par des rappels et des mises en confiance pour le traitement. Les deux processus seront évalués pour le résultat en critères objectifs et qualité de vie pour le patient mais aussi en évaluation économique, le tout sur 1 an.

Au temps des aides médicales, cette approche est innovante et intéressante, attendons les résultats.

■ Le méthotrexate

Traitement de première ligne utilisé depuis plus de 40 ans pour le psoriasis, le méthotrexate (MTX) donne toujours

lieu à des publications pour affiner son usage et traquer ses effets secondaires.

1. Per os ou en injection ?

Les rhumatologues ont publié il y a 3 ans une étude montrant que le MTX était plus efficace, en rhumatologie, en injection que *per os* surtout au-dessus de 15 mg à cause d'une meilleure biodisponibilité à ces doses.

L'an dernier, une étude allemande basée sur le registre PsoBest a montré l'intérêt d'administrer le MTX par voie sous-cutanée pour une action plus rapide, un meilleur maintien de la réponse et un meilleur profil de tolérance.

Cette année, une étude de cohorte prospective et multicentrique [7] a observé l'évolution des nausées (fréquence de 25 % *per os*) et de l'asthénie (15 % *per os*) en cas de passage de la forme *per os* (oMTX) à la forme sous-cutanée (scMTX). Des sujets traités avec de l'oMTX pendant au moins 3 mois ont été sondés le jour du *switch* (point de référence) puis à M3. 83 des 114 (73 %) patients admissibles ont répondu au sondage au départ, 8 ont été perdus de vue. Le passage de oMTX à scMTX a réduit les effets indésirables gastro-intestinaux et systémiques : la fréquence et l'intensité des nausées ont diminué, en particulier chez les patients qui ont cité les nausées comme l'une des principales raisons de la permutation ($p < 0,0001$). Une diminution similaire de l'asthénie a également été notée ($p < 0,0001$).

79 % des patients ont préféré la voie scMTX ($\chi^2 = 33,82$, $p < 0,0001$). Il n'y avait aucune corrélation linéaire entre les doses de MTX par voie orale et sous-cutanée. Lorsque les patients ont des nausées et de l'asthénie avec l'oMTX, le passage à scMTX peut aider les patients à mieux tolérer la molécule. Les limites d'une telle étude sont principalement :

– descriptives : biais de sélection possible, par exemple l'effet placebo

potentiellement fort en passant d'un médicament oral à un médicament sous-cutané;

- la supplémentation en acide folique, qui est un facteur de confusion potentiel, a été utilisée par 79 patients sur 83;
- des facteurs de confusion potentiels, par exemple une nouvelle maladie gastro-intestinale ou des antécédents médicaux concomitants, n'ont pas été signalés. On peut supposer que de telles variables confusionnelles sont limitées par cette étude de courte durée.

Sur la base de cette étude, le passage à la voie scMTX peut être pertinent pour les patients souffrant d'asthénie et de nausées sous MTX oral. C'est ce que nous faisons volontiers, mais cette étude en démontre objectivement l'intérêt.

La voie sous-cutanée d'emblée est certainement préférable mais les patients ne sont pas toujours prêts psychologiquement à cette voie d'administration même si les stylos injectables facilitent l'acte. Il ne faut pas hésiter, à mon avis, à leur présenter, avant de les mettre sous MTX, les avantages et les inconvénients des deux formes d'administration pour leur laisser le choix.

2. Toxicité hépatique

>>> Une étude comparative danoise [8] a étudié la fréquence des problèmes hépatiques chez les patients recevant du MTX pour le PsO, le PsA et la PR

Les auteurs ont comparé le risque de maladie hépatique chez les patients atteints de psoriasis cutané (PsO), de rhumatisme psoriasique (PsA) ou de polyarthrite rhumatoïde (PR) recevant du MTX dans une étude de cohorte basée sur la population danoise atteinte entre 1997 et 2015 selon 4 degrés de gravité de la maladie hépatique : légère, modérée à sévère, cirrhose et cirrhose entraînant une hospitalisation.

Parmi 5687, 6520 et 28030 patients atteints de PsO, PsA et PR, respective-

ment, le taux d'incidence de toute maladie hépatique était plus élevé pour le PsO, suivi du PsA ; la PR, quant à elle, présentait le plus faible taux d'incidence. Par rapport aux patients atteints de PR, les patients atteints de PsO étaient 1,6 à 3,4 fois plus susceptibles de développer au moins un des degrés de la maladie hépatique tandis que ceux atteints de PsA étaient 1,3 à 1,6 fois plus susceptibles d'en être atteints après ajustement pour les données suivantes : démographiques, tabagisme, consommation d'alcool, comorbidités et doses de MTX.

Les limites de cette étude sont les confusions en raison de variables non mesurées, d'erreurs de classification et de biais de surveillance.

La conclusion qui s'impose toutefois est que les patients psoriasiques présentent, indépendamment de la dose de MTX reçue et des comorbidités favorisant les hépatopathies, des prédispositions à développer des problèmes hépatiques. C'est ce qui justifie la surveillance régulière que nous appliquons en dermatologie et que les rhumatologues n'exercent pas systématiquement, rassurés par leur expérience dans la PR alors même que les patients PsA présentent aussi dans cette étude un surrisque d'hépatopathie non négligeable.

>>> Les gastroentérologues s'intéressent aussi au psoriasis associé à des problèmes hépatiques dans une revue systématique [9] qui confirme la propension des psoriasiques à développer des problèmes hépatiques

Ils affirment qu'il existe des preuves épidémiologiques et des hypothèses pathogéniques liant le psoriasis à la NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) qui associe la simple stéatose hépatique non ou très peu inflammatoire non alcoolique et la NASH, stéatohépatite non alcoolique.

Van der Voort *et al.* ont analysé une cohorte hollandaise de 2 292 individus > 55 ans et ont constaté que la

prévalence de la NAFLD parmi les 118 patients atteints de psoriasis était significativement plus élevée que parmi les 2 174 témoins sains (46,2 % *versus* 33,3 %, $p < 0,005$). De plus, après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion, y compris le syndrome métabolique, ils ont déterminé que les patients âgés atteints de psoriasis sont 70 % plus susceptibles d'avoir une NAFLD que ceux qui n'en sont pas atteints. En comparant les patients atteints de psoriasis et de NAFLD vs les patients non-NAFLD, ils ont constaté une plus grande gravité du psoriasis mesurée selon le score PASI chez les patients atteints de NAFLD. Ils ont également constaté que les patients atteints de psoriasis modéré à sévère avaient un risque 2 fois plus élevé de NAFLD. Ces données ont récemment été confirmées dans une revue systématique mise à jour et une méta-analyse ajustée ($n = 3\,019\,308$ sujets).

Ce lien clinique a un substrat pathogénique commun, à savoir le déséquilibre entre la surproduction de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL17) et la diminution des anti-inflammatoires, principalement l'adiponectine. Ces médiateurs favorisent le psoriasis et la NAFLD. Ces hypothèses pathogéniques peuvent expliquer pourquoi les patients atteints de psoriasis et de NAFLD ont des formes plus avancées de maladie hépatique et des lésions cutanées sévères.

D'un point de vue pratique, l'association psoriasis-NAFLD a non seulement un impact sur la sévérité des lésions cutanées et hépatiques mais elle peut également influencer les décisions des dermatologues lors du choix d'un traitement systémique du psoriasis. En effet, les gastroentérologues font la revue des mesures thérapeutiques qui conviendraient aux deux pathologies. Ils vantent en premier lieu la perte de poids par la diététique, l'exercice physique voire la chirurgie bariatrique, favorable pour les deux pathologies. Mais nous savons bien que ces mesures ne sont pas suffisantes pour traiter un psoriasis modéré à sévère. Ils ne contre-indiquent

I L'Année thérapeutique

pas le MTX mais ne sont pas favorables à l'acitrétine ni à la ciclosporine qui peuvent perturber le métabolisme lipidique (et la tension artérielle pour la ciclosporine). Quant aux biologiques, ils préconisent plutôt les anti-IL17, qui semblent être efficaces contre l'inflammation rencontrée dans la NAFLD.

Conscients de l'impact de la NAFLD sur les patients atteints de psoriasis, des experts des académies européennes et américaines de dermatologie ont récemment publié des recommandations pour la prise en charge des comorbidités du psoriasis, notamment la NAFLD. Selon les preuves disponibles, ils considèrent que le dépistage de la NAFLD est indiqué chez les patients présentant un phénotype à risque (psoriasis modéré à sévère et facteurs métaboliques) par des mesures des transaminases et un Fibroscan, ainsi qu'une évaluation par l'hépatologue en cas de suspicion de maladie hépatique. Ils recommandent en outre qu'un diagnostic de NAFLD soit pris en compte lors du choix du traitement du psoriasis.

Retenons qu'il s'agit de mesures que nous prenons déjà, à savoir les dosages réguliers des transaminases, le Fibroscan avant traitement et tous les ans (que beaucoup d'entre nous pratiquent déjà), en tout cas chez les patients à risque, et l'envoi chez un hépatologue au moindre doute. Et bien sûr, il convient d'essayer de faire maigrir les patients en surpoids ou obèses bien que le MTX ne présente pas de contre-indication.

3. Méthotrexate et associations thérapeutiques

>>> Biothérapies et méthotrexate

Une méta-analyse [10] d'essais contrôlés randomisés (ECR) a comparé, dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, l'efficacité et la fréquence des effets secondaires des monobiothérapies et des biothérapies associées au méthotrexate.

Les réponses PASI (y compris PASI 50, 75 et 90) et la proportion de patients avec un score de 0 ou 1 sur l'échelle d'évaluation globale du médecin PGA ont été utilisées pour l'évaluation du psoriasis. Les indices de réponse 20/50/70 de l'American College of Rheumatology (ACR) ont été utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement du PsA. L'incidence des événements indésirables et le développement d'anticorps antimédicamenteux ont également été enregistrés.

Un total de 15 études avec 4 221 patients a été inclus dans cette revue. Trois des 15 ECR ont été classés comme à faible risque de biais, 9 études comme peu claires et 3 comme à haut risque.

Une amélioration significativement plus importante dans le groupe association que dans le groupe monothérapie pour le psoriasis a été observée à la semaine 12, à la semaine 24 et à la semaine 48, sans risque accru d'événements indésirables graves et d'arrêts de traitement en raison d'événements indésirables.

Il n'y avait pas de différence significative dans la comparaison de l'efficacité clinique pour le traitement du PsA à la semaine 24.

Ces résultats sont étonnants car les rhumatologues associent presque systématiquement le MTX aux biothérapies, mais de plus en plus d'essais cliniques bien faits par les laboratoires qui obtiennent des AMM pour le PsA montrent que cette association n'a pas d'intérêt. Les dermatologues, en revanche, associent très peu le MTX aux biothérapies, sauf dans le cas de l'infliximab pour diminuer l'apparition des anticorps neutralisants. Mais il est vrai que les patients en dermatologie sortent souvent d'un traitement par le MTX avant de commencer une biothérapie soit parce qu'ils sont en échec, soit à cause d'effets secondaires, ce qui ne nous pousse pas à le poursuivre. De plus, les biothérapies sont maintenant si efficaces pour le psoriasis que nous avons tendance à les utiliser en monothérapie.

>>> Aprémilast et méthotrexate

Une étude contrôlée et randomisée [11] a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'aprémilast et du méthotrexate chez des patients atteints de psoriasis palmoplantaire (PPP).

Dans cet essai clinique prospectif, randomisé, à contrôle actif et à l'insu des observateurs, mené dans une clinique du psoriasis d'un institut de soins en Inde du 1^{er} juillet 2019 au 1^{er} juin 2020, 84 patients atteints de PPP ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit du méthotrexate (0,4 mg/kg/semaine par voie orale), soit de l'aprémilast (30 mg 2 fois par jour). Le protocole de traitement a été poursuivi pendant 16 semaines ou jusqu'à l'obtention d'une amélioration ≥ 75 % de l'indice modifié de surface et de gravité du psoriasis palmoplantaire (m-PPASI 75), selon la première éventualité. Les changements dans les scores m-PPASI et DLQI par rapport à l'inclusion, la proportion de patients atteignant m-PPASI 75 et les événements indésirables ont été évalués.

84 patients ont été inclus (76 psoriasis palmoplantaires et 8 pustuloses palmoplantaires). L'âge moyen (écart type) était de 44,5 (12,9) ans et 53 (63 %) étaient des femmes. Le score m-PPASI après 16 semaines de traitement a montré une amélioration significative par rapport à l'inclusion dans les groupes aprémilast (-6,3 [10,9] ; $p < 0,001$) et méthotrexate (-8,5 [9,9] ; $p < 0,001$). La différence médiane estimée entre les groupes était de -1,2 ($p = 0,39$; intervalle de confiance [IC] à 95 % -4,2 à 2,1). À 16 semaines, un m-PPASI 75 a été atteint par 14/42 (33 %) et 17/42 (41 %) patients dans les groupes aprémilast et méthotrexate, respectivement ($p = 0,49$). Une réduction significative du score DLQI a été observée dans les deux groupes (aprémilast : -3,0 [6,0], $p < 0,001$; méthotrexate : -3,0 [6,3], $p < 0,001$) avec une différence médiane estimée de 0,0 ($p = 0,99$; IC95 % de -1,0 à 2,0). La proportion de patients

Viatis,

partenaire de confiance
pour vous et vos patients



Mylan devient **Viatis**

DES BOÎTES DE MÉDICAMENTS
qui préservent les habitudes de vos patients



UNE CAMPAGNE GRAND PUBLIC
pour informer et rassurer vos patients



TV



Radio



Digital



Presse

Sur les médias nationaux à partir du mois d'Avril



VIATRIS



Mylan

I L'Année thérapeutique

ayant subi des événements indésirables était comparable ($p = 0,49$).

L'aprémilast a montré un profil d'efficacité et de sécurité comparable au méthotrexate dans la prise en charge du psoriasis palmoplantaire. Les deux ont une efficacité modérée sur le psoriasis palmoplantaire mais c'est une localisation difficile à traiter pour laquelle on ne trouve pas souvent le bon traitement pour un patient en première intention. En multipliant les traitements cependant, on finit en général par soulager ces patients très invalidés.

>>> Essai comparatif méthotrexate, ciclosporine et acitrétine dans le PPP

Il existe peu d'études évaluant l'efficacité de médicaments individuels et peu d'études comparatives de l'efficacité de deux médicaments dans la littérature, mais aucun essai contrôlé randomisé comparant les trois médicaments les uns contre les autres n'a été réalisé. 75 patients atteints de PPP ont été recrutés pour l'étude et répartis au hasard en trois groupes A, B, C de 25 chacun et affectés à un traitement par ciclosporine (CSA) (2,5-5 mg/kg/j), méthotrexate (MTX) (7,5-15 mg/semaine) et acitrétine (ACT) (25-50 mg/j), respectivement.

Indice modifié de surface et de gravité du psoriasis (PASI), échelle de gravité du psoriasis, échelle visuelle analogique, évaluation globale par le médecin et PPQOL (*palmoplantar quality of life instrument score*) ont été utilisés pour surveiller la réponse au traitement et l'amélioration de la qualité de vie jusqu'à la fin de l'étude, puis un suivi mensuel a été mis en place pour déterminer la durée de la rémission pendant les 90 jours suivants. Les effets secondaires ont été enregistrés.

Il y avait une différence statistiquement significative dans le PASI modifié pour le CSA, le MTX et l'ACT. Le PASI modifié moyen au départ était de $12,8 \pm 4,8$ pour le CSA, $12,57 \pm 3,8$ pour le MTX et $11,92 \pm$

$3,28$ pour l'ACT ($p = 0,75$). Le PASI modifié moyen réduit était à $2,91 \pm 1,8$ pour le CSA, $6,57 \pm 2,2$ pour le MTX et $4,7 \pm 2,2$ pour l'ACT à la semaine 5 ($p < 0,01$). Le PASI modifié moyen a encore été réduit à $0,095 \pm 0,35$ pour le CSA, $2,12 \pm 1,4$ pour le MTX et $0,78 \pm 0,97$ pour l'ACT à la fin de l'étude ($p < 0,01$). Cependant, la durée moyenne de rémission était de 9 semaines pour le groupe ACT, suivie de 6,47 et 3 semaines pour les groupes CSA et MTX, respectivement.

Les événements indésirables étaient comparativement plus nombreux dans le groupe ACT que dans les groupes MTX et CSA. Le PPP affecte énormément la qualité de vie et justifie un traitement systémique. La CSA fournit la résolution la plus rapide des lésions et présente la plus grande efficacité. Le MTX et l'ACT ont une efficacité similaire, mais l'ACT offre une durée de rémission plus longue.

Le nombre de patients dans chaque groupe est limité à 25 et l'ACT à une dose de 25 à 50 mg donne sans surprise davantage d'effets secondaires à court terme que la ciclosporine. Juger de l'effet de l'ACT à 5 semaines est un peu court, de même que pour le MTX donné à une dose un peu faible (7,5 à 15 mg/sem). L'ACT, par sa pharmacocinétique, est bien entendu celle qui offre la rémission la plus longue.

Cet essai a toutefois le mérite de comparer 3 médicaments systémiques usuels dans le PPP si difficile à traiter.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4

1. L'aprémilast

>>> Une enquête de pratique originale a été réalisée en Inde auprès de spécialistes dans le traitement du psoriasis pour positionner l'usage de ce traitement en vraie vie [13]

À la suite d'une revue de la littérature, un panel de 5 dermatologues spécialisés

dans le psoriasis depuis au moins 15 ans, avec 2 ans de pratique de prescription de l'aprémilast, a envisagé 5 scénarios : le positionnement de l'aprémilast dans le psoriasis, son utilisation dans les zones difficiles à traiter, les conditions et les populations particulières, la sécurité, l'ajustement posologique et la dose dans le traitement d'entretien. Ceux-ci ont ensuite été évalués par 75 experts du psoriasis depuis au moins 10 ans et ayant 2 ans d'expérience dans la prescription d'aprémilast en Inde à l'aide d'un questionnaire en ligne. Au total, 28 questions ont été discutées concernant ces scénarios.

Selon les réponses, l'aprémilast est efficace dans le psoriasis léger à modéré stable en monothérapie et dans le psoriasis sévère en association. De plus, une réponse positive a été reçue en ce qui concerne son efficacité dans des endroits difficiles tels que le cuir chevelu, les paumes et la plante des pieds. Pour réduire les effets indésirables, un traitement de titration prolongé sur 4 semaines est nécessaire et des doses plus faibles peuvent être prescrites pour maintenir la rémission. Le traitement par l'aprémilast doit être poursuivi pendant au moins 8 semaines une fois initié afin d'obtenir les résultats souhaités, et la durée totale du traitement doit être d'environ 24 semaines pour une meilleure efficacité. Il est également efficace dans de nombreux autres cas : patients obèses, patients atteints d'hépatite B ou C et du VIH, patients sous polymédication. Il a également été rapporté que l'aprémilast nécessite moins de présélection et de surveillance que d'autres thérapies systémiques conventionnelles et biologiques.

Dans l'ensemble, l'aprémilast est une option intéressante pour le traitement individualisé du psoriasis en raison de son profil d'innocuité favorable, de sa facilité d'administration orale (sans qu'il soit besoin de dépistage ou de surveillance continue en laboratoire) et de son impact positif sur les symptômes et les lésions dans les zones difficiles à traiter.

>>> Essai APLANTUS [14]

APLANTUS était une étude multicentrique de phase II à un seul bras portant sur l'aprémilast chez 21 sujets atteints de psoriasis pustuleux palmo-plantaire (PPPP) modéré à sévère. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de variation de l'indice de surface et de gravité du psoriasis pustuleux palmoplantaire (PPPASI) à la semaine 20 par rapport à la valeur initiale.

20 semaines de traitement oral par aprémilast chez des patients atteints de PPPP modéré à sévère ont entraîné une diminution significative du PPPASI avec une réduction médiane de 57,1 % ($p < 0,001$), et 61,9 % des patients ont atteint au moins 50 % d'amélioration du PPPASI par rapport à la référence. Le nombre total de pustules par patient a diminué de manière significative par rapport à la valeur initiale, 76,2 % des patients obtenant une réduction d'au moins 50 % du nombre total de pustules à la semaine 20. L'amélioration du PPP s'est également traduite par une diminution significative du DLQI. Le score DLQI médian est passé de 8,5 au départ à 2,0 à la semaine 20 ($p = 0,030$). L'aprémilast a été généralement bien toléré et aucun événement indésirable grave n'est survenu.

Les patients atteints de PPP traités avec l'aprémilast ont montré un bénéfice dans les paramètres à la fois objectifs et subjectifs de la maladie. L'aprémilast doit être étudié plus avant dans cette affection cutanée difficile à traiter.

Quand on compare avec l'essai aprémilast/MTX, les résultats paraissent moins intéressants mais ce dernier essai était sur 16 semaines tandis que là on juge des résultats à 20 semaines. De plus, ce traitement agit lentement et, en particulier dans l'essai comparatif, le but était d'atteindre un PPPASI 75 et non 50 comme ici. Enfin et surtout, Aplantus a sélectionné uniquement des psoriasis pustuleux PP alors que dans l'autre essai il n'y avait que 8 formes pustuleuses pour

76 formes classiques hyperkératosiques. Le psoriasis pustuleux PP est réputé plus difficile à soigner que la forme hyperkératosique.

>>> L'étude ADVANCE

L'aprémilast a été commercialisé avec une AMM pour les psoriasis modérés à sévères.

Le laboratoire Amgen essaie de le faire valider par la Food and Drug Administration (FDA) pour les psoriasis légers à modérés avec cette étude. Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, contrôlée par placebo, en double aveugle, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'aprémilast chez 595 patients atteints de psoriasis léger à modéré (BSA de 2 à 15 %, PASI de 2 à 15 et PGA de 2 à 3). La randomisation a été de 1:1 pour recevoir l'aprémilast 30 mg 2 fois par jour ($n = 297$) ou le placebo ($n = 298$) pendant 16 semaines. Tous les patients ont ensuite reçu l'aprémilast en phase d'extension ouverte jusqu'à S32. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant une réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.

Les résultats ont été présentés à la session virtuelle de l'Académie de dermatologie en 2021. Le groupe traité par aprémilast a obtenu une amélioration statistiquement significative du PGA à la semaine 16 par rapport au placebo (21,6 % contre 4,1 % ; $p < 0,0001$). Cette amélioration clinique s'est maintenue jusqu'à S32. Les critères secondaires ont été eux aussi significativement améliorés par rapport au placebo.

L'amélioration chez les patients souffrant d'un psoriasis modéré à sévère est plus nette avec des scores d'au moins 10 % de plus en vraie vie mais on sait par expérience que plus le psoriasis est léger, plus il est difficile d'obtenir des résultats très satisfaisants. Ces résultats emporteront-ils l'adhésion des autorités de la FDA pour valider l'indication ? Ce

serait la première fois qu'officiellement les patients ayant un psoriasis léger devraient valider une indication d'un traitement systémique onéreux. En France cependant, nous avons la possibilité de donner un traitement systémique, y compris onéreux, dès lors que les autres traitements systémiques classiques sont contre-indiqués ou inefficaces pour un psoriasis léger en PASI ou PGA mais avec un retentissement psychologique important, ce qui est souvent le cas pour les localisations difficiles comme le cuir chevelu, les ongles, les plis, le visage et les paumes et plantes.

>>> Facteur prédictif de l'efficacité de l'aprémilast ?

Une étude japonaise [15] a cherché à identifier les indices qui prédisent l'efficacité de l'aprémilast dans le psoriasis.

L'association de l'efficacité du traitement avec les données cliniques et de laboratoire des 58 patients psoriasiques a été évaluée. Il existait une corrélation entre l'amélioration clinique et le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) chez les patients traités avec l'aprémilast mais pas chez ceux traités avec des produits biologiques. Le taux de LDH sérique n'était pas corrélé à la sévérité de la maladie cutanée mais au taux de consommation d'oxygène des lymphocytes T sanguins.

Ces résultats ne portent que sur 58 patients et demandent bien sûr à être confirmés par des études de plus grande ampleur. Ce traitement assez onéreux, qui ne donne de bons résultats que dans un peu plus 40 % des cas (et lentement si bien qu'il faut au moins 4 mois de traitement pour juger correctement son efficacité) bénéficierait grandement d'un tel facteur prédictif facile d'accès et peu onéreux. On rêve pour toutes les thérapies d'avoir à notre disposition des facteurs prédictifs d'efficacité pour choisir dès la première prescription le traitement le plus adapté à nos patients, ce qui serait un gain de temps pour lui et

I L'Année thérapeutique

une source d'économie pour la société en évitant les essais infructueux.

2. Le LY2775240

Il s'agit d'un autre inhibiteur hautement sélectif de la phosphodiesterase 4 (PDE4) en début d'étude qui peut faire espérer un traitement plus efficace avec une prise par jour mais nous sommes loin de la commercialisation puisqu'il s'agit d'une phase I.

Le LY2775240, administré par voie orale, est à l'étude comme option de traitement pour les troubles inflammatoires tels que le psoriasis. Il a été étudié dans des modèles non cliniques de rongeurs et de singes rhésus. Le traitement avec LY2775240 a entraîné des réductions significatives de la production de $\text{TNF}\alpha$, un marqueur de l'action de la PDE4 lors de l'activation immunitaire, dans ces deux modèles non cliniques.

Dans une étude randomisée menée chez l'homme, une large gamme de doses de LY2775240 a été évaluée et il s'est avéré bien toléré avec des événements indésirables (EI) courants tels que nausées, diarrhée et maux de tête. Aucun EI grave n'a été signalé. Le profil pharmacocinétique du LY2775240 a mis en évidence une demi-vie pouvant permettre une administration une fois par jour. Un essai pharmacodynamique *ex vivo* a démontré une activité dose-dépendante. Une dose de 20 mg de LY2775240 a entraîné une inhibition quasi maximale du $\text{TNF}\alpha$ et a été sélectionnée pour comparaison avec la dose clinique d'apremilast (30 mg). La dose de 20 mg de LY2775240 a démontré une inhibition maximale soutenue (50 % à 80 %) du $\text{TNF}\alpha$ pendant 24 h. L'apremilast comparateur a atteint un pic d'inhibition d'environ 50 % seulement 4 h après l'administration, avec un retour à environ 10 % d'inhibition dans les 12 h suivant l'administration.

En résumé, les données non cliniques d'efficacité et de pharmacodynamie et les données d'innocuité et de tolérabilité

chez des sujets sains appuient une étude plus approfondie de LY2775240 dans les indications inflammatoires.

BIBLIOGRAPHIE

1. SOUAID K, KLEJTMAN T, KRAMKIMEL N *et al.* Topical steroids and topical tacrolimus appear safe regarding the COVID-19 epidemic. *Ann Dermatol Venereol*, 2021;148:122-123.
2. JALILI A, CALZAVARA-PINTON P, KIRCIK L *et al.* Quality of life and patient-perceived symptoms in patients with psoriasis undergoing proactive or reactive management with the fixed-dose combination Cal/BD foam: A post-hoc analysis of PSO-LONG. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2022;36:60-67.
3. PINTER A, GREEN LJ, SELMER J *et al.*; on behalf of the trial investigator group. A pooled analysis of randomized, controlled, phase 3 trials investigating the efficacy and safety of a novel, fixed dose calcipotriene and betamethasone dipropionate cream for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2022;36:228-236.
4. LEBWOHL MG, STEIN GOLD L, PAPP K *et al.* Long-term safety and efficacy of a fixed-combination halobetasol propionate 0.01 %/tazarotene 0.045 % lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis: phase 3 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2021;35:1152-1160.
5. LEBWOHL MG, STEIN GOLD L, STROBER B *et al.* Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2021;385:2219-2229.
6. TIEDEMANN SVENDSEN M, FELDMAN SR, MÖLLER S *et al.* Long-term improvement of psoriasis patients' adherence to topical drugs: testing a patient-supporting intervention delivered by healthcare professionals. *Trials*, 2021;22:742.
7. DIERNÆS J, KROMANN CB, BOEL M *et al.* Patient reported adverse effects when switching from oral to subcutaneous administration of methotrexate: a prospective, multi-centre, paired cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2021; S0190-9622 (21) 03005-X.
8. GELFAND JM, WAN J, ZHANG H *et al.* Risk of liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis receiving methotrexate: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1636-1643.
9. PEREZ-CARRERAS M, CASIS-HERCE B, RIVERA R *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in patients with intestinal, pulmonary or skin diseases: Inflammatory cross-talk that needs a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol*, 2021;27:7113-7124.
10. XIE Y, LIU Y, LIU Y. Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther*, 2021; 34: e14926.
11. KT S, THAKUR V, NARANG T *et al.* Comparison of the Efficacy and Safety of Apremilast and Methotrexate in Patients with Palmoplantar Psoriasis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:415-423.
12. SHAH S, NIKAM B, KALE M *et al.* Safety and efficacy profile of oral cyclosporine vs oral methotrexate vs oral acitretin in palmoplantar psoriasis: A hospital based prospective investigator blind randomized controlled comparative study. *Dermatol Ther*, 2021;34:e14650.
13. RAJAGOPALAN M, DOGRA S, SARASWAT A *et al.* The Use of Apremilast in Psoriasis: An Indian Perspective on Real-World Scenarios. *Psoriasis (Auckl)*, 2021;11:109-122.
14. WILSMANN-THEIS D, KROMER C, GERDES S *et al.* A multicentre open-label study of apremilast in palmoplantar pustulosis (APLANTUS). *Eur Acad Dermatol Venerol*, 2021;35:2045-2050.
15. KOGUCHI-YOSHIOKA H, WATANABE R, MATSUMURA Y *et al.* Serum lactate dehydrogenase level as a possible predictor of treatment preference in psoriasis. *J Dermatol Sci*, 2021;103:109-115.
16. PATEL DR, URVA S, HO S *et al.* Characterization of LY2775240, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor, in non-clinical models and in healthy subjects. *Clin Transl Sci*, 2021;14:1037-1048.

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



→ A.-C. FOUGEROUSSE

Nouveautés sur les traitements systémiques non conventionnels

1. Nouveaux traitements

Trois molécules méritent une attention particulière.

>>> **Le bimekizumab, anti-IL17 A et F** a déjà prouvé son efficacité dans des essais cliniques de phase III *versus* placebo et ustekinumab. Une étude intra-classe *versus* secukinumab a été présentée lors du congrès de l'AAD 2021 puis publiée [1]. Elle visait à comparer l'efficacité de ces traitements avec comme critère principal d'évaluation le PASI 100 à la semaine 16. Les patients adultes atteints d'un psoriasis modéré à sévère étaient randomisés 1:1 pour recevoir bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines ou secukinumab 300 mg (schéma posologique classique) jusqu'à la semaine 16. À la semaine 16, les patients du bras bimekizumab étaient re-randomisés 1:2 pour recevoir du bimekizumab 320 mg toutes les 4 ou toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48. Les patients déjà exposés aux traitements à l'étude, en échec primaire à un anti-IL17 ou en échec à plus d'un traitement biologique n'étaient pas incluable.

La population de l'étude comprenait 743 patients dont les principales caractéristiques étaient comparables dans les

deux bras. Environ 1/3 des patients avait déjà reçu une biothérapie ; dans le bras bimekizumab des anti-IL17 10,5 % et des anti-IL23 6,4 % et respectivement 13,5 % et 6,2 % dans le bras secukinumab.

À la semaine 16, 61,7 % des patients du bras bimekizumab et 48,9 % de ceux du bras secukinumab atteignaient le critère principal (PASI 100), $p < 0,001$. Les résultats des deux doses d'entretien de bimekizumab (toutes les 4 et 8 semaines à partir de la semaine 16) étaient numériquement similaires jusqu'à la semaine 48 (l'essai n'était pas dimensionné pour détecter une différence significative entre ces deux schémas). Cela permet d'envisager un rythme d'administration allégé à partir de la semaine 16. Les résultats des critères principaux et secondaires d'évaluation sont présentés dans la **figure 1**.

Le profil de tolérance était globalement comparable dans les deux groupes de traitement concernant le taux d'incidence des effets secondaires, des effets secondaires graves et d'arrêt du traitement du fait d'effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures, les candidoses orales et les infections urinaires. La fréquence des candidoses était plus importante dans le bras bimekizumab (21,2 %) en comparaison au bras secukinumab (4,6 %), du fait d'une plus grande fréquence des candidoses orales (19,3 % *versus* 3 %), il n'y avait pas de différence pour les autres formes de candidoses (génitales, oropharyngées ou cutanées). Les cas de candidoses étaient légers à modérés et n'entraînaient pas d'arrêt de traitement. Un cas de rectocolite hémorragique était rapporté dans chaque bras, 2 cas de MACE étaient rapportés dans le bras secukinumab.

>>> **Le sonelokimab**, un nouveau nano-anticorps trivalent composé de nano-anticorps monovalents de camélidés vis-à-vis de l'**IL17A**, **F et de l'albu-**
mine a été évalué dans le psoriasis en

plaques modéré à sévère [2]. Il s'agissait d'un essai de phase II chez des patients adultes avec un psoriasis en plaques modéré à sévère évaluant 4 doses du sonelokimab (30, 60, 120 mg, 120 mg avec dose de charge) *versus* placebo et secukinumab. Le critère principal d'évaluation était le score IGA 0/1 à la semaine 12 entre sonelokimab et placebo (essai non dimensionné pour comparer sonelokimab et secukinumab). 313 patients étaient inclus dans l'étude, les caractéristiques étaient similaires dans les différents bras. À la semaine 12, aucun patient du bras placebo, 48,1 % de ceux du bras sonelokimab 30 mg, 84,6 % de ceux du bras sonelokimab 60 mg, 77,4 % de ceux du bras sonelokimab 120 mg, 88,2 % de ceux du bras sonelokimab 120 mg avec dose de charge et 77,4 % de ceux du bras secukinumab atteignaient un score IGA 0/1. Les effets secondaires les plus fréquents avec le sonelokimab jusqu'à la semaine 12 étaient les nasopharyngites (13,5 %), le prurit (6,7 %), les infections des voies aériennes supérieures (4,3 %). Il y avait plus de candidose dans les bras sonelokimab (7,4 %) que dans le bras secukinumab (1,9 %) jusqu'à la semaine 52.

>>> **Le deucravacitinib**, nouveau traitement oral, est un inhibiteur sélectif de TYK2 ayant une action sur les cytokines comme l'IL23, l'IL12 et l'IFN de type 1. Les études de phase II avaient retrouvé des résultats positifs sur les lésions de psoriasis et la qualité de vie. Les essais de phase III, présentés lors de l'AAD, ont évalué son efficacité *versus* placebo et apremilast chez des patients adultes avec un psoriasis modéré à sévère [3]. Les co-critères primaires d'évaluation étaient le PASI 75 et PGA 0/1 à la semaine 16. 92,5 % des patients du bras deucravacitinib de POETYK-PSO-1 complétaient l'étude jusqu'à la semaine 16, *versus* respectivement 87,9 % de ceux du bras placebo et 86,3 % de ceux du bras apremilast.

Les résultats du co-critère principal d'évaluation sont présentés dans

L'Année thérapeutique

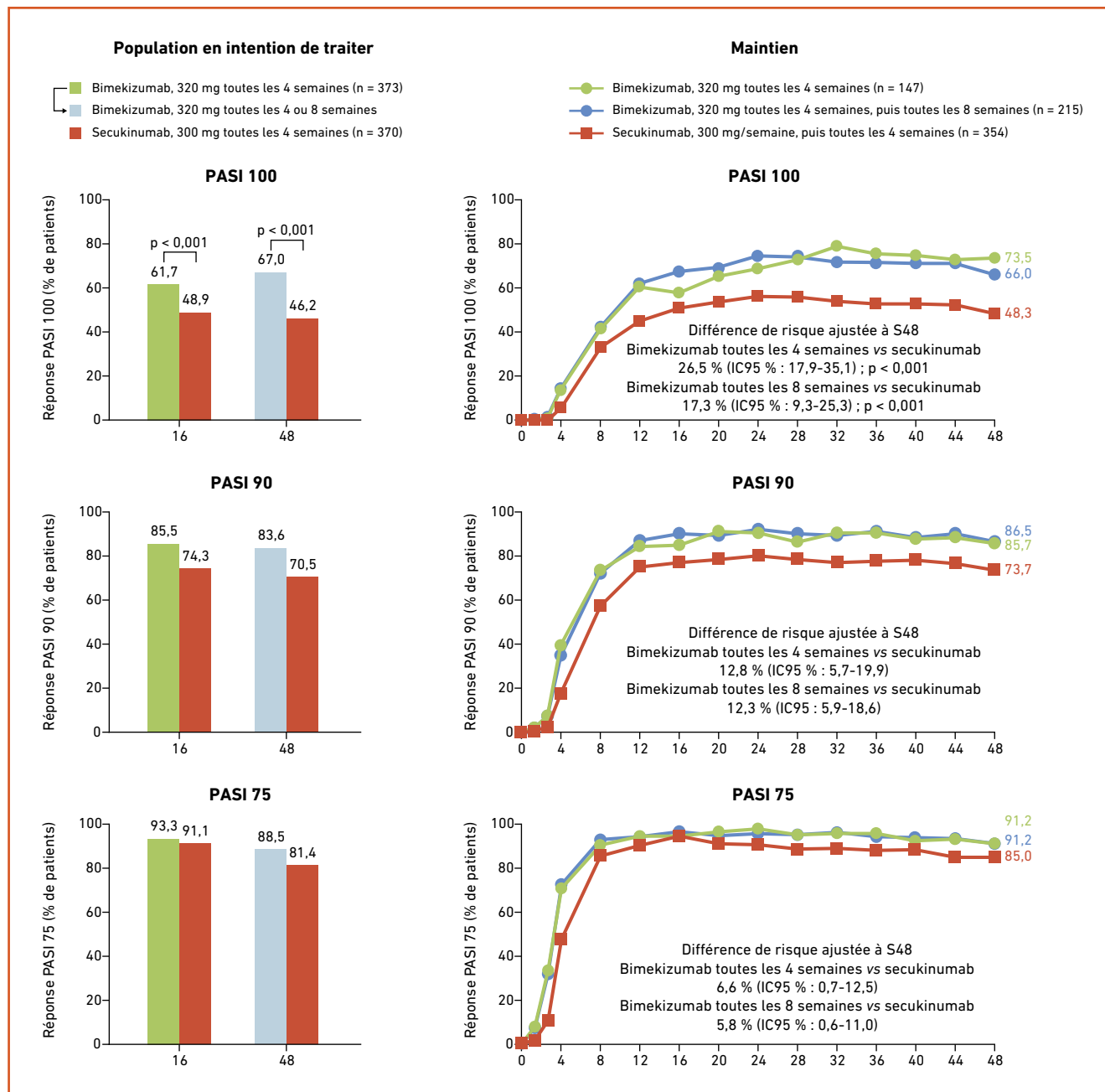


Fig. 1 : Réponses PASI 75, 90 et 100 jusqu'à la semaine 48.

la **figure 2** : on notera que la réponse PASI 75 et PGA0/1 continue à s'améliorer entre les semaines 16 et 24 dans le bras deucravacitinib alors qu'elle reste stable dans le bras aprémilast. Parmi les patients avec une atteinte du cuir chevelu (60 % à la *baseline*), 70,8 % de ceux du bras deucravacitinib, 39,1 % de

ceux du groupe aprémilast et 17,4 % de ceux du groupe placebo atteignaient un score PGA0/1 pour cette localisation à la semaine 24. L'effet sur la qualité de vie était meilleur dans le bras deucravacitinib, avec 47,8 % des patients atteignant un DLQI0/1 à la semaine 24, que dans le bras aprémilast (24,2 %).

La fréquence des effets secondaires était comparable dans les trois bras. Celle des effets secondaires conduisant à l'arrêt du traitement était inférieure dans le bras deucravacitinib en comparaison aux bras placebo et aprémilast. Avec le deucravacitinib, 2 % des patients présentaient une folliculite



La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION

Reso vous invite à la retransmission
en direct de la **deuxième édition**
de **SpeedOccitanie**



Vendredi 24 juin 2022
de 20h30 à 22h00



Programme scientifique

Comité scientifique : Drs Céline Girard, Pierre-André Bécherel, Claire Poreaux et François Maccari

- **JAKI : PR et DA, même combat ?**
Dr Pierre-André Bécherel, Antony
- **Rétinoïdes dans le Verneuil : vraiment utiles ?**
Dr Anne-Claire Fougousse, Saint-Mandé
- **Étude GUIDE : intérêt du guselkumab dans le traitement précoce du psoriasis en plaques**
Dr Laure Mery-Bossard, Saint-Germain-en-Laye
- **Réactions eczématiformes paradoxales sous anti-IL17**
Dr Céline Girard, Montpellier
- **Psoriasis pustuleux palmoplantaire : comment je traite ?**
Dr Édouard Begon, Pontoise
- **Anti-IL4/IL13 dans l'urticaire chronique spontanée : qu'en attendre ?**
Dr Antoine Badaoui, Paris
- **Intelligence artificielle et imagerie médicale**
Pr Jean-Luc Perrot, Saint-Étienne

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

Réunion réalisée dans le cadre des Journées IDLab qui se dérouleront les 24 et 25 juin à Montpellier.

Retransmission accessible sur le site :
<https://speedoccitanie.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.



Avec le soutien institutionnel des laboratoires

janssen  Immunology et

URIAGE
EAU THERMALE

L'Année thérapeutique

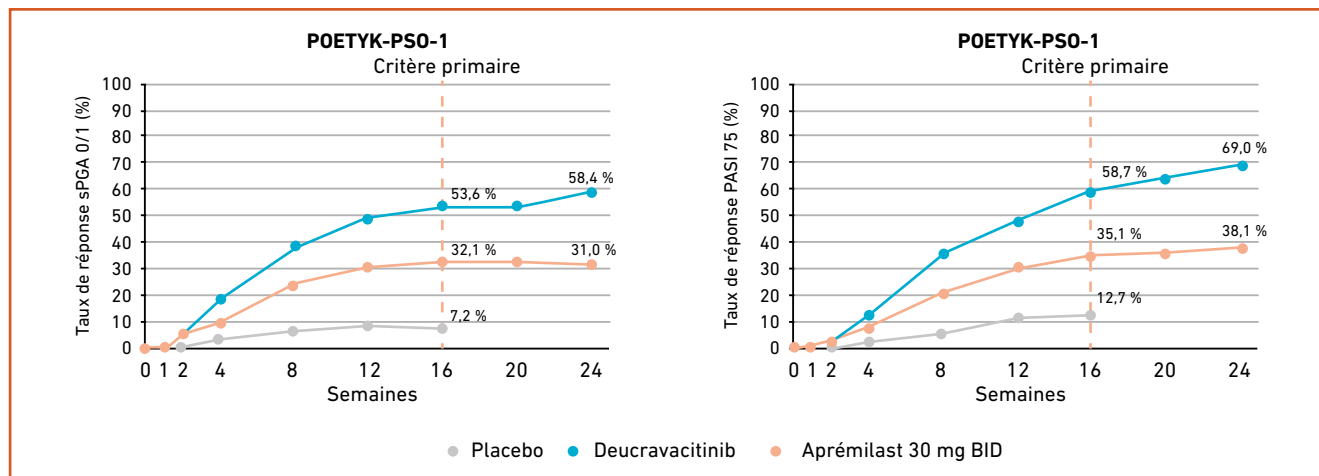


Fig. 2 : Résultats du co-critère principal d'évaluation.

et 2,1 % une acné, d'intensité légère à modérée.

2. Psoriasis pustuleux

Après des premiers résultats dans une étude de preuve de concept sur 7 patients publiée en 2019, l'efficacité du **spesolimab (anticorps anti-IL36R)** a été évaluée dans une étude de phase II présentée lors de l'EADV 2021. Des patients adultes en poussée aiguë de psoriasis pustuleux généralisé étaient randomisés 2:1 pour recevoir du spesolimab 900 mg IV une seule perfusion ou un placebo. Le critère principal était un score GPPGA (*generalized pustular psoriasis physician global assessment*) 0/1

et un sous-score de pustulation 0 à la semaine 1. 53 patients étaient inclus dont 42,9 % atteignaient un GPPGA 0/1 (*versus* 11,1 % pour le placebo) et 54,3 % un sous-score de pustulation 0 (*versus* 5,6 % pour le placebo) à la semaine 1. L'efficacité était rapide avec une amélioration des scores dès le lendemain de la perfusion. Le profil de tolérance était bon, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient de la fièvre et une sensation de malaise.

Une étude de phase II a évalué le spesolimab (900 ou 300 mg toutes les 4 semaines) *versus* placebo dans la pustulose palmo-plantaire. À la semaine 16, il n'y avait pas

de différence entre spesolimab et placebo sur le critère PPPASI 50 ou 75.

3. Nouvelles données concernant des traitements déjà disponibles pour le psoriasis

Les patients psoriasiques avec un poids élevé sont une population plus difficile à traiter. Une étude [4] a comparé deux schémas d'administration du secukinumab chez des patients adultes avec un psoriasis modéré à sévère pesant plus de 90 kg. Ils étaient randomisés 2:1:1 pour recevoir du secukinumab toutes les 2 semaines, toutes les 4 semaines ou toutes les 4 semaines avec possibilité d'une administra-

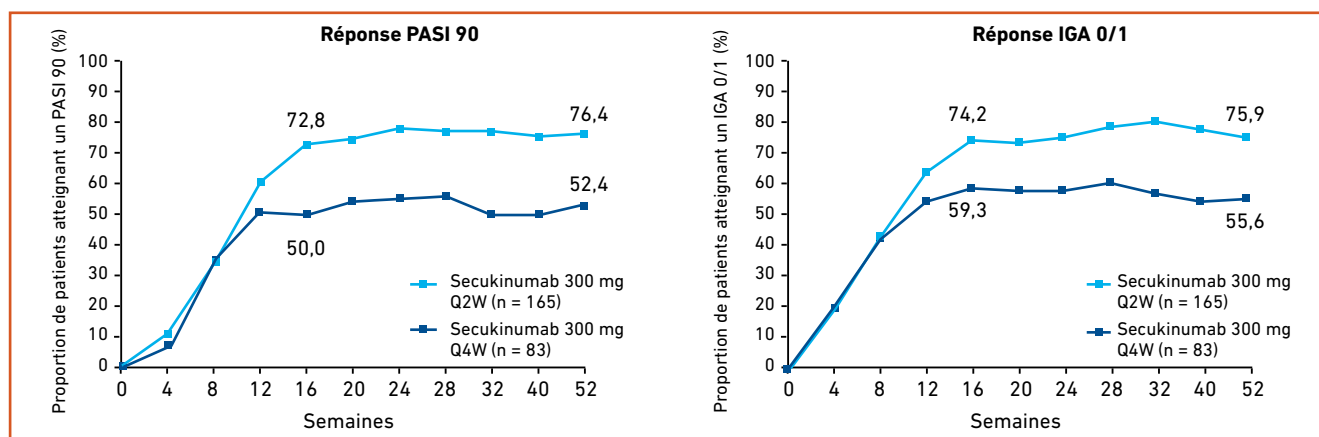


Fig. 3 : Réponses PASI 90 et IGA 0/1 à la semaine 16. Q2W: toutes les 2 semaines; Q4W: toutes les 4 semaines.

tion toutes les 2 semaines à partir de la semaine 16 si PASI 90 non atteint. Pour ceux traités par secukinumab toutes les 4 semaines n'atteignant pas une réponse PASI 90 à la semaine 16, une randomisation 1:1 secukinumab toutes les 2 ou toutes les 4 semaines était effectuée. Les autres poursuivaient le traitement selon les mêmes modalités jusqu'à la semaine 52. Les critères principaux d'évaluation étaient la réponse PASI 90 et le score IGA 0/1 à la semaine 16.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les trois bras, le poids moyen initial de 110 kg et 1/3 avait déjà reçu une biothérapie. Le secukinumab administré toutes les 2 semaines était supérieur à une administration toutes les 4 semaines pour les deux critères d'évaluation à la semaine 16 (**fig. 3**), la tolérance était comparable dans les deux bras. Parmi les patients du bras secukinumab toutes les 4 semaines non répondeurs PASI 90 à la semaine 16, 27,9 % de ceux qui poursuivaient le traitement selon les mêmes modalités atteignaient un PASI 90 à la semaine 52 *versus* 42,4 % de ceux qui recevaient du secukinumab toutes les 2 semaines entre les semaines 16 et 52. Une administration du secukinumab toutes les 2 semaines dans la population des patients de plus

de 90 kg est associée à une meilleure efficacité. Reste le problème du coût associé à cette optimisation posologique.

Des données à long terme des extensions des études pivots des 3 anti-IL23p19 (guselkumab, risankizumab et tildrakizumab) ont été présentées [5-7]. Elles retrouvaient une stabilité des réponses PASI jusqu'à 5 ans pour le guselkumab et le tildrakizumab et de 4,5 ans pour le risankizumab. Aucune nouvelle alerte de tolérance n'était rapportée.

4. Rhumatisme psoriasique

>>> Les données d'efficacité à 3 ans du **bimekizumab** dans le rhumatisme psoriasique ont été présentées à l'EADV 2021 (**fig. 4**) [8]. Dans la phase d'extension des études de phase II, à partir de la semaine 48, les patients recevaient 160 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines. On note que la réponse ACR 50 est maintenue pour 52,9 % des patients en NRI (non-réponse par imputation) et 69,4 % "as observed" jusqu'à la semaine 156. La réponse était meilleure chez les patients naïfs d'anti-TNF (69,4 %) que chez ceux en ayant déjà reçu (52,7 %). Respectivement 64,1 % et 39,3 % des patients avaient une réponse ACR 20 et 70 à la semaine 152 en

NRI et 84,1 % et 51,6 % en "as observed". Il n'y avait pas de nouvel élément concernant la tolérance de la molécule.

>>> **L'upadacitinib** 15 mg a été récemment remboursé pour le rhumatisme psoriasique actif en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs DMARD (*disease-modifying antirheumatic drugs*). Un premier essai (SELECT-PsA 1) a comparé 2 doses d'upadacitinib (15 et 30 mg), adalimumab et placebo [9]. Cet essai incluait 1704 patients adultes avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérance à un DMARD non biologique et son critère principal d'évaluation était l'ACR 20 à la semaine 12. Les réponses ACR 20, 50 et 70 jusqu'à la semaine 24 sont présentées dans la **figure 5**. Les 2 doses d'upadacitinib n'étaient pas inférieures à l'adalimumab pour l'ACR 20 à la semaine 12, mais seule la dose de 30 mg était supérieure à l'adalimumab pour ce critère d'évaluation. L'upadacitinib à 15 mg et 30 mg inhibait la progression radiographique.

La tolérance était comparable entre les bras adalimumab et upadacitinib 15 mg, mais la fréquence des effets secondaires était plus élevée dans le bras upadacitinib 30 mg, en particulier l'incidence des infections sévères

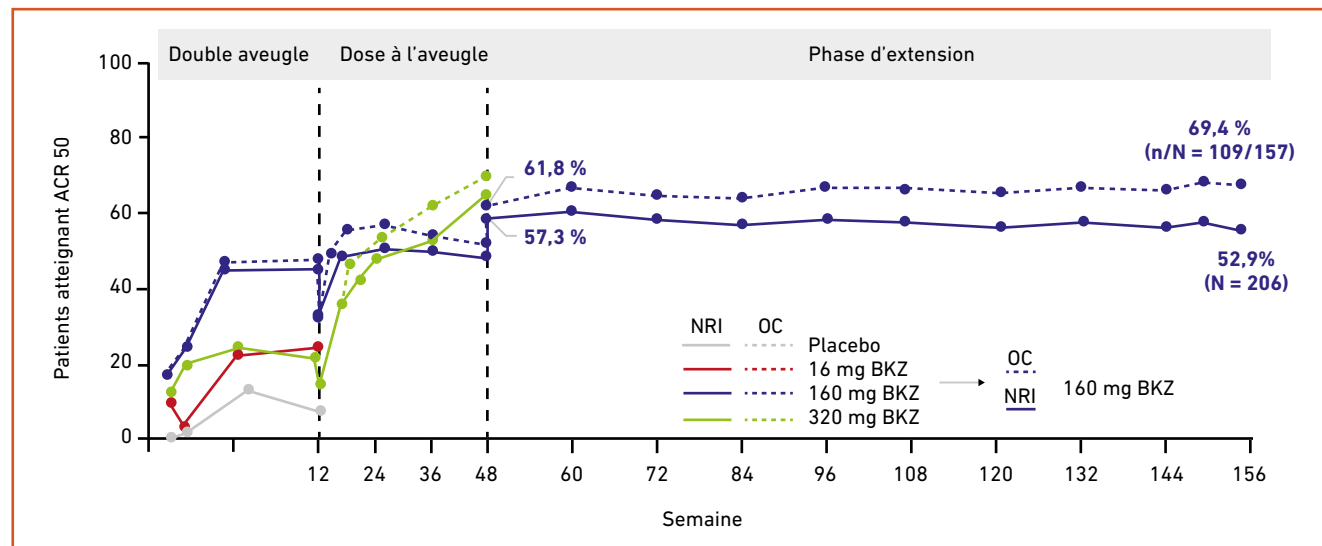


Fig. 4 : Réponse ACR 20 jusqu'à la semaine 156. NRI : non-réponse par imputation ; BKZ : bimekizumab ; OC : observed case.

L'Année thérapeutique

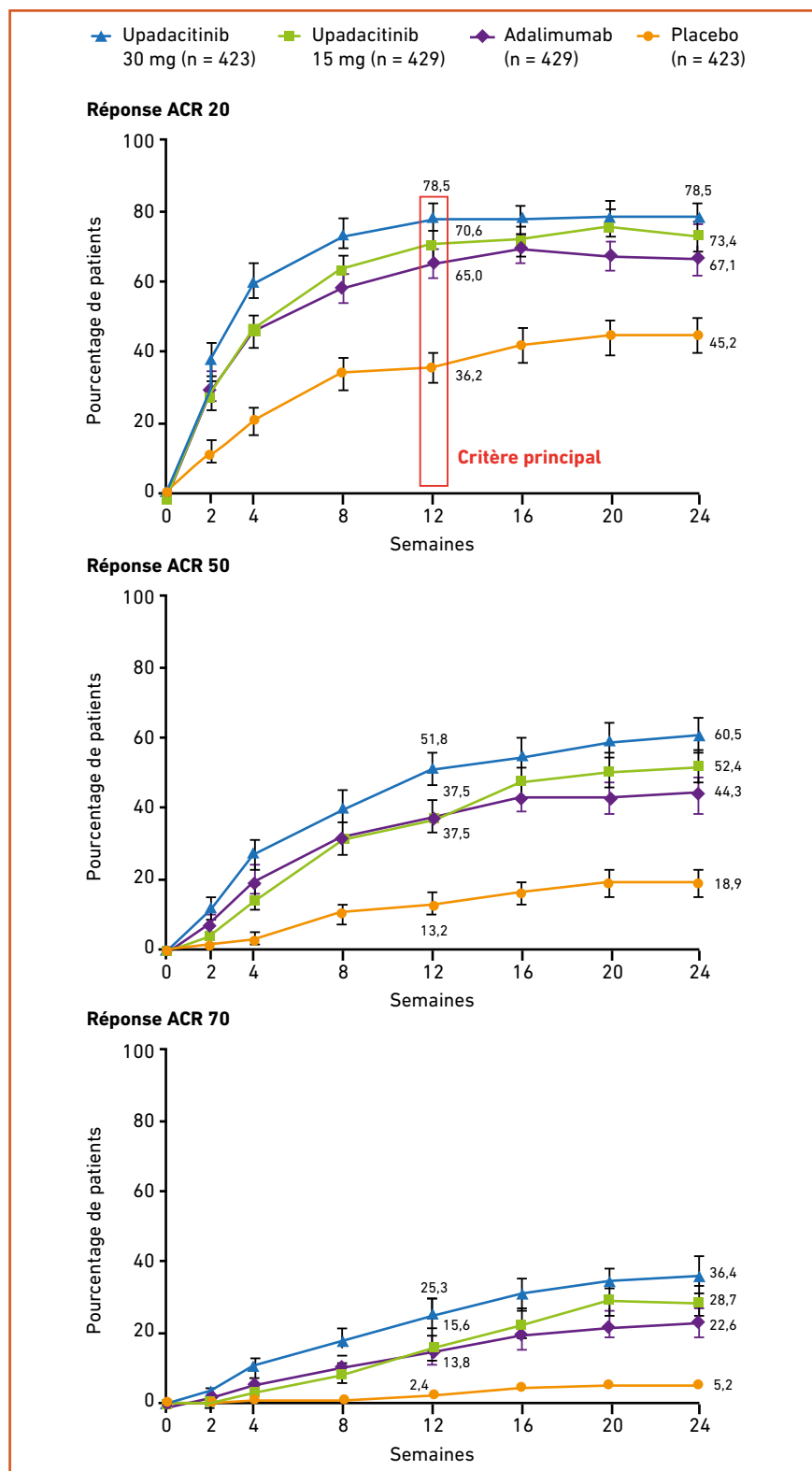


Fig. 5 : Réponses ACR 20, 50 et 70 jusqu'à la semaine 24.

(posologie non recommandée pour le rhumatisme psoriasique).

Les données jusqu'à la semaine 56 [10] retrouvaient un maintien de la réponse dans le temps pour les scores ACR 20, ACR 50 et ACR 70. Il n'y avait pas de différence entre les différents bras concernant la résolution des enthésites, des dactylites et l'évolution des critères radiographiques.

Un deuxième essai (SELECT-PsA 2) évaluait les 2 doses d'upadacitinib *versus* placebo chez des patients adultes avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérance à un DMARD biologique [11]. Une réponse ACR 20, 50 et 70 était respectivement obtenue à la semaine 24 pour 61, 36 et 24 % des patients traités par upadacitinib 30 mg ; 59, 38 et 19 % de ceux traités par upadacitinib 15 mg et 20, 9 et 1 % de ceux du bras placebo.

>>> Les données du maintien d'efficacité à 2 ans du **guselkumab** dans le rhumatisme psoriasique ont été présentées à l'EULAR 2021 [12]. La réponse était stable dans le temps avec 76 % des patients traités par guselkumab toutes les 4 semaines et 74 % de ceux traités par guselkumab toutes les 8 semaines ayant une réponse ACR 20 à la semaine 100.

>>> Le **risankizumab** a obtenu récemment l'AMM dans le rhumatisme psoriasique suite aux résultats des études de phase III. L'étude KEEPSAKE 1 était menée chez des patients avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérants à un DMARD conventionnel (posologie identique à celle du psoriasis cutané) *versus* placebo [13]. Le critère principal d'évaluation était l'ACR 20 à la semaine 24. La réponse ACR jusqu'à la semaine 24 est présentée dans la **figure 6**. Il n'y avait pas de différence entre risankizumab et placebo concernant la progression radiographique. La tolérance était comparable dans les 2 bras. L'étude KEEPSAKE 2 était menée chez des patients avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérants à un DMARD conventionnel et/ou

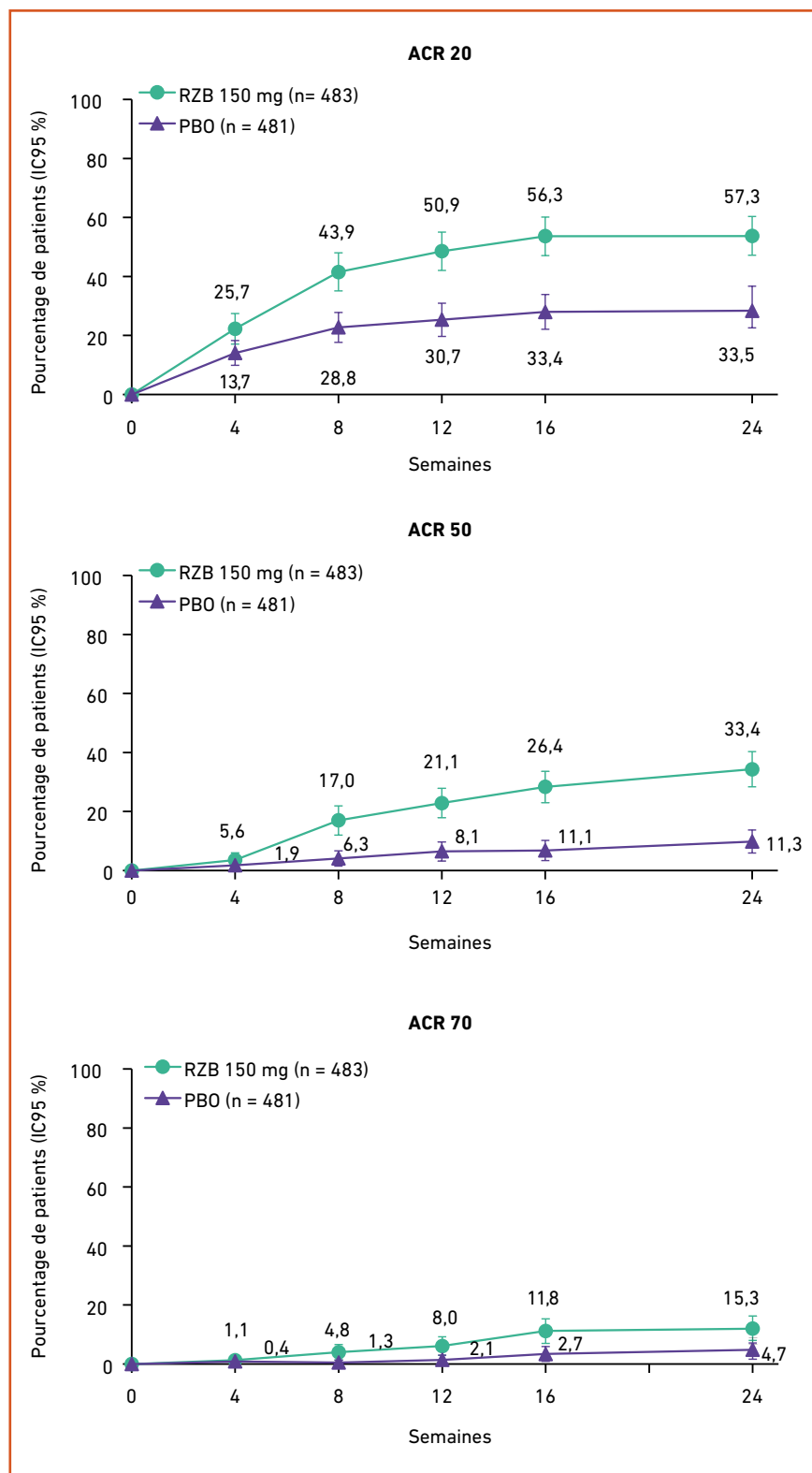


Fig. 6 : Réponse ACR 20, 50 et 70 jusqu'à la semaine 24. RZB: risankizumab; PBO: placebo.

à un DMARD biologique. Les résultats étaient inférieurs à ceux de KEEPSAKE 1 avec respectivement 58, 32,1 et 16,5 des patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 à la semaine 52 [14].

>>> Le tildrakizumab a été évalué dans un essai de phase II aux doses suivantes : 200 mg/4 semaines, 200 mg, 100 mg ou 20 mg toutes les 12 semaines, placebo/4 semaines jusqu'à la semaine 24 [15]. Le critère principal (ACR 20 à la semaine 24) était atteint chez 71,4 à 79,5 % des patients des bras tildrakizumab et 50,6 % de ceux du bras placebo. Les patients traités par tildrakizumab 200 mg toutes les 4 ou 12 semaines atteignaient des taux supérieurs d'ACR 50/70, DAS28-CRP > 3,2 et MDA que ceux du bras placebo. La tolérance était conforme à celle déjà connue pour cette molécule.

BIBLIOGRAPHIE

1. REICH K, WARREN RB, LEBWOHL M *et al.* Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2021; 385:142-152.
2. PAPP K, WEINBERG MA, MORIS A *et al.* IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet*, 2021; 397:1564-1575.
3. AMSTRONG A, GOODERHAM M, WARREN RB *et al.* Efficacy and Safety of Deucravacitinib, an Oral, Selective Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor, Compared With Placebo and Apremilast in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results From the Phase 3 POETYK PSO-1 Study. *AAD* 2021.
4. AUGUSTIN M, REICH K, YAMAUCHI P *et al.* Secukinumab dosing every two weeks demonstrated superior efficacy compared with dosing every four weeks in patients with psoriasis weighing 90 kg or more: Results of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol*, 2022. doi: 10.1111/bjd.20971. Online ahead of print.
5. REICH K, GORDON KB, STROBER BE *et al.* Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *Br J Dermatol*, 2021;185:1146-1159.

L'Année thérapeutique

6. THACI D, PIASERICO S, WARREN RB *et al.* Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol*, 2021;185:323-334.
7. PAPP KA, LEBWOHL MG, PUIG L *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Risankizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Interim Analysis of the LIMMitless Open-Label Extension Trial Beyond 3.5 Years of Follow-Up. *Br J Dermatol*, 2021;185:1135-1145.
8. WARREN *et al.* EADV 2021, poster 0333.
9. McINNES IB, ANDERSON JK, MAGREY M *et al.* Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*, 2021;384:1227-1239.
10. McINNES IB, KATO K, MAGREY M *et al.* Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*, 2021;7:e001838.
11. MEASE PJ, LERTRATANAKUL A, ANDERSON JK *et al.* Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*, 2020;80:312-320.
12. McINNES IB *et al.* EULAR 2021, poster 10272.
13. KRISTENSEN LE, KEISERMAN M, PAPP K *et al.* Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:225-231.
14. KRISTENSEN LE *et al.* EADV 2021.
15. MEASE PJ, CHOCHAN S, FRUCTUOSO FJG *et al.* Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis*, 2021;80:1147-1157.

L'auteure a déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Novartis, Lilly, UCB Pharma, Leo Pharma, Amirall, Janssen.

Conclusion

Les traitements locaux sont mieux représentés dans les essais pour le psoriasis que d'habitude mais il n'y a pas de miracle au niveau de l'efficacité: on reste, quels que soient les produits, dans les mêmes pourcentages d'efficacité qui semblent souvent insuffisants pour les patients. Cependant, avec ces traitements, un changement de texture peut être très important pour l'observance et donc l'efficacité. Le tapinarof, qui avait suscité bien des espérances ne serait-ce que par sa molécule originale, semble demander des études complémentaires devant l'apparition de manifestations générales inhabituelles pour un traitement local.

Le MTX, qui est la base des traitements systémiques classiques, est de plus en plus innocenté quant à ses effets hépatiques mais nécessite une bonne surveillance car les patients atteints de psoriasis modéré à sévère auxquels il est prescrit sont plus susceptibles de présenter des hépatopathies. En fait, cette surveillance doit s'appliquer à tous les patients que leur profil prédispose aux atteintes hépatiques (psoriasis modéré à sévère avec troubles métaboliques), et ce quel que soit le traitement envisagé.

L'aprémilast a pris sa place globalement dans les psoriasis plus modérés que sévères, sans effet secondaire grave. Il paraît avoir son intérêt dans les formes palmoplantaires, là aussi sans être plus efficace que les autres mais il s'agit d'une topographie difficile à traiter. Son résultat modéré en pourcentage de réussite, associé à un coût non négligeable, rend très intéressantes les recherches visant à sélectionner d'emblée les patients qui seront de bons répondeurs. Il sera intéressant de voir si le simple dosage des LDH confirme son intérêt.

Un nouveau traitement systémique per os en phase II paraît assez prometteur: le deucravacitinib. Il a été comparé à l'aprémilast et semble donner de très bons résultats (PGA 0/1) dans presque 50 % des cas, mais il agit lentement et présente des effets secondaires très différents (folliculite et acné) avec moins de risque d'arrêt des traitements pour EI.

Les biothérapies se comparent de plus en plus entre elles, ce qui nous permet de faire plus raisonnablement notre choix à l'initiation. Les classes récentes anti-IL17 et anti-IL23 voient leurs gammes se compléter de nouveaux produits tous très efficaces avec des études sur au moins 1 an, avec des rythmes de traitement de plus en plus espacés, notamment des études d'espacement des doses intéressantes pour les patients et pour le coût social. Les études à 5 ans pour les anti-IL23 sont rassurantes concernant les effets secondaires et montrent un bon maintien de l'efficacité dans le temps.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie fréquente et chronique qui peut avoir un retentissement psychologique important sur les patients et leur famille. Sa pathogénie est complexe et fait intervenir des facteurs inflammatoires, hormonaux, génétiques et environnementaux. La prise en charge de l'acné continue d'évoluer avec de nouvelles molécules disponibles et de récentes études et publications pour optimiser l'utilisation des thérapies connues.

Nouveautés concernant les facteurs influençant l'acné

1. Environnement

Les lésions d'acné touchent principalement le visage, qui est soumis aux facteurs environnementaux. Ceux-ci peuvent jouer un rôle dans l'apparition et/ou la sévérité de l'acné. Ils sont classés en 4 catégories : les facteurs biologiques et socioéconomiques, les facteurs environnementaux naturels, l'environnement social (réseaux sociaux et médias) et l'environnement urbain. Une revue

de la littérature retrouve ainsi plusieurs facteurs de risque d'acné : les antécédents familiaux, le surpoids et l'obésité, la peau grasse, les règles irrégulières, l'alimentation sucrée et grasse, le tabac, l'utilisation inadaptée de cosmétiques, l'utilisation prolongée d'internet, les troubles du sommeil, le stress, la chaleur, l'exposition solaire, la pollution, les huiles minérales et les hydrocarbures halogénés [1].

Parallèlement, une étude transversale, libanaise, incluant 372 patients de 18 à 55 ans répondant à un questionnaire en ligne, confirme ces facteurs de risque d'acné. Les auteurs mettent également en évidence un lien significatif entre l'exposition à un air pollué et la survenue d'acné inflammatoire. Cela souligne l'importance de soins adaptés : crème barrière et produits antioxydants [2].

2. Diététique

L'association entre régime alimentaire et survenue d'acné reste controversée. Une étude française NutriNet-Santé portant sur 24 452 patients (âge moyen 57 ans, 75 % de femmes, 46 % des patients avaient de l'acné) répondant à un questionnaire en ligne confirme certaines associations déjà suspectées : la consommation de lait, de boissons sucrées, de produits gras et sucrés est associée à l'acné chez les patients adultes [3]. Le régime alimentaire occidental, riche en protéines animales et en aliments gras et sucrés, entraîne une augmentation du taux circulant d'IGF-1 et d'insuline. Cela stimule l'activité de mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*, impliqué dans la prolifération cellulaire) et la production d'androgènes (stimulant la production de sébum), conduisant au développement de l'acné.

Il apparaît donc important de questionner nos patients sur leurs habitudes alimentaires. La place du petit déjeuner trop sucré et de faible valeur nutritive chez les adolescents est aussi à discuter.

Les régimes végétariens et vegans deviennent de plus en plus populaires mais ils n'ont pas montré d'effet positif sur l'acné.

Enfin, une petite étude menée sur 20 patients concluait à un effet bénéfique des probiotiques sur l'acné, par leur action sur la dysbiose cutanée et/ou digestive [4]. Cela est à confirmer.

3. Stress et substance P

Le stress est un facteur connu pour aggraver l'acné. En cas de stress, les nerfs périphériques libèrent la substance P, qui entraîne la prolifération et la différenciation des glandes sébacées et augmente la synthèse de lipides par les sébocytes. Une étude cas-témoins (30 patients par groupe) évaluait le niveau de stress par un questionnaire, l'acné par un examen clinique et le taux sérique de substance P par le test ELISA. Un niveau de stress était le plus souvent évalué comme faible (57 %) ou modéré (40 %), majoritairement en lien avec des troubles du sommeil. Chez les patients acnéiques, il existait une corrélation significative entre le niveau de stress et le taux de sécrétion de substance P. Cela n'était pas observé chez les témoins. Ces résultats intéressants sont un argument supplémentaire pour une prise en charge holistique des patients acnéiques [5].

4. Facteurs génétiques

Une méta-analyse publiée cette année liste les gènes candidats impliqués

I L'Année thérapeutique

dans le risque de survenue d'acné et sa sévérité : il s'agit de gènes influençant la réponse inflammatoire spécialement *TNF* et les gènes influençant la fonction et l'activité des glandes sébacées spécialement *CYP17A1* et *FST*. Certains variants de ces gènes pourraient constituer des facteurs de susceptibilité au développement de l'acné [6].

Nouveautés en physiopathogénie : microbiome et phylotypes de *C. acnes*

La physiopathogénie de l'acné est complexe et multifactorielle. Il est admis que l'acné est une pathologie primitivement inflammatoire en lien avec une stimulation chronique de l'immunité innée. Les facteurs hormonaux stimulent la formation du sébum dont la composition est anormale. Il a été montré qu'il n'y a pas de prolifération de *C. acnes* dans l'acné mais il existe plusieurs phylotypes de *C. acnes*. Dans la peau acnéique, on observe un déséquilibre de ces phylotypes, appelé dysbiose, avec prédominance du phylotype IA1 [7]. Cette perte de diversité stimule l'immunité innée et participe aux phénomènes inflammatoires.

L'étude de Yu *et al.* met en évidence que les phylotypes de *C. acnes* en peau acnéique induisent 2 à 3 fois plus d'IFN γ et d'IL17 dans les cellules sanguines mononuclées comparativement aux phylotypes sains. Par ailleurs, les phylotypes de *C. acnes* en peau saine induisent des taux 2 à 4 fois supérieurs d'IL10 (cytokine anti-inflammatoire). Enfin, des analyses protéomiques révèlent une expression variable de plusieurs protéines, incluant une protéine d'adhésion exprimée 10 fois plus par les phylotypes de *C. acnes* en peau acnéique. Ainsi, des phylotypes de *C. acnes* spécifiques peuvent induire de l'acné en stimulant une réponse Th1 et Th17 [8].

Toutes ces connaissances ont un impact en thérapeutique puisque l'objectif des traitements n'est plus de détruire

C. acnes mais de traiter la dysbiose et de moduler la réponse immunitaire induite par des phylotypes de *C. acnes* spécifiques.

■ Nouveautés en clinique

1. Maskné

Depuis la pandémie COVID, le port du masque fait partie des mesures sanitaires pour lutter contre la dissémination du virus. Plusieurs articles montrent que le port du masque de façon prolongée (plus de 4 heures par jour pendant 2 mois) peut induire ou aggraver l'acné. En effet, cela entraîne une augmentation de la température du visage couvert par le masque et une augmentation du taux d'excrétion de sébum de 10 % à chaque augmentation de 1 °C [9]. De plus, la perte insensible en eau augmente. Enfin, le frottement du masque sur une peau hyperséborrhéique favorise l'occlusion des follicules pilosébacés.

Le terme de Maskné (fusion de masque et acné) a fait son apparition. Le diagnostic repose sur plusieurs critères : la survenue dans les 6 semaines de port régulier d'un masque, la topographie particulière en O autour de la zone buccale, l'exclusion des autres diagnostics différentiels notamment la dermite périorale (fig. 1) [10, 11].

Parmi les mesures préventives, il est important de nettoyer le visage avec un gel nettoyant au pH adapté, d'appliquer



Fig. 1 : Maskné.

un émollient léger 30 minutes avant le masque, de choisir un masque adapté à sa morphologie, de faire des pauses en ôtant le masque (1 fois par heure) et de changer de masque régulièrement [12].

2. Acné du tronc

L'acné du tronc (poitrine, dos et/ou épaules) touche plus de 50 % des patients acnéiques. Les études sur l'acné se concentrent souvent sur le visage et peu s'intéressent aux caractéristiques et à la prise en charge de l'acné du tronc. Les patients omettent souvent de mentionner leurs lésions du tronc, ce qui explique que cette topographie soit sous-diagnostiquée et sous-traitée. Cela expose à des séquelles à type de cicatrices chéloïdes (fig. 2), atrophiques ou de troubles pigmentaires résiduels.

Une étude révèle que les patients présentant à la fois une acné du visage et du tronc ont un retentissement significativement plus important sur leur qualité de vie que les patients ayant une acné du visage seule. Ces patients se sentent gênés de porter certains vêtements ou de faire certaines activités susceptibles de révéler leur acné telles qu'aller à la plage, à la piscine ou au sauna [13, 14].

Il est par ailleurs important de noter que les adolescents ayant une acné du visage et du tronc peuvent ressentir un fardeau supplémentaire en lien avec la dépendance à leurs parents pour l'application de traitement topique, notamment dans le dos, alors qu'ils aspirent à l'autonomie [14].



Fig. 2 : Cicatrices chéloïdes du tronc.

Oedien®

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

œstrogène + dienogest

Plus de 30 années
d'expertise dans le
TRAITEMENT DE L'ACNÉ*

Plus de 3 années
d'expertise en
CONTRACEPTION ORALE**



- Contraception orale.
- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications» et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).¹

En l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire un oestroprogestatif dans l'objectif de traiter l'acné.

L'oestroprogestatif à visée contraceptive recommandé chez une femme présentant de l'acné est :

- en 1^{ère} intention : lévonorgestrel (2^{ème} génération)
- en 2^{ème} intention : norgestimate (assimilé 2^{ème} génération), AMM contraception chez la femme présentant une acné. Si l'acné persiste malgré un traitement dermatologique bien conduit, les autres options contraceptives seront envisagées en concertation avec la patiente et un gynécologue.²

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Ce sur risque est jusqu'à 1,6 fois plus élevé pour les CHC contenant du diénogest comme dans Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, par rapport à ceux de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site www.ansm.sante.fr. Liste I. Non remboursé S.S.

Oedien® fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque.

Pour une information complète, consultez le RCP d'Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé disponible sur la base de données publique du médicament (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé. (2) Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné "Traitement de l'acné par voie locale et générale" de la Société Française de Dermatologie (labellisées par la HAS) 10 Juin 2015.

*Commercialisation de l'Erythromycine Bailleul en 1991. ** Commercialisation de Oedien® en 2018.

AP 2022-01-01 22/01/64091062/PM/001

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

I L'Année thérapeutique

3. Acné chez les patients transgenres

La dysphorie de genre est définie comme un sentiment d'inadéquation entre le sexe attribué à la naissance et l'identité de genre. Elle s'associe à une souffrance psychologique et peut conduire à un traitement de réassignation sexuelle. Actuellement, on note une augmentation du nombre de patients transgenres : 0,1 à 0,3 % suivant les pays et le mode d'identification.

Les patients transgenres *female-to-male* reçoivent un traitement par testostérone pour induire une virilisation et pourraient être plus susceptibles de développer une acné. Cependant, peu d'études s'intéressent à la prévalence de l'acné chez ces patients et la fréquence est variable en fonction des études (de 38 à 94 %). Cette année a vu la publication d'une étude rétrospective incluant 988 patients de plus de 18 ans à l'initiation d'un traitement androgénique et avec au moins 1 an de suivi. La prévalence globale de l'acné était de 31,1 %. Après 1 an de traitement par testostérone, l'incidence était de 19 % et après 2 ans de 25,1 %. Ces chiffres relativement bas pourraient s'expliquer par la méthode de déclaration issue d'une base de données statistiques et non d'un examen médical. Globalement, il s'agit le plus souvent d'acné modérée touchant le visage et le tronc, apparaissant dans les 6 mois après le début du traitement hormonal. De manière intéressante, les résultats de cette étude montrent que les patients ayant débuté la testostérone plus tôt dans la vie avaient plus de risques de développer une acné [15].

4. Acné prépubertaire

L'acné prépubertaire est définie comme une acné survenant entre 7 et 12 ans et apparaissant avant les autres signes de développement pubertaire. Son incidence est en augmentation ces dernières années. Dans la plupart des cas, elle n'est pas associée à une pathologie endocrinienne, qu'il convient néanmoins de rechercher. Il s'agit, de manière prédo-



Fig. 3 : A : Acné prépubertaire, joues ; B : front.

minante, de lésions comédiennes de la zone T avec peu de lésions inflammatoires (fig. 3).

Une étude rétrospective sur 683 patients consultant pour de l'acné au CHU de Nantes entre 2014 et 2018 avait pour but de définir le profil clinique de ces patients. Sur 683 patients, seulement 24 (3,5 %) avaient une acné prépubertaire. Il s'agissait majoritairement de filles (75 %). 95 % des patients avaient des antécédents familiaux d'acné. L'acné était sévère dans 33 % (grade 4 selon l'échelle du GEA, Groupe Expert Acné), modérée dans 25 % (grade 3 GEA) et légère dans 25 % (grade 2 GEA) des cas. Trois facteurs étaient associés à une moins bonne réponse au traitement : une acné sévère (grade 4 GEA), une consommation de lait régulière, une prise d'autres médicaments en association aux traitements antiacnéiques (dans l'étude, il s'agissait d'inhibiteurs de la pompe à protons [IPP], antihistaminiques ou antidépresseurs) [16].

5. Acné de la femme adulte : un retentissement psychologique majeur

De nombreuses études ont été publiées ces dernières années sur l'acné de la femme adulte. Deux présentations cliniques distinctes sont décrites : – une présentation clinique diffuse, proche de celle de l'adolescent, associant



Fig. 4 : Acné du bas du visage chez la femme adulte.

hyperséborrhée, lésions rétentionnelles et lésions inflammatoires superficielles ; – une forme minimale à modérée localisée sur le bas du visage avec quelques lésions inflammatoires nodulaires (fig. 4).

L'acné impacte l'apparence physique mais aussi la santé mentale et émotionnelle de ces patientes.

Cette année, deux études se sont intéressées au ressenti des patientes adultes acnéiques. Dans l'étude de Barbieri *et al.*, une cohorte de 50 patientes adultes, de 18 à 40 ans (âge moyen 28 ans), présentant une acné modérée à sévère, étaient interrogées sur les conséquences de l'acné sur leur émotions, leur vie quotidienne, leur suivi médical et leurs traitements antiacnéiques. Les thèmes de dépression, anxiété et isolement social étaient rapportés, ainsi que des conséquences sur leur profession et leurs relations. Les patientes pensaient être considérées différemment à cause de leur acné : plus jeunes et moins professionnelles [17].

Dans l'étude de Thiboutot *et al.*, le succès thérapeutique était défini par les patientes comme le fait d'avoir une peau totalement nette ou avec des défauts facilement corrigibles, sans cicatrice, sans rougeur ni inconfort. Cependant, les patientes se plaignaient de la difficulté à trouver un dermatologue qui les écoute, prenne connaissance de leurs traitements antérieurs et leur propose une prise en charge personnalisée [18]. Il apparaît donc important d'inclure la voix des patientes dans la décision thérapeutique.

■ Nouveautés en thérapeutique

1. Traitements topiques

>>> Trifarotène

Le trifarotène 50 µg/g, mis sur le marché en 2020, présente l'avantage d'être spécifique des récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) gamma exprimés dans l'épiderme. Il a des propriétés comédolytiques, anti-inflammatoires et dépigmentantes. Plusieurs publications cette année confirment les résultats des deux larges études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, *versus* excipient (PERFECT 1 et PERFECT 2, sur un total de 2 420 patients). L'efficacité était constatée au niveau du visage comme du tronc. Des événements indésirables à type d'irritation cutanée légère étaient décrits en début de traitement : essentiellement pendant les 4 premières semaines [19].

Cette année, une étude transcriptomique sur biopsies cutanées comparait l'expression de gènes dans la peau normale, dans les lésions d'acné spontanément résolutive et dans les lésions d'acné traitées par rétinoïdes topiques. Les gènes modulés par le trifarotène impliquaient l'inflammation et l'organisation de la matrice extracellulaire. Les changements d'expression étaient identiques entre la peau traitée par trifarotène et les lésions d'acné résolutive spontanément. Mais seul le trifarotène impactait les macrophages SPP1+, découverts récemment et impliqués dans la fibrose. Des études complémentaires seraient donc intéressantes pour évaluer l'intérêt du trifarotène sur la cicatrisation des lésions d'acné [20].

Cependant, il n'y a pas d'études comparatives avec les rétinoïdes topiques classiques [21].

>>> Nouvel androgène topique

La clascotérone est un inhibiteur du récepteur aux androgènes. Deux études de phase III randomisées contre véhicule ont testé la crème à 1 % de clascotérone

appliquée 1 fois par jour sur le visage pendant 12 semaines. 1 440 patients (âge moyen 18 ans, plus de 50 % de femmes) présentant une acné modérée étaient inclus dans les deux études. Les résultats montraient une diminution significative du nombre de lésions rétentionnelles et inflammatoires.

L'intérêt de cette molécule est son action rapide avec une amélioration observée dès la 2^e semaine de traitement. Elle pourrait constituer une nouvelle option thérapeutique pour les patients présentant une acné chronique modérée [21].

2. Antibiotiques

Les antibiotiques sont le traitement systémique le plus fréquemment utilisé dans l'acné modérée à sévère mais souvent plus longtemps que recommandé. Or, la prise d'antibiotiques entraîne une modification de la flore microbienne et expose au risque d'une augmentation des taux d'antibiorésistance parmi des isolats de *C. acnes*.

L'azithromycine (AZI) est parfois utilisée en seconde intention. Mais cet antibiotique est aussi utilisé pour traiter de nombreuses pathologies (infections des voies aérodigestives supérieures [VADS], borréliose, donovanose, toxoplasmose, urétrites...). Les taux de résistance sont très variables en fonction des pays et des pratiques de prescription. En Inde, par exemple, l'AZI est largement utilisée pour traiter l'acné, souvent pendant de longues périodes, et la fréquence des mutants résistants de *C. acnes* est très élevée, proche de 100 %. Des mutations prédictives de résistance à l'AZI ont été mises en évidence. Selon Sardana *et al.*, le mésusage de l'AZI pourrait donc entraîner des résistances et des échecs thérapeutiques pour d'autres pathologies que l'acné. Elle est donc à réserver uniquement en cas de contre-indication aux cyclines (femmes enceintes et enfants de moins de 8 ans) ou dans le cadre d'association à l'isotrétinoïne dans les cas d'acné sévère et complexe [22].

La question d'une association entre utilisation au long cours des antibiotiques dans l'acné et risque d'antibiorésistance reste posée. La revue de la littérature de Bhat *et al.* (qui n'a retenu que 5 études) conclut que, alors que les mécanismes de résistance de *C. acnes* à un antibiotique topique sont bien connus, les effets des traitements antibiotiques *per os* donnés dans l'acné sur le risque d'infections résistantes n'est pas complètement compris. En effet, à côté des résistances de *C. acnes*, il existe également des résistances d'autres germes de la flore ORL ou digestive [23].

Il apparaît donc important de disposer d'études pour répondre à cette question, en comparant les modifications de la flore cutanée mais aussi ORL et digestive lors de la prise prolongée d'antibiotiques *per os*. Le développement de la sarécycline, tétracycline à spectre étroit très efficace sur *C. acnes*, est prometteuse.

3. Spironolactone

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone et un inhibiteur de la 5α réductase. Elle est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement de l'acné de la femme adulte, mais est 3 à 7 fois moins prescrite que les antibiotiques dans cette indication et n'a toujours pas l'AMM. Cette année, deux études sont en cours d'inclusion pour confirmer l'efficacité de ce traitement :
– l'étude FASCE randomisée en double aveugle, comparant spironolactone 150 mg/j et doxycycline 100 mg/j 3 mois puis placebo pendant 3 mois, prévoyant d'inclure 200 femmes > 20 ans [24] ;
– l'étude anglaise SAFA randomisée en double aveugle contre placebo utilisant spironolactone 50 mg/j pendant 6 semaines puis augmentation jusqu'à 100 mg/j en fonction de la tolérance, prévoyant d'inclure 400 patientes > 18 ans [25].

Parallèlement, Garg *et al.* publient une étude rétrospective sur 403 patientes acnéiques d'âge moyen 26 ans (14-20 ans) recevant un traitement par spironolac-

I L'Année thérapeutique

tone au long cours pour l'acné. 63 % de ces patientes avaient déjà reçu des antibiotiques et 16,9 % avaient déjà été traitées par isotrétinoïne. Dans la majorité des cas, la spironolactone était associée à un autre traitement : rétinolique topique chez 68 %, antibiotique chez 2,2 %. 40,7 % des patientes avaient une contraception associée. La dose initiale la plus fréquemment prescrite était 100 mg/j (85,9 % des patientes). La durée moyenne de traitement était de 470 jours. 23 % des patientes stoppaient le traitement pour effet secondaire. Une amélioration, à la fois pour l'acné du tronc et du visage, était observée chez plus de 75 % des patientes traitées dans un délai de 4-6 mois [26].

Au vu de ces résultats, il semble pertinent de commencer d'emblée à 100 mg/j et de baisser en cas d'effet secondaire. Dans le cas de patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), une dose plus élevée serait nécessaire : environ 150 mg/j.

Une étude rétrospective portant sur 80 adolescentes (âge moyen 19 ans), traitées par spironolactone pour une durée moyenne de 7 mois, montrait que 22,5 % avaient une réponse complète. 93,8 % des patientes n'avaient pas répondu à d'autres traitements systémiques, 40 % n'avaient pas de contraception.

Les résultats retrouvaient : 58,8 % de réponse complète et réponse partielle > 50 %, 21,5 % de réponse partielle < 50 % et 20 % de non-réponse. Les fluctuations de l'acné au cours du cycle et la localisation mandibulaire étaient les critères associés à une bonne réponse à la spironolactone.

Selon les auteurs, la spironolactone serait donc à proposer en deuxième intention après les traitements locaux chez les adolescentes acnéiques afin de limiter l'utilisation des antibiotiques *per os*. En cas d'échec après 6 mois de spironolactone, l'isotrétinoïne pourrait être discutée [27].

4. Isotrétinoïne

>>> Traitement des patients obèses

Chez les patients acnéiques en surpoids ou obèses, la dose journalière et/ou la durée du traitement sont parfois diminuées par crainte, de la part du dermatologue, de la survenue d'effets secondaires.

Une étude rétrospective incluant 550 patients acnéiques ayant un IMC élevé recherchait s'il existait des différences de prescription par rapport aux patients avec IMC normal. 67 % des patients avaient un IMC normal, 18 % étaient en surpoids et 14,9 % étaient obèses. Dans cette étude, les patients en surpoids ou obèses avaient une dose journalière d'isotrétinoïne (ISO) significativement inférieure mais restant comprise entre 0,5 et 1 mg/kg et la dose cumulée au terme du traitement était significativement inférieure. Cependant, cela ne semble pas impacter les résultats thérapeutiques et il n'y avait aucune différence significative sur la fréquence des rechutes entre les 3 groupes [28].

Chez ces patients en surpoids ou obèses, un suivi biologique fréquent est particulièrement important.

>>> ISO et risques psychiatriques

L'association entre ISO, troubles psychiatriques et tentative de suicide (TS) reste débattue car l'acné elle-même peut constituer un facteur de risque de pathologies psychiatriques. Cette année, une mise au point a été publiée sur le site de l'ANSM à partir des bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie française. Ce travail ne met pas en évidence de surrisque de TS sous ISO par rapport à la population générale. Il ne met pas non plus en évidence de risque de TS et de suicide à l'initiation de l'ISO (pas d'effet *trigger*). Les facteurs de risque de TS retrouvés sous ISO sont les facteurs de risque en général de TS. Ce travail sur une très large cohorte est donc

rassurant mais il souligne la difficulté de dissocier le risque lié à l'acné sévère de celui lié à l'ISO [29].

Parallèlement, une étude américaine évaluait la prévalence de troubles psychiatriques et de comportements suicidaires chez des patients acnéiques traités par ISO ou antibiothérapie orale, en comparaison à une population contrôle, non acnéique. 72 855 patients étaient inclus, âgés de 12 à 35 ans (42 848 traités par antibiothérapie orale et 30 012 par ISO). La prévalence des troubles psychiatriques était inférieure dans la population traitée par antibiothérapie orale et la population contrôle, par rapport au groupe traité par ISO. Mais la population générale avait 1,47 fois plus d'idées et de comportements suicidaires en comparaison au groupe traité par ISO. Les auteurs concluent que la sévérité de l'acné et le suivi rapproché des patients sous ISO pourraient expliquer la prévalence plus élevée des troubles psychiatriques. Les résultats ne retrouvaient pas d'augmentation du risque de syndrome dépressif sous ISO [30].

Il est donc important de rester vigilant et d'utiliser si besoin des échelles de dépression comme l'ADRS (*Adolescent Depression Rating Scale*).

>>> ISO et risque de maladies inflammatoires du tube digestif

En 2016, une première méta-analyse n'avait pas confirmé l'association entre traitement par ISO et développement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). En 2021, une nouvelle étude évaluait le risque de développer une MICI sur 1 an, chez des patients acnéiques traités par ISO ou non. Les résultats montrent que l'incidence des MICI était faible et identique dans les deux groupes de patients. Elle apparaissait légèrement augmentée dans les 6 premiers mois de traitement par ISO, probablement liée une surveillance accrue des symptômes permettant un diagnostic plus précoce.

NOUVEAUTÉ

LET'S GO, le programme d'apprentissage à la technique d'auto-injection de Cosentyx® **se digitalise !**



Inscription en ligne via une plateforme
sécurisée dédiée



Apprentissage à distance
en vidéo-conférence, toujours réalisé
par un(e) Infirmier(ère) Diplômé(e) d'État



Pensez à LET'S GO pour vos patients
atteints de psoriasis modéré à sévère et traités
par Cosentyx®.

**Vous les rendrez ainsi autonomes au geste
technique de l'auto-injection et un suivi sera
réalisé pendant 1 an.**

**LET'S GO est un programme gratuit, 100%
financé par le laboratoire Novartis.**

**Le programme d'apprentissage LET'S GO
met à disposition de vos patients :**



Des documents et du matériel d'accompagnement



Un suivi téléphonique du patient sur 1 an et un
numéro vert disponible 24h/24 7j/7 au **0 800 940 438**



Un apprentissage, à domicile ou à distance avec
le patient, par un(e) Infirmier(ère) Diplômé(e) d'État

Comment obtenir plus d'informations sur le programme LET'S GO ?

Les délégués médicaux Novartis sont à votre disposition pour vous présenter le programme LET'S GO et répondre à vos questions à l'occasion d'une visite dédiée.

Vous pouvez également appeler le nouveau numéro vert mis à votre disposition et celle de vos patients afin de répondre aux questions sur le programme LET'S GO.

I L'Année thérapeutique

Parmi les autres traitements antiacnéiques, les tétracyclines sont aussi possiblement inductrices de MICI [31]. Il est donc important de questionner nos patients sur la survenue de symptômes digestifs sous traitement.

>>> L'isotrétinoïne pourrait-elle protéger contre la COVID-19 ?

Cette année, l'étude rétrospective de Gundogdu *et al.* comparait 302 patients acnéiques sous ISO et 329 patients sous traitement topique antiacnéique. Chez les patients sous ISO, 33 ont eu une PCR et 2 seulement étaient positifs. Dans le groupe sous traitement topique, 45 patients ont eu une PCR et 5 étaient positifs. Il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes [32].

Récemment, il a été noté que l'ISO pouvait se lier à la protéine Spike du SARS-CoV-2, modifiant sa structure et inhibant sa liaison au récepteur ACE2. Cela pourrait donc réduire les possibilités de pénétration intercellulaire du virus. Par ailleurs, l'ISO a une action immunomodulatrice et augmenterait la réponse antivirale de l'hôte par sécrétion d'interféron, qui a une action antivirale [33].

Y aurait-il un moindre risque d'infection à SARS-CoV-2 chez les patients sous ISO ? D'autres études sont bien sûr nécessaires mais ces connaissances nous permettent de rassurer les patients acnéiques et de ne pas différer la mise en route d'une cure d'ISO si cela est nécessaire.

5. Les traitements conseillés sur YouTube

Cette année, une étude transversale analysait 100 vidéos YouTube pour comprendre la pertinence des traitements recommandés pour l'acné. La question posée était : "Comment se débarrasser de son acné ?"

Les recommandations publiées dans le *Journal of American Academy of*

Dermatology en 2016 étaient utilisées comme référence pour classer les recommandations en niveau A, B ou C.

Les vidéos étaient présentées le plus souvent par un blogger (65,6 %), moins souvent par un dermatologue (14,6 %), un journaliste (8,3 %), un médecin non dermatologue (7,3 %) ou une esthéticienne (7,3 %).

Le top 10 des traitements recommandés dans ces vidéos était :

- traitements naturels (type dentifrice, aloe vera, miel) : 36,5 % des vidéos ;
- thérapies complémentaires (huile essentielle d'arbre à thé, herbes...) : 27,1 % ;
- acide salicylique : 26 % ;
- peroxyde de benzoyle (BPO) : 24 % ;
- règles diététiques avec réduction de l'index glycémique : 24 % ;
- rétinoïdes topiques : 13,5 % ;
- réduction des apports en produits laitiers : 13,5 % ;
- isotrétinoïne : 8,3 % ;
- antibiotiques topiques : 7,3 % ;
- peeling : 5,2 %.

34,4 % des vidéos contenaient une recommandation de grade A, 63,5 % une recommandation de grade B et 2,1 % une recommandation de grade C.

Bien que les auteurs de l'étude concluent que les traitements recommandés sont pertinents, il faut souligner que de nombreux traitements naturels sont recommandés seuls ou en association [34]. Ces traitements alternatifs peuvent interférer avec nos prescriptions. En connaissant cela, le dermatologue peut orienter son interrogatoire et adapter les explications données aux patients.

6. Vers une prise en charge personnalisée

Comme dans toute pathologie chronique, l'acné nécessite une prise en charge personnalisée. Cela conditionne le succès thérapeutique, qui est très dépendant de la compliance du patient. Jerry Tan et un

groupe d'experts dans l'acné soulignent l'importance de la mise en place d'un projet personnalisé de soins de l'acné et publient des recommandations pour optimiser le parcours patient. Plusieurs étapes sont détaillées : déterminer le profil du patient, les thèmes à discuter à chaque consultation, les modalités de décision du traitement initial puis de maintenance et la prise en charge des séquelles cicatricielles [35].

■ Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques consistent à rééquilibrer le microbiome cutané, restaurer l'équilibre entre les différents phylotypes de *C. acnes*, limiter les risques d'induction de résistance bactérienne et réguler la sécrétion de sébum.

Le succès thérapeutique dans l'acné nécessite une prise en charge holistique. Le dermatologue doit s'adapter au profil de chaque patient acnéique en tenant compte des traitements antérieurs, des habitudes alimentaires et surtout de l'impact sur la qualité de vie. Une prise en charge personnalisée est la clef du succès thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. YANG J, YANG H, XU A *et al.* A review of advancement on influencing factors of acne: an emphasis on environment characteristics. *Front Public Health*, 2020;8:450.
2. EL HADDAD C, GERBAKA NE, HALLIT S *et al.* Association between exposure to ambient air pollution and occurrence of inflammatory acne in adult population. *BMC Public Health*, 2021;21:1664.
3. PENSO L, TOUVIER M, DESCHASAUX M *et al.* Association between adult acne and dietary behaviors. *JAMA Dermatol*, 2020;156:854-862.
4. BALDWIN H, TAN J. Effects of diet on acne and its response to treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:55-65.
5. JUSUF NK, PUTRA IB, SUTRISNO AR. Correlation between stress scale and

- serum substance P level in acne vulgaris. *Int J Gen Med*, 2021;14:681-686.
6. HENG AH, SAY YH, SIO YY *et al*. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review. *BMC Med Genomics*, 2021;14:103.
 7. DRENO B, DAGNELIE MA, KHAMMARI A *et al*. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:S18-S24.
 8. YU Y, CHAMPER J, AGAK GW *et al*. Different *Propionibacterium* acnes phylotypes induce distinct immune responses and express unique surface and secreted proteomes. *J Invest Dermatol*, 2016;136:2221-2228.
 9. CHANGXU HAN, JIALIANG SHI, YAN CHEN *et al*. Increased Flare of Acne Caused by Long-Time Mask Wearing During COVID-19 Pandemic among General Population. *Dermatol Ther*, 2020:e13704.
 10. TEO WL. Diagnostic and management considerations for “maskne” in the era of COVID-19. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:520-521.
 11. TEO WL. The “maskne” microbiome-pathophysiology and therapeutics. *Int J Dermatol*, 2021;60:79-809.
 12. RUDD E, WALSH S. Mask related acne (maskne) and others facial dermatoses. *BMJ*, 2021;373:n1304
 13. DRÉNO B, TAN J. Beyond the face: the hidden burden of truncal acne. *Acta Derm Venereol*, 2021;101:adv00495.
 14. TAN J, BEISSERT S, COOK-BOLDEN F *et al*. Impact of facial and truncal acne on quality of life: a multi-country population-based survey. *J Am Acad Dermatol Int*, 2021;3:102-110.
 15. THORESON N, PARK JA, GRASSO C *et al*. Incidence and factors associated with acne among transgender patients receiving masculinizing hormone therapy. *JAMA Dermatol*, 2021;157:290-295.
 16. FRENARD C, MANSOURI S, CORVEC S *et al*. Prepubertal acne: a retrospective study. *Int J Womens Dermatol*, 2021;7:482-485.
 17. BARBIERI JS, FULTON R, NEERGAARD R *et al*. Patient perspectives on the lived experience of acne and its treatment among adult women with acne: a qualitative study. *JAMA Dermatology*, 2021;157:1040-1046.
 18. THIBOUTOT D, ZAENGLEIN A, LAYTON A. What matters the most to adult women with acne? *JAMA Dermatol*, 2021;157:1035-1037.
 19. BRUMFIEL CM, PATEL MH, BELL KA *et al*. Assessing the Safety and Efficacy of Trifarotene in the Treatment of Acne Vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*, 2021;17:755-763.
 20. DRÉNO B, CHAVDA R, JULIA V *et al*. Transcriptomics Analysis Indicates Trifarotene Reverses Acne-Related Gene Expression Changes. *Front Med*, 2021;8:745822.
 21. HAN JJ, FALETSKY A, BARBIERI JS *et al*. New acne therapies and updates on use of spironolactone and isotretinoin: a narrative study. *Dermatol Ther*, 2021;11:79-91.
 22. SARDANA K, MATHACHAN SR, GUPTA T. Antibiotic resistance in acne an emergent need to recognize resistance to azithromycin and restrict its unapproved use in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e347-e348.
 23. BHATE K, LIN LY, BARBIERI JS *et al*. Is there an association between long-term antibiotics for acne subsequent infection sequelae and antimicrobial resistance? A systematic review. *BJGP Open*, 2021;5:BJGPO.2020.0181.
 24. POINAS A, LEMOIGNE M, LE NAOUR D *et al*. FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women; study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials*, 2020;21:571.
 25. RENZ S, CHINNERY F, STUART B *et al*. Spironolactone for adult female acne (SAFA): protocole for a double-blind, placebo-controlled, phase III randomised study of spironolactone as systemic therapy for acne in adult women. *BMJ Open*, 2021;11:e053876.
 26. GARG V, CHOI JK, JAMES WD *et al*. Long-term use of spironolactone for acne in women: a case series of 403 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1348-1355.
 27. ROBERTS EE, NOWSHEEN S, DAVIS DMR *et al*. Use of spironolactone to treat acne in adolescent females. *Pediatr Dermatol*, 2021;38:72-76.
 28. TALLMADGE M, PATEL A, NUGENT LIEGL M *et al*. Isotretinoin use for acne in obese and overweight young people: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;S0190-9622(21)02653-0.
 29. Ansm.sante.fr Risques associés à l'isotrétinoïne, médicament contre l'acné sévère: l'ANSM réunit un comité d'experts pour renforcer l'information. 01/03/2021.
 30. UGONABO N, LOVE E, WONG PW *et al*. Psychiatric disorders and suicidal behavior in patients with acne prescribed oral antibiotics versus isotretinoin: Analysis of a large commercial insurance claims database. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:878-884.
 31. BARBIERI J. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: more data to support lack of meaningful risk. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:228-229.
 32. GUNDOGDU M, DERE G. Is systemic isotretinoin use a risk factor for coronavirus disease 19 (Covid 19). *J Cosmet Dermatol*, 2021;20:1568-1570.
 33. ELGARHY LH. Could patients taking isotretinoin therapy be immune against SARS-CoV-2? *Dermatol Ther*, 2020;33:e13573.
 34. Nickels MA, Rustad AM, Ogbuefi NN *et al*. What's being recommended to patients on social media? A cross-sectional analysis of acne treatments on YouTube. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:920-923.
 35. TAN J, ALEXIS A, BALDWIN H *et al*. The personalised acne care pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the personalising acne: consensus to experts. *JAAD Int*, 2021;5:101-111.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER

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

Depuis 10 ans, l'immunothérapie s'est installée durablement dans le paysage thérapeutique en oncodermatologie, pas seulement dans le mélanome, où elle a été pionnière, mais également dans le carcinome épidermoïde cutané (CEC) et maintenant dans le carcinome basocellulaire (CBC) avancé, après échec de la thérapie ciblée (TC). Dans le mélanome, à mesure que les traitements se multiplient, l'enjeu reste de savoir quel traitement utiliser à quel moment pour chaque individu.

Même si des tendances se dessinent, nous n'avons toujours pas à disposition en routine de biomarqueurs spécifiques réellement déterminants et les choix thérapeutiques se basent sur des facteurs tels que le statut *BRAF*, le nombre d'organes atteints et le taux de LDH. Des progrès sont clairement attendus dans des situations qui restent difficiles : atteinte cérébrale, résistance à l'immunothérapie, échappement rapide sous thérapie ciblée, mélanomes muqueux et acraux classiquement moins bons répondeurs.

Toutefois, il faut signaler une note positive dans le paysage jusqu'ici sombre des mélanomes oculaires, avec une AMM européenne pour le tebentafusp en avril 2022.

■ Mélanome

1. Que penser de l'ADN tumoral circulant ?

L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est un marqueur considéré comme prometteur dans diverses tumeurs. Il s'agit de fragments nucléiques de cellules tumorales dégradées qui circulent dans le sang avec une "demi-vie" courte. Les avantages de l'ADNtc sont l'accessibilité (prise de sang), la capacité de détecter la variation des mutations dans le temps et un reflet global tenant compte de l'hétérogénéité tumorale, contrairement aux biopsies tissulaires. Une revue et méta-analyse récente fait le point sur les données disponibles dans le mélanome [1].

Dans une analyse de biomarqueurs satellites de deux essais thérapeutiques évaluant la bithérapie ciblée dabrafénib + tramétinib chez des patients atteints de mélanomes métastatiques (COMBI-d et COMBI-MB), une recherche d'ADNtc BRAFV600 par technique de PCR digitale était effectuée [2]. L'ADN circulant était détecté à la baseline dans 93 % des cas (345 patients) dans COMBI-d et dans 89 % des cas (38) dans COMBI-MB, incluant des patients avec métastases cérébrales. Les auteurs retrouvaient une corrélation négative entre la survie globale (SG) et la détection d'ADNtc : SG médiane de 13,4 mois en cas d'ADNtc ≥ 64 copies/mL contre 35,1 mois en cas d'ADNtc < 64 copies/mL (HR: 2,23; $p < 0,0001$). Chez les 201 patients

pour lesquels on disposait des prélèvements avant et après traitement et qui avaient un seuil d'ADNtc détectable à la baseline, on observait une différence de SG significative en cas de négativation de l'ADNtc à 4 semaines : survie médiane de 28,2 *versus* 14,6 mois (HR: 0,56; $p = 0,0009$).

L'ADN tumoral circulant semble être un marqueur prédictif de réponse sous thérapie ciblée nécessitant une validation prospective plus large. Les auteurs laissent entendre que son intérêt dans la population avec métastases cérébrales serait peut-être moindre.

2. Un nouvel inhibiteur de checkpoint, le relatlimab, fait son entrée en scène

Avec un recul de maintenant 6,5 ans sur l'essai pivot CheckMate 067 [3], l'efficacité de la double immunothérapie ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) est clairement établie, y compris en cas de métastases cérébrales [4]. Sa toxicité fréquente reste limitante (55-58 % d'effets indésirables [EI] sévères), notamment chez les patients fragiles. Le défi est de trouver un traitement plus efficace que la monothérapie anti-PD1 sans trop majorer le risque toxique. Le relatlimab (RELA) est un inhibiteur de checkpoint (IC) ciblant LAG3 (*lymphocyte activating gene 3*) et ayant pour but de restaurer la fonction effectrice des lymphocytes T épuisés (*exhausted*).

Dans un essai de phase II/III randomisé en double aveugle, l'association RELA + NIVO (perfusion mensuelle) était comparée au NIVO chez 714 patients atteints de mélanome métastatique naïfs de traitement avec des caractéristiques classiques, notamment 41 % de stades

SOOLANTRA®

Traitement topique des lésions inflammatoires
(papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte



Se révéler maintenant

- Soolantra 10 mg/g Crème
- 1 application par jour⁽¹⁾
- Conditionnement 30 g

Liste II - Non remb. Séc. Soc. - Non agréé coll.

(1) Soolantra (ivermectine) 10 mg/g crème. Résumé des caractéristiques du produit.

Pour une information complète, consultez le RCP sur la base de données publique
du médicaments directement sur le site internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

21/07/69444281/PM/004 - SO0111F

© 2021 Galderma - Tous les droits sont réservés. Tous les éléments contenus dans
ce document sont protégés par la législation relative aux droits d'auteur et ne peuvent
être reproduits, distribués, transmis, affichés, publiés ou diffusés sans autorisation
préalable écrite de Galderma, qui peut être demandée à l'adresse suivante :
«trademarks@galderma.com».



soolantra®
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

GALDERMA

I L'Année thérapeutique

M1c/d et 36 % de LDH élevée [5]. Avec un suivi médian de 13,2 mois, l'objectif principal était atteint : une différence significative de la survie sans progression (SSP) médiane de 10,1 mois sous RELA + NIVO *versus* 4,6 mois sous NIVO, soit une diminution du risque de progression de 25 % (HR: 0,75 [0,62-0,92]; $p = 0,006$) après lecture par un comité indépendant. Le bénéfice était observé quel que soit le statut PDL1 ou LAG3.

Sur le plan de la tolérance, on observait une plus grande fréquence des EI de grades 3-4 liés au traitement RELA + NIVO (18,9 %) comparé au NIVO (9,7 %). La toxicité ne conduisait à un arrêt du traitement que pour seulement 14,6 % des patients sous RELA + NIVO. Les EI sous combinaison étaient similaires à ceux connus sous anti-PD1 : prurit, rash, arthralgies, hypothyroïdie, mais assez peu de diarrhée (13 % de tout grade et 0,8 % de grades sévères). À noter que 5 cas de myocardites sous RELA + NIVO et 2 cas sous NIVO ont été diagnostiqués, avec un monitoring actif de la troponine.

Ces premiers résultats montrent la supériorité du RELA + NIVO par rapport au NIVO en termes de SSP, bien qu'on ne dispose pas encore des chiffres de réponse antitumorale, ni de SG. La tolérance semble meilleure que celle de la combinaison IPI + NIVO, en particulier sur le plan digestif, mais les cas de myocardites méritent une vigilance certaine. Il est néanmoins trop tôt pour enterrer l'IPI + NIVO dont l'efficacité à long terme est bien établie [3], en particulier dans les situations "défavorables" (métastases cérébrales, LDH élevée, forte charge tumorale). L'association NIVO + RELA est approuvée par la FDA depuis mars 2020 aux États-Unis, mais non encore disponible en France.

3. Quel traitement en cas de récurrence après traitement adjuvant par immunothérapie ?

Les traitements adjuvants du mélanome sont utilisés en routine depuis 4 ans.

Mais comment prendre en charge les patients récidivant malgré un traitement adjuvant ? Malheureusement, très peu d'informations issues des essais cliniques pivots sont exploitables. Finalement, ce sont les études rétrospectives qui nous donnent quelques repères, comme une étude américaine portant sur 850 patients traités par immunothérapie adjuvante, dont 147 patients ayant récidivé [6].

Les trois quarts avaient reçu un anti-PD1 et 12 % l'association IPI + NIVO. On remarque que dans 76 % des cas, la récurrence avait lieu pendant le traitement adjuvant (médiane 3,2 mois), contre 24 % après arrêt du traitement (médiane 12,5 mois). Quand la récurrence avait lieu sous adjuvant, la poursuite de l'anti-PD1 seul n'avait aucune efficacité. En revanche, les taux de réponse obtenus étaient de 78 % sous BRAF/MEKi et de 24 % sous IPI ± anti-PD1. Quand la récurrence avait lieu à distance du traitement adjuvant, le taux de réponse en cas de retraitement par anti-PD1 seul était de 40 %, comme sous IPI ± anti-PD1, et de 90 % sous BRAF/MEKi. Ces résultats sont à prendre avec prudence car les effectifs des diverses catégories sont réduits et il ne s'agit que de taux de réponse, pas de survie.

4. Quel traitement en cas de récurrence après traitement adjuvant par thérapie ciblée ?

Une étude rétrospective multicentrique similaire s'est concentrée sur 85 patients ayant récidivé malgré un traitement adjuvant par TC, très majoritairement du dabrafénib + tramétinib [7]. Le délai médian de récurrence était de 18 mois, soit bien plus long que sous immunothérapie dans l'étude précédente (4,6 mois) et avec une proportion inverse en ce qui concerne le moment de survenue de la récurrence : 22 % des récurrences sous TC et 78 % après arrêt de la TC. Certains patients étaient traités par chirurgie d'efficacité peu durable (85 % finissaient par récidiver à nou-

veau) ou d'autres traitements "locaux". Sur les 58 patients évaluable pour un traitement systémique de la récurrence, les taux de réponse étaient de 63 % pour un anti-PD1, 62 % pour l'IPI + NIVO, 10 % pour l'IPI seul et 25 % pour un rechasse par TC.

Là encore, les effectifs sont réduits, mais on peut retenir que les récurrences semblent plutôt décalées dans le temps et que la TC reçue en adjuvant ne semble pas diminuer l'efficacité des immunothérapies ultérieures.

5. Que fait l'IPI + NIVO après progression sous anti-PD1 ?

Tout comme la récurrence malgré un traitement adjuvant, la progression sous un anti-PD1 en phase métastatique est une situation que nous rencontrons régulièrement. Pour les patients BRAF sauvage, il n'y a pas d'alternative disponible et tous les centres ne disposent pas d'essais thérapeutiques dans cette situation. La question de l'intérêt d'utiliser un anti-CTLA4 comme l'IPI, voire la combinaison IPI + NIVO, a déjà fait l'objet de quelques études rétrospectives, mais de tailles limitées.

Une étude rétrospective multicentrique a recensé 355 patients ayant progressé malgré un anti-PD1 au stade métastatique et ayant reçu ensuite soit de l'IPI ($n = 162$), soit l'association IPI + NIVO ($n = 193$) [8]. Avec un suivi médian de 22 mois, le taux de réponse était de 31 % sous IPI + NIVO et de 13 % sous IPI seul. La SSP et la SG étaient supérieures sous IPI + NIVO : médiane de survie de 20,4 mois sous IPI + NIVO contre 8,8 mois sous IPI. Bien sûr, les groupes n'étaient pas comparables car non randomisés, avec une possible tendance à donner la combinaison aux patients jugés capables de la supporter, comme les sujets plus jeunes ayant un bon état général. La proportion d'EI sévères était similaire dans les 2 groupes, à peine plus de 30 %, soit un chiffre plutôt bas pour l'IPI + NIVO

pour laquelle la toxicité sévère est plutôt de 55-58 % en 1^{re} ligne.

Au final, comme on pouvait s'y attendre, les performances de l'IPI + NIVO sont ici moins bonnes que chez les patients naïfs (réponse de 58 %) mais pas négligeables, surtout en l'absence d'alternative. En revanche, l'efficacité moindre et la toxicité équivalente de la monothérapie par IPI plaident contre son utilisation.

6. Transplantation fécale dans le mélanome : où l'on reparle du microbiote...

Des progrès majeurs ont été réalisés dans le traitement du mélanome métastatique en 10 ans, mais la compréhension des mécanismes de résistance est un enjeu majeur pour réduire la mortalité. Le microbiote digestif semble être un élément déterminant dans l'orientation du système immunitaire et pourrait intervenir dans la régulation de la réponse aux anti-PD1 dans le mélanome. Un pas supplémentaire vient d'être franchi vers la modulation du microbiote comme outil thérapeutique. Rappelons que la greffe fécale (GF) est actuellement proposée dans divers pays dans le traitement des colites à *Clostridium difficile*.

Deux essais cliniques publiés dans *Science* en 2021 ont évalué la GF issue de selles de patients avec mélanomes long répondeurs pour traiter des patients résistants primaires aux anti-PD1 [9, 10]. Bien que réalisées sur de petits effectifs (16 et 10 patients) et en association à un anti-PD1, des réponses de l'ordre de 20 à 30 % ont été constatées, ce qui n'est pas négligeable en situation d'immunorésistance. Toutefois, ces études soulèvent beaucoup de questions : quels patients seraient plus susceptibles de répondre à la GF ? Quelles sont les modalités d'administration optimales ? Comment définir le composant "actif" de la GF ? Comment s'assurer de la reproductibilité de résultats, sachant l'extrême variabilité du microbiome ?

7. Peut-on utiliser la combinaison IPI + anti-PD1 en cas de maladie auto-immune ?

La majoration de la fréquence des EI immuns ou le risque de déclencher une poussée de maladie auto-immune (MAI) par l'immunothérapie sont les raisons pour lesquelles ces patients sont systématiquement exclus des essais thérapeutiques. Jusqu'à présent, on disposait essentiellement de données sur l'IPI ou les anti-PD1 par le biais d'études rétrospectives en "vraie vie", à partir de la commercialisation. Une étude rétrospective impliquant 10 centres dans le monde s'est intéressée aux patients avec MAI traités en phase métastatique par l'association IPI + anti-PD1 (très majoritairement le nivolumab) [11].

Sur les 55 patients retrouvés :

- 33 % ont eu une poussée de leur MAI (dont 4/7 polyarthrites rhumatoïdes, 3/6 psoriasis, 5/10 maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI] et 3/19 thyroïdites), avec un temps de survenue médian assez court de 19 jours ;
- 44 % ont arrêté le traitement à cause de leur poussée de MAI, avec un risque majoré chez les patients immunodéprimés (ID) ;
- 67 % ont eu un EI immun sans lien avec la MAI, dont 68 % qui ont dû recevoir un traitement immunosuppresseur ;
- 36 % ont arrêté le traitement à cause de la toxicité immune.

L'efficacité semblait bonne pour la population totale : ORR de 55 % (dont 25 % de réponses complètes [RC]), médiane de SSP de 10 mois, médiane de SG de 24 mois, sauf en cas d'ID pour lesquels la médiane de survie était alors de 11 mois (*versus* 31 mois pour les non ID).

Globalement, on peut retenir que : la combinaison IPI + anti-PD1 n'est pas contre-indiquée en cas de MAI, elle semble aussi efficace que dans la population générale si le patient n'est pas ID mais elle peut déclencher dans environ 1/3 des cas une poussée de la MAI pouvant nécessiter une hospitalisation, par-

ticulièrement risquée chez les patients avec MICI.

8. La toxicité immune tardive existe !

Les effets indésirables immuns (EII) surviennent majoritairement dans les 3 à 4 premiers mois de l'immunothérapie, mais on sait peu de chose des EII tardifs. Définis comme survenant plus d'un an après le début du traitement dans une large étude rétrospective multicentrique chez des patients métastatiques traités par anti-PD1, 140 EII tardifs étaient recensés chez 118 patients, correspondant à une incidence calculée de 5,3 % [12]. Dans 74 % des cas, l'EII tardif survenait pendant le traitement par anti-PD1, contre 12 % dans les 3 mois après l'arrêt et 14 % à plus de 3 mois de l'arrêt. Les EII les plus fréquents étaient : une colite (22 %), un rash (18 %), une pneumopathie (13 %) et une toxicité rhumatologique (10 %). La plupart des EII tardifs touchaient un autre organe que les EII initiaux. Dans 39 % des cas, le grade était ≥ 3 (possible biais de sous-déclaration des grades faibles). On notait 2 décès par EII tardifs (encéphalite sous anti-PD1 et toxicité immune multi-organe 11 mois après l'arrêt du traitement).

Dans la cohorte prospective française MELBASE, la fréquence d'EII ayant débuté après 2 ans chez 119 patients traités par anti-PD1 pendant au moins 2 ans était particulièrement élevée (43 %), mais on trouvait seulement 3 % de grades sévères (exhaustivité liée au caractère prospectif?) [13]. En analyse multivariée, les facteurs associés à la survenue tardive d'EII étaient les EII de début précoce (< 2 ans) et la durée de l'immunothérapie. Ces données soulèvent la question de la réduction de la durée du traitement, si on considère que le risque d'EII tardifs augmente avec la durée d'exposition.

9. Inhibiteurs de checkpoint, fertilité, grossesse et vie sexuelle

L'immunothérapie dans le mélanome améliore la survie, voire peut laisser espé-

I L'Année thérapeutique

rer une guérison pour un certain nombre de patients métastatiques. Les inhibiteurs de checkpoint (IC) sont désormais utilisés en adjuvant chez des patients qui ne vont pas forcément récidiver et les effets à long terme sur la fertilité deviennent une préoccupation centrale.

Une revue de la littérature disponible sur le site de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) fait le point des connaissances sur les risques liés aux IC en matière de fertilité, de grossesse ou de retentissement sur la vie sexuelle des patients [14]. En termes de fertilité, les auteurs distinguent l'hypogonadisme primaire, lié à une altération directe des gonades (ovaires, testicules) réduisant la fertilité, et l'hypogonadisme secondaire, par altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il n'existe pas de données chez la femme sur le lien entre IC et hypogonadisme primaire, mais il semble possible chez l'homme, bien que très mal documenté (cas cliniques). L'hypogonadisme secondaire est bien documenté avec les IC, avec un risque d'hypophyse évalué à 5,6 % sous anti-CTLA4, 0,5-1,1 % sous anti-PD1 et 8,8-10 % sous IPI + NIVO.

Concernant la grossesse, PD1 et CTLA4 jouent un rôle dans la tolérance materno-fœtale, mais avec un impact variable suivant les individus (notamment rôle du père). Dans des modèles murins et chez le singe, davantage de fausses couches et de prématurité étaient notées sous IC pendant la grossesse. Chez la femme, on trouve un certain nombre de cas cliniques de grossesse sous IC sans difficultés, mais beaucoup de questions restent en suspens : impact sur les grossesses futures, sur l'allaitement, sur le suivi à long terme des enfants nés de mères sous IC, etc.

Enfin, concernant la libido, très peu d'études existent, mais on peut considérer qu'en cas d'hypophysite, la baisse de la testostérone peut entraîner une baisse de la libido.

Devant la pauvreté des données, il faut considérer, comme indiqué dans l'ar-

ticle L. 2141-11. du Code de la santé publique, que *“toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité [...] peut bénéficier du recueil ou du prélèvement et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité”*.

10. Enfin du neuf dans le mélanome uvéal !

Les mélanomes uvéaux (MU) incluent les mélanomes de l'iris, des corps ciliaires et de la choroïde. Ils sont rares (3-5 %), très différents des mélanomes cutanés sur le plan moléculaire (pas de mutation *BRAF* mais mutations *GNAQ* et *GNA11*) et également immunologique, expliquant en partie leur résistance aux traitements classiques du mélanome, d'où leur pronostic sombre (survie médiane d'environ 1 an). En 2021, deux essais cliniques de phase II [15, 16] et une étude rétrospective portant sur 89 patients [17] confirment que l'efficacité de la combinaison IPI + NIVO dans le MU métastatique est bien moindre que dans le mélanome cutané, avec des taux de réponse objective modestes, allant de 11 à 18 % et une médiane de SG allant de 12 à 19 mois, ce qui est toutefois déjà mieux que pour une monothérapie anti-PD1 (médiane de SG de l'ordre de 7 mois).

Le tebentafusp est une protéine de fusion bispécifique permettant une redirection des lymphocytes T vers les cellules mélanocytaires exprimant la glycoprotéine gp100 via le complexe HLA-A*02:01. En 2021, pour la première fois dans le MU, un bénéfice en termes de survie a été retrouvé avec le tebentafusp dans une étude de phase III ouverte chez 378 patients atteints de MU métastatiques naïfs HLA-A*02:01 positifs [18]. Le tebentafusp (n = 252) administré en perfusion hebdomadaire était comparé au traitement conven-

tionnel choisi par l'investigateur (TCI; n = 126) : soit le pembrolizumab (81 %), soit l'ipilimumab (12 %), soit la dacarbazine (5 %). L'objectif principal de l'essai était la SG.

En intention de traiter, avec un suivi médian de 14 mois, la SG à 1 an était de 73 % sous tebentafusp contre 59 % sous TCI (HR de décès : 0,51 ; IC95 % : 0,37-0,71 ; p < 0,001). On notait également une différence significative en termes de SSP : 31 versus 19 % à 6 mois (HR : 0,73 ; IC95 % : 0,58-0,94 ; p = 0,01). Étonnamment, les taux de réponse antitumorale (partielle + complète) restaient très faibles dans les 2 groupes : 9 % pour le tebentafusp et 5 % pour le TCI. L'EI le plus fréquent sous tebentafusp était le syndrome de relargage cytokinique (SRC), présent chez 89 % des patients traités, en grande majorité de grades 1 (40 %) ou 2 (60 %) et avec une fréquence décroissante dans le temps, tout comme le rash cutané (83 %) et le prurit (69 %), majoritairement de grades 1-2.

Même s'il s'agit d'une bonne nouvelle dans cette maladie “orpheline”, on reste frappé par la discordance entre les taux de réponse (mauvais) et l'amélioration de la survie (significative), y compris chez les patients en progression radiologique sous tebentafusp. De ce fait, la durée de traitement est difficile à déterminer. Espérons que des marqueurs de réponse (place de l'ADN circulant ?) nous permettront de mieux évaluer le bénéfice de la poursuite de ce traitement coûteux (12 400 € la perfusion hebdomadaire) que les paramètres radiologiques classiques.

En France, ce traitement est disponible uniquement pour les patients HLA-A*02:01 positifs après échec des traitements usuels, dans le cadre d'un accès précoce en attente d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le tebentafusp bénéficie depuis avril 2022 d'une AMM européenne. Comme pour les thérapies cellulaires, il nécessitera un apprentissage de la gestion des SRC, d'où

l'administration des 3 premières cures en hospitalisation de 24 h.

11. Limites des essais thérapeutiques : quid des patients non éligibles ?

Les exigences de qualité en matière d'essais thérapeutiques n'ont cessé de croître ces 10 dernières années, expliquant en partie l'inflation des coûts de traitement. Les données issues de ces essais méthodologiquement rigoureux sont essentielles pour valider un traitement et prendre les décisions thérapeutiques adaptées. Toutefois, ces résultats ne sont représentatifs que de la population incluse dans l'essai. Or les critères d'exclusion contribuent à sélectionner la population, d'où les différences observées dans les études en "vraie vie".

Sur la base d'un registre national hollandais, les données d'efficacité d'immunothérapie ou de thérapie ciblée ont été étudiées chez des patients traités pour un mélanome avancé et comportant au moins un critère d'exclusion habituel d'un essai thérapeutique de phase III standard [19]. Sur les 2 500 mélanomes avancés inclus dans le registre entre 2014 et 2017, 1 000 patients (soit 40 %) étaient considérés comme non éligibles (NE) du fait d'au moins 1 critère d'exclusion parmi : métastase cérébrale (MC), statut ECOG PS ≥ 2 , maladie auto-immune active, immunodépression, hépatopathie ou néphropathie. Les critères les plus souvent retrouvés étaient : MC et/ou ECOG PS ≥ 2 dans 86 % des cas. La médiane de survie pour les patients NE était nettement moindre, de 8,8 contre

23 mois pour les patients "éligibles" et de 3 mois pour les patients non traités. Ainsi, la probabilité d'être vivant à 3 ans était de 22 % pour les NE et de 41 % pour les patients "éligibles". Les critères d'exclusion les plus fortement associés à une survie diminuée étaient les MC, une LDH > 500 et un ECOG PS ≥ 2 . Ces considérations sont à prendre en compte lors de l'exposé des choix thérapeutiques au patient.

Carcinome épidermoïde : qu'en est-il des anti-PD1 en vraie vie ?

Souvent dotés d'une charge mutationnelle élevée et favorisés par la photo-exposition chronique et l'immunodépression, les CEC constituent une

Pays	France	Italie	Allemagne
Référence	Hober <i>et al.</i> , <i>Cancers</i> , 2021 [21]	Baggi <i>et al.</i> , <i>EJC</i> , 2021 [22]	Salzmann <i>et al.</i> , <i>EJC</i> , 2020 [23]
Nbre de centres et date	58 centres, 2018-2019	17 centres, 2019-2020	6 centres, 2019-2020
Molécule	Cemiplimab	Cemiplimab	Pembrolizumab: 61 % Nivolumab: 22 % Cemiplimab: 17 %
Nbre de patients	245	131	46
Population CEC	CEC-la: 35 % CEC-m gg: 39 % CEC-m: 26 %	Loco R: 69,5 % CEC-m: 13,7 % Loco R+met: 16,8 %	CEC-la: 13 % CEC-m gg: 41 % CEC-m: 46 %
Âge moyen	77	79	77
ECOG PS	PS 0: 25 % PS 1: 48 % PS ≥ 2 : 27 %	PS 0: 38 % PS 1: 40 % PS 2: 17 %	?
Comorbidités	ID 24 % (8 % de LLC) 3 % sous IS	9 % LLC 8,5 % MAI 5 % corticoïdes	3 LLC
Tête/cou	70 %	69,5 %	72 %
Antécédents de radiothérapie	60 %	44 %	?
Traitement systémique antérieur	49 %	22 % (chimio)	33 %
Suivi médian	12,6 mois	?	?
Durée médiane de traitement	5,5 mois	5 mois	11,8 mois
Survie	Médiane de survie non atteinte OS 1 an: 63 %	?	Médiane de survie non atteinte OS 1 an: 79,3 % OS 2 ans: 67,1 %
Réponses	ORR: 50,4 % RC: 21 % RP: 29 % DCR: 59,6 %	ORR: 58 % RC: 16 % RP: 42 % DCR: 71,7 %	ORR: 58,7 % RC: 15,2 % RP: 43,5 % DCR: 80,4 %
Tolérance	EI grade ≥ 3 : 9 % Arrêt pour EI: 7 %	EI grade ≥ 3 : 10,7 % Arrêt pour EI: 9,2 %	EI grade ≥ 3 : 13 % Arrêt pour EI: 8,7 %

Tableau I : Caractéristiques et résultats de 3 études rétrospectives en "vraie vie" sur l'utilisation des anti-PD1 dans les CEC avancés. CEC: carcinome épidermoïde cutané; la: localement avancé; loco R: locorégional; met gg: métastatique ganglionnaire; m: métastatique à distance; DCR: taux de contrôle de la maladie (inclut RC + RP + stabilité); EI: effet indésirable; IS: immunosuppresseur; LLC: leucémie lymphoïde chronique; MAI: maladie auto-immune; PS: *performans status*; OS: survie globale; RC: réponse complète; RP: réponse partielle.

I L'Année thérapeutique

cible théorique pour l'immunothérapie. Actuellement, deux anti-PD1 sont approuvés aux États-Unis dans le traitement des CEC avancés : le cemiplimab et le pembrolizumab. En France, seul le cemiplimab dispose d'une AMM, mais il n'est plus remboursé aux établissements de santé depuis janvier 2021. Rappelons que le taux de réponse des CEC avancés sous cemiplimab était de l'ordre de 46 % (dont environ 16 % de RC).

En 2021, une mise à jour des données concernant l'essai KEYNOTE-629 évaluant le pembrolizumab montre un taux de réponse de 35 % (dont 10 % de RC) dans le sous-groupe récidive/métastatique (allant jusqu'à 50 % chez les patients naïfs) et de 50 % pour les CEC localement avancés (dont 16,7 % de RC) [20]. La tolérance était toujours très acceptable pour une population âgée et avec des comorbidités : 11,9 % d'EI sévères et seulement 8,8 % d'arrêts liés au traitement.

Trois études en "vraie vie" sont désormais disponibles en 2021 : une étude française sur 245 CEC traités par cemiplimab [21], une étude italienne sur 131 patients traités par cemiplimab [22] et une étude allemande sur 46 patients [23]. Les paramètres et résultats de ces études rétrospectives sont résumés dans le **tableau I**. Ils montrent que, même dans une population non sélectionnée, les réponses antitumorales et de tolérance sont assez similaires à celles des essais cliniques, ce qui est rassurant. En effet, on trouve dans ces études de "vrais patients", parfois immunodéprimés ou avec un état général altéré, ce qui semble tout de même se ressentir sur la SSP ou la SG, en tout cas mesurées dans l'étude française.

■ Kératose actinique

Avec le vieillissement croissant de la population, la prise en charge des kératoses actiniques (KA) a un coût de santé publique non négligeable. Les traitements topiques sont particulièrement intéres-

sants pour traiter des champs de cancérisation mais sont souvent mal tolérés, limitant la compliance donc l'efficacité.

Une nouvelle molécule par voie topique vient d'être évaluée dans deux essais similaires publiés dans le *NEJM* en 2021 [24]. Il s'agit de la tirbanibuline (T), un inhibiteur de polymérisation de microtubules qui induit une expression de p53 et bloque la prolifération cellulaire kératinocytaire. 700 patients américains atteints de KA du visage ou du cuir chevelu étaient traités en double aveugle *versus* placebo par une application par jour de T 1 % pendant 5 jours sur une zone maximale de 25 cm². L'objectif principal était la clairance complète des KA à J57. Celle-ci était obtenue dans 49 % sous T contre 9 % sous placebo.

À 1 an, chez les patients avec clairance complète, le taux de récidive était de 47 % et le taux de nouvelle lésion ou récidive était de 73 %, soit un taux de RC persistante de 23 %. Les EI les plus fréquents étaient de nature locale, le plus souvent d'intensité faible à modérée : érythème dans 91 %, desquamation dans 82 %, douleur locale dans 10 % et prurit dans 9 % des cas. Les réactions locales étaient maximales à J8, diminuaient significativement à J15 pour se résorber à J29. Alors que près de la moitié des patients avaient déjà eu un CEC, 10 patients ont développé un CEC, tous sauf 1 survenant en dehors de la zone traitée.

La tirbanibuline est approuvée aux États-Unis depuis 2020 mais n'est pas disponible en France.

■ Carcinome basocellulaire

Les CBC nécessitant un traitement systémique représentent heureusement une minorité des patients. Les CBC localement avancés (CBC-la) ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie peuvent être traités par inhibiteurs de Hedgehog (IHH) – vismodégib ou sonidégib –, mais seul le vismodégib est

indiqué dans les CBC métastatiques (CBC-m). Dans les essais pivots, les taux de réponse sont de l'ordre de 60 %, mais ces traitements ne peuvent être durablement poursuivis du fait de la tolérance rapidement limitante et la question du maintien de la réponse après arrêt des IHH reste mal étudiée.

L'efficacité et la tolérance en cas de retraitement par IHH ont été étudiées dans la base de données française des tumeurs cutanées rares CARADERM [25]. Sur 303 CBC avancés déclarés dans la base, 110 patients (soit 36 %) avaient une RC sous IHH avec une durée de traitement médiane de 7 mois. Après un suivi médian de 21 mois, 48,5 % de ces patients avec RC avaient récidivé, seulement 18,5 % restaient en RC et 25 % étaient perdus de vue. Sur les 52 patients en récidive, 35 étaient ensuite retraités par IHH, montrant un taux de réponse de 65 % (dont 34 % de RC). La fréquence des EI lors du retraitement semblait diminuée : 70 contre 84 % à la phase de traitement initiale, avec certes une durée médiane de traitement plus courte, de 5,5 contre 7 mois.

Aucun traitement n'est actuellement validé après progression sous IHH. L'immunothérapie pourrait représenter une piste intéressante dans ces CBC agressifs, du fait de leur forte charge mutationnelle.

Le cemiplimab, un anti-PD1 approuvé dans le CEC, a été évalué dans une étude de phase II ouverte multicentrique chez des patients atteints de CBC après échec ou intolérance aux IHH. La première analyse de cette étude portait sur le groupe de CBC-la comptant 84 patients [26]. L'évaluation tumorale se faisait selon les critères RECIST ou photographiques de l'Organisation mondiale de la santé modifiés, avec un comité de relecture indépendant et la nécessité d'une biopsie négative pour confirmer la réponse complète. L'objectif principal était le taux de réponse globale en intention de traiter.

NOUVEAU

Traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte

Tolak est susceptible d'être une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples dans cette indication. Sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport aux autres alternatives disponibles.¹

TOLAK[®]

Fluorouracile 4% Crème

Kératoses actiniques :
il y a celles que vous voyez
et celles que vous ne voyez pas...

**TRAITER TÔT,
AU-DELÀ DES
LÉSIONS VISIBLES**

- Nouvelle formulation topique du 5-FU à 1 application par jour
- Révèle et traite les lésions non visibles du champ de cancérisation²



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le répertoire des spécialités pharmaceutiques en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Remb. Séc. Soc. 15%. Agréé collect.
Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

1. HAS. Avis de CT Tolak 40 mg/g, crème du 21 octobre 2020.
2. RCP relatif à la crème TOLAK 5-FU 4%

L'Année thérapeutique

L'échec aux IHH était soit une progression (dans 71 % des cas), soit au mieux une stabilité après 9 mois d'IHH (dans 8 % des cas). Dans 38 % des cas, la raison de l'arrêt des IHH était l'intolérance au traitement. Avec un suivi médian de 15 mois et une durée médiane d'exposition de 47 semaines, le taux de réponse objective était de 31 % (25 % de réponses partielles et 6 % de RC). La durée médiane de réponse n'était pas atteinte et la durée de réponse excédait 1 an pour 85 % des patients répondeurs. Le temps médian de réponse semblait plus long (4,3 contre 2 mois dans les CEC). Le profil de toxicité était attendu pour une mono-immunothérapie : 48 % des patients ont eu un EI de grade 3-4, les plus fréquents étant une hypertension artérielle, une colite (5 %) et une asthénie. 11 % des patients ont dû arrêter le traitement à cause d'un EI. L'EII le plus fréquent était l'hypothyroïdie (10 %).

Ces résultats, bien que précoces et ne portant que sur les CBC-la, ont permis l'approbation du cemiplimab aux États-Unis depuis le 9 février 2021, mais toujours pas en France.

BIBLIOGRAPHIE

- GANDINI S, ZANNA I, DE ANGELIS SP *et al.* Circulating tumour DNA and melanoma survival: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021;157:103187.
- SYEDA MM, WIGGINS JM, CORLESS BC *et al.* Circulating tumour DNA in patients with advanced melanoma treated with dabrafenib or dabrafenib plus trametinib: a clinical validation study. *Lancet Oncol*, 2021;22:370-380.
- WOLCHOK JD, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:127-137.
- TAWBI HA, FORSYTH PA, HODI FS *et al.* Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro Oncol*, 2021; 23:1961-1973.
- TAWBI HA, SCHADENDORF D, LIPSON EJ *et al.* Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022;386:24-34.
- OWEN CN, SHOUSHARI AN, CHAUHAN D *et al.* Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. *Ann Oncol*, 2020;31:1075-1082.
- BHAVE P, PALLAN L, LONG GV *et al.* Melanoma recurrence patterns and management after adjuvant targeted therapy: a multicentre analysis. *Br J Cancer*, 2021;124:574-580.
- PIRES DA SILVA I, AHMED T, REIJERS ILM *et al.* Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 2021;22:836-847.
- DAVAR D, DZUTSEV AK, MCCULLOCH JA *et al.* Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*, 2021; 371:595-602.
- BARUCH EN, YOUNGSTER I, BEN-BETZALEL G *et al.* Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*, 2021;371:602-609.
- BROWN LJ, WEPPLER A, BHAVE P *et al.* Combination anti-PD1 and ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and pre-existing autoimmune disorders. *J Immunother Cancer*, 2021; 9:e002121.
- OWEN CN, BAI X, QUAH T *et al.* Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol*, 2021;32: 917-925.
- CARLET C, DALLE S, LECCIA M-T *et al.* Late-onset adverse events of anti-PD1 therapy in melanoma patients: An observational study from MELBASE, a nationwide prospective cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:345-352.
- GARUTTI M, LAMBERTINI M, PUGLISI F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open*, 2021;6:100276.
- PELSTER MS, GRUSCHKUS SK, BASSETT R *et al.* Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol*, 2021;39:599-607.
- MAR J. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*, 2021;39:586-598.
- NAJJAR YG, NAVRAZHINA K, DING F *et al.* Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer*, 2020;8:e000331.
- NATHAN P, HASSEL JC, RUTKOWSKI P *et al.* Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*, 2021;385:1196-1206.
- ZEIJL MCT, ISMAIL RK, WREDE LC *et al.* Real-world outcomes of advanced melanoma patients not represented in phase III trials. *Int J Cancer*, 2020;147:3461-3470.
- HUGHESBGM, MUNOZ-COUSELOE, MORTIERL *et al.* Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol*, 2021;32:1276-1285.
- HOBER C, FREDEAU L, PHAM-LEDARD A *et al.* Cemiplimab for locally advanced and metastatic cutaneous squamous-cell carcinomas: real-life experience from the French CAREPI Study Group. *Cancers*, 2021;13:3547.
- BAGGI A, QUAGLINO P, RUBATTO M *et al.* Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2021;157:250-258.
- SALZMANN M, LEITER U, LOQUAI C *et al.* Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. *Eur J Cancer*, 2020;138:125-132.
- BLAUVELT A, KEMPERS S, LAIN E *et al.* Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2021;384:512-520.
- BASSOMPIERRE A, DALAC S, DRENO B *et al.* Efficacy of sonic hedgehog inhibitors rechallenge, after initial complete response in recurrent advanced basal cell carcinoma: a retrospective study from the CARADERM database. *ESMO Open*, 2021;6:100284.
- STRATIGOS AJ, SEKULIC A, PERIS K *et al.* Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2021;22:848-857.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec BMS, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Novartis.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en cuir chevelu ?



P. REYGAGNE

Centre de santé Sabouraud, PARIS.

L'année 2021 a vu la poursuite du développement d'études de phase II-III de différents anti-JAK dans la pelade sans autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'instant, y compris aux États-Unis. Le baricitinib, un anti-JAK1 et 2 a obtenu une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde et, depuis octobre 2020, dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, mais n'a pas d'AMM actuellement pour la pelade.

Plusieurs articles sont en faveur de l'utilisation du minoxidil à petites doses *per os* chez les patients tolérant mal les traitements locaux, mais il existe un risque d'hyperpilosité à distance important et un possible effet cardiovasculaire. Cette option a été validée cette année chez les patients ayant une intolérance et même une allergie véritable au minoxidil.

La physiopathologie des lichens plans pilaires et de la folliculite décalvante progresse, laissant entrevoir la possibilité de nouveaux traitements biologiques

sans avoir pour l'instant de schéma thérapeutique précis et toujours sans aucune AMM dans ces maladies orphelines.

Alopécie et bicalutamide

Le bicalutamide est un antiandrogène qui, l'an dernier, a été rapporté efficace à 10 mg/j au cours des alopécies androgénétiques féminines (AAGF) avec peu d'effets secondaires.

Cette année, le bicalutamide a permis dans un cas isolé une certaine repousse au cours d'une alopécie centrale centrifuge du vertex (ACCV) avec une probable AAGF sous-jacente [1].

Le bicalutamide n'a pas d'AMM en traitement de l'alopécie et il n'est autorisé que pour le traitement des cancers de la prostate évolués à la dose de 50 mg/j. Ses effets secondaires sont peu fréquents mais parfois graves, et les données actuelles d'efficacité et de sécurité ne permettent pas de conseiller pour l'instant sa prescription en routine au cours des AAGF. Lorsqu'il est prescrit pour une AAGF et en présence d'une hyperandrogénie clinique, les patientes doivent être prévenues de la possibilité d'événements indésirables à type d'hépatite, de tension et de douleur des seins, d'altération de la libido et de dépression ou de sensations vertigineuses et d'allongement de l'espace QT [2].

Utilisation du minoxidil oral à faible dose possible en cas d'allergie au minoxidil topique

L'an dernier, deux revues ont compilé les résultats de 16 études (622 patients) évaluant l'efficacité du minoxidil

per os pour traiter des alopécies androgénétiques (AAG) [3, 4]. Ces revues permettent de recommander la prescription de minoxidil *per os* chez les patients homme ou femmes ayant des difficultés à utiliser le minoxidil topique. La dose doit être comprise entre 0,25 et 2,5 mg/j chez les femmes et entre 1,25 et 5 mg/j chez les hommes.

Une nouvelle étude multicentrique rétrospective compile 1 404 patients âgés de 8 à 86 ans traités au minimum 3 mois (943 femmes [67,2 %] et 461 hommes [32,8 %]). Les effets secondaires les plus fréquents sont une hypertrichose (15,1 %), conduisant à un arrêt du traitement dans 14 cas (0,5 %). Les autres effets secondaires incluent des étourdissements (1,7 %), des œdèmes (1,3 %), une tachycardie (0,9 %), des céphalées (0,4 %), un œdème périorbital (0,3 %) et des insomnies (0,2 %). Ces effets secondaires ont motivé un arrêt du traitement chez 29 patients (1,2 %). Aucun effet secondaire sévère n'a été observé [5].

Ce qui est également nouveau, c'est que le minoxidil *per os* est une excellente alternative en cas d'allergie au minoxidil topique [6]. 9 femmes avec une AAGF et une allergie documentée à la molécule minoxidil, sans allergie au propylène glycol, ont été traitées par minoxidil *per os* à la dose de 0,25 mg × 2/j, avec un recul moyen de 17 mois sans aucun effet secondaire important. Une hypertrichose des tempes ou des joues a été constatée 2 fois sur 9.

Rappelons qu'en cas d'allergie au propylène glycol il est possible d'utiliser le minoxidil en mousse à 5 % qui ne contient pas de propylène glycol. Il est également possible d'utiliser des préparations magistrales avec du butylène

I L'Année thérapeutique

glycol, des polysorbates (additifs controversés pour leur toxicité), du glycérol ou encore du transcutool (éther monoéthylique du diéthylène glycol) [7]. En cas d'allergie à la molécule de minoxidil elle-même, le minoxidil en mousse ne sera pas mieux toléré [8].

Une petite étude contrôlée australo-brésilienne a comparé le minoxidil *per os* à 1 mg/j au minoxidil topique à 5 % chez la femme : 52 femmes de 18 à 60 ans avec une AAGF stade II à IV de Sinclair ont été traitées 24 semaines par minoxidil 5 % topique (1 mL/j) ou par minoxidil *per os* (1 mg/j). À 24 semaines, il existe un gain de 20,1 cheveux/cm² – soit +12 % dans le groupe minoxidil *per os* – versus 13,1 cheveux/cm² – soit +8 % dans le groupe topique – sans que la différence soit significative mais avec peu de puissance. Il existe une amélioration photographiquement visible dans 70 % des cas *per os* versus 46 % par voie topique. Les effets secondaires sont cependant plus fréquents *per os* avec un œdème des extrémités dans 4 % des cas versus 0 % et une hypertrichose dans 27 % des cas versus 19 % dans le groupe topique [9].

Le minoxidil *per os* à petites doses peut également être efficace pour des alopecies cicatricielles ou diffuses non androgénétiques, pour le syndrome des cheveux anagènes caducs et pour des alopecies des sourcils puisque des repousses des sourcils ont été rapportées au cours des alopecies frontales fibrosantes chez 7 patientes traitées *per os* par minoxidil à petite dose [10].

Finastéride *per os* : peu de nouveautés

Le syndrome post-finastéride reste discuté et la pandémie actuelle a fait passer au second plan cette polémique.

Les gynécomasties sont dose-dépendantes mais cela ne semble pas le cas pour les effets secondaires sexuels et pour les troubles de l'humeur qui sont

plus fréquents à la dose de 1 mg qu'à la dose de 5 mg [11]. Cela est probablement biaisé par le fait que les patients jeunes traités à 1 mg pour une alopecie androgénétique masculine (AAGM) sont plus actifs sexuellement que les patients plus âgés traités à 5 mg pour un adénome de la prostate. En revanche, une nouvelle revue de la littérature confirme qu'il n'y a aucun intérêt à augmenter la dose au-delà de 1 mg/j [12]. Depuis que la possibilité de dépression a été indiquée sur la notice-patient par la FDA en 2011 le nombre de cas de dépression signalés a beaucoup augmenté.

Les plaintes des patients en rapport avec les prescriptions de finastéride ou de dutastéride ont augmenté, surtout aux États-Unis. Les plaintes ont été déposées contre les laboratoires et/ou les médecins mais il n'y a eu pour l'instant aucune condamnation des médecins prescripteurs [13]. Entre avril 2003 et mai 2021, 18 plaintes ont été identifiées : pour non-efficacité 3 fois, pour retard de diagnostic de cancer de prostate 3 fois et pour effets secondaires 12 fois (troubles de l'érection ou baisse de la libido). Les prescriptions étaient motivées par une hypertrophie bénigne prostatique (9 fois), une AAGM (7 fois) et un traitement féminisant (2 fois). Aucune plainte individuelle n'a reçu de dédommagement. Seule une plainte collective déposée au nom de plus de 1 000 patients s'est conclue par un règlement amiable du laboratoire avec au total 4,3 millions de dollars de dédommagement. Les litiges ont augmenté au cours des 3 dernières années, ce qui laisse penser qu'ils risquent de se développer mais il est rassurant de voir que les médecins n'ont jamais été condamnés.

Dans tous les cas, il faut prendre le temps nécessaire pour expliquer aux patients cette polémique lors d'une première prescription avant de leur donner un exemplaire de la notice d'information détaillant les bénéfices du traitement, le caractère suspensif de son efficacité, les effets secondaires possibles, et la néces-

sité d'arrêter en cas de d'effets secondaires ou de modification de l'humeur. Cette notice rappellera l'information orale délivrée au patient par le médecin. Il n'y a pas lieu de la faire signer par le patient mais simplement de signaler sa remise dans l'observation. Cette notice d'information est téléchargeable sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-renforce-linformation-sur-le-finasteride-1-mg-utilise-contre-la-chute-de-cheveux>).

La spironolactone a été proposée comme traitement antiandrogène au cours de la maladie de Verneuil. Une petite étude rétrospective ouverte suggère que le finastéride pourrait également être une option : sur 20 femmes âgées de 34,3 ± 13,5 ans, 10 (50 %) étaient satisfaites, aucune n'a eu d'aggravation de sa maladie et une seule a eu une dégradation de sa qualité de vie. 4 patientes ont rapporté céphalées, nausées, troubles des règles, tension des seins et/ou réduction de la libido [14].

Alopecie androgénétique féminine et spironolactone

La spironolactone est prescrite hors AMM pour le traitement de l'hirsutisme, de l'acné tardive de la femme et de l'alopecie androgénétique féminine (AAGF) depuis plusieurs années [15]. Dans deux études antérieures une dose de 200 mg par jour semble aussi efficace que l'acétate de cyprotérone et une dose de 25 mg par jour associée à de petites doses de minoxidil oral semble également efficace.

Une nouvelle étude rétrospective s'intéresse à 79 femmes âgées de 21 à 79 ans et traitées en moyenne par 100 mg de spironolactone par jour. Toutes les patientes ont maintenu ou amélioré cliniquement leur densité capillaire appréciée selon la classification de Sinclair sur photographies standardisées, et celles qui ont été suivies 1 an ou plus ont une amélioration maximale en 1 an. 33 % ont rapporté des

effets secondaires peu sévères (essoufflement 17 %, *spotting* 2 %, nausées 2 %, éruption cutanée 2 %, tension des seins 1 %, hyperkaliémie transitoire 1 %) qui n'ont motivé l'arrêt du traitement que dans 3,8 % des cas [16].

Une revue de la littérature a compilé 12 articles totalisant 286 femmes traitées par spironolactone pour AAGF à des doses de 25 à 200 mg/j pour une durée de 6 mois à 4 ans [17]. Leur conclusion est que les doses inférieures à 100 mg/j sont peu efficaces et que le temps nécessaire pour une amélioration significative est de 12 mois

Enfin, une étude cas-témoins ne met pas en évidence de surrisque de rechute de cancer du sein chez des patientes en rémission qui peuvent donc être traitées pour leur AAGF par spironolactone [18].

En conclusion, bien qu'elle ne bénéficie pas d'une AMM, la spironolactone à 100 mg par jour en monothérapie ou associée au minoxidil topique et/ou à une contraception est un traitement efficace et bien toléré pour les AAGF. Son efficacité sera d'autant plus importante qu'il existe une hyperandrogénie périphérique avec acné tardive, hirsutisme et/ou hyperséborrhée.

■ Plasma riche en plaquettes

Les injections de plasma riche en plaquettes (PRP) sont à la mode mais restent illégales car il s'agit de produits sanguins dont la manipulation est réservée aux banques du sang. Le PRP est utilisé en rhumatologie, en traitement des plaies chroniques, dans les pelades, dans l'AAG et dans les alopecies diffuses, mais sans preuve d'efficacité indiscutable.

Une nouvelle revue de la littérature retrouve 30 études incluant 687 patients évaluant la densité et les diamètres des cheveux, dont 29 études positives sans forcément être statistiquement significatives [19]. 20 de ces études ne sont pas

des études randomisées. Cette revue est en faveur d'une efficacité sur la densité et le diamètre mais les résultats sont hétérogènes, beaucoup d'études sont en ouvert et les méthodes ne sont pas toutes standardisées. De plus, les résultats ne sont pas comparatifs par rapport au minoxidil ou au finastéride qui restent les deux traitements de référence de l'AAG. Ainsi, il n'est pas possible de recommander scientifiquement le PRP comme traitement de l'AAG actuellement.

■ Alopecie frontale fibrosante

La prévalence de l'alopecie frontale fibrosante (AFF) sur la ville de New York a été calculée en 2021 à 15 cas pour 100 000 habitants [20]. La discussion sur le rôle de déclencheur des crèmes solaires (octocrylène ou dioxyde de titane ?) reste débattue et une étude brésilienne contrôlée cas-témoins, avec 451 patientes et 451 témoins appariés, ne retrouve pas d'association avec les produits solaires [21]. Il existe en revanche une association avec des produits défriants (OR = 3,18) et des crèmes hydratantes pour le visage (OR = 1,99). Le tabac et les shampoings anti-résidus ont un rôle protecteur (OR = 0,33 et 0,31).

Les nouveaux articles sur l'AFF sont nombreux. Une revue de la littérature récente en analyse 212 sur un *screening* de 487 et réalise une excellente mise au point [22]. La prévalence augmente depuis 1994, date de la première description : la raison pourrait en être l'exposition à un facteur environnemental non encore identifié bien que la physiopathologie soit encore peu connue. L'AFF débute chez la femme après la ménopause dans 83 à 95 % des cas mais les débuts avant la ménopause et les cas rapportés chez l'homme ont augmenté ces dernières années. Le plus jeune cas non discutable a été décrit chez une jeune fille âgée de 15 ans. Les hommes semblent débiter l'AFF plus tôt que les femmes et le contexte familial y est plus fréquent. Tout comme dans les lichens

plans pilaires (LPP), l'expression de JAK 1 et JAK 3 est augmentée chez les patientes atteintes et l'inhibition de la voie JAK pourrait réduire l'inflammation interféron-médiée et ralentir les destructions folliculaires.

Les maladies auto-immunes associées à l'AFF sont nombreuses :

- thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow ;
- lichen cutané, muqueux, plan pilaire ou scléroatrophique ;
- psoriasis, vitiligo, maladie de Biermer, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), maladie cœliaque, syndrome de Sjögren, lupus, pelade, polyarthrite rhumatoïde, cirrhose biliaire primitive...

L'AFF est également associée à une atopie (43 %), une rosacée (15 à 61 %), une AAGF (16 à 57 %) ou une AAGM (67 à 83 %).

L'atteinte des cils est peu connue mais classique. Examinés au microscope ou au dermoscope, les cils perdus ou détachables à la traction sont irréguliers en calibre à leur base, avec un bulbe atrophié et étroit et une pigmentation irrégulière [23].

■ AAG et pelade : ne pas oublier le maquillage

Pour le cuir chevelu, les poudres de kératine, les microfibres de coton colorées ou les fragments de cheveux colorés permettent un maquillage efficace et non tachant contrairement aux sprays colorants. Différents produits sont disponibles sur Internet, chez certains coiffeurs ou en instituts (Toppik, K-Max, Super Million Hair, Nanogen). Chez l'adulte, les microtatouages peuvent être une bonne solution pour le cuir chevelu et pour les sourcils. Chez l'adulte ou chez l'enfant des tatouages autocollants non permanents sont disponibles facilement sur internet ; le résultat est très réaliste pour les sourcils. Cette solution facile, peu coûteuse, indolore et rapide mérite d'être mieux connue [24].

I L'Année thérapeutique

Le baricitinib à 4 mg/j est efficace dans les pelades sévères du cuir chevelu

Le baricitinib est un anti-JAK 1/2 de première génération qui a actuellement une AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde dans plus de 70 pays, dont les États-Unis, à la dose de 4 mg/j. Le baricitinib a également une AMM dans l'Union européenne et au Japon pour la dermatite atopique modérée à sévère à la même dose de 4 mg avec des ajustements à 2 mg/j si nécessaire.

Dans un cas isolé associant dermatite atopique et pelade, le traitement de la DA par baricitinib a permis une repousse de la pelade [25].

Le score SALT (*Severity of Alopecia Tool*) de 0 à 100 représente le pourcentage de cuir chevelu atteint par la pelade calculé sur une vue latérale gauche et une vue latérale droite (18 % du cuir chevelu chacune), une vue arrière (24 % du cuir chevelu) et une vue du sommet du cuir chevelu (40 % du cuir chevelu). Un score SALT supérieur à 50 correspond à une pelade sévère dans la plupart des études actuelles et un score SALT à 100 à une pelade totale (PT).

Une première étude de phase II a mis en évidence après 36 semaines de traitement, et sur un total de 110 patients ayant une pelade sévère, une repousse avec un score SALT post-traitement inférieur à 20 dans 33 % des cas à la dose de 2 mg de baricitinib par jour et dans 51,9 % des cas avec la dose de 4 mg par jour *versus* 3,6 % sous placebo [26].

654 patients de 18 à 70 ans ont ensuite été randomisés dans une seconde étude contrôlée de phase II-III en double aveugle pendant 36 semaines [27]. Ils avaient une pelade sévère (score SALT de 50 à 95) (n = 302) ou très sévère (score SALT de 95 à 100) (n = 352), depuis plus de 6 mois et moins de 8 ans (moyenne de 3,5 à 3,9 ans). 189 ont été traités par placebo, 184 par baricitinib 2 mg/j et 281

par baricitinib 4 mg/j. Après 36 semaines de traitement, la proportion de patients ayant un score SALT de moins de 20 était de 5,3 % avec le placebo, 21,7 % avec le baricitinib à 2 mg/j et 35,2 % avec le baricitinib à 4 mg/j, avec une augmentation régulière entre 16, 24 et 36 semaines et une bonne tolérance avec quelques cas de rhinopharyngite (7,1 %), d'infection des voies aériennes supérieures (6,5 %), d'acné (5,6 %) ou d'élévation des CPK.

La future place des anti-JAK dans les pelades sévères du cuir chevelu

D'autres anti-JAK sont en cours de développement : le PF-06651600 ou ritlicitinib (anti-JAK3) et le PF-06700841 ou brepocitinib (anti-JAK1 et anti-TYK2) ont été testés *versus* placebo sur 142 pelades de plus de 50 % depuis plus de 6 mois. En 24 semaines, un score SALT 50 était obtenu respectivement chez 37,5 % et 48,9 % des patients traités avec quelques cas d'infection des voies respiratoires, quelques cas de diarrhée et 2 rhabdomyolyses.

Les premiers résultats d'une étude multicentrique de phase IIb/III avec le PF-06651600 ou ritlicitinib viennent d'être publiés sur ClinicalTrials.gov (étude ALLEGRO-IIb/III; Identifier : NCT04006457). 718 patients ayant une pelade de plus de 50 % depuis plus de 6 mois ont été inclus dans 6 groupes (5 dosages différents de ritlicitinib et 1 groupe placebo). Les résultats sont modestes avec un score SALT inférieur à 20 après 24 semaines de traitement chez seulement 30,65 % des patients dans le groupe le plus dosé (200 mg/j pendant 4 semaines puis 50 mg/j pendant 20 semaines) et chez 22,31 % des patients avec 200 mg/j 4 semaines et 30 mg/j 20 semaines, *versus* 1,54 % dans le groupe placebo. Un score SALT inférieur à 10 à 24 semaines est observé chez 21,29 % des patients dans le groupe le plus dosé *versus* toujours 1,54 % dans le groupe placebo. À la

semaine 48, après une extension en ouvert de 48 semaines, 39,43 % des patients du groupe le plus dosé ont un score SALT inférieur à 20 et 33,33 % un score SALT inférieur à 10, 44,96 % se trouvent grandement améliorés.

Le PF-06700841 ou brepocitinib est en développement dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Verneuil et les MICI mais pas dans la pelade.

Un autre laboratoire, Concert Pharmaceuticals, développe un anti-JAK : le CTP-543. Une étude de phase II a été conduite sur 149 patients pendant 24 semaines avec 3 dosages : 4, 8 et 12 mg/j. Un score SALT 50 a été obtenu chez 21 %, 47 % et 58 % des patients selon les dosages. Cet anti-JAK semble actuellement prometteur. L'efficacité est visible dès la 12^e semaine. Une étude de phase III est en cours avec l'ambition d'obtenir une AMM dans la pelade.

La pelade est une pathologie fréquente qui touche 2,1 % de la population au cours d'une vie. Elle affecte 6 millions d'Américains d'après la National Alopecia Areata Foundation. 10 à 20 % des pelades sont familiales. 80 % des cas débutent avant l'âge de 40 ans et 50 % se manifestent dans l'enfance. Dans la majorité des cas, il s'agit de pelades en plaques, mais également de pelades sévères dans 5 à 10 % des cas (pelades de plus de 50 %, pelades totales ou universelles). Ce sont ces pelades sévères qui motivent les développements actuellement en cours. Tous cas confondus – pelades de plus de 50 %, pelades totales et pelades universelles – des repousses totales ou quasi totales sont observées à 6 mois dans 33 % des cas environ quels que soient les anti-JAK utilisés [28]. Les taux de réponse pour les pelades totales ou universelles sont plus proches de 20 à 25 %. Il faut garder en tête que l'efficacité des anti-JAK est suspensive et que les rechutes sont la règle dans les 2 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Avec le recul obtenu chez les patients de plus de 50 ans traités pour polyarthrite rhumatoïde nous avons vu apparaître au long cours de rares effets secondaires préoccupants avec quelques infarctus, accidents vasculaires, carcinomes spinocellulaires, lymphomes ou cancers viscéraux, notamment pulmonaires. La très récente étude ORAL a comparé les effets secondaires du tofacitinib (5 mg × 2/j et 10 mg × 2/j) et d'un anti-TNF (adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines aux États-Unis et au Canada, et étanercept 50 mg par semaine dans le reste du monde) [29]. 4 362 patients âgés de plus de 50 ans et ayant une polyarthrite rhumatoïde ont été suivis pendant 4 ans. La dose de tofacitinib de 10 mg × 2/j a été supprimée au cours de l'étude et remplacée par 5 mg × 2/j en raison d'un risque excessif de maladie thromboembolique bien connu maintenant à cette dose élevée. Cette étude a mis en évidence un surrisque de complications cardiovasculaires sévères de 1,33 (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus ou AVC). Le surrisque de cancers cutanés est de 1,90, celui de cancers (hors cancers cutanés) est de 1,48 et celui d'infections sévères de 1,48 également. Le surrisque de zona est de 3,28. Concernant les embolies pulmonaires et les décès, il existe un surrisque de 8,26 et 2,37 respectivement pour les fortes doses de tofacitinib.

Cette étude confirme donc les effets secondaires cardiovasculaires et infectieux observés avec le tofacitinib à forte dose. Les anti-JAK suscitent donc des espoirs mais soulèvent la question du bénéfice/risque. La revue récente de leur efficacité conclut par le fait qu'il ne faudra pas limiter le choix du traitement de la pelade à un traitement anti-JAK car non seulement ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires, mais des traitements classiques plus anciens sont tout aussi efficaces, en plus d'être moins coûteux et moins délétères [28]. Le temps et les études en cours avec les anti-JAK de seconde génération nous permettront de mieux préciser leur place future dans notre stratégie de traitement.

Les alopecies dites biphasiques

Les alopecies biphasiques sont des alopecies initialement inflammatoires et non cicatricielles qui évoluent secondairement vers un mode cicatriciel avec destruction des follicules pileux. Philippe Assouly [30] est l'auteur d'une mise au point dans les *Annales*. Les principales étiologies sont les tractions chroniques, la pression, la trichotillomanie, certaines pelades et certaines alopecies androgénétiques évoluées. Un processus inflammatoire continu ou une réduction des capacités d'irrigation sanguine de la papille dermique réduisent la capacité de repousse des cheveux, en particulier si la zone du bulge est atteinte. En pratique, la repousse n'est guère possible à un stade cicatriciel d'où la nécessité de bloquer l'évolution le plus tôt possible et de faire cesser les tractions et les traumatismes locaux s'ils sont en cause.

Teignes : la griséofulvine n'est plus disponible

La griséofulvine n'est plus disponible en France depuis début 2021, ce qui a posé un problème car il s'agit du seul produit ayant une AMM dans le traitement des teignes en pédiatrie. La rentabilité pour le laboratoire était bien faible : la boîte de 30 comprimés à 250 mg était vendue en pharmacie au prix de 3,16 € + 1,02 € d'honoraire de dispensation...

Un groupe de travail piloté par le Centre de preuves en dermatologie de la Société française de dermatologie (SFD) a créé un algorithme décisionnel de traitement en juillet 2021 validé ensuite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les recommandations complètes sont en ligne sur le site de la SFD. Il est tout d'abord recommandé de faire un prélèvement pour identifier un *Microsporum* ou un *Trichophyton*. Les traitements locaux sont privilégiés avant 2 ans. En cas de *Microsporum*, un traitement de

6 semaines par intraconazole est recommandé, ajusté au poids de l'enfant, et nécessite une prescription hospitalière. En cas de *Trichophyton* ou si le prélèvement mycologique n'est pas possible, le traitement reposera sur la terbinafine à partir de 2 ans, ajustée au poids de l'enfant (62,5 mg/j si moins de 20 kg, 125 mg/j de 20 à 40 kg et 250 mg/j au-delà de 40 kg) pendant 4 semaines seulement. Il ne faut pas oublier la désinfection locale, l'examen et éventuellement le traitement des parents (attentions aux atteintes sous les nattes ou tresses des mamans) et de la fratrie. Un traitement local sera associé au traitement systémique.

Alopecies cicatricielles chez l'enfant

Les alopecies cicatricielles sont peu fréquentes en pédiatrie. Cette étude rétrospective de la Mayo Clinic retrouve 27 cas seulement avec biopsie entre 1992 et 2019. L'alopecie était cliniquement cicatricielle dans 23 cas et les diagnostics retenus étaient folliculite décalvante (6 fois), lichen plan pilaire (6 fois), aplasie cutanée congénitale (4 fois), teigne (4 fois) et morphée (3 fois) [31].

Cellulite disséquante du cuir chevelu : les anti-TNF en deuxième intention ?

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

Une mise au point [32] nous révèle que, dans la littérature, les traitements reposent sur :

- l'isotrétinoïne dans 53 % des cas avec 54 % de succès ;
- les anti-TNF (adalimumab le plus souvent) dans 17 % des cas avec 87 % de succès ;
- la corticothérapie générale dans 16 % des cas avec seulement 30 % de succès ;

I L'Année thérapeutique

- l'épilation aux rayons X dans 16 % des cas avec 100 % de succès et une seule rechute, mais peu raisonnable avec des complications carcinologiques à long terme;
- l'épilation laser (Nd-YAG le plus souvent) dans 11 % des cas avec 80 % de succès;
- la photothérapie dynamique dans 11 % des cas avec des succès variables;
- la chirurgie dans quelques cas avec éventuellement des greffes de peau, peu raisonnable également.

La cellulite disséquante du cuir chevelu (CDC) peut s'associer à une acné *conglobata* et à une maladie de Verneuil. Cette association est peu fréquente mais les points communs physiopathologiques et histologiques sont en faveur de deux localisations d'une maladie commune [33]. Dans cette optique, l'équipe de Besançon rapporte une série de 9 patients atteints de cellulite disséquante du cuir chevelu traités en deuxième intention par adalimumab ou infliximab [34]. Après une durée moyenne de traitement de 17 ± 16 mois, 4 patients (44 %) sont très améliorés ou en rémission totale. Globalement, ils observent une réduction de 67 % des nodules inflammatoires, une réduction de 88 % du nombre d'écoulements purulents et une amélioration de 45 % du DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Cette série a le mérite d'avoir un suivi à assez long terme, cependant ces résultats ne sont pas constants et l'évolution de la cellulite disséquante du cuir chevelu peut être fluctuante.

Les anti-IL17 peuvent également se discuter en traitement des formes résistantes [35]. Le traitement de référence de première intention doit rester l'isotrétinoïne *per os* à 3/4 mg/kg environ, sur une durée minimale de 8 à 10 mois jusqu'à une dose totale cumulée de 150 à 180 mg/kg. Une revue de la littérature nous conforte dans cette attitude : utilisée à bonne dose, l'isotrétinoïne permet une rémission complète ou quasi complète chez 90 % des patients et complète

dans 76,5 % des cas. Des récurrences sont observées dans 24 % des cas, pouvant motiver un second traitement et/ou un traitement d'entretien. La CDC est associée dans 20 % des cas à une acné *conglobata* et dans 19 % des cas à une maladie de Verneuil. Il s'agit d'hommes dans 94 % des cas [36].

Folliculite décalvante : des traitements novateurs ?

La folliculite décalvante (FD) reste une maladie pour laquelle nous n'avons pas de traitement définitif. En première intention, le traitement repose toujours sur des cyclines *per os*, essentiellement doxycycline 100 mg/j. En deuxième intention, des bi-antibiothérapies comportant de la rifampicine sont indiquées. L'an dernier, quelques succès isolés à confirmer ont été rapportés dans des formes résistantes avec la ciclosporine, le sécukinumab et le tofacitinib.

Cette année, une série rétrospective multicentrique de 23 cas est en faveur de l'utilisation de l'adalimumab en deuxième ou troisième intention dans ces formes résistantes [37]. 23 patients ayant une FD confirmée par la biopsie ont été traités par adalimumab 160 mg en première injection puis 80 mg 1 semaine sur 2 pendant 6 à 24 mois. Une amélioration a été obtenue chez tous les patients, visible dès la fin du 1^{er} mois pour certains (n = 3) et après 2 à 3 mois pour la majorité (n = 17). Seuls 2 patients sur 23 ont arrêté pour efficacité insuffisante.

Une observation unique rapporte l'efficacité de l'aprémilast en monothérapie après échec des traitements classiques et de l'adalimumab, à confirmer [38].

Enfin, une nouvelle série rétrospective est en faveur d'une efficacité partielle de la photothérapie dynamique [39]. 13 cas de FD ont été traités par ALA-PDT après rasage et avec 3 heures d'application sous occlusion avant illumination, 3 fois à un intervalle de 10-14 jours. Après les

3 traitements, 4/13 patients étaient considérés comme guéris, 7 significativement améliorés et 2 modérément améliorés, avec seulement 4 rechutes à 12 mois.

Les traitements des FD sont d'autant plus importants à réaliser qu'une évolution très chronique peut se compliquer de carcinomes spinocellulaires [40].

Lichen plan pilaire : de nouveaux traitements ?

L'évaluation de l'efficacité des traitements au cours du lichen plan pilaire (LPP) est difficile. Il est recommandé d'effectuer une biopsie pour confirmer le diagnostic et de suivre l'évolution avec un score clinique reconnu utilisable en consultation usuelle : le *LPP assesment index* (LPPAI). Associé à cela, il est recommandé de faire des photos classiques standardisées et de faire un compte de cheveux le long d'une zone cible inflammatoire et évolutive repérée par un nævus, un angiome ou un micro-point de tatouage pour avoir un critère quantitatif [41].

Les premiers rapports rétrospectifs sur l'efficacité du tofacitinib dans le traitement du LPP à propos de deux séries de 10 et de 2 cas datent de 2018 et de 2020 [42, 43].

Cette année, une courte série de 9 patients est encore en faveur de l'efficacité du tofacitinib dans le traitement du LPP. Une amélioration légère ou modérée est observée en 3 mois pour 3 patients sur 4 avec du tofacitinib en crème à 2 % matin et soir. Une amélioration modérée ou importante est observée en 3 mois pour 4 patients sur 6 avec du tofacitinib *per os* (5 mg $\times$ 2 à 3/j). Le nombre et les variétés des traitements antérieurs au cours de cette série mettent bien en évidence les difficultés à traiter les LPP [44].

Une observation rapporte également l'efficacité du tofacitinib sur le LP unguéal [45].

Enfin, il existe également des données ouvertes en faveur de l'efficacité du baricitinib dans le LPP [46]. Les anti-JAK peuvent donc s'envisager en traitement systémique de deuxième intention des LPP évolutifs après échec d'une corticothérapie de blocage ou après récurrence, mais il n'y a pas d'AMM pour cela.

BIBLIOGRAPHIE

- LOBON K, PINCZEWSKI J, BHOYRUL B. Significant hair regrowth in a Middle Eastern woman with central centrifugal cicatricial alopecia. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:136-138.
- CARVALHO RM, SANTOS LDN, RAMOS PM *et al*. Bicalutamide and the new perspectives for female pattern hair loss treatment: What dermatologists should know. *J Cosmet Dermatol*, 2022. [Epub ahead of print]
- RANDOLPH M, TOSTI A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:737-746.
- VILLANI A, FABBROCINI G, OCAMPO-CANDIANI J *et al*. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:1485-1492.
- VANÓ-GALVÁN S, PIRMEZ R, HERMOSA-GELBARD A *et al*. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1644-1651.
- THERIANOU A, VINCENZI C, TOSTI A. How safe is prescribing oral minoxidil in patients allergic to topical minoxidil? *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:429-431.
- FRIEDMAN ES, FRIEDMAN PM, COHEN DE *et al*. Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46:309-312.
- BINJADEEDH, ALMUDIMEEGH AM, ALOMRAN SA *et al*. A Case of Contact Allergic Dermatitis to Topical Minoxidil. *Cureus*, 2021;13:e12510.
- RAMOS PM, SINCLAIR RD, KASPRZAK M *et al*. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:252-253.
- PIRMEZ R, SPAGNOL ABRAHAM L. Eyebrow Regrowth in Patients with Frontal Fibrosing Alopecia Treated with Low-Dose Oral Minoxidil. *Skin Appendage Disord*, 2021;7:112-114.
- HARRELL MB, HO K, TE AE *et al*. An evaluation of the federal adverse events reporting system data on adverse effects of 5-alpha reductase inhibitors. *World J Urol*, 2021;39:1233-1239.
- GUPTA AK, VENKATARAMAN M, TALUKDER M *et al*. Finasteride for hair loss: a review. *J Dermatolog Treat*, 2021;1-9.
- LOW P, LI KD, HAKAM N *et al*. 5-Alpha reductase inhibitor related litigation: A legal database review. *Andrology*, 2022; 10:470-476.
- BABBUSH KM, ANDRIANO TM, COHEN SR. Antiandrogen therapy in hidradenitis suppurativa: finasteride for females. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:86-92.
- VARGAS-MORA P, MORGADO-CARRASCO D. Spironolactone in Dermatology: Uses in Acne, Hidradenitis Suppurativa, Female Pattern Baldness, and Hirsutism. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111:639-649.
- BURNS LJ, DE SOUZA B, FLYNN E *et al*. Spironolactone for treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:276-278.
- JAMES JF, JAMERSON TA, AGUH C. Efficacy and safety profile of oral spironolactone use for androgenic alopecia: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:425-429.
- WEI C, BOVONRATWET P, GU A *et al*. Spironolactone use does not increase the risk of female breast cancer recurrence: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1021-1027.
- EVANS AG, MWANGI JM, POPE RW *et al*. Platelet-rich plasma as a therapy for androgenic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*, 2022;33:498-511.
- TRAGER MH, LAVIAN J, LEE EY, GARY D *et al*. Prevalence estimates for lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in a New York City health care system. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84: 1166-1169.
- RAMOS PM, ANZAI A, DUQUE-ESTRADA B *et al*. Risk factors for frontal fibrosing alopecia: A case-control study in a multiracial population. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:712-718.
- PORINO-BUSTAMANTE, FERNÁNDEZ-PUGNAIRE MA, ARIAS-SANTIAGO S. Frontal fibrosing alopecia: a review. *J Clin Med*, 2021; 10:1805.
- RIVERA PÉREZ DE RADA P, RIVERA SALAZAR J, JUÁREZ TOSINA R *et al*. Eyelash loss in frontal fibrosing alopecia: Microscopic features of two cases. *J Fr Ophthalmol*, 2021;44:48-52.
- GARCÍA CASTRO R, DOMÍNGUEZ SANTÁS M, LUNA BASTANTE L *et al*. Painless, inexpensive and non-permanent tattoo sticker for the eyebrow alopecia in children. *Pediatr Dermatol*, 2021;38:699-700.
- UCHIDA H, KAMATA M, NAGATA M *et al*. Baricitinib improved alopecia areata concomitant with atopic dermatitis: A case report. *J Dermatol*, 2021;48:e472-e473.
- KING B, KO J, FORMAN S *et al*. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:847-853.
- KING B, KWON O, MESINKOVSKA N *et al*. Efficacy and safety of baricitinib in adults with alopecia areata: Phase 3 results from a randomized controlled trial (BRAVE-AA1). Poster LB785. Society of Investigative Dermatology (SID) Virtual; 3-8 mai 2021.
- DILLON KAL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021;14:691-714.
- YTTERBERG SR, BHATT DL, MIKULS TR *et al*; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *Engl J Med*, 2022;386:316-326.
- ASSOULY A, LACOSTE C, CAVELIER-BALUY B. Les alopecies dites biphases. *Ann Dermatol Venereol*, FMC 1, 2021:213-221.
- IMHOF RL, CANTWELL HM, PROFFER SL *et al*. The spectrum of pediatric scarring alopecia: A retrospective review of 27 patients seen at Mayo Clinic. *Pediatr Dermatol*, 2021;38:580-584.
- THOMAS J, AGUH C. Approach to treatment of refractory dissecting cellulitis of the scalp: a systematic review. *J Dermatolog Treat*, 2021;32:144-149.
- FEDERICO A, ROSSI A, CARO G *et al*. Are dissecting cellulitis and hidradenitis suppurativa different diseases? *Clin Dermatol*, 2021;39:496-499.
- FRECHET L, PUZENAT E, CHAROLLAIS R *et al*. Dissecting cellulitis of the scalp treated by tumour necrosis factor inhibitors: a case series. *Eur J Dermatol*, 2021;31: 81-85.
- DE BEDOUT V, HARPER H, MITEVA M *et al*. Treatment Dissecting Cellulitis of the Scalp With Secukinumab. *J Drugs Dermatol*, 2021;20:776-777.
- GUO W, ZHU C, STEVENS G *et al*. Analyzing the Efficacy of Isotretinoin in Treating Dissecting Cellulitis: A

L'Année thérapeutique

- Literature Review and Meta-Analysis. *Drugs R D*, 2021;21:29-37.
37. IORIZZO M, STARACE M, VANO-GALVAN S *et al.* Refractory folliculitis decalvans treated with adalimumab: a case series of 23 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2022. doi: 10.1016/j.jaad.2022.02.044. Online ahead of print.
 38. FÄSSLER M, RADONJIC-HOESLI S, FELDMEYER L *et al.* Successful treatment of refractory folliculitis decalvans with apremilast. *JAAD Case Rep*, 2020;6:1079-1081.
 39. YANG L, CHEN J, TONG X *et al.* Photodynamic therapy should be considered for the treatment of folliculitis decalvans. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021;35:102356.
 40. DING L, DEGIOVANNI JC, BOGNER P *et al.* Giant cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp arising in the setting of folliculitis decalvans. *BMJ Case Rep*, 2022;15:e247932.
 41. NAEINI FF, SABER M, FAGHIHI G. Lichen planopilaris: a review of evaluation methods. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2021;87:444-445.
 42. YANG CC, KHANNA T, SALLEE B *et al.* Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther*, 2018;31:e12656.
 43. BATRA P, SUKHDEO K, SHAPIRO J. Hair Loss in Lichen Planopilaris and Frontal Fibrosing Alopecia: Not Always Irreversible. *Skin Appendage Disord*, 2020;6:125-129.
 44. PLANTE J, EASON C, SNYDER A *et al.* Tofacitinib in the treatment of lichen planopilaris: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1487-1489.
 45. IORIZZO M, HANEKE E. Tofacitinib as Treatment for Nail Lichen Planus Associated With Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*, 2021;157:352-353.
 46. MOUSSA A, BHOYRUL B, ASFOUR L *et al.* Treatment of lichen planopilaris with baricitinib: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;S0190-9622(22)00338-3. doi: 10.1016/j.jaad.2022.02.027. Online ahead of print.

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

Journée de Sabouraud

Chaque année, un samedi du mois de juin, la journée de Sabouraud réunit tous les dermatologues francophones intéressés par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu. Cette année, la 20^e journée de Sabouraud aura lieu le samedi 11 juin 2022. Au programme: mise au point et actualités sur la pathologie du cheveu et du cuir chevelu avec de nombreux cas cliniques.

Samedi 11 juin 2022 de 8 h 45 à 18 h
Hôtel Crown Plaza Paris-République
10 place de la république,
75011 Paris.

Inscription : f.boutiche@centresabouraud.fr ou 0 142 493 937.

Programme sur : www.centresabouraud.fr

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



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

L'année écoulée a été un peu particulière : pas ou peu de congrès scientifiques, beaucoup de webinars de qualité très variable (certains de faible qualité mais d'autres très formateurs), dynamisme des forums de discussion... Et un sujet récurrent dans la presse médicale : COVID et injections.

Effets secondaires retardés des injections d'AH après une infection par le SARS-CoV-2

Dans le "Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?" de l'an dernier, j'évoquais deux articles (Artzi *et al.*; Dormston *et al.*) sur les *late onset nodules*, appelés aussi *delayed inflammatory reactions* (DIR) ou effets secondaires retardés à type de nodules, d'œdème ou érythème, apparus plus de 4 semaines après l'injection d'acide hyaluronique (AH). Leur fréquence est estimée entre 0,3 et 4,25 % selon le type biochimique d'AH. Il s'agit d'une réaction immunologique, médiée par les lymphocytes T, induite par la dégra-

dation de l'AH réticulé injecté, en AH de bas poids moléculaire fortement pro-inflammatoire. Les épisodes infectieux et notamment une infection par le SARS-CoV-2 favorisent, *via* la production de radicaux libres, cette dégradation de l'AH.

L'année 2021 est celle de la vaccination anti-COVID et de ses effets secondaires cutanés. De nombreux articles ont été publiés sur le sujet : Mc Mahon *et al.* dans le *JAAD* à propos de 414 réactions cutanées post-vaccin à ARNm [1], article similaire de Sun dans *Dermatol Clin* [2], Gambichler dans *JEADV* [3], Grieco dans *Dermatol Ther* [4], Alpalhão dans *Dermatitis* [5], Temiz dans *J Cosmet Dermatol* [6].

Au niveau cutané, outre les éruptions urticariennes et morbilliformes, on retrouve des manifestations cutanées dues au virus lui-même que sont le lupus

pernio et les lésions engelure-like. L'effet secondaire le plus remarquable est la réaction des zones injectées en AH : les DIR post-vaccin à ARNm. Nous avons déjà suspecté l'existence de DIR dans le contexte de l'infection COVID, comme dans les viroses à influenza [7]. À ce titre, je vous conseille la lecture du magnifique article d'Agnieszka Owczarczyk-Saczonek dans *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* publié en avril 2021, qui détaille les mécanismes immunologiques liés à l'AH une fois injecté dans la peau (*fig. 1*) [8].

L'article de Naouri *et al.* dans le *JEADV* ne retrouve pas d'augmentation des réactions à type de DIR pendant le début de l'épidémie COVID (avant la phase vaccinale) [9]. Plusieurs *case reports* de DIR après infection par le SARS-CoV-2 ont cependant été publiés [10]. Des biais sont possibles.

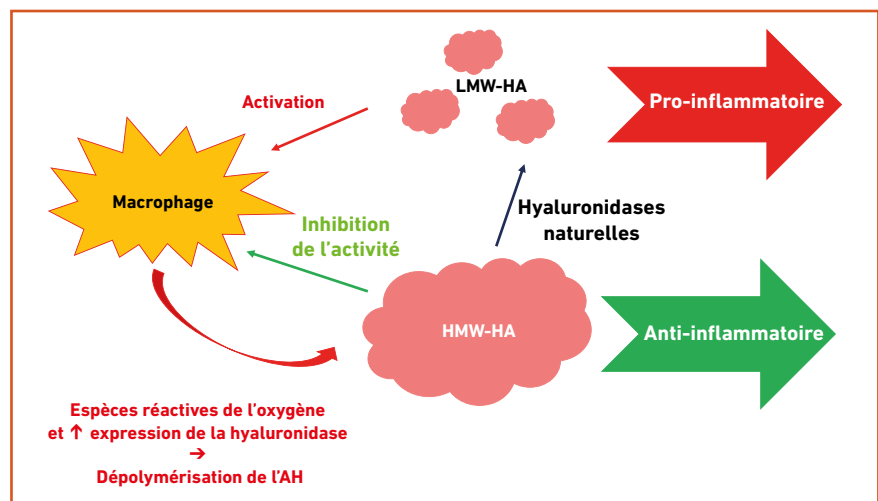


Fig. 1 : Mécanisme physiopathologique suspecté des phénomènes inflammatoires liés aux infections pour expliquer les DIR : clivage par les hyaluronidases naturelles de l'acide hyaluronique injecté sous l'effet des radicaux libres produit lors d'une infection en acide hyaluronique de bas poids moléculaire pro-inflammatoire. D'après [8]. HMW-HA : AH de haut poids moléculaire ; LMW-HA : AH de bas poids moléculaire.

■ L'Année thérapeutique

Le mécanisme d'action impliquant la protéine Spike du SARS-CoV-2 dans les cas de DIR post-vaccinaux est potentiellement le même qu'au cours de l'infection active. L'un des mécanismes d'action suspectés pour expliquer la survenue de DIR après l'injection d'un vaccin à ARNm (Pfizer ou Moderna) est le suivant : la protéine Spike du virus favorise la pénétration intracellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). L'ACE est localisé sur l'endothélium des vaisseaux principalement pulmonaires et cutanés. Il transforme l'angiotensine I en angiotensine II (et suivantes) pro-inflammatoire entraînant une cascade de réactions inflammatoires et l'activation de la voie Th1, stimulant les lymphocytes CD8. Il s'ensuit une prolifération de cellules granulomateuses macrophagiques autour des particules d'AH dégradé. Ces particules d'AH de bas poids moléculaire aggravent encore la réaction inflammatoire en activant les macrophages [11].

L'un des traitements de ces réactions retardées consiste à utiliser des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) à faible dose (**fig. 2**) [12]. Le lisinopril, antihypertenseur et protecteur rénal chez les diabétiques, inhibiteur de l'ACE, a été utilisé dans ces cas de DIR post-vaccin en raison de sa bonne tolérance clinique et de son début d'action rapide (pic sérique 7 h après l'ingestion). Il a fait la preuve de son efficacité dès la posologie de 5 mg/j. La durée de prescription est d'environ 3 à 5 jours. Il faudra néanmoins éviter l'association avec d'autres épargneurs de potassium, notamment la spironolactone, et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale. Les effets secondaires fréquents sont l'hypotension orthostatique, la toux et l'angioedème de la face et du cou.

Ces réactions retardées post-vaccinales vont possiblement encore faire avancer nos connaissances dans ce domaine et dans celui de l'immunologie autour de l'AH.

Place des échographies cutanées haute fréquence dans les injections

De nombreux articles ont été publiés en 2021 sur l'échographie cutanée, notamment en esthétique.

L'échographie a plusieurs avantages : elle est peu onéreuse, aisément disponible, facile à mettre en œuvre, non invasive, indolore et elle fournit des images en temps réel. L'échographie cutanée haute fréquence permet de voir les différentes couches de la peau, les annexes pilo-sébacées et les lésions dermatologiques.

L'échographie cutanée date des années 1980. La fréquence est liée à la profondeur. Ainsi, l'échographie abdominale nécessite des sondes dont la fréquence varie entre 2 et 5 MHz, l'échographie cutanée une fréquence d'au moins 15 à 20 MHz. Pour observer l'épiderme avec finesse, on montera à des fréquences

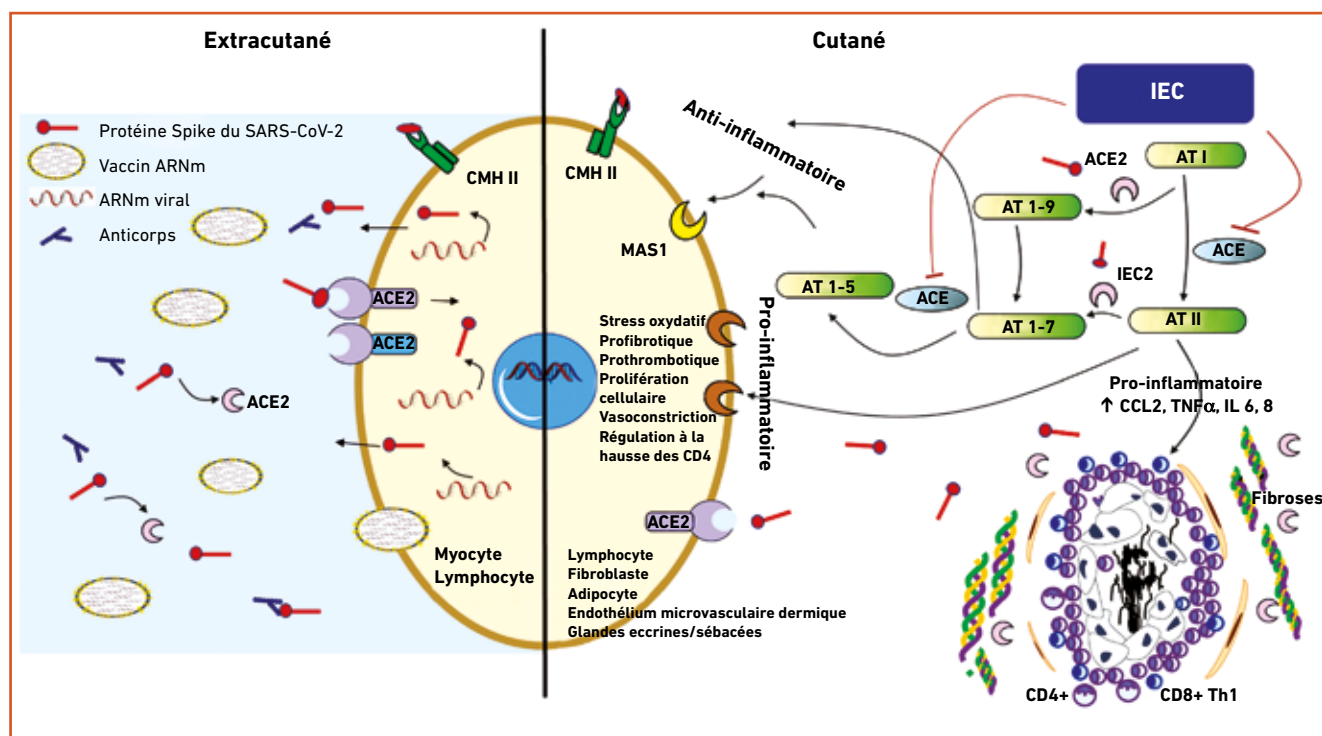


Fig. 2 : Schéma expliquant la pénétration de l'ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine) activée par la protéine Spike du SARS-CoV-2. Transformation sous l'effet de l'ACE de l'angiotensine I en angiotensine II pro-inflammatoire. D'après [12]. AT : angiotensine ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.

comprises entre 75 et 100 MHz. Ces hautes fréquences seront en revanche moins performantes pour observer les couches profondes.

L'échographie haute fréquence permet à présent une observation d'une grande précision sur les couches superficielles. Une analyse très détaillée de l'échographie haute fréquence dermatologique a été réalisée par des équipes de l'université de São Paulo [13]. En 2020 déjà, plusieurs études avaient été publiées sur l'échographie cutanée haute fréquence, mais 2021 a vu fleurir les publications sur ce sujet, faisant suite aux nombreux articles sur les complications vasculaires des injections. En 2019, Lambros incitait déjà à l'utilisation de l'écho-Doppler dans la prévention des complications vasculaires post-AH [14].

Won Lee *et al.* ont publié plusieurs études sur l'intérêt de localiser l'artère de la zone par écho-Doppler avant d'injecter l'AH [15, 16]. Leur étude sur la glabelle porte sur l'analyse écho-Doppler de 74 rides glabellaires verticales. Dans 41 % des cas, l'artère supratrochléaire cheminait sous la ride glabellaire, dans 59 % des cas elle cheminait latéralement par rapport à la ride. Dans les 30 cas où elle cheminait sous la ride glabellaire, elle le faisait en position profonde sous-cutanée dans 24 cas, et dans le derme dans 6 cas. Pour ces derniers cas, l'injection d'AH n'a donc pas été réalisée. Les auteurs concluent à l'intérêt de réaliser un écho-Doppler pour visualiser la position de l'artère supratrochléaire avant d'injecter les rides glabellaires. Ils insistent sur la nécessité d'avoir une formation solide en échographie Doppler car le simple fait d'appuyer trop sur la zone à échographier peut modifier la distance de l'artère par rapport au plan superficiel.

Outre la nécessité d'un injecteur dûment formé à l'écho-Doppler, le temps nécessaire dédié à l'injection est largement augmenté, rendant cette technique difficilement intégrable à la pratique courante. De plus, comme le fait remar-

quer l'équipe de Phumyoo [17] en commentaire, d'une part l'injection d'acide hyaluronique n'est pas l'indication optimale pour le traitement des rides de la glabelle, la meilleure indication étant la toxine botulique, d'autre part l'artère supratrochléaire n'est pas la seule puisqu'il existe dans 21 % des cas une artère paracentrale issue de l'artère angulaire qui circule dans la zone sous-cutanée (**fig. 3**, dissection Phumyoo et Tansattit). La visualisation de l'artère supratrochléaire n'est donc pas un gage de sécurité à 100 %.

Sur le plan pratique, je vous conseille la lecture de l'article de Velthuis *et al.* [18] ainsi que ceux des mêmes auteurs publiés en 2019 (parties 1 et 2) commentés par Jean Carruthers [19]. Après avoir repris quelques notions classiques sur l'échographie (plans de coupe, échogénicité des différentes structures anatomiques et modalités de déplacement de la sonde de l'échographe), l'article explique pour chaque zone du visage comment positionner la sonde et quelles sont les structures à repérer (**fig. 4**). Les mouvements de la sonde sont de trois types : mouvement d'angulation de la tête de la sonde sans la déplacer sur la peau, rotation de

la tête de la sonde et déplacement de la tête de la sonde sur la peau.

L'objectif majeur consiste à repérer les vaisseaux, à les localiser par rapport à la zone à traiter et à apprécier leur profondeur. Pour cela, une mesure par rapport à la surface cutanée est effectuée. L'injecteur doit adapter sa technique d'injection et la localisation de son injection par rapport à la position de la structure vasculaire observée.

Le mode Doppler permet de connaître également le type de vaisseau (veine et artère ont une écoute Doppler différente). Par ailleurs, certains appareils d'échographie haute fréquence sont dotés d'un mode permettant de visualiser l'aiguille ou la canule et ainsi de réaliser une échographie Doppler per-injection. La technique est récente, les modalités d'utilisation demeurent à ce jour peu connues [20].

On apprend également que l'échographie haute fréquence permet, en cas de suspicion d'accident thrombotique, de confirmer cet accident (disparition du flux au Doppler en cas de vaisseaux thrombosés). Elle permet aussi de locali-

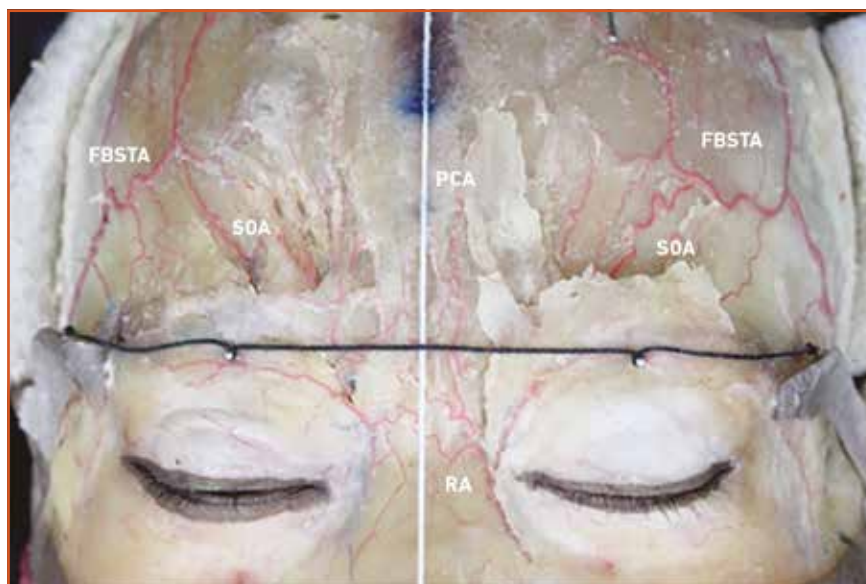


Fig. 3 : Dissection sur cadavre de la glabelle, mise en évidence du réseau vasculaire. PCA : paracentral artery ; RA : radix artery ; SOA : supraorbital artery ; FBSTA : frontal branch of the superficial artery. D'après [17].

I L'Année thérapeutique

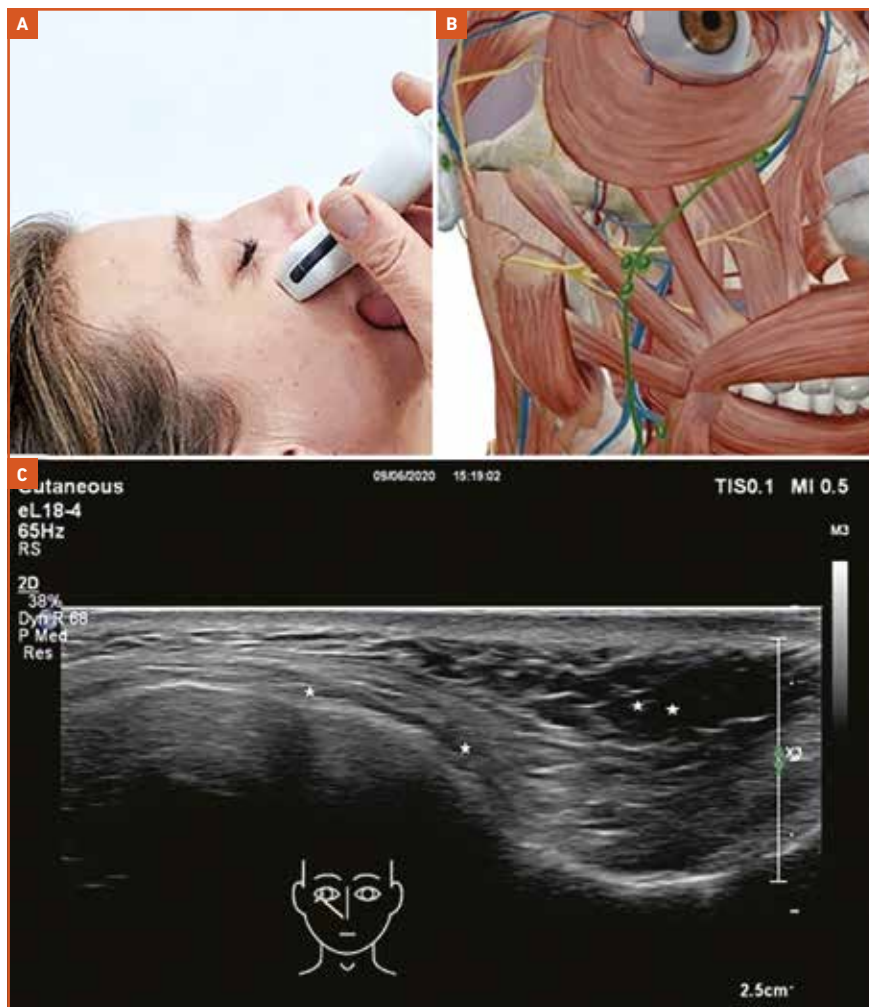


Fig. 4. A : position de la sonde ; B : anatomie sous-jacente ; C : vue échographique du mid-face. D'après [18].

ser la zone de thrombose pour injecter la hyaluronidase de manière très précise et avec d'autant plus d'efficacité.

L'échographie haute fréquence permet donc la localisation des vaisseaux dans la zone à injecter avant l'injection, la localisation précise per-injection par rapport à la pointe de la canule de la zone injectée, la confirmation d'une thrombose et la recherche exacte de la zone thrombosée pour injecter la hyaluronidase en cas d'accident. La courbe d'apprentissage de l'échographie est longue, l'absence de vaisseaux peut être faussement rassurante. L'utilisation en cas d'accident thrombotique me semble plus facile à mettre en œuvre. Cet outil

ne devra pas être négligé dans notre progression vers plus de sécurité.

Test d'aspiration avant injection : le pour et le contre dans les publications de 2021

Dans le même axe de prévention des complications vasculaires, on note une méta-analyse de Kapoor *et al.* sur les articles publiés entre 2010 et 2020 traitant des facteurs influençant le test d'aspiration avant l'injection d'AH [21]. Sur 53 articles sélectionnés, seuls 4 ont été retenus comme satisfaisants pour l'analyse. Ce sont les articles de Carey et Weinkle en 2015, Van Loghem *et al.* en

2017, Torbeck *et al.* en 2019 et Wang *et al.* en 2020. Aucun de ces articles n'impliquait un test *in vivo*. Rappelons que le test d'aspiration pré-injection consiste à maintenir la seringue immobile à l'endroit où l'on choisit d'injecter et à exercer un geste de reflux vasculaire. Bien entendu, les critères influençant les faux négatifs doivent être identifiés. Cette technique est de plus en plus décriée car elle peut être faussement rassurante.

Quels sont les facteurs qui influencent le retour sanguin dans la seringue ? Le diamètre de l'aiguille, la taille de l'aiguille, la taille de la seringue, la rhéologie de l'AH, la pression et le calibre du vaisseau dans lequel se trouve l'aiguille mais aussi le volume, la vitesse d'aspiration et la force appliquée sur le piston pour réaspirer sont autant de paramètres susceptibles de faire varier la vitesse de reflux du sang dans la seringue au cours du test. Les trois seules variables qui ont pu ressortir statistiquement significatives de cette méta-analyse sont le diamètre de l'aiguille (variant inversement au temps de reflux), l'élasticité G' et la cohésivité G'' du produit (plus ils sont élevés, moins le test d'aspiration est rapide).

Une petite longueur d'aiguille, le volume de réaspiration et l'utilisation d'une aiguille non amorcée semblent liés à la rapidité du reflux mais les données ne sont pas statistiquement significatives.

À l'inverse, Goodman *et al.*, après un premier commentaire négatif sur l'article de Tseng *et al.* (juin 2020), ont publié début 2022 une revue de la littérature sur l'inutilité et la dangerosité de ces tests aspiratifs [22]. La sensibilité de ce test est faible tant les facteurs influençant le résultat sont nombreux et impossibles à maîtriser. Cette excellente revue de la littérature permet de comprendre les mécanismes responsables des faux négatifs (fig. 5, tableau 1). Bien sûr, la réponse logique serait de se dire : en cas d'aspiration négative, on reste prudent et en cas d'aspiration positive, on aura évité un accident.

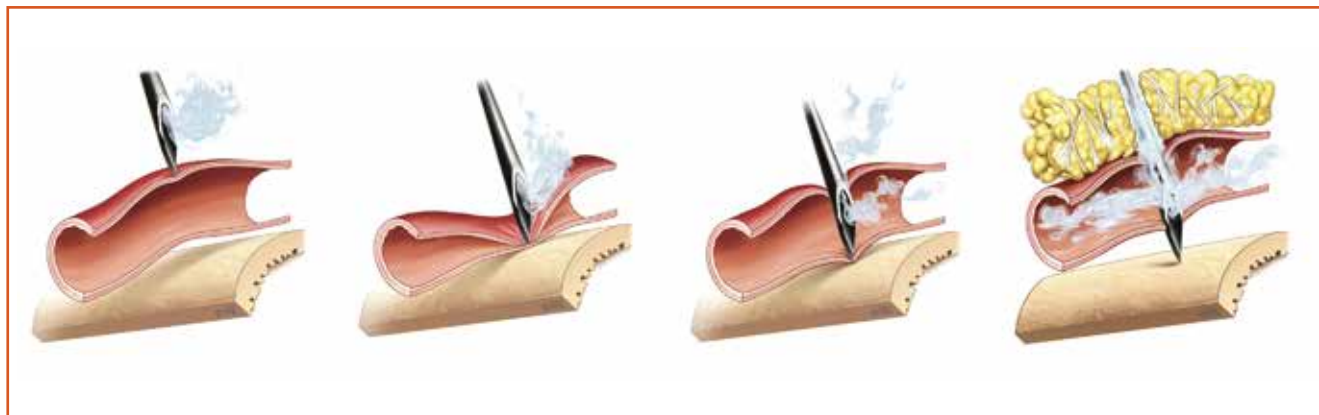


Fig. 5 : Schéma expliquant les faux négatifs au test aspiratif. D'après [22].

Mais les auteurs vont plus loin, expliquant que l'une des mesures de sécurité pour injecter consiste à bouger la pointe de l'aiguille ou de la canule, ce qui est incompatible avec l'immobilité nécessaire pour le test de réaspiration.

Ils insistent à nouveau aussi sur le fait qu'une injection intravasculaire peut se voir avec une canule même de large diamètre. Par ailleurs, ils ajoutent que l'anesthésie locale avec de la xylocaïne adrénalinée induit une vasoconstriction,

minimisant les risques d'injection intravasculaire mais ne permettant pas de visualiser un blanchiment post-injection. Ils concluent avec des recommandations sous forme de tableau (*tableau II*).

Croyance ou concept	Constatation ou résultat probable	Références
Un test d'aspiration rapide assure la sécurité de l'injection	S'est avéré peu fiable dans la plupart des cas ; difficile d'enlever le produit de comblement de l'aiguille	24-27
Un test d'aspiration lente jusqu'à 5-10 secondes assure la sécurité de l'injection	Incontrôlable dans au moins 1/3 des cas ; difficile d'enlever le produit de comblement de l'aiguille	24, 25, 27, 28
Avoir la main suffisamment stable pour maintenir sa position pendant toute la durée de l'injection	Douteux. La plupart des aspirations auront suffisamment déplacé la position de l'aiguille pour risquer de se trouver dans un vaisseau à la fin de l'aspiration	2,3
Une bonne connaissance de l'anatomie suffit pour permettre une injection de bolus en toute sécurité	La variabilité de l'anatomie, en particulier au sein de la couche superficielle mais aussi entre les différentes couches de la peau, rend la sécurité du geste relative	6-9
Une injection verticale sur le périoste avec aspiration négative assure la sécurité	L'aiguille a tendance à déposer le produit en plusieurs couches, en particulier dans les régions cutanées fines	17,18
Une fois que l'aspiration est négative, tout mouvement est proscrit	On pourrait croire que c'est vrai et que cela devrait être répété à chaque point d'injection. En utilisant les lèvres comme exemple, cela semble irréalisable	2, 29
Tous les vaisseaux supportent une aspiration positive	De petits vaisseaux collapseraient probablement sous la pression de l'aspiration	2-4
Le concept d'aspiration nécessite l'utilisation d'injections de bolus fixes	Potentiellement dangereux si l'injection est intravasculaire car une plus grande quantité de matériau cohésif serait injectée	27-29
Les aiguilles non amorcées peuvent être utiles pour éviter les faux négatifs	Les aiguilles non amorcées doivent être injectées une fois avec un bolus, puis l'opérateur doit retirer et remplacer l'aiguille avant l'injection suivante. L'utilisation d'aiguilles non amorcées ne résout pas le problème concernant le mouvement de la main au cours de l'aspiration	3, 29
Les canules sont plus sûres que les aiguilles	Les canules, si elles sont de plus petit calibre (27 G ou moins), se comportent un peu comme des aiguilles et doivent être soumises aux mêmes règles de sécurité	19-22

Tableau I : Goodman a fait un tableau liant les "croyances" et les études expliquant leur caractère erroné. D'après [22].

L'Année thérapeutique

Recommandations
Connaître la profondeur d'injection la plus sûre dans une zone donnée
Injecter très lentement et avec une faible pression d'extrusion
Les canules sont considérées par beaucoup comme une alternative plus sûre aux aiguilles dans certaines zones, y compris le front, la partie latérale et antérieure des joues. Elles ne sont pas considérées comme plus sûres pour l'injection nasale. Les canules de plus petit calibre peuvent se comporter un peu comme des aiguilles en ce qui concerne les blessures vasculaires
Prévoir d'utiliser un anesthésique local avec de l'adrénaline aux points d'entrée de la canule et dans le champ d'injection pour vasoconstricter les vaisseaux locaux. Lors de l'utilisation d'un anesthésique local avec de l'adrénaline, il peut être utile d'observer le patient après l'injection pour s'assurer que l'effet vasoconstricteur se résout afin d'éviter toute confusion avec l'injection intravasculaire du produit de comblement
Prévoir de diriger l'aiguille/canule perpendiculairement aux vaisseaux axiaux primaires dans la région anatomique afin de réduire le risque de canulation vasculaire
Les micro-bolus doivent être injectés en petites aliquotes (< 0,1 mL)
Déplacer l'aiguille dans le plan choisi lors de l'administration de micro-bolus, même si c'est seulement avec des mouvements de faible amplitude
S'assurer que la direction de l'injection est éloignée de l'œil dans les zones à haut risque telles que le nez, la glabelle et le pli nasolabial
Il n'y a actuellement aucune preuve pour promouvoir l'aspiration comme mesure de sécurité

Tableau II : Liste des recommandations préconisées par Goodman. D'après [22].



Fig. 6 : Exemples de rhinoplasties médicales. Étude de Kassir. D'après [25].

Rhinoplastie médicale

Le nez fait partie des zones où le danger d'injection intravasculaire est important. Plusieurs articles ont été publiés sur la rhinoplastie non chirurgicale ces 3 dernières années. Les premières rhinoplasties médicales remonteraient au début du xx^e siècle avec de la paraffine et, malgré des résultats esthétiques probants, les complications infectieuses et granulomateuses ont eu raison de ces injections. En 2006, le concept de rhinoplastie médicale par fillers a été remis au goût du jour par Han *et al.* Les rhinoplasties médicales par fillers, principalement par injection d'AH, permettent d'éviter le recours à la chirurgie ou de corriger des petites asymétries post-chirurgicales. Elles représenteraient entre 5 et 12 % des rhinoplasties. La durée du résultat esthétique est en général très prolongée en raison de la faible mobilité nasale.

Presque toutes les zones du nez peuvent être corrigées et la quantité à injecter pour obtenir une amélioration est parfois

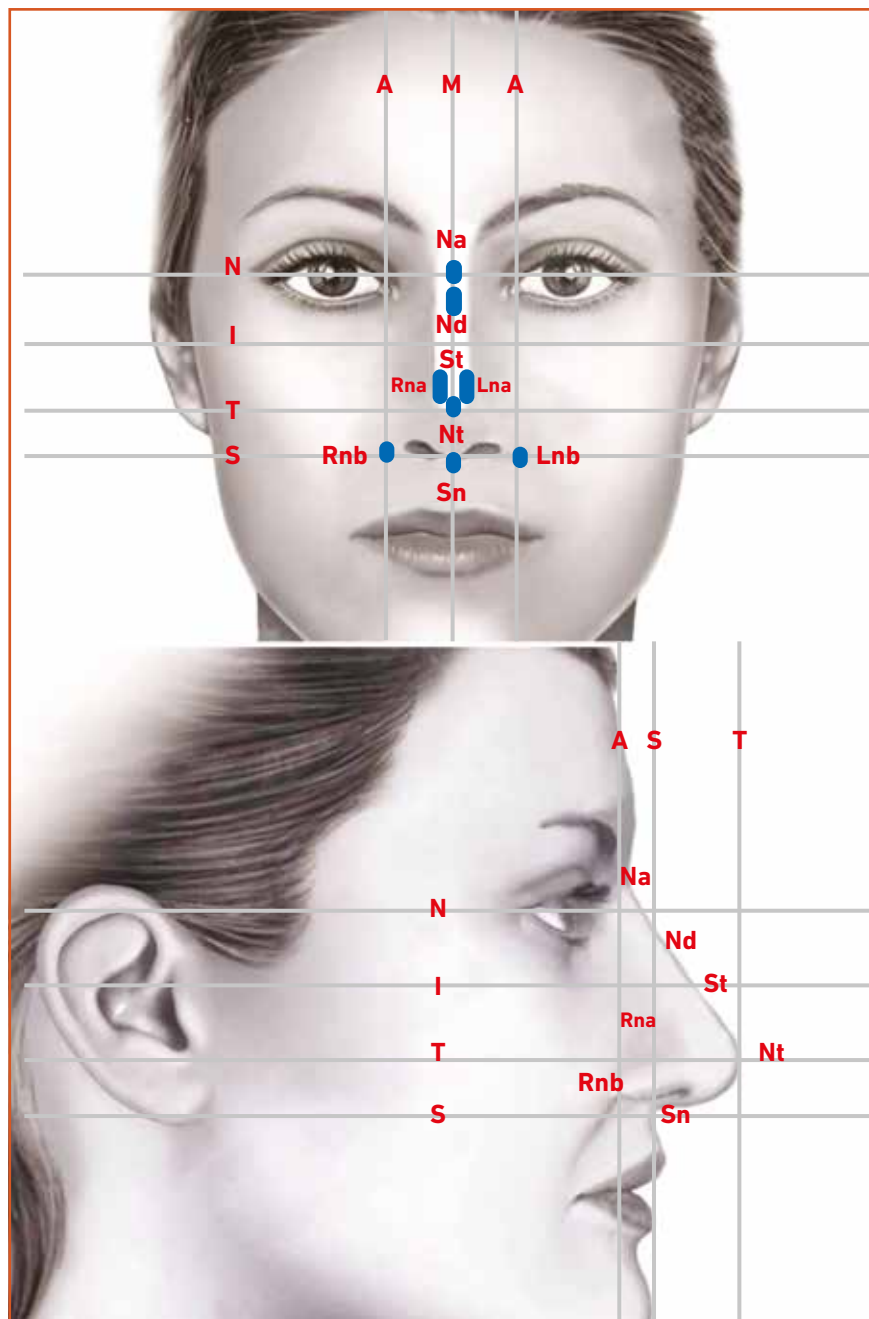


Fig. 7 : Grille conçue par Bertossi pour les injections de fillers dans le nez pour rhinoplastie médicale. D'après [26].

infime. L'utilisation la plus fréquente est la correction de la bosse dorsale du nez. Le nez est une zone de danger vasculaire en raison de la vascularisation terminale de la pointe du nez et de l'existence de l'anastomose carotide interne/externe au niveau du radix. L'absence d'éviction

sociale prolongée en comparaison avec le geste chirurgical, la réversibilité de l'acte, le faible coût financier ont contribué à augmenter cette demande. Plusieurs auteurs relatent que la rhinoplastie médicale aide aussi les patients à franchir le pas de la rhinoplastie chirurgicale.

Une énorme série rétrospective sur les rhinoplasties médicales a été publiée en 2020 par Harb et Brewster [23] : il y avait un seul injecteur (Ayad Harb) et 5 000 patients entre 2016 et 2019. Il s'agit d'un injecteur de renom, spécialisé dans la rhinoplastie médicale. Le seul produit injecté était de l'AH. Outre les patients présentant une contre-indication classique aux injections d'acide hyaluronique, les patients ayant besoin d'une rhinoplastie chirurgicale et ceux dont la peau adhérait aux structures sous-jacentes (augmentation des risques) ont été exclus de l'étude. L'AH était transféré dans des seringues de 0,3 mL et injecté avec une aiguille de 30 G.

24 patients (0,48 %) ont présenté une occlusion artérielle immédiate avec blanchiment et, dans la majorité des cas (16/24), il s'agissait d'une injection de la pointe. Les occlusions suite à une injection du radix ne représentaient que 2 cas. Les auteurs rapportent également 3 cas d'ischémie diagnostiqués de manière retardée. Le deuxième effet secondaire rapporté était l'œdème. Les auteurs stipulent que les injections du nez doivent être profondes, centrales, de petit volume, lentes et sous une faible pression d'injection. Ils rappellent également que les injections d'AH pour correction de rhinoplastie chirurgicale sont plus à risque d'ischémie. Cette étude a fait l'objet de nombreux commentaires en 2021 dans le PRS.

Rivkin présente également sa série d'injections du nez sous forme d'une étude rétrospective [24]. 2 488 injections du nez sont répertoriées. Les injections ont eu lieu entre 2006 et 2016. Rivkin était le seul injecteur. Les produits de comblement utilisés étaient le PMMA, l'hydroxyapatite et l'acide hyaluronique. Le radix (77 %) et la pointe (70 %) sont les deux zones les plus représentées, suivies par le dorsum (60 %), puis les côtés, les ailes du nez et enfin la columelle (1 %). La majorité des injections concernaient plusieurs zones du nez. La fréquence des effets secondaires était statistiquement

L'Année thérapeutique

liée aux zones injectées : notamment la pointe (8 %) et les côtés du nez (7,3 %) étaient les deux zones les plus pourvoyeuses d'effets secondaires. En outre, cette étude met en évidence le fait qu'une rhinoplastie chirurgicale primitive augmente le risque d'effet secondaires.

L'article publié par Kassir *et al.* porte sur les modalités techniques des injections du nez [25]. Les auteurs expliquent que les rhinoplasties médicales sont souvent réalisées comme les rhinoplasties chirurgicales, c'est-à-dire du haut vers le bas. Leur technique est inverse. Ils préfèrent positionner la pointe du nez dans la projection souhaitée et remonter ensuite vers le radix pour harmoniser la ligne du nez. Dans cette étude, les injections sont faites à l'aiguille, médianes et profondes, avec test d'aspiration. Les arguments en faveur des injections du nez à l'aiguille sont : la nécessité d'une grande précision dans le positionnement du produit et le besoin de s'assurer que le produit est positionné en profondeur (**fig. 6**).

L'année 2021 a également vu la publication de Bertossi sur la rhinoplastie médicale avec le produit VYC-25L [26]. 61 patients étaient traités à l'aiguille 27 G. Le choix de ce produit ayant un G° élevé permet un soulèvement important des tissus. Les injections étaient décrites comme profondes au-dessus du périoste et du périchondre, et médianes. On notera que les auteurs ont un conflit d'intérêts dans cette étude, que l'étude est rétrospective et monocentrique. Mais cette publication fait suite à une première étude qui a permis de montrer l'intérêt d'une grille dessinée sur le nez du patient pour une technique reproductible et enseignable (**fig. 7 et 8**).

L'article de l'équipe indienne de Kumar *et al.* publiée dans le *Journal of Cosmetic Dermatology* est une revue de la littérature publiée entre 2005 et 2020 [27]. Les auteurs ont fait le choix de ne sélectionner que les études prospectives. L'analyse des études prises en compte montre bien l'explosion des publications



Fig. 8 : Application de la grille de Bertossi sur une patiente (Bertossi *et al.* *Plast Reconstr Surg.* 2019;143:428-439).

sur ce sujet sur les 3 dernières années. Leur revue étudie principalement les critères d'efficacité et de satisfaction patients (rapportée supérieure à 90 %).

Conclusion

L'année 2021 en esthétique a encore été marquée par de nombreuses publications autour des complications des fillers, des complications post-vaccin contre le SARS-CoV-2 et de la prévention des complications vasculaires. Pour autant, bien que la littérature fourmille d'articles sur les complications, sur les moyens à mettre en œuvre pour les éviter [28] et sur les connaissances nécessaires pour les prendre en charge, on voit malheureusement de plus en plus d'injecteurs médecins non ou peu formés, ou même des injecteurs non médecins, faire "commerce" des actes médicaux esthétiques en faisant fi de ces précautions.

BIBLIOGRAPHIE

1. McMAHON DE, AMERSON E, ROSENBACH M *et al.* Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85:46-55.
2. SUN Q, FATHY R, McMAHON DE *et al.* COVID-19 Vaccines and the Skin:

The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatol Clin*, 2021;39:653-673.

3. GAMBICHLER T, BOMS S, SUSOK L *et al.* Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:172-180.
4. GRIECO T, MADDALENA P, SERNICOLA A *et al.* Cutaneous adverse reactions after COVID-19 vaccines in a cohort of 2740 Italian subjects: An observational study. *Dermatol Ther*, 2021;34:e15153.
5. ALPALHÃO M, MAIA-SILVA J, FILIPE P. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccines and Cutaneous Adverse Reactions: A Review. *Dermatitis*, 2021;32:133-139.
6. TEMIZ SA, ABDELMAKSOU A, WOLLINA U *et al.* Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21: 4-12.
7. TURKMANI MG, DE BOULLE K, PHILIPP-DORMSTON WG. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2019;12:277-283.
8. OWCZARCZYK-SACZONEK A, ZDANOWSKA N, WYGONOWSKA E *et al.* The Immunogenicity of Hyaluronic Fillers and Its Consequences. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2021;14:921-934.
9. NAOURI M, DAHAN S, LE PILLOUER PROST A *et al.* Good tolerance of hyaluronic acid injections during the period of the COVID-19 pandemic: observing a cohort of 1093 patients in a prospective, observational real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e432-e433.
10. SHOME D, DOSHI K, VADERA S *et al.* Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler post-COVID-19 viral infection. *J Cosmet Dermatol*, 2021;20:1549-1550.
11. MUNAVALLI GG, GUTHRIDGE R, KNUTSEN-LARSON S *et al.* COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res*, 2022; 314:1-15.
12. MUNAVALLI GG, KNUTSEN-LARSON S, LUPOMP *et al.* Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination-a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. *JAAD Case Rep*, 2021;10:63-68.

13. VERGILIO MM, MONTEIRO E SILVA SA, JALES RM *et al.* High-frequency ultrasound as a scientific tool for skin imaging analysis. *Exp Dermatol*, 2021;30:897-910.
14. LAMBROS V. Use of Doppler Ultrasound to Avoid Injection Complications. *Plast Reconstr Surg*, 2019;144:724e.
15. LEE W, KIM JS, MOON HJ *et al.* A Safe Doppler Ultrasound-Guided Method for Nasolabial Fold Correction With Hyaluronic Acid Filler. *Aesthet Surg J*, 2021;41:NP486-NP492.
16. LEE W, MOON HJ, KIM JS *et al.* Safe Glabellar Wrinkle Correction With Soft Tissue Filler Using Doppler Ultrasound. *Aesthet Surg J*, 2021;41:1081-1089.
17. PHUMYOO T, TANSATIT T, JITAREE B. Commentary on: Safe Glabellar Wrinkle Correction With Soft Tissue Filler Using Doppler Ultrasound. *Aesthet Surg J*, 2021;41:1090-1093.
18. VELTHUIS PJ, JANSEN O, SCHELKE LW *et al.* A Guide to Doppler Ultrasound Analysis of the Face in Cosmetic Medicine. Part 1: Standard Positions. *Aesthet Surg J*, 2021;41:NP1621-NP1632.
19. CARRUTHERS JDA. Commentary on: A Guide to Doppler Ultrasound Analysis of the Face in Cosmetic Medicine. *Aesthet Surg J*, 2021;41:NP1645-NP1646.
20. JAGUŠ D, SKRZYPEK E, MIGDA B *et al.* Usefulness of Doppler sonography in aesthetic medicine. *J Ultrason*, 2021; 20:e268-e272.
21. KAPOOR KM, MURTHY R, HART SLA *et al.* Factors influencing pre-injection aspiration for hyaluronic acid fillers: A systematic literature review and meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2021; 34:e14360.
22. GOODMAN GJ, MAGNUSSON MR, CALLAN P *et al.* Aspiration Before Tissue Filler—An Exercise in Futility and Unsafe Practice. *Aesthet Surg J*, 2022;42:89-101.
23. HARB A, BREWSTER CT. The Nonsurgical Rhinoplasty: A Retrospective Review of 5000 Treatments. *Plast Reconstr Surg*, 2020;145:661-667.
24. RIVKIN A. Nonsurgical Rhinoplasty Using Injectable Fillers: A Safety Review of 2488 Procedures. *Facial Plast Surg Aesthetic Med*, 2021;23:6-11.
25. KASSIR R, VENKATARAM A, MALEK A *et al.* Non-Surgical Rhinoplasty: The Ascending Technique and a 14-Year Retrospective Study of 2130 Cases. *Aesthetic Plast Surg*, 2021;45: 1154-1168.
26. BERTOSSI D, MALCHIODI L, ALBANESE M *et al.* Nonsurgical Rhinoplasty With the Novel Hyaluronic Acid Filler VYC-25L: Results Using a Nasal Grid Approach. *Aesthet Surg J*, 2021;41:NP512-NP520.
27. KUMAR V, JAIN A, ATRE S *et al.* Non-surgical rhinoplasty using hyaluronic acid dermal fillers: A systematic review. *J Cosmet Dermatol*, 2021;20:2414-2424.
28. HEYDENRYCH I, DE BOULLE K, KAPOOR KM *et al.* The 10-Point Plan 2021: Updated Concepts for Improved Procedural Safety During Facial Filler Treatments. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2021; 14:779-814.

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

Risankizumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif

La Commission européenne (CE) a autorisé Skyrizi, seul ou en association avec du méthotrexate (MTX), dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Cette autorisation de mise sur le marché valide la seconde indication de Skyrizi, valable dans tous les États membres de l'Union européenne, ainsi qu'en Islande, au Liechtenstein, en Norvège et en Irlande du Nord. Cette indication n'est pas remboursée ni agréée aux collectivités en France à ce jour.

L'autorisation repose sur les résultats de deux études de phase III évaluant le risankizumab chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique : KEEPsAKE-1 et KEEPsAKE-2 1-2. Dans ces deux études, le risankizumab a atteint le critère d'efficacité principal – une réponse ACR 20 à 24 semaines – et plusieurs critères d'efficacité secondaires, dont les capacités fonctionnelles telles que mesurées par l'indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ-DI) et l'activité minimale de la maladie (MDA).

Chez ces patients, le profil de tolérance de Skyrizi était similaire au profil de sécurité de cette molécule chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire AbbVie

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Tumeurs et malformations vasculaires

1. Hémangiomes infantiles

L'identification de la disposition segmentaire des hémangiomes infantiles (HI) est importante pour la recherche des syndromes PHACE (malformations de la fosse postérieure, hémangiome, anomalies artérielles, anomalies cardiaques, anomalies oculaires) associés aux HI et fournit également des indices sur la physiopathologie. Auparavant, les hémangiomes segmentaires étaient représentés sur 4 régions faciales, dont 3 correspondant à des métamères faciaux connus d'innervation du nerf trijumeau (V1, V2, V3).

Dans une étude qui avait pour objectif de redéfinir les territoires des hémangiomes segmentaires, à partir de photographies d'une cohorte rétrospective analysées par la densitométrie par carte thermique,

549 HI ont été cartographiés. Les limites des segments frontotemporal (S1) et frontonasal (S4) sont en accord avec les descriptions précédentes. En revanche, contrairement aux schémas précédents, la zone préauriculaire est reliée au segment mandibulaire (S3) et non maxillaire. Les hémangiomes segmentaires sur le cuir chevelu se présentent généralement sous la forme d'un C qui s'étend de la région auriculaire postérieure à la région maxillaire (**fig. 1**) [1].

Sur le plan thérapeutique, le propranolol est maintenant largement utilisé pour les hémangiomes avec une indication thérapeutique. Le timolol (collyre détourné pour un usage topique) a été étudié dans plusieurs essais avec des résultats divergents et une utilité en pratique limitée, d'autant plus que le passage systémique n'est pas négligeable. Un essai récent de non-infériorité a cherché à savoir

si l'utilisation du timolol topique était davantage utile en phase proliférative précoce (avant 60 jours) par rapport au placebo. Les résultats montrent qu'il est bien toléré mais n'apporte qu'un bénéfice limité dans la résolution des lésions lorsqu'il est administré au stade prolifératif précoce [2].

Alors que le propranolol a montré une bonne sécurité d'utilisation dans la prise en charge des HI, d'autres β -bloquants moins lipophiles, comme le nadolol, peuvent être préférables chez les personnes qui ne répondent pas au propranolol ou présentent des effets indésirables. Une étude a comparé le propranolol au nadolol chez des nourrissons âgés de 1 à 6 mois présentant un HI avec une indication thérapeutique. Le nadolol oral n'était pas inférieur au propranolol oral, ce qui indique qu'il peut être une alternative efficace et bien tolérée.

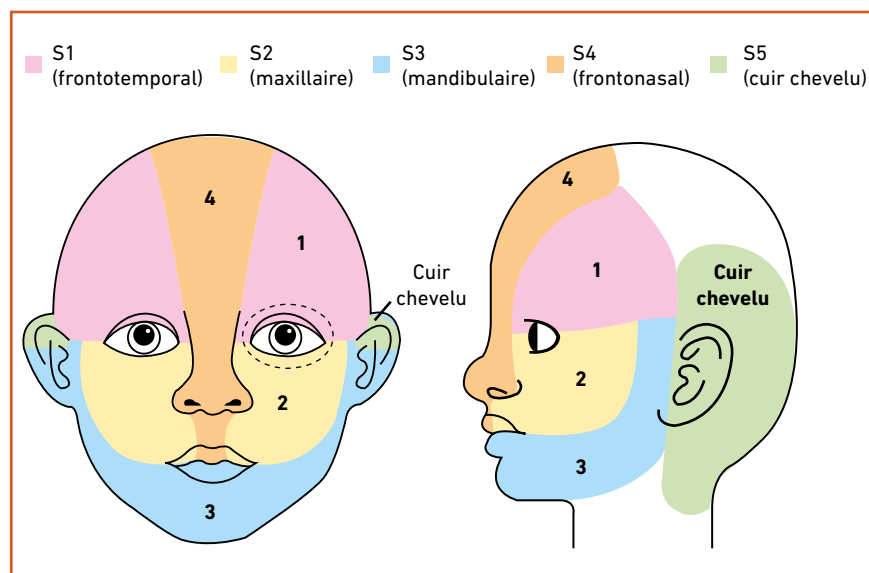


Fig. 1 : Carte révisée des territoires des hémangiomes segmentaires.

rée en cas de non-réponse au propranolol ou d'effets indésirables, ou lorsqu'une involution plus rapide est nécessaire [3].

Une étude prospective de 2010 portant sur 108 nourrissons a estimé l'incidence du syndrome PHACE à 31 % chez les enfants présentant des HI faciaux d'au moins 22 cm². Dans cette étude de cohorte portant sur 242 patients et cherchant à réanalyser les facteurs de risque de PHACE des HI du visage, les caractéristiques significativement les plus associées au syndrome PHACE étaient les suivantes : un HI touchant au moins 3 endroits ou plus et une surface de 25 cm² ou plus. L'atteinte de la glande parotide et du segment S2 était associée à un risque significativement plus faible mais non nul [4].

2. Malformations vasculaires

En 2021, les résultats de l'étude française PERFORMUS ont été publiés, évaluant l'efficacité du sirolimus dans les malformations vasculaires à flux lent [5]. En effet, le sirolimus est de plus en plus utilisé pour traiter diverses anomalies vasculaires, bien que les preuves de son efficacité manquent. 59 enfants ont été inclus dans l'étude. Le critère de jugement principal d'efficacité était la diminution de la taille de la malformation en IRM et le critère d'évaluation secondaire les signes fonctionnels.

Les malformations lymphatiques pures semblent être la meilleure indication pour le traitement par sirolimus : une diminution du volume de la malformation lymphatique, des suintements et des saignements et une amélioration de la qualité de vie ont été mises en évidence. Dans les malformations combinées, le sirolimus a réduit de manière significative la douleur, le suintement et les saignements mais pas la taille de la malformation. Les bénéfices semblaient plus faibles pour les malformations veineuses pures.

Le sirolimus n'a cependant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Le plus souvent,

la tolérance est bonne, certains effets secondaires peuvent néanmoins survenir. Dans une étude rétrospective à propos de patients traités par sirolimus pour des malformations vasculaires, 17 effets indésirables graves (EIG) chez 14 patients étaient rapportés. L'âge au début du traitement par sirolimus était de moins de 2 ans (n = 5), de 2 à 6 ans (n = 5) et de plus de 12 ans (n = 4). Les EIG sont survenus au cours des 3 premiers mois du traitement par sirolimus (n = 7), entre 3 et 12 mois (n = 7), au cours de l'année suivante (n = 7) et après 1 an de traitement (n = 3). L'EIG le plus fréquent était la pneumopathie virale (n = 8). Le dosage résiduel de sirolimus au moment des EIG se situait entre 2,7 et 21 ng/L. 5 patients étaient sous antibioprophyxie [6].

■ Dermatite atopique

Des associations entre la dermatite atopique (DA) et les troubles du sommeil, la dépression, l'hyperactivité et les troubles de la mémoire ont été rapportées. Des données récentes suggèrent également une association avec des difficultés d'apprentissage chez les enfants américains [7]. Pour approfondir cette question, les auteurs ont mené une étude transversale au sein de la cohorte PEER (*Pediatric Eczema Elective Registry*), qui est une cohorte d'enfants américains atteints de DA de 2 à 17 ans, avec un diagnostic confirmé par un médecin et un suivi de 10 ans. La sévérité était évaluée avec l'auto-score POEM (*Patient Oriented Eczema measure*) et les troubles de l'apprentissage étaient évalués par un soignant.

2074 enfants ont été inclus. L'âge médian de début de la DA était de 9 mois, 48,6 % des enfants avaient un asthme associé, 72,2 % des allergies saisonnières, 13,8 % un TDAH (trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité), 10,7 % des troubles du sommeil, 7,5 % une dépression, 11 % une anxiété et 8,2 % des difficultés d'apprentissage. Les enfants qui avaient des troubles de l'apprentissage avaient un score POEM

significativement plus élevé. Lorsque les résultats sont ajustés sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le niveau socioéconomique, l'âge du début de la DA, l'asthme, les antécédents familiaux, les allergies saisonnières, les troubles du sommeil et les autres troubles neuropsychiatriques (anxiété, dépression, hyperactivité, troubles du comportement), il apparaît que les troubles de l'apprentissage sont associés à une DA au moins légère vs en rémission/asymptomatique et sont plus fréquents quand la DA est sévère.

Cette étude montre que les troubles de l'apprentissage sont associés à la sévérité de la DA indépendamment des caractéristiques socioéconomiques, des autres comorbidités atopiques et des autres troubles neuropsychiatriques. Les liens physiopathologiques entre DA et troubles de l'apprentissage restent à éclaircir. Nous ne savons pas non plus si le fait de traiter une DA sévère diminue le risque de troubles de l'apprentissage.

Une autre étude à propos d'une cohorte d'enfants et adolescents anglais s'est intéressée aux symptômes dépressifs et aux comportements de repli sur soi des enfants atopiques. 11 181 enfants étaient inclus. La DA légère à modérée n'était pas associée à des symptômes dépressifs, mais était associée à des comportements de troubles de la relation dès l'âge de 4 ans (augmentation moyenne du risque de 29 %). La DA sévère était associée à des symptômes de dépression (OR : 2,38 ; IC95 % : 1,21-4,72) et à des troubles de la relation à l'autre avec repli sur soi (OR : 1,90 ; IC95 % : 1,14-3,16). La qualité du sommeil explique une partie de ces symptômes, il n'y avait en revanche pas de différence de durée du sommeil, d'association à l'asthme ou à la rhinite ou des niveaux de marqueurs inflammatoires (interleukine 6 et protéine CRP) [8].

■ Dupilumab chez l'enfant

Le dupilumab est disponible et remboursé chez l'enfant de 6 à 11 ans depuis

I L'Année thérapeutique

le mois d'octobre 2021 et a pu être utilisé dans cette tranche d'âge depuis août 2020 grâce à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Les résultats d'une étude de phase III ont été publiés, portant sur 367 patients. Dans cet essai, le dupilumab était utilisé en association aux dermocorticoïdes (DC). 70 % des patients dans le bras dupilumab + DC avaient une réponse EASI 75 *versus* 27 % dans le bras DC seul. Ces résultats sont comparables aux données de l'adulte [9].

Les doses retenues pour l'AMM sont :

- pour les enfants âgés de 6 à 11 ans et de moins de 60 kg, une injection de 300 mg à renouveler à 15 jours puis une fois par mois ;
- pour les enfants âgés de 6 à 11 ans et de plus de 60 kg, mêmes posologies que chez l'adulte.

Il est toujours indispensable, lors du développement d'un traitement, de confronter les données des essais cliniques aux données en vie réelle. Les données observationnelles d'enfants traités par dupilumab ont été présentées aux JDP 2021 : l'objectif de cette étude était d'évaluer son efficacité et sa tolérance en vie réelle à partir des données observationnelles des centres prescripteurs français (CO 090, Lasek). 80 enfants (âge moyen : $9,6 \pm 2,0$ ans ; 46 filles) ont été inclus. À M3, il existait une diminution significative du SCORAD moyen : $21,8 \pm 13,8$ à M3 *vs* $54,0 \pm 17,8$ à J0. 72,1 et 21,3 % avaient atteint les SCORAD 50 et 75 à M3. 9 cas de conjonctivites et 2 cas de blépharites ont été observés. 31 patients ont présenté des poussées de DA sous traitement dont 3 avec une localisation "tête et cou". 14 (17 %) ont signalé des douleurs au site d'injection et 5 (6 %) ont arrêté le traitement, dont 2 du fait des douleurs et contraintes liées à l'injection.

Ces résultats suggèrent une efficacité à M3 superposable aux données des essais chez l'enfant. Les effets indésirables tels que les conjonctivites et l'hyperéosinophilie semblent être identiques à ceux

de l'adulte, les poussées "tête et cou" semblent en revanche moins fréquentes chez l'enfant.

Des études sont en cours chez les enfants de moins de 6 ans. Dans un essai de phase II, 40 enfants (20 âgés de 2 à 6 ans et 20 de 6 mois à 2 ans) ont reçu du dupilumab à la dose de 3 ou 6 mg/kg, avec au décours une étude pharmacocinétique, de la tolérance et une évaluation de l'efficacité. Tous les enfants ont eu une amélioration de leur eczéma : à la semaine 3, le score EASI était diminué en moyenne de 44,6 et 49,7 % (cohorte plus âgée) et de 42,7 et 38,8 % (cohorte plus jeune) dans les bras 3 et 6 mg/kg respectivement. Le profil de tolérance était comparable à celui des adultes et des adolescents [10].

Concernant le risque de survenue de conjonctivite sous dupilumab, une étude regroupe tous les cas de conjonctivites des essais de phase III chez les adolescents dans la DA et dans l'asthme [11]. Comme cela a été observé dans les essais cliniques chez les adultes, les taux de conjonctivite chez les adolescents dans les essais cliniques sur la DA modérée à sévère étaient plus élevés chez les patients traités par dupilumab que chez les patients traités par placebo, tandis que les taux de conjonctivite étaient plus faibles et similaires pour le dupilumab et le placebo chez les adolescents dans l'essai sur l'asthme modéré à sévère non contrôlé, soutenant l'hypothèse d'un lien entre le médicament et la maladie.

La plupart des cas étaient de gravité légère à modérée, avec résolution des symptômes sous traitement. Aucun patient n'avait interrompu le traitement de l'étude en raison d'une conjonctivite. Ces résultats sont un peu discordants avec la vraie vie, la survenue d'une conjonctivite sous dupilumab peut en effet avoir pour conséquence l'arrêt du traitement [12].

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) sont également en développement chez

l'adolescent à partir de 12 ans. Les 3 inhibiteurs de JAK les plus avancés dans la DA sont le baricitinib (inhibiteur de JAK 1 et 2, AMM et remboursement en France chez l'adulte mais pas chez l'adolescent), l'upadacitinib (inhibiteur de JAK 1, AMM à partir de 12 ans, autorisation d'accès précoce en cours, en attente de remboursement) et l'abrocitinib (inhibiteur de JAK 1, AMM européenne à partir de 12 ans).

Les études pivots de l'upadacitinib et de l'abrocitinib avaient inclus des adolescents à partir de 12 ans [13, 14]. Concernant l'upadacitinib, les résultats sont confirmés chez l'adolescent en association aux DC à 52 semaines dans l'étude AD Up [15]. À la semaine 52, les proportions de patients traités par l'upadacitinib 15 mg + DC et l'upadacitinib 30 mg + DC ayant présenté un EASI 75 étaient de 50,8 et 69,0 %, respectivement. Par ailleurs, une étude réalisée uniquement chez l'adolescent a été menée avec l'abrocitinib (JADE TEEN) [16]. Les adolescents étaient traités par abrocitinib 200 mg/j, 100 mg/j ou placebo, en association aux DC. La proportion de patients ayant une amélioration de 75 % de leur score PASI était de 72,0, 68,5 et 41,5 % respectivement.

Le delgocitinib est un inhibiteur pan-JAK topique en cours de développement dans la DA de l'adulte, l'eczéma des mains et plus récemment la DA de l'enfant. Dans une étude de phase III *versus* placebo, le delgocitinib à 0,25 % était utilisé chez des enfants japonais atteints de DA. La diminution moyenne du score EASI dans le groupe traitement était de 39,3 % tandis qu'une aggravation avec augmentation du score EASI de 10,9 % était constatée dans le groupe placebo [17].

■ Psoriasis

Deux nouvelles biothérapies ont récemment eu l'AMM pour la prise en charge du psoriasis de l'enfant : le sécukinumab et l'ixekizumab. Seul le sécukinumab a

obtenu le remboursement dans cette indication début 2022.

Les données de la phase d'extension à 52 semaines de l'étude de phase III à propos du sécukinumab ont été publiées. Ces résultats montrent un très bon maintien dans le temps de l'efficacité, sans nouveau signal concernant la tolérance [18].

■ Dermatomyosite juvénile

Les inhibiteurs de JAK ne sont pas développés que dans la DA. Ils semblent avoir une efficacité dans d'autres indications comme la dermatomyosite juvénile (DMJ). Une étude rétrospective monocentrique française rapporte 9 cas de DMJ réfractaires aux traitements conventionnels et un nouveau cas de DMJ traités par inhibiteurs de JAK avec un suivi de 6 mois, dont 7 étaient traités par ruxolitinib et 3 par baricitinib. Les principales indications du traitement étaient une atteinte musculaire réfractaire (n = 8) et une atteinte cutanée sévère de la peau avec ulcération.

Cinq patients avaient une maladie cliniquement inactive (2/2 anti-MDA5, 3/4 anti-NXP2, 0/3 anti-TIF1c-positifs) dans les 6 mois suivant l'introduction des inhibiteurs de JAK. Les traitements immunosuppresseurs ont pu être arrêtés ou diminués. Concernant la tolérance, un zona et des abcès cutanés sont apparus chez 3 et 2 patients respectivement [19].

■ Sclérodémie cutanée de l'enfant

Dans une série prospective de 86 enfants atteints de sclérodémie cutanée (sclérodémie en bande ou morphée), 57 % avaient une atteinte extracutanée le plus souvent musculosquelettique associée (arthralgies, limitation des amplitudes articulaires, atrophie musculaire, atteinte neurologique ou ophtalmologique pour les sclérodémies en coup de sabre). L'atteinte extracutanée était asso-

ciée à une plus grande consommation de médicaments, à une durée de traitement plus longue, à des scores PGA plus élevés et à une évaluation plus élevée de l'impact de la maladie par les parents [20].

Le mycophénolate mofétil peut être une option thérapeutique pour la prise en charge des sclérodémies cutanées localisées réfractaires au méthotrexate [21].

■ Toxidermies de l'enfant

Le DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est une toxidermie rare chez l'enfant et potentiellement fatale. Il peut être difficile à diagnostiquer et encore plus chez les enfants, car les symptômes peuvent imiter d'autres maladies rencontrées en pédiatrie (Kawasaki).

Dans une étude rétrospective multicentrique française, 49 cas de DRESS pédiatriques étaient retrouvés. Tous les enfants avaient de la fièvre et une éruption cutanée, 69,4 % avaient une lymphadénopathie et 65,3 % un œdème facial. L'organe le plus fréquemment touché était le foie (83,7 %). Le traitement consistait en un dermocorticoïde dans seulement 30,6 % des cas et une corticothérapie systémique dans 55,1 % des cas. 12,2 % des enfants ont reçu des immunoglobulines par voie intraveineuse. Parmi les médicaments imputables, 65 % étaient des antibiotiques et 27,5 % des antiépileptiques. Le délai médian d'apparition des symptômes du DRESS après le début du traitement était de 15 jours (13 jours avec les antibiotiques et 21 jours avec les antiépileptiques). 27 enfants ont eu un bilan allergologique, 65,4 % ont eu des tests positifs [22].

■ Syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant

Le syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS) est une nouvelle entité apparue dans le contexte

épidémique de l'infection à SARS-CoV-2. Il s'agit d'une pathologie rare et sévère. Ce syndrome est peu connu et les symptômes évocateurs (association de fièvre, d'une altération de l'état général et de troubles digestifs) sont peu spécifiques, ce qui peut conduire à un retard de diagnostic, d'autant plus que l'infection à SARS-CoV-2 est souvent peu symptomatique voire asymptomatique chez l'enfant.

Le PIMS doit être évoqué devant l'association des signes suivants : une fièvre élevée, souvent supérieure à 39 °C, une altération marquée de l'état général – apathie, asthénie extrême, perte d'appétit, frissons, pâleur, douleurs diffuses, marbrures – et des signes digestifs très fréquents – douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, syndrome pseudo-appendiculaire (le plus souvent, l'abdomen est souple à la palpation). Il faut rechercher des signes de choc (pâleur, polypnée, tachycardie, pouls filant, hépatomégalie, temps de recoloration cutanée allongé, instabilité tensionnelle ou hypotension), des signes neurologiques (irritabilité, céphalées, syndrome méningé, confusion), des signes respiratoires (polypnée, toux), mais également des signes cutanés et muqueux (injection conjonctivale, éruption maculopapuleuse, prurit, œdème et rougeur des extrémités, chéilite, glossite).

Une étude rétrospective s'est intéressée à la description des signes cutanéomuqueux du PIMS, à propos de 25 cas certains et 10 cas probables. 10 patients avaient une PCR positive et 19 une sérologie positive. 29 (83 %) patients ont eu des manifestations cutanéomuqueuses, avec une conjonctivite (n = 21), un érythème palmoplantaire (n = 18), une chéilite (n = 17), un érythème et un œdème périorbitaires (n = 7), une langue framboisée (n = 8) et un érythème malaire (n = 6). Les signes cutanéomuqueux survenaient en moyenne 2,7 jours après le début de la fièvre. Il n'y avait pas de lien entre les signes cutanéomuqueux et la sévérité de la maladie [23] (fig. 2).

L'Année thérapeutique



Fig. 2 : Manifestations cutanéomuqueuses du PIMS (d'après [23]).

Nævus congénital

Le risque de survenue d'un mélanome sur nævus congénital (NC) est un risque connu, d'autant plus important que le NC est grand. Nous ne connaissons cependant pas ce risque avec précision, il paraît faible pour les nævus petits et moyens et est probablement de 1-2 % pour les nævus de grande taille et multiples. Le risque de mélanome sur les nævus géants est évalué jusqu'à 10 % dans certaines séries [24]. Cependant, ce risque est probablement surévalué dans ces études du fait du biais de recrutement et de la difficulté diagnostique entre mélanome et nodules de prolifération.

Dans une étude rétrospective italienne, les auteurs cherchaient à analyser la proportion de mélanomes associés à un NC. La base de données compre-

nait 2 159 mélanomes de janvier 2005 à mars 2019. Parmi ceux-ci, 27 (1,3 %) étaient des mélanomes associés à un NC. L'âge moyen des patients atteints de mélanomes associés à un NC était de 33 ans (de 11 à 70 ans). Le diamètre moyen du mélanome associé à un NC était de 18 mm (de 6 à 20 cm) et 56 % étaient localisés sur le dos. 21 (77,8 %) des mélanomes associés à un NC étaient apparus sur de petits NC (< 1,5 cm), 5 (18,5 %) sur des NC de taille moyenne (1,5-19,9 cm) et 1 (3,7 %) sur un NC large (≥ 20 cm). La majorité des mélanomes associés au NC (63 %) présentaient un patron globulaire dans leur partie bénigne, tandis que les caractéristiques dermoscopiques les plus fréquentes dans la partie maligne étaient un voile bleu-blanc et un réseau irrégulier. L'indice de Breslow était plus élevé dans les mélanomes occupant moins de

10 % de la surface du nævus (épaisseur moyenne 1 mm) que dans ceux affectant 10-50 et plus de 50 % de la surface du nævus (0,8 et 0,7 mm, respectivement).

Dans cette série, les petits NC étaient le type le plus fréquent de mélanome associé à un NC. Bien que le risque de mélanome augmente avec l'accroissement de la taille du NC, ces résultats sont certainement liés à la prévalence beaucoup plus élevée des petits NC dans la population générale par rapport à celle des NC de taille moyenne, larges et géants [25].

Le traitement de référence des NC reste la chirurgie. L'exérèse est motivée par l'amélioration du risque psychosocial lié au NC. Cependant, cette chirurgie peut entraîner des cicatrices inesthétiques. Une équipe néerlandaise a réalisé une étude afin de déterminer la façon dont les NC larges et géants et les cicatrices sont perçus par des personnes non affectées par un NC. Les auteurs ont étudié l'impact visuel sur 1 015 professionnels de santé et non professionnels de santé travaillant dans un hôpital universitaire. Les participants devaient évaluer à partir de photographies l'impact visuel du NC et de la cicatrice, et comparaient l'impact de la cicatrization à celui de la maladie. Les sentiments et perceptions évoqués par les images d'enfants, qu'ils soient atteints de NC larges ou géants ou de cicatrices, étaient similaires. Cependant, lorsque les images du même enfant (avec NC large ou géant ou cicatrice) étaient montrées simultanément, les répondants ont montré une préférence significative pour les cicatrices [26].

Le premier protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la prise en charge des NC a été publié sur le site de la Haute Autorité de santé en 2021.

Neurofibromatose de type 1

Les critères diagnostiques de la neurofibromatose de type 1 (NF1) et du syn-

Au moins 6 taches café au lait de plus de 5 mm de diamètre chez un enfant prépubère et de plus de 15 mm chez un individu pubère
Des lentigines dans les plis axillaires et/ou inguinaux
Au moins 2 neurofibromes quel qu'en soit le type ou un neurofibrome plexiforme
Un gliome des voies optiques
Au moins 2 nodules de Lisch identifiés à l'examen à la lampe à fente ou au moins 2 anomalies choroïdiennes – définies comme des taches hyperréfléctives mises en évidence en tomographie par cohérence optique (OCT)/sur les clichés en proche infrarouge (NIR)
Une lésion osseuse identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde, courbure antérolatérale du tibia ou pseudarthrose d'un os long
Un variant pathogène hétérozygote du gène <i>NF1</i> , avec une fraction allélique de 50 % dans un tissu apparemment normal tel que les globules blancs

Tableau I : Critères diagnostiques de la neurofibromatose de type 1 (NF1) et du syndrome de Legius.

drome de Legius ont été mis à jour [27]. Sur le plan clinique ont été ajoutés : les anomalies choroïdiennes à l'examen ophtalmologique, le caractère bilatéral nécessaire pour les taches café au lait et les lentigines. Un critère génétique a été ajouté : présence d'un variant pathogène hétérozygote du gène *NF1*, avec une fraction allélique de 50 % dans un tissu apparemment normal tel que les globules blancs.

Ces critères sont présentés dans le **tableau I** : 2 critères sont nécessaires en l'absence de parent du 1^{er} degré atteint, 1 critère est suffisant en cas de parent atteint. D'autres signes sont souvent associés mais non retenus dans les critères diagnostiques : hamartomes anémiques, xanthogranulomes juvéniles, macules hypochromiques, hyperpigmentation, objets brillants non identifiés sur l'IRM cérébrale, entre autres... Ces critères sont également accessibles sur la mise à jour du PNDS de la NF1 publiée en août 2021.

Une prévalence plus importante de macules hypopigmentées chez les enfants NF1 a été mise en évidence récemment par une étude cas-témoins sur 108 enfants atteints de NF1. 13,9 % des enfants NF1 avaient des macules hypopigmentées bien limitées *versus* 4,4 % dans le groupe témoin. Les macules hypopigmentées sont parfois d'interprétation difficile, les auteurs n'ont considéré ici que les lésions d'apparition précoce, bien limitées et stables [28].

La prise en charge de neurofibromes plexiformes (NP) inopérables progresse avec le développement de nouvelles thérapies ciblées. Le sélumétinib, un inhibiteur de MEK, a montré une amélioration clinique partielle pour 70 % des 35 enfants de l'étude atteints de NF1 et de NP symptomatiques et inopérables, avec une amélioration de la douleur et un profil de tolérance acceptable – nausées, vomissements et diarrhées étaient les effets secondaires les plus fréquents [29]. Ces résultats ont conduit à l'approbation du sélumétinib par la Food and Drug Administration (FDA) en mai 2020.

Récemment, le cabozantinib (inhibiteur de tyrosine kinase) [30] et le mirdametinib (inhibiteur de MEK) ont également prouvé leur efficacité dans la population adulte. Des résultats préliminaires prometteurs ont également été obtenus avec d'autres inhibiteurs de MEK tels que le tramétinib et le binimetinib. Des essais dans différentes populations et avec des stratégies de dosage intermittent sont en cours [31].

BIBLIOGRAPHIE

- ENDICOTT AA, CHAMLIN SL, DROLET BA *et al.* Mapping of segmental and partial segmental infantile hemangiomas of the face and scalp. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1328-1334.
- MUÑOZ-GARZA FZ, RÍOS M, ROÉ-CRESPO E *et al.* Efficacy and safety of topical timolol for the treatment of infantile

hemangioma in the early proliferative stage: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:583-587.

- POPE E, LARA-CORRALES I, SIBBALD C *et al.* Noninferiority and safety of nadolol vs propranolol in infants with infantile hemangioma: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2022;176:34-41.
- COTTON CH, AHLUWALIA J, BALKIN DM *et al.* Association of demographic factors and infantile hemangioma characteristics with risk of PHACE syndrome. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1-8.
- MARUANI A, TAVERNIER E, BOCCARA O *et al.* Sirolimus (Rapamycin) for slow-flow malformations in children: the observational-phase randomized clinical PERFORMUS trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1289-1298.
- RÖSSLER J, BASELGA E, DAVILA V *et al.* Severe adverse events during sirolimus "off-label" therapy for vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*, 2021;68:e28936.
- WAN J, MITRA N, HOOPER SR *et al.* Association of atopic dermatitis severity with learning disability in children. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1-7.
- KERN C, WAN J, LEWINN KZ *et al.* Association of atopic dermatitis and mental health outcomes across childhood: a longitudinal cohort study. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1200-1208.
- 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.
- PALLER AS, SIEGFRIED EC, SIMPSON EL *et al.* A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:464-475.
- BANSAL A, SIMPSON EL, PALLER AS *et al.* Conjunctivitis in dupilumab clinical trials for adolescents with atopic dermatitis or asthma. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:101-115.
- MARNIQUET M-E, SENESCHAL J, DARRIGADE AS *et al.* Reasons for discontinuation of dupilumab in adult atopic dermatitis in clinical practice. *Br J Dermatol*, 2021 [online ahead of print].
- GUTTMAN-YASSKY E, TEIXEIRA HD, SIMPSON EL *et al.* Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis

L'Année thérapeutique

- (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*, 2021;397:2151-2168.
14. SIMPSON EL, SINCLAIR R, FORMAN S *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;396:255-266.
 15. SILVERBERG JI, DE BRUIN-WELLER M, BIEBER T *et al.* Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;149:977-987.e14.
 16. EICHENFIELD LF, FLOHR C, SIDBURY R *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1-9.
 17. NAKAGAWA H, NEMOTO O, IGARASHI A *et al.* Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:854-862.
 18. BODEMER C, KASZUBA A, KINGO K *et al.* Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:938-947.
 19. LE VOYER T, GITIAUX C, AUTHIER F-J *et al.* JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study. *Rheumatology*, 2021;60:5801-5808.
 20. LI SC, HIGGINS GC, CHEN M *et al.* Extracutaneous involvement is common and associated with prolonged disease activity and greater impact in juvenile localized scleroderma. *Rheumatology*, 2021;60:5724-5733.
 21. MARTINI G, FADANELLI G, AGAZZI A *et al.* Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review. *Autoimmun Rev*, 2018;17:727-734.
 22. BEDOUELLE E, BEN SAID B, TETART F *et al.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): series of 49 french pediatric cases. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022;10:267-274.e5.
 23. YOUNG TK, SHAW KS, SHAH JK *et al.* Mucocutaneous manifestations of multi-system inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol*, 2021;157:207-212.
 24. KINSLER VA, O'HARE P, BULSTRODE N *et al.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2017;176:1131-1143.
 25. CACCAVALE S, CALABRESE G, MATTIELLO E *et al.* Cutaneous melanoma arising in congenital melanocytic nevus: a retrospective observational study. *Dermatology*, 2021;237:473-478.
 26. SAMPOGNA F, GONZÁLEZ M, PASCINI-GARRIGÓS M *et al.* Visual impact of large and giant congenital naevi: comparison of surgical scars with naevi before surgery. *Acta Derm Venereol*, 2021;101:adv00470.
 27. LEGIUS E, MESSIAEN L, WOLKENSTEIN P *et al.* Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*, 2021;23:1506-1513.
 28. GARCÍA-MARTÍNEZ FJ, DUAT-RODRÍGUEZ A, TORRELO A *et al.* Hypopigmented macules in Neurofibromatosis type 1: a case control study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1128-1130.
 29. GROSS AM, WOLTERS PL, DOMBI E *et al.* Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*, 2020;382:1430-1442.
 30. FISHER MJ, SHIH CS, RHODES S *et al.* Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. *Nat Med*, 2021;27:165-173.
 31. SOLARES I, VIÑAL D, MORALES-CONEJO M *et al.* Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open*, 2021;6:100223.

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

Effaclar H ISO-BIOME

L'acné touche 80 à 90 % des adolescents et 40 % des femmes à l'âge adulte. De plus, 44 % des patients atteints déclarent des récives. Les traitements sont certes efficaces mais souvent contraignants, ils engendrent dans la plupart des cas des inconforts cutanés et un déséquilibre du microbiome. Ces effets indésirables sont souvent la source d'un arrêt prématuré des traitements.

Face à ce constat, le laboratoire La Roche-Posay lance une solution innovante issue de la science du microbiome : Effaclar H ISO-BIOME. Dédiee aux peaux acnéiques fragilisées par les traitements desséchants, elle réduit leurs effets secondaires cutanés, favorise l'observance et renforce l'efficacité des traitements de l'acné.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire La Roche-Posay

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?



R. PRUDHOMME

Cabinet de Dermatologie, MAISONS-ALFORT.
Service de Dermatologie-vénéréologie,
CHU Ambroise-Paré, BOULOGNE-BILLANCOURT.
Secrétaire du Groupe Chirurgie de la SFD.

Cette année, nous avons veillé à sélectionner les articles les plus pragmatiques. La COVID-19 s'étant installée de manière pérenne, elle a bouleversé notre pratique chirurgicale avec notamment l'apparition de complications liées au port du masque. Une nouvelle rubrique "chirurgie cutanée et COVID-19" a donc vu le jour dans ce "Quoi de neuf ?" pour recenser les articles en rapport avec cette situation inédite en plus des rubriques consacrées aux études originales, reconstructions, trucs et astuces et complications chirurgicales de l'année. Bonne lecture !

Les études originales de l'année 2021

1. Marges de résection étroites de carcinomes de Merkel, risque de récurrence et mortalité ? [1]

Le traitement standard des carcinomes de Merkel au stade localisé comporte

entre autres une exérèse large de 2 à 3 cm. Depuis l'avènement de la radiothérapie adjuvante, ces marges ont été revues à la baisse, de 1 à 2 cm désormais ou par chirurgie micrographique de Mohs (CMM) [2]. Certaines études suggéraient même que des marges latérales de 1 cm n'avaient pas d'influence sur la récurrence, y compris locale, et la survie globale [3, 4]. Cependant, ces dernières étaient limitées à de petites cohortes.

Une étude rétrospective multicentrique française s'est donc intéressée à une nouvelle réduction des marges avec une plus grande cohorte comprenant 214 patients. 58 (27,1 %) ont bénéficié d'une excision avec des marges étroites (0,5 à 1 cm) et 156 (72,9 %) d'une excision plus large (> 1 cm). Après un suivi médian de 50,7 mois, il n'a pas été observé de différence sur la survie globale spécifique au cancer à 5 ans entre les deux groupes : respectivement 76,8 % (IC95 % : 61,7 %-91,0 %) et 76,2 % (IC95 % : 68,8 %-83,6 %). La survie globale, la survie sans récurrence et la survie sans récurrence locale étaient comparables dans les deux groupes. La mortalité spécifique au cancer était associée à l'âge, au sexe masculin, au stade III AJCC et à la présence de marges

envahies. L'exérèse à marge étroite (0,5 à 1 cm) n'affecte donc pas l'issue de la maladie dans cette cohorte où la plupart des patients avaient des marges saines (92,5 %) et une radiothérapie adjuvante (79 %).

2. Hypopigmentation dans la maladie de Paget : un signe prédictif de récurrence [5]

De nombreuses maladies de Paget extra-mammaires (MPEM) présentent des zones hypopigmentées de signification encore inconnue (**fig. 1**). Quelles en sont les implications cliniques ?

Une équipe coréenne a réalisé une étude rétrospective sur 124 MPEM traitées chirurgicalement de 2005 à 2019. Parmi elles, 84 (67,7 %) présentaient une hypopigmentation. La récurrence post-chirurgicale des MPEM présentant des hypopigmentations était 6 fois supérieure (*odds ratio* : 5,980 ; IC95 % : 1,347-26,553 ; $p = 0,019$) à celle constatée parmi les MPEM n'en présentant pas. De plus, le nombre moyen d'étapes dans les chirurgies micrographiques de Mohs était de 2,92 dans le groupe hypopigmentation et de 1,82 dans le groupe sans hypopigmentation ($p = 0,0016$).



Fig. 1 : Plages hypopigmentées sur maladie de Paget (zones entourées).

I L'Année thérapeutique

La présence d'hypopigmentation dans les MPEM peut ainsi masquer les limites tumorales conduisant à une probable exérèse sous-optimale. Cela doit donc nous inciter à prendre des marges chirurgicales plus importantes au vu des résultats de cette étude.

3. Utilité du Viagra dans les chirurgies cutanées [6]

Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (IPD5) (tadalafil ou sildénafil, plus connu sous le nom de Viagra) sont utilisés pour les troubles érectiles, les hypertensions artérielles pulmonaires ou les hypertrophies bénignes de la prostate. Leur capacité à provoquer une vasodilatation *via* la relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux peut avoir son intérêt dans la survie des lambeaux. Cette notion a déjà été évoquée dans une étude chez le rat [7], dans une série de cas chez 11 patients tabagiques ayant reçu du sildénafil [8] et dans 2 cas rapportés dans le *JAAD* en 2021 [6] chez des patients également tabagiques ayant reçu du tadalafil.

Toutefois, le risque hémorragique n'est pas négligeable avec ces molécules comme le montrait un cas d'hémorragie peropératoire chez un patient sous tadalafil pour dysfonctionnement érectile et hypertrophie bénigne de la prostate, sans autre facteur de risque de saignement, au cours de l'ablation d'un carcinome épidermoïde (CE) *in situ* cervical [9]. L'intérêt des IPD5 en chirurgie cutanée reste donc à évaluer dans des études de plus grande ampleur.

4. Lambeaux en îlot latéralisés pour des PDS ≥ 1 cm de la moitié distale du nez [10]

La plupart des pertes de substance (PDS) de la pointe nasale et de l'aile nasale sont reconstruites par des greffes de peau, des lambeaux bilobés, nasolabial ou de rotation-avancement [11]. Cependant, peu d'études se sont intéressées au potentiel des lambeaux en îlot.



Fig. 2 : Dessin du lambeau en îlot latéralisé.

Une étude rétrospective de 21 lambeaux en îlot a été menée pour des PDS de 1 à 2 cm de la moitié distale nasale. Le lambeau était dessiné avec des lignes curvilignes pour placer les cicatrices dans le sillon sus-alair et de façon à ce que le lambeau soit plus petit que la PDS (fig. 2). L'îlot était recruté sur le nez et parfois sur la joue pour de grandes PDS. Il était ensuite détaché dans le plan sous-cutané et venait recouvrir la PDS avec un mouvement de rotation-avancement. Si la tension de fermeture était trop importante, un décollement autour de la PDS était réalisé. Si le lambeau était encore sous tension, une dissection sous l'îlot, dans le plan musculaire, était alors effectuée en laissant un pédicule profond central du muscle nasal dont la taille minimale acceptée était d'un tiers du lambeau. Dans certains cas, lorsque la fermeture n'était tou-

jours pas possible, la queue du lambeau était utilisée comme greffe de peau. Aucune complication précoce ou tardive (hypertrophie du lambeau, bride) n'a été constatée sur les 21 chirurgies avec 1 an et demi de recul et les résultats esthétiques étaient bons (fig. 3).

Les réparations de l'année 2021

1. Lambeau de rotation anthéléal pour des PDS de l'anthélix [12]

Les réparations de l'anthélix sont parfois délicates et laissent peu de choix quant aux réparations (greffes de peau et cicatrization dirigée) du fait du manque de laxité des tissus adjacents et de la faible vascularisation du cartilage sous-jacent. Une des solutions à ce problème est d'utiliser la réserve tissulaire lobulaire grâce à un lambeau de rotation lobulo-anthéléal. Ce dernier est réalisé par une incision supra-périchondrale le long de la fossette scaphoïde jusqu'au lobe de l'oreille afin de recouvrir la PDS par un mouvement de rotation (fig. 4).

Qu'en est-il de sa fiabilité ? Une équipe américaine a mené une étude rétrospective sur 191 réparations post-CMM. Les PDS mesuraient en moyenne $1,4 \pm 0,4 \times 1,1 \pm 0,3$ cm. Seulement 8 complications (4,2 %) ont été notées (saignements, surinfection cutanée à *Staphylococcus aureus*, chondrite, nodule douloureux, cicatrice hypertrophique). Cette réparation paraît donc être une option sup-



Fig. 3 : Résultat tardif du lambeau en îlot latéralisé.



Fig. 4 : Réalisation du lambeau de rotation lobulo-anthélic.

plémentaire de réalisation simple et rapide pour des PDS de l'anthélix de 1 à 2 cm avec un résultat esthétique satisfaisant sans déformation de l'oreille grâce notamment au trait d'incision masqué dans la fosse scaphoïde.

2. Comment réparer une PDS frontale amputant la majorité du sourcil ? [13]

Les PDS amputant le sourcil posent le problème de la reconstruction de ce dernier. Ce *case report* propose une réparation astucieuse avec un résultat esthétique spectaculaire pour réparer une PDS de 2,5 × 2,5 cm amputant la majorité du sourcil droit d'une patiente de 78 ans chez laquelle un carcinome basocellulaire (CBC) sclérodermi-forme a été retiré (fig. 5). Elle consiste en la réalisation d'un lambeau fronto-



Fig. 5 : PDS sourcilière.

sourcilier s'étendant du muscle corrugateur sourcilier controlatéral, comprenant l'artère supratrochléaire controlatérale à la lisière du cuir chevelu frontal controlatéral avec une largeur de pédicule de 2 cm permettant une rotation et perfusion adéquate de ce dernier. Le lambeau

est disséqué jusqu'au muscle frontal et incisé parallèlement aux bulbes pileux en distalité puis transposé au niveau de la PDS sans tension, en prenant soin d'aligner la bande pileuse de la lisière du cuir chevelu au sourcil (fig. 6). Les PDS primaires et secondaires ont été



Fig. 6 : Dessin et réalisation du lambeau.

L'Année thérapeutique

refermées selon deux plans de suture. Le pédicule est ensuite sevré à 3 semaines (fig. 7). Le résultat cosmétique à 3 mois est satisfaisant (fig. 8).

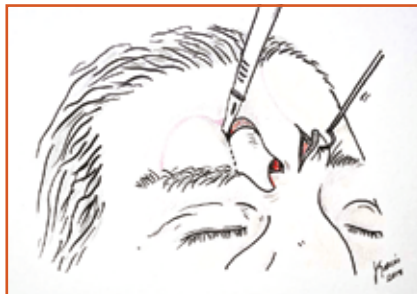


Fig. 7 : Sevrage du lambeau à 3 semaines.



Fig. 8 : Résultat à 3 mois.

3. Lambeau en clé de voûte miniature pour des PDS de la racine de l'hélix [14]

Nous connaissons tous le lambeau en clé de voûte, fréquemment utilisé pour réparer des PDS des membres sur des zones peu laxes. Son utilisation a été rapportée dans cet article pour réparer une PDS de la racine de l'hélix. Pour ce faire, une première incision est effectuée en pré-hélical, d'une longueur équivalente à la PDS, parallèle à son grand axe et espacée d'une distance égale à la largeur de la PDS. Deux autres incisions à 90° aux extrémités viennent ensuite libérer l'îlot (fig. 9A). Ce dernier, richement vascularisé par l'artère auriculaire superficielle, est ensuite mobilisé en postérieur pour recouvrir la PDS (fig. 9B). Le résultat à 1 mois est très satisfaisant, avec une peau recrutée quasiment identique à celle de la racine de l'hélix (fig. 10). Ce lambeau peut donc être proposé pour réparer des PDS de la racine de l'hélix de 2,5 à 3 cm de grand axe.

4. Deux réparations originales pour des PDS canthales internes

Les greffes de peau totale, la suture directe ou même la cicatrisation dirigée sont les réparations les plus courantes des PDS du canthus interne. Des lambeaux recrutant du tissu glabellaire peuvent également être utilisés. Le lam-

beau en hachette a été décrit pour des réparations de la pointe nasale en utilisant le *dorsum* comme réserve tissulaire.

Une équipe américaine [15] a détourné l'usage de ce lambeau pour des réparations de PDS canthale interne en utilisant la réserve de tissu glabellaire avec un pédicule vasculaire issu des branches des artères supra- et infratrochléaires. Pour ce faire, une première incision part du point médian le plus antérieur de la PDS (fig. 11A), se prolonge jusqu'à la glabelle sur une longueur de 4 à 5 fois le rayon de la PDS. Un deuxième trait d'incision est ensuite exécuté inféro-latéralement sur un angle de 30° par rapport au premier en ne dépassant pas le rebord orbitaire pour protéger le pédicule (fig. 11B). Le lambeau est alors disséqué dans un plan sous-cutané, aminci et rabattu sur la PDS par un mouvement de rotation avec une fixation périostée ou sur le ligament canthal médial en faisant attention au canal lacrymal. Ce lambeau a cependant certaines limites chez les patients ayant un espace intersourcilier étroit, poilu ou une peau séborrhéique et/ou rosacéiforme.

Ces réparations peuvent également montrer leurs limites lorsque ces PDS sont plus étendues, avec notamment un risque de rétraction ou d'hypertrophie cicatricielle importantes et de

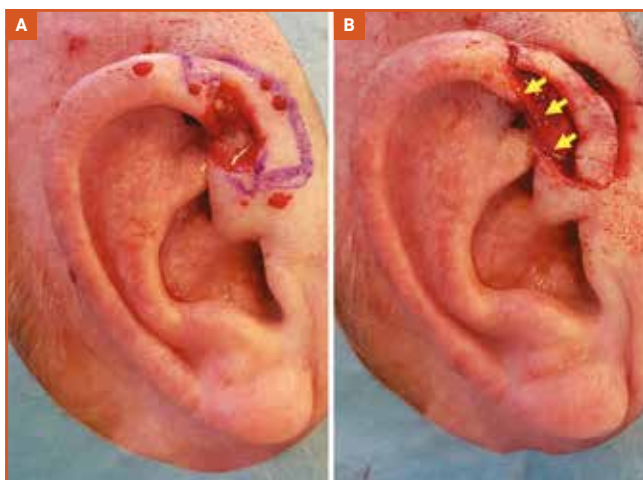


Fig. 9 : Dessin et mobilisation du lambeau en clé de voûte miniaturisé.



Fig. 10 : Résultat à 1 mois.



Fig. 11 : Exécution du lambeau.

brides pouvant déformer des structures adjacentes. Walocko *et al.* [16] ont donc proposé une réparation originale d'une PDS du canthus interne étendue en hauteur et allant jusqu'au périoste (**fig. 12**) en réalisant un double lambeau de rotation type O-Z. Des traits d'incision curvilignes sont réalisés à la frontière des différentes sous-unités anatomiques le long du sillon naso-jugal en bas et le long du pli glabellaire en haut. Puis les deux lambeaux sont mobilisés pour recouvrir



Fig. 12 : Perte de substance du canthus interne avant réparation.

la PDS. Le résultat à 12 semaines est quasiment parfait, sans bride cicatricielle ni ectropion, avec un tissu apporté équivalent au tissu initial et des lignes d'incision bien masquées (**fig. 13**). Une série de 24 réparations similaires a été publiée [17] avec un résultat parfait pour 22 d'entre elles et seulement 2 brides cicatricielles résolutes après injections de corticostéroïdes localement.

5. Le retour du lambeau de transposition labio-nasal pour une PDS de la columelle [18]

Rappelez-vous, en 2019, j'avais choisi de mettre en avant une réparation de l'aile nasale en utilisant la lèvre blanche

comme réserve tissulaire [19]. Cette année, un article a de nouveau mis en avant cette réserve tissulaire, souvent sous-utilisée. Cette fois-ci, la PDS était columellaire et faisait suite à l'ablation d'un CBC infiltrant après 3 étapes de chirurgie micrographique de Mohs. La PDS étant profonde et mettant à nu le cartilage columellaire, la cicatrization dirigée et la greffe de peau totale étaient des options compliquées à mettre en place (risque de nécrose, de rétraction et brides cicatricielles). Un lambeau de transposition labio-columellaire a donc été décidé avec un résultat esthétique satisfaisant (**fig. 14**). Contrairement à la réparation de l'aile nasale, ce lambeau peut être réalisé à partir d'une lèvre blanche glabre



Fig. 13 : Résultat tardif du lambeau type O-Z.

L'Année thérapeutique



Fig. 14 : Résultat tardif du lambeau labio-columellaire.

ou poilue, la zone columellaire étant souvent pourvue de poils.

6. Recréation d'un cadre hélical [20]

Le pavillon de l'oreille est souvent le siège de carcinomes UV-induits et malheureusement parfois découverts à un stade évolué. Les exérèses aboutissent alors à de grandes PDS amputant une grande partie de l'hélix, ne lui permettant plus d'assurer le port de masque, de lunettes ou de prothèses auditives.



Fig. 15 : CE étendu du pavillon de l'oreille droite.



Fig. 16 : Perte de substance après exérèse du CE.



Fig. 18 : Résultat postopératoire immédiat.

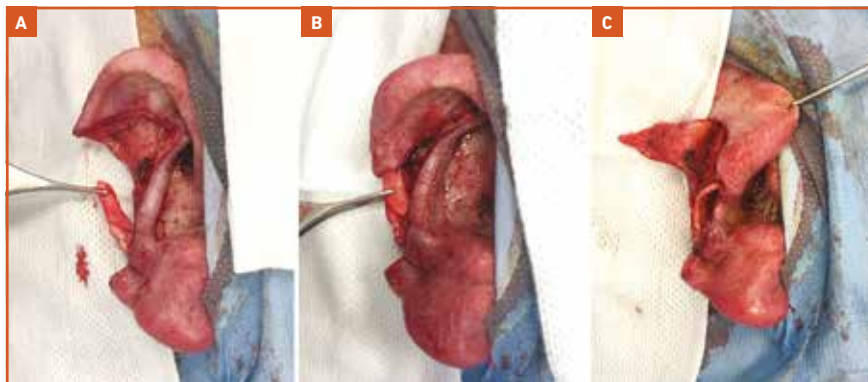


Fig. 17 : Création du nouveau cadre hélical à l'aide du cartilage anthélical.

Une équipe nîmoise a proposé dans cet article une méthode astucieuse pour recréer un cadre hélical chez un patient présentant un CE étendu du pavillon de l'oreille droite (fig. 15). Ce dernier étant déjà multiopéré, la PDS fut importante, emportant la peau antérieure et le cartilage sur 2/3 du cadre hélical (fig. 16).

Une incision longitudinale de l'anthélix a donc été réalisée pour le diviser en deux, créant ainsi un lambeau cartilagineux à pédicule inférieur qui va être suturé au moignon hélical supérieur afin de recréer un cadre hélical solide (fig. 17A et B). L'excédent tissulaire ainsi créé par le restant de peau posté-

rieure va être utilisé pour recouvrir cette reconstruction (**fig. 17C et 18**). Le résultat à 23 mois montre une oreille ayant retrouvé une forme normale et assurant sa fonction de port de masque, lunettes et appareils auditifs (**fig. 19**).



Fig. 19 : Résultat postopératoire tardif.

Les trucs et astuces de l'année 2021

1. Technique hémostatique endonasale pour les chirurgies nasales [21]

Une des principales difficultés des chirurgies de l'aile nasale est le saignement peropératoire en lien avec un riche réseau vasculaire. Certaines techniques comme le pincer-relâcher ou l'utilisation d'une pince de nageur décrite lors d'un précédent article peuvent être utilisées mais elles présentent respectivement comme inconvénients le besoin d'un aide opératoire et un problème de stérilité.

Une équipe néerlandaise a présenté dans *Dermatologic Surgery* une technique efficace pour assurer l'hémostase nasale seul, sans faute de stérilité. Cette équipe utilise une pince Longuette entourée d'une compresse stérile en endonarinaire afin que la peau nasale soit en tension (**fig. 20**). Cela per-

met une visualisation parfaite et donc une dissection précise grâce à la rigidité du plan profond.

2. Une astuce pour réduire les lambeaux en clé de voûte [22]

Le lambeau en clé de voûte, ou *keystone*, est un lambeau en îlot fiable, utile pour des pertes de substance de la face médiale du tiers moyen de jambe dont la fermeture directe est difficile. Il consiste à décoller un îlot trapézoïdal dans une zone donneuse où la laxité est plus importante, aboutissant cependant à des cicatrices imposantes.

Une équipe australienne a montré à travers cette série de 4 patients une technique permettant de réduire de 50 à 60 % la taille de cet îlot, limitant ainsi la rançon cicatricielle, les complications hémorragiques et infectieuses et le temps opératoire. Pour cela, la PDS est refermée à ses extrémités jusqu'à obten-

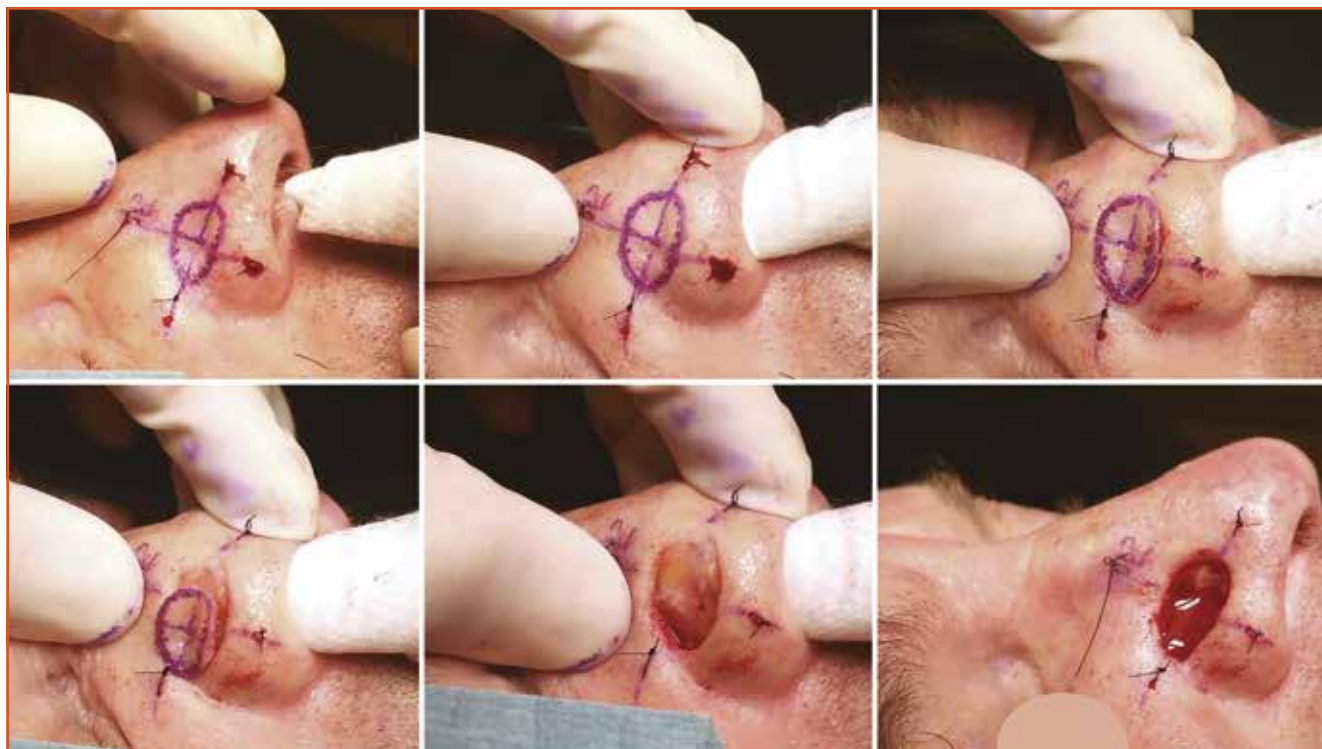


Fig. 20 : Hémostase endonarinaire.

L'Année thérapeutique

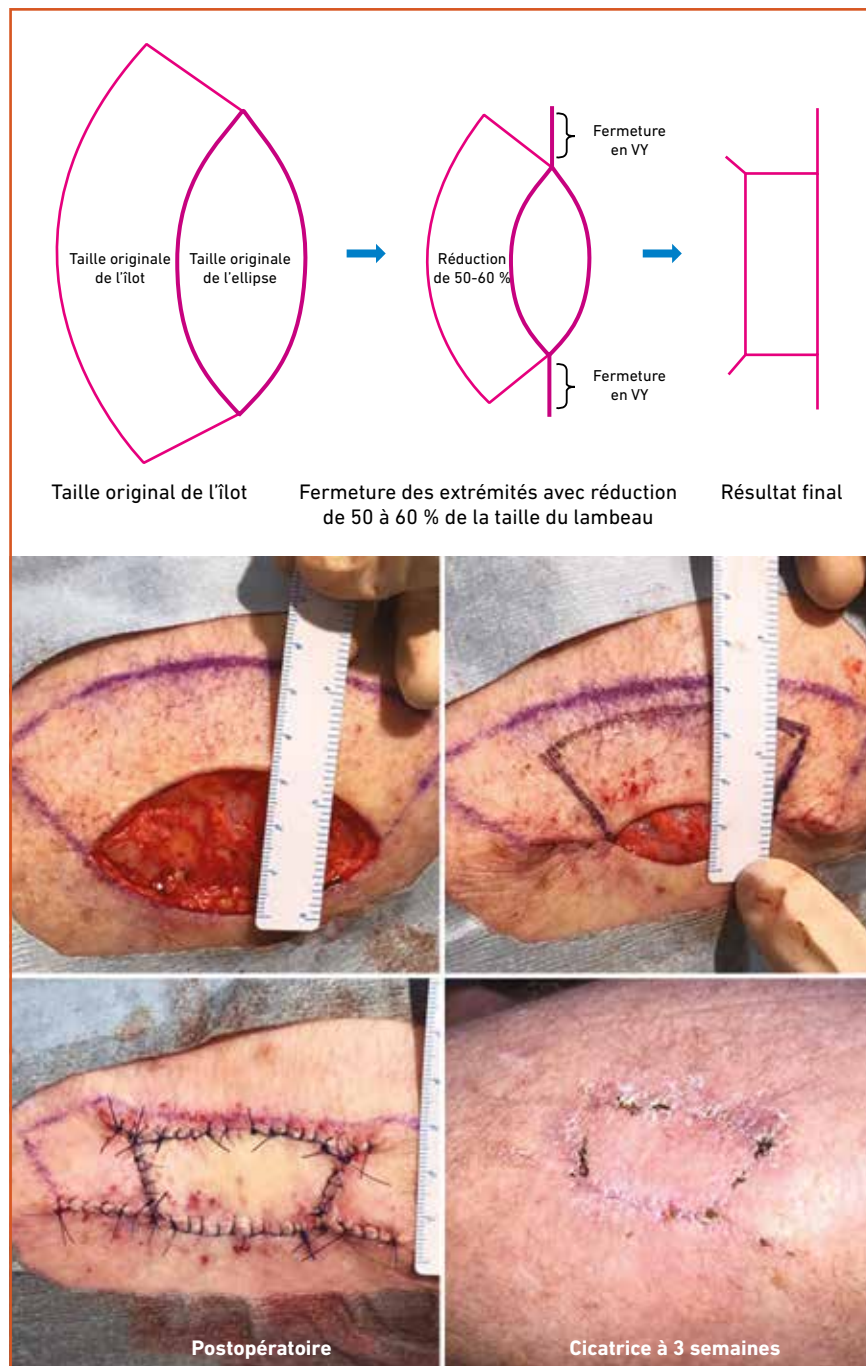


Fig. 21 : Technique de réduction de taille d'un lambeau de keystone.

tion d'une tension importante puis le lambeau est redessiné à partir des nouvelles extrémités (fig. 21). Cependant, l'auteur alerte sur le fait qu'une réduction supérieure à 60 % peut compromettre la viabilité du lambeau.

3. Désarrimage du tragus pour faciliter l'accessibilité chirurgicale du conduit auditif externe [23]

5 % des tumeurs cutanées non mélaniques se situent sur l'oreille. Elles ont

des taux plus élevés de récurrence locale et de métastases [24, 25] justifiant le recours fréquent à des chirurgies micrographiques de Mohs. L'oreille a une anatomie complexe qui rend délicate l'exérèse de tumeurs cutanées dans la région, notamment à cause de certaines structures cartilagineuses qui peuvent masquer la zone à opérer.

Une équipe américaine a publié deux techniques de libération cartilagineuse auriculaire pour rendre accessibles certaines tumeurs. La première est la libération du tragus et d'une partie du conduit auditif externe (CAE) (fig. 22) pour rendre plus accessible un CE modérément différencié du CAE (fig. 23). Le



Fig. 22 : CE du conduit auditif externe masqué par le tragus.



Fig. 23 : Libération du tragus pour mieux exposer le CE.



Fig. 24 : Libération de la racine de l'anthélix.



Fig. 25 : CE étendu sur le scapha, la fosse triangulaire, l'anthélix et la conque supérieure.

deuxième cas de figure est la libération de la racine de l'hélix *via* une incision en pleine épaisseur (fig. 24) pour mieux mettre en évidence un CE étendu sur le scapha, la fosse triangulaire, l'anthélix et la conque supérieure (fig. 25).

Les complications chirurgicales de l'année 2021

1. Granulome postopératoire ? Ne pas méconnaître ce diagnostic [26]

Un nodule érythémateux postopératoire nous évoque en premier lieu une réaction granulomateuse aux fils de suture ou, lorsqu'elle survient à distance, une récurrence tumorale. Cependant, un autre



Fig. 26 : Nodules cicatriciels postopératoires.

diagnostic moins fréquent doit aussi être évoqué pour être traité rapidement.

Une patiente de 69 ans a bénéficié d'une CMM pour l'exérèse d'un CE de la main droite. Six semaines après son intervention apparaissait un nodule érythémateux sur la cicatrice considéré comme une réaction aux fils et traité par injection de triamcinolone intralésionnelle. Cela n'a pas amélioré la symptomatologie avec l'apparition de 3 nouveaux nodules 3 mois plus tard (fig. 26). Une biopsie est alors réalisée retrouvant un important infiltrat granulomateux avec identification d'un *Mycobacterium chelonae* (MC) à la culture. Un diagnostic d'infection cutanée à MC secondaire à l'exposition à l'eau du robinet durant les soins postopératoires et favorisée par l'injection de triamcinolone a donc été établi et un traitement par excision chirurgicale associé à un traitement par clarithromycine pendant 6 mois a été instauré, permettant une résolution de l'infection. MC est une mycobactérie à croissance rapide et fait partie des saprophytes de l'environnement (eau, terre, poussière et animaux). Son implication dans les granulomes postopératoires doit être évoquée.

2. Lagophtalmie postopératoire, une complication à connaître dans les chirurgies nasales [27]

La lagophtalmie postopératoire est une complication possible des chirurgies de l'aile nasale proches du canthus



Fig. 27 : Lagophtalmie palpébrale supérieure gauche à 2 semaines postopératoires.

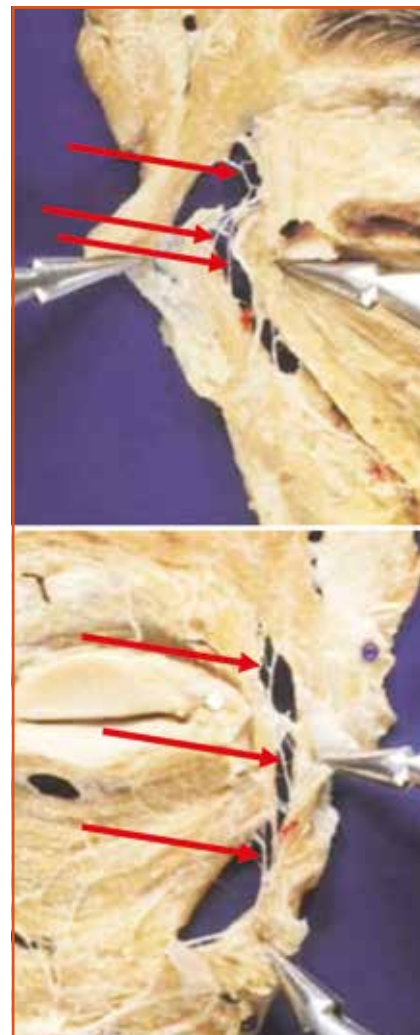


Fig. 28 : Branches zygomatique et buccale du nerf facial sur sujet anatomique, vue antérieure (haut) et postérieure (bas).

interne. Elle consiste en une insuffisance de fermeture palpébrale supérieure (fig. 27), en rapport ici avec une lésion des branches buccale et zygomatique du nerf facial (fig. 28). Cette complication,

I L'Année thérapeutique

décrite ici après réparation par lambeau bilobé, était spontanément résolutive entre 2 et 4 mois postopératoires grâce à une double innervation du muscle orbiculaire postérieur. Celui-ci est innervé par un plexus supérieur composé des branches temporale et zygomatique du nerf facial et par un plexus inférieur composé des branches variables buccale et zygomatique du nerf facial. Cette complication, décrite également par nos confrères ophtalmologistes au décours d'une dacryocystorhinostomie, est à connaître lorsque l'on opère à proximité du canthus interne.

3. Éruption pustuleuse postopératoire due à *Cutibacterium acnes*, une complication à connaître [28]

Les chirurgies des régions riches en glandes sébacées chez des patients jeunes peuvent être sujettes à une complication fréquente mais peu déclarée : la surinfection à *Cutibacterium acnes*. Ce fut le cas pour cette patiente de 38 ans, opérée d'un CBC infiltrant de la pointe nasale par chirurgie micrographique de Mohs avec réparation par lambeau local. Elle a présenté 2 jours après sa chirurgie une éruption acnéiforme de la pointe nasale (fig. 29) dont le prélèvement bactériologique d'une pustule révélait la présence de *Cutibacterium acnes*. Une désinfection du site chirurgical par peroxyde de benzoyle (PBO) 4 % a permis une résolution quasi complète de la symptomatologie en 1 semaine avec cependant la persistance de télangiectasies (fig. 30) qui ont ensuite été traitées par laser vasculaire (fig. 31).

Dans ce cas, le site riche en glandes sébacées et l'occlusion créée par le pansement vaseliné ont été des facteurs favorisant cette complication. Un moyen simple de la prévenir est de décontaminer préalablement le site chirurgical par de la povidone iodée ou du PBO en plus de la chlorhexidine car ils ont une action anti *C. acnes* contrairement à cette dernière. Cette pratique pourrait être généralisée dans le cadre de la chirurgie de



Fig. 29 : Éruption acnéiforme postopératoire.



Fig. 30 : Télangiectasies séquellaires.



Fig. 31 : Résolution après laser vasculaire.

sites séborrhéiques chez des sujets de moins de 50 ans.

■ Chirurgie cutanée et COVID-19

1. Taux d'infection du site opératoire et agents pathogènes lors des CMM du visage avant et après la pandémie COVID-19 [29]

Le port du masque en lien avec la pandémie COVID-19 a bouleversé les pratiques chirurgicales et notamment ses complications. Parmi elles, les infections sur site opératoire (ISO) dont l'incidence a particulièrement augmenté sur les sites opérés couverts par le masque (SOCM) (fig. 32).

Une étude rétrospective portant sur 819 chirurgies micrographiques de Mohs réalisées avant et pendant la période de port obligatoire du masque a comparé l'incidence des ISO sur SOCM et leurs agents pathogènes. Au total, 7 ISO ont été rapportées en période pré-COVID dont aucune sur SOCM et 9 en période COVID dont 4 sur SOCM. La majorité des germes rencontrés étaient des bacilles Gram négatifs (BGN) (*P. aeruginosa* et famille des *Enterobacter*). L'environnement occlusif, la flore buccale à proximité, les irritations provoquées par les masques et

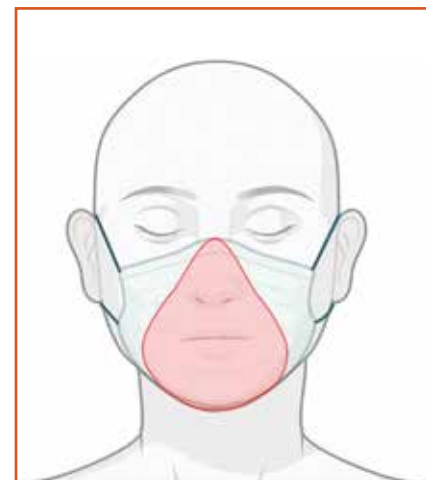


Fig. 32.

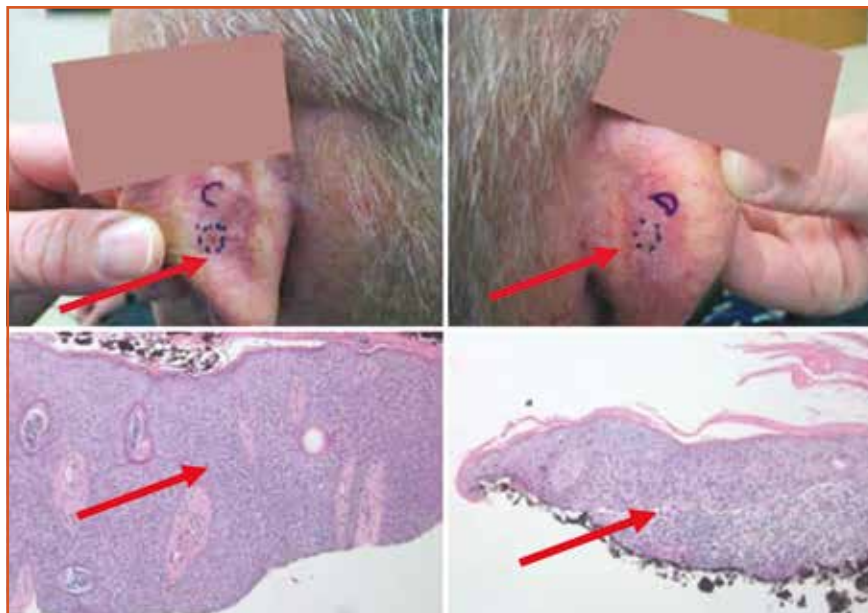


Fig. 33: Apparition de 2 CE *in situ* rétro-auriculaires dans l'année suivant le port du masque.

le fait que ceux-ci soient fréquemment portés mais peu lavés sont des hypothèses expliquant ces ISO accrues et les germes retrouvés. Une étude prospective de plus grande ampleur est cependant nécessaire pour confirmer ces résultats.

2. Carcinomes épidermoïdes rétro-auriculaires et port du masque anti-COVID-19 [30]

Le principal facteur de risque de développement de carcinome épidermoïde (CE) reste l'exposition aux UV mais il ne faut néanmoins pas sous-estimer les autres facteurs dont les traumatismes répétés. Avec l'obligation du port du masque en lien avec la pandémie COVID-19, les sillons rétro-auriculaires sont soumis à rude épreuve *via* les frottements répétés des lanières. Ces derniers peuvent donc être le siège de développement de CE. C'est ce qui est arrivé à ce patient de 80 ans qui a présenté 2 papules érythémato-squameuses des sillons rétro-auriculaires dont l'histologie était en faveur de CE *in situ*. Ces derniers furent traités par chirurgie micrographique de Mohs (fig. 33).

Outre l'impossibilité d'affirmer avec certitude une carcinogénèse sur traumatismes répétés, l'apparition dans l'année suivant l'obligation du port du masque, simultanément sur les deux sillons rétro-auriculaires, pile en regard du passage des lanières du masque, sont autant d'arguments pour plaider en sa faveur. Des coussinets anti-frottement ou le port de dispositifs déchargeant la pression des lanières sur les oreilles sont des moyens simples pour prévenir les irritations répétées.

BIBLIOGRAPHIE

1. JAOUEN F, KERVARREC T, CAILLE A *et al*. Narrow resection margins are not associated with mortality or recurrence in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:921-929.
2. BICHAKJIAN CK, OLENCKI T, AASI SZ *et al*. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018;16:742-774.
3. PEREZ MC, DE PINHO FR *et al*. Resection Margins in Merkel Cell Carcinoma: Is a 1-cm Margin Wide Enough? *Ann Surg Oncol*, 2018;25:3334-3340.
4. NASERI S, STEINICHE T, LADEKARL M *et al*. Management Recommendations for Merkel Cell Carcinoma—A Danish Perspective. *Cancers*, 2020;12:554.
5. CHOI S, OH Y, CHUNG K *et al*. Hypopigmentation in Extramammary Paget Disease Is an Important Prognostic Factor for High Recurrence Rate and Poor Surgical Outcome. *Dermatol Surg*, 2021;47:613-617.
6. SLOAN B. This Month in JAAD Case Reports: December 2021: Tadalafil use in cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:1411.
7. SOUZA RAC, MARTINELLI-KLÄY CP, d'ACAMPORA AJ *et al*. Effects of sildenafil and tadalafil on skin flap viability. *Arch Dermatol Res*, 2022;314:151-157.
8. PFAFF M, SHAH A, STEINBACHER D. Does phosphodiesterase inhibition lessen facial flap necrosis in tobacco cigarette users? *Facial Plast Surg*, 2014;30:84-90.
9. DREHER K, NEWTON E, VALDES-RODRIGUEZ R. Tadalafil as a Risk Factor for Excessive Intra-operative Bleeding During Dermatologic Surgery. *Dermatol Surg*, 2021;47:1268-1269.
10. LOGAN C, KENT RA, FINZI E. Laterally Based Island Pedicle Flap Reconstruction of Distal Nasal Defects. *Dermatol*, 2021;47:701-703.
11. GUO L, PRIBAZ JR, PRIBAZ JJ. Nasal reconstruction with local flaps: a simple algorithm for management of small defects. *Plast Reconstr Surg*, 2008; 122:130e-139e.
12. DYSON ME, GRIFFITH JL, MITKOV M *et al*. Antihelical Rotation Flaps for the Repair of Surgical Defects of the Auricular Antihelix. *Dermatol Surg*, 2021;47:416-417.
13. GARCÉS-GATNAU JR, PALOMA V, PORTILLA MAYA N. Tailored Repair of Extensive Eyebrow Defect. *Dermatol Surg*, 2021; 47:257-259.
14. CRISAN D, SCHNEIDER LA, CONEAC A. Miniaturizing the keystone flap: An alternative to helical crus reconstruction after tumor surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:e75-e77.
15. WILLIAMS RF, ROUTH E, VINELLI G *et al*. How We Do It: The Glabellar Hatchet Flap for Reconstruction of the Proximal Nasal Side Wall and Medial Canthus. *Dermatol Surg*, 2021;47:838-839.
16. WALOCKO FM, NIJHAWAN RI. Repair of Medial Canthal Defects. *Dermatol Surg*, 2021;47:1491-1493.
17. REGULA CG, LIU A, LAWRENCE N. Versatility of the O-Z Flap in the Reconstruction of Facial Defects. *Dermatol Surg*, 2016;42: 109-114.

I L'Année thérapeutique

18. VEITCH D, VARMA S. Regarding: 'A Challenging Defect of the Nasal Ala'. *Dermatol Surg*, 2021;47:1014-1015.
19. HUSSAIN W. A Challenging Defect of the Nasal Ala. *Dermatol Surg*, 2019; 45:1689-1692.
20. SAMARAN Q, STOEGBNER P, OVTCHINNIKOFF B. A Large Defect of the External Pinna. *Dermatol Surg*, 2021;47:e224-e226.
21. OTTEVANGER R, WEIJNS ME, GENDERS RE. Intranasal hemostatic pressure technique. *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84:e233-e234.
22. DEMIRKIRAN ND. Suture Treatment for Pincer Nail Deformity: An Inexpensive and Simple Technique. *Dermatol Surg*, 2020;46:573-576.
23. PARK C, SHAHWAN KT, RISMILLER KP *et al*. How We Do It: Cartilage Releasing Incisions for Mohs Micrographic Surgery on Difficult-to-Access Tumors of the External Ear. *Dermatol Surg*, 2021;47:1277-1278.
24. RAGI JM, PATEL D, MASUD A *et al*. Nonmelanoma skin cancer of the ear: frequency, patients' knowledge, and photoprotection practices. *Dermatol Surg*, 2010;36:1232-1239.
25. MULVANEY PM, HIGGINS HW, DUFRESNE RG *et al*. C. Basal cell carcinomas of the ear are more aggressive than on other head and neck locations. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:924-926.
26. ARZENO J, MARTIN S. Postoperative Mycobacterium chelonae Infection Mimicking A Granulomatous Suture Reaction. *Dermatol Surg*, 2021;47:840-841.
27. LAPSLEY R, HACKETT C, BARNES E *et al*. Lagophthalmos Secondary to Facial Nerve Injury in Bilobed Transposition Flap Reconstruction of the Nasal Side Wall. *Dermatol Surg*, 2021;47:1293-1294.
28. RICHEY PM, MCGUINNESS E, VAN BEEK MJ. Postoperative Pustular Eruption due to Cutibacterium acnes. *Dermatol Surg*, 2021;47:1296-1298.
29. ERICKSON SP, FOSHEE JP, BAUMANN BC *et al*. Mohs Surgical Site Infection Rates and Pathogens for the Mask-Covered Face During the COVID-19 Pandemic Versus the Pre-COVID Era. *Dermatol Surg*, 2021;47:1507-1510.
30. FARMER W, TALLMAN R, KIAVASH K *et al*. Bilateral Posterior Ear Squamous Cell Carcinoma In situ Lesions Along the Path of Mask Strap Friction. *Dermatol Surg*, 2021;47:1400-1401.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en lasers ?



J.-M. MAZER, M. JOURDAN, I. DOUKHAN, Y. ROZBAN
Centre Laser International de la Peau-Paris (CLIPP), PARIS.

L'année 2021 a surtout vu l'émergence de nouvelles techniques qui ont pour principale caractéristique de ne pas reposer sur une énergie photonique, c'est-à-dire de ne pas être une source laser. Ainsi sont apparues de nouvelles sources d'énergie, bien différentes de celles que nous sommes habitués à utiliser. Désormais, les technologies laser ne sont plus seules puisqu'elles sont entourées de techniques de radiofréquences, d'ultrasons, de micro-ondes, la dernière apparue étant tout simplement... l'électricité ! Ou, plus précisément, un champ électrique particulier sous forme de nano-impulsions provoquant l'apoptose cellulaire.

Dans ce "Quoi de neuf en lasers ?", nous évoquerons également ce qui a pu sembler être un nouveau traitement de la rosacée : la toxine botulinique. Mais disons-le tout de suite, si certains se sont emballés sur l'éventuelle utilisation de ce produit bien connu pour son action sur les rides de la glabeller, nous verrons

qu'une lecture attentive des études proposées montre que cette indication ne va pas s'élargir à la rosacée.

Lasers et techniques à visée vasculaire

1. Toxine botulinique et rosacée

Certains semblent aujourd'hui se poser la question de l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de fond de la rosacée. C'est l'observation originale publiée par Ballan *et al.* dans le *Journal of cosmetic and laser therapy* qui a mis, en quelque sorte, le feu aux poudres [1]. Une patiente d'une vingtaine d'années habituée à pratiquer le jogging a observé une "irruption bizarre" : alors qu'à la suite de ce jogging, elle présentait des flushs importants, révélateurs d'une rosacée de type érythrosique qui s'amplifiait

lors de la course, elle a en effet remarqué des macules rondes, "blanches", en tout cas non vasculaires et qui donnaient un aspect un peu "coccinelle" sur ce fond d'érythrose diffuse (*fig. 1*).

Les photos, ici présentées, ont été prises à la fin d'un jogging, 2 semaines après des injections de toxine botulinique à visée esthétique. Les points d'injection de la toxine sont dessinés. Il apparaît clairement qu'il n'existe pas de vasodilatation expliquant cette démarcation autour des points d'injection. L'histoire aurait pu s'arrêter là et elle illustre en fait le caractère vasoconstricteur à court terme de la toxine botulinique. Nous savons que celle-ci agit sur les muscles peauciers et sur les glandes sudorales. Comme on le voit ici, elle agit également au niveau du diamètre des vaisseaux cutanés et crée un phénomène de vasoconstriction, ou du moins elle s'oppose à une vasodila-



Fig. 1.

I L'Année thérapeutique

tation comme celle observée au moment des flushs de la rosacée.

Quelle que soit la suite de cette publication, plusieurs études ont été réalisées sur l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de fond de la composante vasculaire de la rosacée [2, 3]. Ainsi, le bruit a couru qu'il s'agissait d'une nouvelle thérapeutique que nous pourrions proposer à nos patients, hors AMM bien sûr, ce qui pose certains problèmes. Toutefois, la lecture attentive des diverses études publiées indique malheureusement qu'il n'en est rien. Par exemple, une étude ouverte montre que, 8 semaines après des injections diluées de toxine diluée, une réduction de l'érythème était observée. Mais celle-ci n'était que de 30 %, ce qui est finalement assez peu. D'ailleurs, si l'on observe les photographies publiées on peut même trouver que ce taux de 30 % est assez optimiste [4].

Plus intéressante encore, une étude coréenne de Yu-Jin *et al.* [5] démontre que ce traitement offre de faux espoirs. Cette étude menée chez 15 patients est intéressante parce qu'elle est comparative en *split face*. Chez ces 15 patients, une hémiface est injectée avec de la toxine botulinique tandis que l'autre moitié n'a reçu qu'un placebo, à savoir le sérum physiologique actuellement utilisé mais sans toxine botulinique ajoutée. Les résultats montrent qu'à 8 semaines, il n'existe aucune différence entre les deux côtés chez 13 patients sur 15. Mieux : à 4 semaines, 3 patients contre 2 étaient considérés comme améliorés... mais c'était du côté placebo !

En clair, cette étude montre qu'il n'y a pas de différence à 4 et 8 semaines entre le côté injecté par du simple sérum physiologique et le côté injecté par la toxine botulinique, et qu'il n'y a globalement pas de résultats très visibles dans les deux cas. Cela permet de se rendre compte que, si la toxine botulique présente un intérêt certes réel sur un plan physiopathologique, on est passé trop

rapidement à un potentiel intérêt thérapeutique. Heureusement pour les laséristes et malheureusement pour nos patients, nous devons utiliser encore longtemps les lasers vasculaires pour améliorer la composante vasculaire voire inflammatoire de la rosacée !

Une remarque personnelle : la conclusion de cette publication coréenne peut faire sourire dans la mesure où l'auteur principal conclut lui-même que, si l'étude ne montre aucune efficacité de la toxine botulinique comparée au sérum physiologique, son principal intérêt réside dans le fait qu'il s'agit de la première étude consacrée à ce sujet, et l'auteur en semble très satisfait...

2. Traitement des angiomes plans

Une réunion de consensus regroupant autour de Kristen Kelly des spécialistes du traitement des angiomes plans, en particulier dans le cadre du syndrome de Sturge-Weber, s'est tenue récemment [6]. Ses conclusions sont les suivantes : le meilleur moment pour débiter le traitement des angiomes plans est en fait dès la naissance. En clair, plus on peut commencer tôt le traitement, mieux c'est ! Par ailleurs, les experts confirment que le traitement repose sur l'utilisation des lasers vasculaires, avec en première intention le laser à colorant pulsé. L'intervalle entre les séances, qui a été longuement discuté, reste quant à lui sujet à caution. Il est toutefois probable que l'intervalle pratiqué en France, de l'ordre de 3 mois (un peu moins au cours de la première année de vie), soit tout à fait raisonnable. Il est vrai que plus on attend entre les séances, plus on observe de progrès avec le temps, mais que plus on augmente ce délai, plus la durée globale du traitement augmente elle aussi. Par conséquent, plus l'enfant est jeune, plus il semble intéressant de rapprocher les séances (alors que cet élément perd de son importance au fur et à mesure que l'enfant grandit).

Le risque de récurrence partielle, donc de recoloration partielle de l'angiome

plan, existe mais il dépend de la qualité du résultat. Plus le traitement est initié tôt, plus le résultat est complet et moins on envisage de récurrences ultérieures, en sachant que celles-ci ne sont jamais complètes et correspondent finalement à la recoloration habituellement observée de tout angiome plan non traité (de plus en plus foncé avec le temps).

Les auteurs de cette réunion de consensus rappellent également que, globalement, à partir du moment où l'utilisateur du laser a une certaine expérience, la tolérance est excellente, du moins avec le laser à colorant pulsé.

Enfin, les progrès que l'on espère voir à l'avenir dans la prise en charge des angiomes plans reposent plus sur l'adjonction de traitements au laser, en particulier ceux apportant une activité anti-néoangiogénique. Actuellement, il n'existe toutefois pas de définition précise de ce type de traitement adjuvant.

Parmi les autres traitements évoqués, citons la photothérapie dynamique, surtout utilisée en Chine. Il semble en effet qu'elle donne des résultats mais que le risque de complications soit important, avec environ 20 % de cas d'hyperpigmentation et de cicatrices secondaires à ce type de traitement.

Concernant l'anesthésie générale, les auteurs considèrent qu'elle ne doit en aucun cas être systématique ni trop facilement proposée, car elle est elle-même une source de stress et de complications potentielles. L'utilisation d'antidouleurs locaux (crème anesthésique) est bien sûr fortement recommandée et peut suffire dans la plupart des cas.

Enfin, pour compléter cette réunion de consensus, signalons qu'une récente étude de Waniphakdeedecha *et al.* [7] a insisté sur le retentissement des angiomes plans sur la qualité de vie et sur l'importance de leurs effets négatifs au plan psychologique, à partir de l'analyse de 17 études regroupant un

total de plus de 2000 patients. Il a ainsi été démontré qu'il existe un impact psychologique évident chez les patients présentant un angiome plan facial. Cela n'est pas pour nous surprendre et justifie d'autant plus le traitement précoce des nourrissons. En effet, le traitement devant s'étendre sur plusieurs années, il ne faut pas attendre les premiers signes d'un retentissement psychologique pour le commencer. Autrement dit, l'idée selon laquelle il faudrait attendre que l'enfant soit demandeur pour débiter le traitement est une hérésie car un enfant demandeur est forcément déjà complexé sinon il ne serait pas demandeur du traitement ! Il faut donc anticiper sa demande, c'est-à-dire initier le traitement le plus tôt possible.

La technologie Nano-Pulse Stimulation [8-13]

Il s'agit d'une nouvelle technologie qui fait déjà l'objet d'une très importante recherche et a vu la réalisation de très nombreuses études. Il ne s'agit pas d'une énergie photonique ni de radiofréquence, ou autres ultrasons, mais d'impulsions électriques. Toutefois, ces nano-impulsions sont très particulières du fait de leur durée d'impulsion, de l'ordre de nanosecondes (milliardièmes de seconde), alors que le voltage est de l'ordre de plusieurs milliers de volts. L'énergie est transmise entre des aiguilles introduites dans le champ cutané devant être traité, aiguilles qui sont bien sûr très fines.

On peut choisir différentes longueurs d'aiguilles afin de déterminer la profondeur d'action de ce champ électrique diffusant et créer ainsi un champ "d'irradiation électrique" entre ces aiguilles. Les impulsions d'énergie électrique provoquent des microperforations cellulaires. Nous sommes là sur un stade quasiment moléculaire car ces lésions ont un diamètre extrêmement petit – quelques nanomètres – et elles créent une pertur-

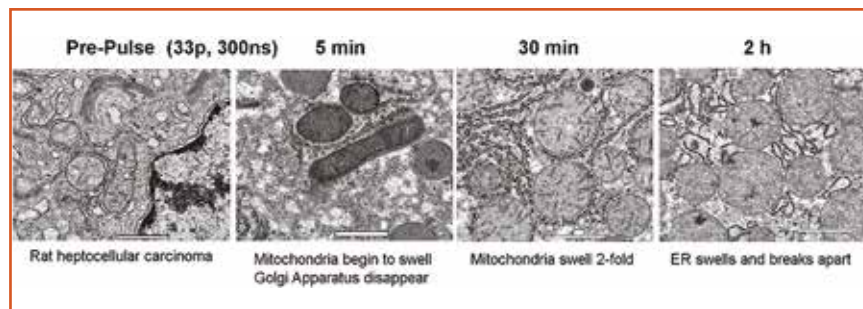


Fig. 2 : Induction de lésions des organelles et membranes cellulaires de cellules de carcinome hépatocellulaire après exposition à un champ de nano-impulsions électriques, conduisant à la mort cellulaire.

bation interne des organelles qui conduit à la mort cellulaire par apoptose (**fig. 2**).

Ce qui est particulier, c'est qu'au niveau du derme, l'ensemble du stroma conjonctif n'est pas réellement atteint car seules les structures cellulaires sont touchées, alors que l'environnement non cellulaire est totalement respecté. De plus, on n'observe aucune réaction inflammatoire et les réactions immédiates sont quasiment nulles. En effet, en raison de la durée d'impulsion extrêmement courte de ces impulsions et malgré le très haut voltage, l'effet tissulaire n'est pas de type thermique et les tissus environnants sont respectés. Cela optimise le risque cicatriciel.

En fait, cette technique crée des nanopores permettant aux ions de traverser les membranes des cellules atteintes par le faisceau électrique et de leurs organelles, ce qui va conduire progressivement, en 1 mois environ, à une mort cellulaire de type apoptose sans quasiment aucune réaction inflammatoire. Il faut comprendre que la technologie des nano-pulsations n'a rien à voir avec, par exemple, les techniques plus ou moins électriques que nous connaissons bien comme l'électrocoagulation. L'avantage est que cela pourrait théoriquement permettre de traiter de nombreux processus cellulaires de façon relativement spécifique, sans atteinte du stroma conjonctif. Ainsi, l'intérêt, au moins sur un plan intellectuel, semble très grand et la multiplicité des études paraît aller dans ce sens.

Mais qu'en est-il de l'intérêt d'un point de vue pratique ? Les études sont très nombreuses et concernent de nombreux processus cellulaires dermiques et épidermiques. À ce jour, plusieurs études ont été menées sur le traitement des verrues, des kératoses actiniques, des hyperplasies sébacées, de l'acné évolutive (en réduisant le nombre des glandes sébacées dermiques), de nombreuses tumeurs bénignes (hidradénomes, syringomes), etc. Des cas de nævus dermiques ont été traités avec, semble-t-il, de bons résultats au plan cellulaire. Des essais ont par ailleurs débuté sur le traitement de cancers cutanés tels que les épithéliomas basocellulaires. Cela signifie-t-il que nous abandonnerons bientôt la chirurgie ? Sûrement pas, mais c'est une technique à suivre dans la mesure où ses indications sont susceptibles de s'affirmer.

En outre, il a été démontré que le fait de créer des microlésions dans les membranes cellulaires exposait des molécules intracytoplasmiques au milieu extérieur. En clair, des molécules – c'est-à-dire des antigènes intracellulaires – peuvent ainsi être exposées au système immunitaire, provoquant sa réponse. Cela a justifié la décision de réaliser des études sur le traitement de cancers métastatiques. Des cellules originelles du cancer primitif étaient traitées *in situ* avec cette technique et des réactions immunitaires ont été observées dans un deuxième temps, induisant une action à distance sur les métastases. Cela a été pratiqué en particulier par

I L'Année thérapeutique

des gastro-entérologues sur des cancers du côlon et des hépatocarcinomes. Récemment, une étude sur le traitement de mélanome métastatique a été initiée.

Il est hors de question de conclure quoi que ce soit aujourd'hui, mais on comprend l'intérêt possible de cette technologie dans le futur. Pour l'instant, elle n'est agréée que pour le traitement des lésions tumorales bénignes cutanées, et c'est là tout le problème car si des études ont démontré son efficacité, la question est de savoir quel est son intérêt réel quand on connaît la multiplicité des traitements efficaces existants pour les verrues, les kératoses séborrhéiques et les kératoses actiniques. En effet, cette technique repose sur un appareil sophistiqué, coûteux, utilisant un consommable onéreux. De plus, elle est relativement chronophage et l'on peut légitimement s'interroger sur son véritable intérêt pratique, si toutefois elle ne s'avère pas plus efficace que les techniques existantes tout en étant plus onéreuse.

Néanmoins, s'il est vrai que les indications actuelles (kératoses séborrhéiques et actiniques, hyperplasies sébacées et verrues...) ne sont pas en soi très attractives, il n'empêche que les possibilités thérapeutiques offertes par cette technologie semblent immenses et pourraient nous apporter des solutions thérapeutiques réellement innovantes pour des pathologies dont le traitement est actuellement difficile et/ou très discuté. On appréhende mieux cette problématique lorsque l'on constate que les indications actuellement en cours d'évaluation couvrent une grande partie de la dermatologie tumorale, voir cancéreuse...

En conclusion, la technologie des *nanopulse stimulations* est peut-être une nouvelle source d'énergie susceptible d'occuper une place de choix dans notre arsenal thérapeutique, sûrement plus dans les indications tumorales bénignes et/ou cancéreuses que dans des pathologies très classiques et bénignes comme les kératoses. Il convient donc de la sur-

veiller de près même s'il est évident que des études complémentaires s'imposent avant de confirmer son réel intérêt.

■ Cryolipolyse

Un point souvent débattu en matière de cryolipolyse est la survenue d'effets secondaires, parfois sévères. Deux d'entre eux avaient été mis en avant : les nécroses cutanées et l'hyperplasie paradoxale. Concernant les nécroses cutanées, nous savons désormais que seuls certains appareils exposent à ce risque, exceptionnel mais inacceptable et réellement sévère puisqu'il implique ensuite une intervention chirurgicale afin de résorber l'ensemble de la nécrose cutanée. Avec les appareils de référence, aucun cas n'a jamais été décrit rappelons-le, les nécroses cutanées étant l'apanage de certains appareils souvent "bon marché". Cela met en avant la responsabilité du médecin dans le choix de l'appareil qu'il souhaite acheter. Il est trop tentant d'acheter des machines à bas coût, mais sans aucune sécurité, qui sont par la suite responsables de ces effets secondaires.

L'hyperplasie adipocytaire paradoxale est un sujet beaucoup plus important dans la mesure où elle peut survenir avec l'ensemble des appareils. De nombreuses discussions ont eu lieu sur sa pathogénie, encore méconnue, et sur sa fréquence réelle. Certains parlent d'un cas sur 5 000. D'autres d'un cas sur 100, ce qui semble très excessif, voire surprenant. C'est pourquoi il est intéressant de citer une étude validée par la rigoureuse Food and Drug Administration, adressée à tous les médecins américains et devant servir de base à une information loyale et complète [14]. Cet essai a évalué l'incidence réelle de l'hyperplasie adipocytaire à partir de l'observation de près de 200 000 dossiers de patients traités aux États-Unis avec l'appareil CoolSculpting. Les conclusions montrent que l'incidence de l'hyperplasie paradoxale est de l'ordre de 1 cas sur

3 000. On est donc très loin de certains chiffres annoncés !

Par ailleurs, il semblerait qu'à la suite de certaines modifications effectuées sur les appareils récents, en particulier sur la machine de référence, la pression négative soit moins forte. Cette dépression est nécessaire pour aspirer le bourrelet au sein de l'applicateur mais aussi pour créer une vasoconstriction pouvant être responsable, par un facteur purement mécanique, de ces hyperplasies paradoxales. Depuis l'arrivée de ces nouveaux appareils agissant un peu plus rapidement, et donc avec un peu moins d'agression mécanique, on n'observe à priori plus aucun cas de dysplasie adipocytaire, tous les cas décrits l'ayant été entre 2011 et 2017.

En conclusion, s'il est évident que nos patients doivent être informés loyalement de ce risque, avec des précisions quant à son incidence réelle, il n'empêche que l'on ne peut en faire un effet secondaire sévère qui pourrait limiter fortement l'intérêt de cette technologie, et ce d'autant plus qu'elle permet aussi d'éviter les risques d'une liposuction. Même si cela est tout à fait exceptionnel, des cas de complications graves ont en effet été observés après des liposuccions de petite taille, sous anesthésie locale (c'est-à-dire celles entrant en concurrence avec la cryolipolyse, qui équivaut raisonnablement à une petite liposuction), incluant des accidents cardiaques parfois mortels dus soit à un surdosage de xylocaïne, soit à une perforation du péritoine.

■ Traitement de l'hyperhidrose par micro-ondes courtes

La technologie de micro-ondes courtes miraDry est utilisée depuis plus de 6 ans. Nous en connaissons l'avantage principal, en particulier comparé aux injections de toxine botulinique, à savoir son caractère réellement définitif puisque la destruction des glandes sudoripares est durable dans la mesure où il s'agit d'une

annexe cutanée n'ayant pas la capacité de se reformer, contrairement aux autres structures du derme.

Une étude de Parrish *et al.* [15] met en évidence l'intérêt de cette technologie sur un plan psychologique : les auteurs ont évalué à 90 % l'amélioration des symptômes de stress et émotionnels provoqués par cette hyperhidrose, souvent mal vécue. D'après cette étude, le traitement miraDry a permis de normaliser presque complètement la vie des patients sur le plan émotionnel. L'étude en question portait sur les réponses de 24 jeunes adultes à des questionnaires de qualité de vie, axés en particulier sur l'anxiété ressentie.

Une étude menée par Lin *et al.* [16] a confirmé le caractère durable, et probablement définitif, du traitement par micro-ondes courtes au niveau de l'hyperhidrose axillaire. Rappelons toutefois que cette technologie s'applique uniquement au niveau des aisselles et ne paraît pas envisageable pour traiter l'hyperhidrose palmoplantaire.

■ Traitement des cicatrices

Aujourd'hui, le laser est incontournable dans le traitement des divers types de cicatrices (acné, post-traumatiques, brûlures, etc). Les lasers peuvent agir sur différents symptômes : l'érythème, bien sûr, avec les lasers vasculaires, mais surtout les symptômes d'hypertrophie et d'atrophie avec les lasers fractionnés devenus incontournables dans la prise en charge de ces anomalies cicatricielles. Une réunion de consensus regroupant des experts autour de Rox Anderson et Jill Waibel s'est intéressée aux traitements laser des cicatrices traumatiques et de type fibromateux, aboutissant à un consensus général [17].

Ainsi, les lasers vasculaires sont intéressants en première ligne pour traiter l'érythème mais également pour moduler le caractère inflammatoire des cica-

trices récentes. Ils peuvent être utilisés dès les premières semaines qui suivent la plaie traumatique ou la brûlure. Ce point n'était pas forcément consensuel il y a peu.

Dans un second temps, afin de réparer soit l'atrophie, soit la fibrose, les lasers de type fractionné sont recommandés et validés. Les lasers fractionnés de type ablatif (CO₂ et Erbium) paraissent un peu plus efficaces que les lasers non ablatifs, mais les suites sont plus importantes et il existe un risque accru d'hyperpigmentation post-inflammatoire. Les deux types de lasers sont efficaces sur l'atrophie, les lasers ablatifs nécessitant moins de séances (lesquelles sont idéalement espacées d'environ 2 mois). Les auteurs insistent surtout sur l'intérêt de rechercher des synergies entre les lasers fractionnés ablatif et non ablatif. Les lasers non ablatifs ont la capacité de traiter en profondeur et d'agir directement sur l'éventuelle fibrose en assouplissant les cicatrices, au prix de suites très simples et avec une réelle absence de risques. Il convient d'être plus prudent avec les lasers CO₂ fractionnés, notamment en réduisant leur densité qui est le principal facteur de risque associé à ce type de lasers.

Les lasers non ablatifs sont particulièrement intéressants pour les cicatrices atrophiques, en complément des fractionnés ablatifs, et en première intention sur les cicatrices hypertrophiques afin d'assurer des progrès d'ordre fonctionnel en assouplissant la fibrose et les rétractions. Ils sont bien tolérés sur tous les phototypes et sur toutes les régions corporelles. Avec les ablatifs, il faut, dans ces dernières conditions, veiller à diminuer la densité, principal facteur d'agressivité de ces lasers, d'où l'intérêt de déterminer les meilleures associations entre ces lasers.

Les lasers picosecondes, en particulier en mode focus, et les radiofréquences par *micro-needling* sont également intéressants dans un contexte de cicatrices atrophiques.

Pour finir, les auteurs rappellent que pour bien prendre en charge les cicatrices, il faut finalement disposer de plusieurs lasers, c'est-à-dire au moins d'un laser vasculaire (soit à colorant pulsé, soit KTP) et de lasers fractionnés, ablatif (CO₂ ou Erbium) et non ablatif.

Chaque type de laser a ses avantages mais aussi ses limites. Le meilleur traitement sera celui qui saura le mieux mettre en avant les avantages de chacun de ces lasers, tout en réduisant leurs inconvénients. L'essentiel est en tout cas de proposer la meilleure synergie. En revanche, la recherche d'un consensus pour le traitement des cicatrices chéloïdes est autrement plus difficile, aucune technique ne semblant s'imposer de façon consensuelle en dehors des classiques injections de cristaux de corticoïdes retard qui restent à ce jour le traitement de référence [18].

On peut compléter cette réunion de consensus par une méta-analyse réalisée par Zhang *et al.* [19] sur le traitement des cicatrices d'acné par laser CO₂ fractionné. Si ce type de laser est à l'évidence relativement efficace, les auteurs soulèvent le fait que les études sont souvent de qualité méthodologique moyenne et que des études sur de grandes séries avec une bonne qualité méthodologique seraient les bienvenues. Il est vrai qu'il s'agit là d'un problème récurrent en matière de dermatologie interventionnelle (la méthodologie du double aveugle comparatif étant difficile à réaliser en matière de traitement laser), même si dans ce domaine nous progressons...

BIBLIOGRAPHIE

1. BALLAN A, NASR M, JABBOUR S. An unusual tell sign of botulinum toxin injection in patients with facial flushing: incorporating a new questionnaire in the evaluation of botulinum toxin patients. *J Cosmet Laser Ther*, 2021;23:24-25.
2. DAYAN SH, ASHOURIAN N, CHO K. A pilot, double-blind, placebo-controlled study

L'Année thérapeutique

- to assess the efficacy and safety of incobotulinumtoxinA injections in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:549-554.
3. BHARTI J, SONTALIA S, JAKHAR D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2018;S0190-9622(18)30808-9.
 4. PARK KY, KWON HJ, KIM JM *et al.* A pilot study to evaluate the efficacy and safety of treatment with botulinum toxin in patients with recalcitrant and persistent erythematotelangiectatic Rosacea. *Ann Dermatol*, 2018;30:688-693.
 5. OH YJ, LEE NY, SUH DH *et al.* A split-face study using botulinum toxin type B to decrease facial erythema index. *J Cosmet Laser Ther*, 2011;13:243-248.
 6. SABETI S, BALL L, BURKHART C *et al.* Consensus Statement for the Management and Treatment of Port-Wine Birthmarks in Sturge-Weber syndrome. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:98-104.
 7. WANITPHAKDEDECHA R, JNC NG, YAN C *et al.* Quality of Life and Psychological Effects of Port-Wine Stain: A Review of Literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021;14:681-690.
 8. NUCCITELLI R. Nano-Pulse Stimulation Therapy for the Treatment of Skin Lesions. *Bioelectricity*, 2019;1:235-239.
 9. NUCCITELLI R, MCDANIEL A, SNJEZANA A *et al.* Nano-pulse stimulation is a physical modality that can trigger immunogenic tumor cell death. *J Immunother Cancer*, 2017;5:32.
 10. XU X, CHEN Y, ZHANG R *et al.* Activation of Anti-tumor Immune Response by Ablation of hepatocellular carcinoma with Nanosecond Pulsed Electric Field. *Clin Transl Hepatol*, 2018;6:85-88.
 11. HRUZA GJ, ZELICKSON BD, SELIM MM *et al.* Safety and efficacy of nanosecond pulsed electric field treatment of seborrheic keratoses. *Dermatol Surg*, 2020;46:1183-1189.
 12. MUNAVALLI GS, ZELICKSON BD, SELIM MM *et al.* Safety and efficacy of nanosecond pulsed electric field treatment of sebaceous gland hyperplasia. *Dermatol Surg*, 2020;46:803-809.
 13. KAUFMAN D, MARTINEZ M, JAUREGUI L *et al.* A dose-response study of a novel method of selective tissue modification of cellular structures in the skin with nanosecond pulsed electric fields. *Lasers Surg Med*, 2020;52:315-322.
 14. Document de synthèse FDA 510 (K). Disponible sur : https://www.access-data.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/K172144.PDF
 15. PARRISH C, WALDBAUM B, COLEMAN D *et al.* Microwave Thermolysis Reduces Generalized and Social Anxiety in Young Adults With Axillary Hyperhidrosis. *Lasers Surg Med*, 2020; 52:842-847.
 16. LIN MJ, DUBIN DP, GENECE J *et al.* A survey of long-term results with microwave energy device for treating axillary hyperhidrosis. *J Cosmet Laser Ther*, 2021;23:49-51.
 17. SEAGO M, SHUMAKER PR, SPRING LK *et al.* Laser Treatment of Traumatic Scars and Contractures: 2020 International Consensus Recommendations. *Lasers Surg Med*, 2020;52:96-116.
 18. OGAWA R, DOHI T, TOSA M *et al.* The Latest Strategy for Keloid and Hypertrophic Scar Prevention and Treatment: The Nippon Medical School (NMS) Protocol. *J Nippon Med Sch*, 2021;88:2-9.
 19. ZHANG DD, ZHAO WY, FANG QQ *et al.* The efficacy of fractional CO₂ laser in acne scar treatment: A meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2021;34:e14539.

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

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

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal:

Téléphone : Fax :

E-mail:

■ Droits d'inscription comprenant :

- ☐ L'accès aux conférences,
- ☐ L'accès aux pauses-café et aux déjeuners-buffets.

Médecins

- ❑ Totalité du congrès: 220 €
- ❑ 1 jour de congrès: 170 €

Précisez le jour: Jeudi 20/10 ☒ Vendredi 21/10 ☐

DES/DIS/Étudiants

- ❑ Totalité du congrès: 170 €
- ❑ 1 jour de congrès: 130 €

Précisez le jour: Jeudi 20/10 ☒ Vendredi 21/10 ☐

■ Mode de paiement

- ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
- ☐ Par carte bancaire n° |

(À l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Possibilité d'inscription et de règlement en ligne sur www.jird.info (paiement sécurisé)

■ Transports **AIRFRANCE**

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

■ Hébergement

- ☐ Je souhaite recevoir une liste des hôtels proches du Dock Pullman (liste également disponible sur le site Internet: www.iird.info).

BIENTÔT DISPONIBLE

METTEZ LE PSORIASIS HORS-JEU

GRÂCE À UNE ACTION RAPIDE ET DURABLE

**ET SI UNE DOUBLE INHIBITION DES IL-17A ET IL-17F POUVAIT AUJOURD'HUI
APPORTER AUX PATIENTS UNE RÉPONSE RAPIDE ET DURABLE ?**

BIMZELX® 160 mg, solution injectable en seringue pré-remplie ou stylo pré-rempli, est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique ⁽²⁾ : BIMZELX® est réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies 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.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 11/03/2022 (demandes d'admission à l'étude).

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



Pour une information complète sur BIMZELX®, consultez les mentions obligatoires disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments (<https://www.ema.europa.eu/en>) :

- en flashant ce QR Code
- ou directement sur le site internet (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_fr.pdf).

Ces informations sont également disponibles sur le site internet [UCB-France](https://www.ucb-france.com).

(1) RCP Bimzelx®. (2) Avis de la Commission de la transparence BIMZELX® du 09/02/2022 - HAS. IL : Interleukines.