Mensuel
Janvier 2023
Cahier 1

réalités

n° 317

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le dossier :

Œdèmes palpébraux

Coordination : D. Tennstedt

Inflammation de type 2 en dermatologie

Traiter un mélasma chez une personne à peau foncée

Biothérapies et grossesse : mise au point

www.realites-dermatologiques.com

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

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abiraches, 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. Monfort

CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Oudry

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

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1er trimestre 2023

Sommaire

Janvier 2023

n° 317

Cahier 1

Le dossier

Œdèmes palpébraux

3 **Édito**
Et si la médecine interne "appartenait" à la dermatologie ?
D. Tennstedt

4 **Œdèmes palpébraux : dermatites de contact ou autres étiologies ? Première partie**
J. Dubois, I. Spanudi-Kitrimi, D. Tennstedt

9 **Œdèmes palpébraux : dermatites de contact ou autres étiologies ? Deuxième partie**
J. Dubois, I. Spanudi-Kitrimi, D. Tennstedt

17 **En pratique, on retiendra**

Revues générales

18 **Inflammation de type 2 en dermatologie**
A.-C. Bursztejn

23 **Traiter un mélasma chez une personne à peau foncée**
H. Hammami Ghorbel

30 **Biothérapies et grossesse : mise au point**
C. Marcombes, E. Sbidian

Un cahier 2 "Optimisation de la prise en charge du patient atopique à l'heure du défi climatique" et un cahier 3 "Quoi de neuf en oncologie dermatologique ?" sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 16.

Image de couverture : ©sruilk@shutterstock.com

Le dossier – Œdèmes palpébraux

Éditorial

Et si la médecine interne "appartenait" à la dermatologie ?

D. TENNSTEDT
Cabinet de Dermatologie,
NIVELLES (Belgique).

Boutade, mythe ou réalité ? C'est selon… À moins que dermatologie et médecine interne ne fassent qu'une ? Dans le cadre de notre pratique quotidienne, il n'est pas exceptionnel que les symptômes cutanés que nous observons ne soient en fait que la "partie immergée de l'iceberg" et qu'ils permettent de découvrir l'existence d'une pathologie internistique sous-jacente. N'est-il pas classique de dire que la peau reflète la santé du corps (voire de l'âme) ?

De très nombreuses pathologies générales comportent un volet cutané susceptible de nous faire découvrir celles-ci ou, à tout le moins, de conforter un diagnostic déjà connu. Bien souvent, la présence d'une pathologie particulière nous impose la recherche d'une étiologie générale et il est évident qu'un simple traitement purement symptomatique ne peut résoudre de manière durable l'affection générale sous-jacente.

Les exemples sont nombreux et se rencontrent quotidiennement (ou presque) : érythème noueux, *pyoderma gangrenosum*, vasculites diverses, syndromes paranéoplasiques, signes cutanés des connectivites, toxidermies, alopécies, pathologies unguéales, *acanthosis nigricans*, hyperpigmentations diffuses… sans oublier bien sûr les œdèmes des paupières. Il faut avouer que, dans certains cas, le diagnostic étiologique des œdèmes des paupières peut ne pas être évident au premier coup d'œil et que divers examens complémentaires s'avèrent la plupart du temps indispensables pour démêler l'écheveau des multiples étiologies potentielles.

De manière arbitraire, les œdèmes des paupières peuvent être "divisés" en deux catégories distinctes :

>>> D'une part, ceux qui résultent d'un problème essentiellement local : dermatite de contact (soit irritative, soit allergique), dermatite atopique localisée, dermatite de contact aux protéines. En général, il existe une composante érythémato-squameuse ou micro-vésiculeuse. Ce sont les plus fréquents.

En raison de leur anatomie (finesse extrême), les paupières sont classiquement le siège d'eczémas liés à des allergènes de contact ou à des facteurs irritants. Les mains et l'air ambiant peuvent jouer un rôle prépondérant quant à la transmission de ces dermatites. Cependant, d'autres causes (statut atopique et fragilité congénitale de la barrière cutanée ou contact avec des protéines animales) peuvent engendrer une dermatite œdémateuse ou œdémato-squameuse des paupières.

Le diagnostic se basera sur un examen clinique minutieux, une anamnèse fouillée ainsi que sur la réalisation de tests épicutanés et de ROAT tests. Le traitement requiert l'application de dermocorticoïdes, voire d'immunomodulateurs topiques.

>>> D'autre part, ceux qui relèvent d'une affection locorégionale ou systémique : sébopsoriasis, rosacée, dermatites infectieuses diverses, dermatites auto-immunes, causes internistiques générales, causes tumorales, causes médicamenteuses, port de CPAP, angiœdèmes divers, affections génétiques… En général, la composante érythémato-squameuse ou vésiculeuse reste discrète ou inexistante. Parfois, il ne sera pas inutile de prévoir une consultation multidisciplinaire ou de requérir un avis internistique autorisé !

Cette distinction explique que l'article concernant les œdèmes des paupières comporte deux parties distinctes qui seront successivement développées.

Le dossier – Œdèmes palpébraux

Œdèmes palpébraux : dermatites de contact ou autres étiologies ?

Première partie

RÉSUMÉ : Les paupières sont aisément le siège d'œdème en raison de leur finesse, de la laxité de la peau, de l'absence d'hypoderme et de la disposition anatomique qui ne permet pas la dispersion des fluides. L'œdème est dû à l'accumulation de liquide dans l'espace interstitiel du derme des régions orbitaires et/ou palpébrales. Il résulte soit d'une diminution du drainage interstitiel, soit d'une augmentation du flux liquidien des vaisseaux vers l'interstitium.

Les dermatites de contact (au sens large du terme) représentent la grande majorité des affections œdémateuses des paupières.

La plupart du temps, il existe une composante érythémato-squameuse associée qui pourra guider le praticien afin de poser un diagnostic précis. Une anamnèse rigoureuse est indispensable et la recherche d'antécédents atopiques tant personnels que familiaux reste prépondérante.

Cependant, dans tous les cas, une dermatite allergique de contact doit systématiquement être suspectée, recherchée et la plupart du temps investiguée (tests épicutanés) [1-3]**.**

J. DUBOIS[1], I. SPANUDI-KITRIMI[2], D. TENNSTEDT[3]

[1] Service de Dermatologie et Vénéréologie, CHUV de LAUSANNE (Suisse).

[2] Service de Dermatologie, KUL de LEUVEN (Belgique).

[3] Cabinet de Dermatologie, NIVELLES (Belgique).

Dermatites de contact et autres eczémas palpébraux [4-6]

Étant donné leur anatomie, les paupières sont fréquemment le siège d'eczémas liés à des allergènes de contact ou à des facteurs irritants. Les mains (manuportage) et l'air ambiant (aéroportage) jouent un rôle prépondérant quant à la genèse de ces dermatites. Cependant, d'autres causes – statut atopique et fragilité congénitale de la barrière cutanée ou contact avec des protéines animales – peuvent engendrer une dermatite des paupières.

Le diagnostic se base sur un examen clinique minutieux, une anamnèse fouillée ainsi que sur la réalisation de tests épicutanés et ROAT tests. Le traitement requiert l'application de dermocorticoïdes et d'immunomodulateurs topiques.

L'eczéma des paupières est un motif fréquent de consultation. La première hypothèse à évoquer devant tout eczéma est qu'il soit lié à une origine allergique. Ces dermatites sont multiples et leurs causes souvent spécifiques. Elles touchent préférentiellement les femmes.

Physiopathologie

L'anatomie des paupières est si particulière que la pénétration de produits chimiques ou d'allergènes est aisée étant donné la finesse de l'épiderme (0,5 mm comparé aux 2 mm sur le reste du corps), mais elle est aussi favorisée en raison de leur accumulation au niveau des replis palpébraux. Le tissu conjonctif des paupières est quant à lui très lâche, ce qui explique les œdèmes importants pouvant accompagner l'eczéma, parfois

confondu à tort avec une urticaire voire un angiœdème.

Clinique

L'atteinte des paupières est souvent érythémato-vésiculeuse, voire œdémateuse en cas de dermatite allergique de contact aiguë (le suintement peut être important) ou érythémato-squameuse en cas de dermatite de contact chronique. Dans certains cas, la clinique de l'eczéma de contact est atypique et s'observe sous forme purement œdémateuse ou érythémato-œdémateuse.

Ces lésions sont la plupart du temps très prurigineuses. Une lichénification peut s'observer à moyen et long terme.

Devant un eczéma des paupières, l'anamnèse est primordiale et doit s'atteler non seulement aux applications cutanées directes et indirectes (*via* les mains par exemple) de produits particuliers, mais aussi à l'activité professionnelle, aux passions et hobbies permettant d'entrevoir une causalité à l'eczéma.

En cas de conjonctivite associée, une dermatite de contact aux collyres ophtalmologiques sera recherchée en premier lieu.

Types d'eczémas des paupières

1. Dermatite de contact allergique

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type IV selon la classification de Gell et Coombs. Il existe différents modes de sensibilisation, soit par contact direct, soit par les mains (eczéma de contact manuporté), soit encore *via* l'air ambiant (eczéma de contact aéroporté).

L'eczéma de contact palpébral atteint majoritairement les personnes de sexe féminin (environ 80 % des cas) suite à l'exposition à de nombreux cosmétiques. Face à une suspicion d'eczéma de contact aux paupières, il convient de réaliser une anamnèse précise des produits appliqués (topiques sur les paupières, collyres ophtalmologiques associés à une conjonctivite…).

Il est intéressant de réaliser des tests épicutanés à l'aide de la batterie standard européenne et de la batterie cosmétique. Ensuite, selon la profession, les expositions liées au logement notamment, les produits à tester sont répartis selon différentes batteries (caoutchoucs, excipients et conservateurs, acrylates…). Tous les produits personnels utilisés par les patients sont aussi testés : maquillages, mascaras, crèmes, démaquillants mais également vernis à ongles, etc.

Un test ouvert à application cutanée répétée à l'avant-bras (ROAT test) est parfois nécessaire pour les produits testés négativement ou en vue de l'introduction de nouveaux produits sur une peau à tendance atopique. En effet, la peau du dos étant plus épaisse que celle des paupières, des faux négatifs sont toujours possibles (les faux positifs étant principalement liés à la composante irritante de certains produits). Le ROAT permet de vérifier si les produits sont réellement négatifs. En cas de positivité du ROAT test, une pertinence clinique est souvent retrouvée.

>>> Eczéma par contact direct

La sensibilisation se fait suite à l'application directe d'un topique sur les paupières. Les allergènes en cause les plus fréquemment rencontrés sont les conservateurs et excipients des cosmétiques (lanoline, propylène glycol, méthylisothiazolinone, baume du Pérou, huiles essentielles…) et plus rarement le nickel (mascaras) ou encore le cobalt (fards à paupières bleus), etc. (***fig. 1 à 4***).

Les collyres ophtalmologiques doivent être prioritairement incriminés en cas de conjonctivite associée, que ce soit en raison de leurs principes actifs (bêtabloquants, corticoïdes, phényléphrine, néomycine, gentamycine…) ou de leurs

Fig. 1 : Dermatite de contact allergique des paupières (méthylisothiazolinone contenu dans un lait démaquillant à rincer).

Fig. 2 : Dermatite de contact allergique chronique des paupières par application d'huiles essentielles (tests positifs).

Fig. 3 : Dermatite de contact allergique essentiellement œdémateuse (origine cosmétique).

Fig. 4 : Dermatite de contact allergique essentiellement œdémateuse (origine cosmétique). Fort grossissement.

Le dossier – Œdèmes palpébraux

Allergènes	Concentration (%)	Allergènes	Concentration (%)
Nickel	5 % vas.	Fragrance mix 2	14 % vas.
Cobalt	1 % vas.	Tixocortol pivalate	0,1 % vas.
Méthylisothiazolinone	0,05 % eau	Budésonide	0,01 % vas.
Méthylisothiazolinone	0,2 % eau	Thiomersal	0,1 % vas.
Cl+Me-isothiazolinone	0,02 % vas.	Néomycine	20 % vas.
Baume du Pérou	25 % vas.	Gentamycine	20 % vas.
Propylène glycol	10 % eau	Chlorhexidine	0,5 % vas.
Lanoline	30 % vas.	Paraphénylènediamine	1 % vas.
Fragrance mix 1	8 % vas.	Chlorure de benzalkonium	0,1 % vas.

Tableau I : Batterie "idéale" en cas d'eczéma des paupières (allergènes les plus fréquents).

conservateurs (chlorure de benzalkonium, thiomersal…) (***tableau I***).

>>> Eczéma par contact ectopique

Dans ce type d'eczéma, les paupières sont atteintes suite à l'application de produits sur d'autres zones du corps, ces dernières restant totalement saines. Les allergènes sont véhiculés soit par les mains (eczéma manuporté), soit plus rarement par les cheveux.

Les produits manuportés les plus fréquemment en cause sont les composants de vernis à ongles ou d'ongles artificiels : acrylates ou méthyl acrylates, libérateurs de formaldéhyde, glycols mais aussi nickel (*via* des objets métalliques manipulés par les mains).

La paraphénylènediamine et ses dérivés colorants capillaires peuvent également provoquer des eczémas aux paupières (***fig. 5***). Il en est de même pour certains composants des shampoings dont le classique émulsifiant : la cocamidopropyl bétaïne et ses impuretés.

>>> Eczéma par contact aéroporté

Le contact se fait *via* la présence de particules dispersées dans l'air, qu'il s'agisse des parfums, des composés chimiques, des pesticides, des particules de médicaments disséminées lors de leur fabrication ou encore d'éléments volatiles d'origine végétale. Sur le plan clinique, il est classique de constater que l'ensemble de la face est atteint d'eczéma avec une atteinte de la zone du V sous-mentonnier et des espaces rétro-auriculaires (contrairement aux photo-allergies). Mais il arrive que seules les paupières soient touchées…

Fig. 5 : Dermatite de contact "ectopique" liée a une coloration capillaire (test positif à la PPD).

Hormis les parfums, les allergènes les plus fréquemment rencontrés sont souvent d'origine professionnelle. Encore une fois, il faut rappeler l'importance de l'anamnèse détaillée du milieu professionnel. Par exemple, les lactones sesquiterpéniques peuvent provoquer un eczéma palpébral chez les forestiers ou les horticulteurs, ou la méthylisothiazolinone (conservateur des peintures à l'eau) chez les peintres en bâtiment ou particuliers (***fig. 6***). Quelques cas plus rares sont rapportés : allergie à la colophane présente dans les barrettes de soudure, ou eczéma des paupières chez

Fig. 6 : Dermatite de contact allergique par voie aéroportée liée à des peintures à l'eau et test positif : méthylisothiazolinone.

des pharmaciens préparant des antibiotiques ou d'autres produits chimiques.

>>> Eczéma par procuration

Le produit responsable de l'allergie est transmis par un proche, le contact peut se faire par voie directe ou aéroportée : parfums, aftershaves, écrans solaires, paraphénylènediamine des colorations capillaires…

2. Dermatite irritative de contact

Cette dermatite est liée à l'exposition des paupières à des produits irritants, voire caustiques, à la fois professionnels (détergents, dissolvants, huiles) mais aussi cosmétiques (dérivés de rétinol, acide d'alpha-hydroxy…). Cette entité est favorisée en cas d'atopie ou d'hypersensibilité et est influencée par le taux d'humidité et les modifications de température.

Sur le plan clinique, elle est caractérisée par des lésions aux limites nettes et il n'existe en général aucune lésion à distance. Le prurit est moins important et souvent remplacé par des sensations de picotements ou de brûlure.

3. Dermatite atopique

Contrairement à l'eczéma de contact, la dermatite atopique n'est pas une véritable "allergie" mais elle est due principalement à un déficit génétique en filaggrine, rendant la barrière cutanée plus "poreuse". Le diagnostic de dermatite atopique est essentiellement clinique, aidé par l'anamnèse (composante héréditaire, association à l'asthme et/ou à la rhinite allergique) et la présence de plusieurs signes cliniques (pli de Dennie-Morgan aux paupières inférieures, fissures sous-auriculaires, kératose pilaire, effilement des sourcils et présence d'éventuelles autres lésions aux zones "bastions", aux plis des coudes, creux poplités…).

Les paupières constituent un site de prédilection d'eczéma chez les atopiques. La barrière cutanée étant déjà altérée, les paupières facilitent dès lors plus aisément une sensibilisation secondaire de nature allergique.

Sur le plan clinique, il existe souvent une lichénification des paupières. Le prurit est relativement marqué (***fig. 7 à 9***).

Fig. 7 : Dermatite atopique, avec léger œdème des paupières.

Fig. 8 : Dermatite atopique, avec léger œdème des paupières (fort grossissement).

Fig. 9 : Dermatite atopique sévère.

4. Dermatite de contact aux protéines

Il s'agit d'une réaction allergique IgE-médiée induite par des protéines d'origine végétale ou animale, donnant une clinique d'eczéma avec lésions urticariennes associées. La réaction apparaît avec un délai très court par rapport au contact avec les produits incriminés. Il s'agit souvent d'une dermatose professionnelle (boucher, boulanger, pizzaïolo, vétérinaire…). Parfois, seules les lésions urticariennes sont observées.

Fig. 10 : Urticaire de contact par contact direct aux gants de latex.

Le dossier – Œdèmes palpébraux

Fig. 11 : Urticaire de contact par contact direct aux gants de latex (fort grossissement). *Prick test* positif aux protéines du latex.

La transmission aux paupières se fait de manière aéroportée et/ou manuportée. Les principales protéines en cause proviennent d'un contact avec la farine et ses additifs, les viandes, les poissons, la laitue, le latex (***fig. 10 et 11***), les épithéliums de chats ou de chiens…

BIBLIOGRAPHIE

1. Scrivener JN, El Albouli-Kühne S, Marquart-Elbaz C *et al.* Diagnostic d'un œdème orbito-palpébral. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1999;126:844-848.
2. Scrivener JN. Œdèmes des paupières : conduite à tenir. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-vénérologie*, 2014;236:9-14.
3. Ferser A, Plaza T, Vogelgsang L *et al.* Periorbital dermatitis- a recalcitrant disease: causes and differential diagnoses. *Br J Dermatol*, 2008;159:858-863.
4. Herman A, Tennstedt D. Eczémas palpébraux. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-vénérologie*, 2014;236:16-19.
5. Collet E, Castellain M, Milpied B. Œil, paupières et allergènes de contact. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:318-322.
6. Crepy MN. Eczéma des paupières d'origine professionnelle. *Fiche d'Allergologie–dermatologie professionnelle*, 2003;95:TA 68.

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

Ce texte constitue une mise à jour actualisée, révisée et amplifiée d'un article paru en mars 2015 : Spanoudi-Kitrimi I, Tennstedt D. Les œdèmes des paupières, comment s'en sortir ? *Dermatol Prat*, 2015;388:1-4.

Almirall dépose une demande d'AMM pour le lebrikizumab dans le traitement de la dermatite atopique

Ce dossier d'AMM s'appuie sur trois études de phase III majeures : ADvocate1 et ADvocate2, qui évaluent l'utilisation du lebrikizumab en monothérapie chez les adultes et les adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère, et ADhere, qui évalue le lebrikizumab en association avec des corticostéroïdes topiques (CST). Dans les deux essais ADvocate, il a notamment été démontré que l'administration de lebrikizumab toutes les 2 ou 4 semaines permettait d'obtenir des améliorations significatives sur la clairance de la peau et sur l'intensité du prurit pour les patients ayant obtenu une réponse clinique à partir de la semaine 16 jusqu'à 1 an de traitement.

En complément de ces trois études de phase III, Almirall a finalisé en septembre 2022 le recrutement de 331 patients pour la conduite d'un essai clinique européen de phase IIIb (ADvantage) sur l'efficacité et la sécurité du lebrikizumab chez les patients atteints de DA qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par la ciclosporine ou pour lesquels la ciclosporine n'est pas médicalement recommandée. La durée du traitement de chaque patient inclus dans l'étude est de 52 semaines maximum. L'étude comporte 2 périodes de traitement : une période d'induction en double aveugle de 16 semaines suivie d'une période de 36 semaines en essai ouvert. Un panel d'adolescents de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère a pu être inclus dans cet essai. L'étude, dont les résultats sont attendus d'ici fin 2024, sera menée dans environ 70 centres issus de 8 pays d'Europe.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Almirall

Le dossier – Œdèmes palpébraux

Œdèmes palpébraux : dermatites de contact ou autres étiologies ?

Deuxième partie

RÉSUMÉ : En dehors du "cadre" des dermatites de contact, plusieurs autres étiologies doivent être évoquées et envisagées face un œdème palpébral. L'absence de composante erythémato-squameuse doit systématiquement faire suspecter l'existence d'une maladie systémique. Le dermatologue doit rechercher dans un premier temps tous les signes associés (locaux ou systémiques) à l'œdème palpébral.
Les principales affections à mettre en évidence sont les dermatoses auto-immunes (lupus érythémateux systémique, dermatomyosite et dysthyroïdies en particulier), la sarcoïdose, certaines affections rénales, hépatiques ou cardiaques.
Les étiologies médicamenteuses sont classiques (antagonistes calciques et psychotropes en particulier). Le masque de la CPAP (*continuous positive airway pressure*) dans le cas des apnées du sommeil peut également être responsable.
Plus rarement, les angiœdèmes (héréditaires ou acquis) peuvent se cantonner aux paupières.

J. DUBOIS[1], I. SPANUDI-KITRIMI[2], D. TENNSTEDT[3]
[1] Service de Dermatologie et Vénéréologie, CHUV de LAUSANNE (Suisse).
[2] Service de Dermatologie, KUL de LEUVEN (Belgique).
[3] Cabinet de Dermatologie, NIVELLES (Belgique).

Autres étiologies des œdèmes palpébraux

En dehors du "cadre" des dermatites de contact, plusieurs autres étiologies doivent être envisagées face un œdème palpébral. Le dermatologue doit rechercher dans un premier temps tous les signes associés à celui-ci, qu'ils soient locaux ou généraux.

1. Dermatites inflammatoires [1, 2]

Les antécédents du patient ainsi que les signes cutanés à distance sont essentiels pour établir un diagnostic différentiel précis des "eczémas" des paupières. Par exemple, la présence de grandes squames (avec ou sans atteinte des sillons nasogéniens ou du cuir chevelu) oriente vers une dermatite séborrhéique (***fig. 1***), un sébopsoriasis, voire un véritable psoriasis. La présence de papulo-pustules

Fig. 1 : Dermatite séborrhéique.

érythémateuses périoculaires et de télangiectasies aiguille vers une rosacée ou une dermatite "cortisonique" (***fig. 2***).

La rosacée et l'acné peuvent également être responsables d'un œdème palpébral dans de rares cas *via* la création d'un lymphœdème. En effet, la rosacée (motif fréquent de consultation dermatologique) peut s'accompagner d'œdèmes palpébraux bilatéraux. Cependant, au-delà de l'œdème palpébral, le cli-

Le dossier – Œdèmes palpébraux

Fig. 2 : Œdème surtout localisé au niveau des paupières inférieures dans le cadre d'une dermatose mixte de la face (lésions de rosacée et de dermatite séborrhéique).

nicien doit toujours rester vigilant face aux autres complications oculaires, en particulier l'atteinte cornéenne qui peut évoluer vers une possible cécité.

Le *floppy eyelid syndrome* (ou syndrome des paupières hyperlaxes) est une pathologie qui se caractérise par une laxité anormale de la paupière supérieure. Elle est, suivant les cas, asymptomatique ou sévère. Souvent bilatérale, cette hyperlaxité peut mener à une éversion de la paupière sur elle-même avec apparition d'une irritation à type de conjonctivite du tarse palpébral supérieur. Des œdèmes palpébraux associés sont fréquents. L'utilisation d'un matériel CPAP anti-apnées du sommeil peut favoriser l'apparition d'un *floppy eyelid syndrome*.

2. Dermatites infectieuses [3]

Les infections oculaires sont fréquentes et nécessitent la plupart du temps une collaboration avec les ophtalmologues.

>>> Les conjonctivites et kératites virales ou bactériennes associent une atteinte conjonctivale et un œdème palpébral ainsi qu'un larmoiement.

>>> Le zona et l'herpès simplex peuvent être la cause d'un œdème palpébral unilatéral qu'il faut systématiquement évoquer chez des patients immunodéprimés ou atteints de dermatite atopique. Une atteinte oculaire doit systématiquement être recherchée par l'ophtalmologue.

Fig. 3 : Signe de Hoagland (mononucléose infectieuse), œdème surtout marqué à la moitié inférieure des paupières supérieures.

Fig. 4 : Signe de Hoagland, œdème surtout marqué à la moitié inférieure des paupières supérieures (fort grossissement).

Fig. 5 : Signe de Hoagland, œdème surtout marqué à la moitié inférieure des paupières supérieures (fort grossissement).

>>> Le signe de Hoagland, œdème palpébral bilatéral, est souvent inaugural de la mononucléose infectieuse. Il est surtout remarqué à la moitié inférieure des paupières supérieures (***fig. 3 à 9***).

>>> L'orgelet et le chalazion sont provoqués par l'infection pour le premier et l'inflammation pour le second d'une ou plusieurs glandes pilosébacées d'un cil ou des glandes de Meibomius, respectivement. Ils peuvent s'accompagner d'un œdème.

>>> La dacryocystite entraîne une douleur importante et une tuméfaction de topographie le plus souvent limitée au canthus interne.

Fig. 6 : Signe de Hoagland : autre patient.

Fig. 7 : Signe de Hoagland : autre patient (fort grossissement).

Fig. 8 : Signe de Hoagland (mononucléose infectieuse).

Fig. 9 : Même patiente que sur la ***figure 8***: angine nécrotique associée (mononucléose infectieuse).

>>> Les infections bactériennes peuvent présenter un tableau clinique parfois très impressionnant avec atteinte importante de l'état général et accès fébriles.

>>> Le véritable érysipèle de la face est marqué par un placard érythémateux douloureux accompagné d'un bourrelet périphérique et d'un œdème facial pouvant atteindre les paupières.

>>> La dermohypodermite (cellulite préseptale périorbitaire) est une atteinte située en avant du septum oculaire. Elle se manifeste par un œdème souvent unilatéral, parfois bilatéral (***fig. 10***), inflammatoire, sans bourrelet périphérique. Elle peut évoluer secondairement vers l'orbite et se compliquer d'une cellulite rétroseptale (avec exophtalmie, troubles de la mobilité de l'orbite et déficit pupillaire). Un avis ophtalmologique est toujours recommandé.

Fig. 10 : Cellulite préseptale périorbitaire.

Il s'agit d'une affection potentiellement sévère en raison du risque de complications : douleurs oculaires, méningite, thrombophlébite du sinus caverneux, ophtalmoplégie, atteinte de l'acuité visuelle. Une IRM cérébrale est fortement recommandée dans ces cas ainsi qu'une hospitalisation pour prise en charge de l'infection par antibiothérapie intraveineuse et surveillance rapprochée. La porte d'entrée est souvent liée à une infection des voies respiratoires supérieures, une sinusite ou un traumatisme.

>>> Beaucoup plus rarement, la fasciite nécrosante, au départ d'un furoncle centro-facial "manipulé", d'une chirurgie ou encore d'un traumatisme s'étend vers le sinus caverneux et nécessite une prise en charge urgente (débridement et antibiothérapie intensive).

>>> Sans oublier que les mycoses (dermatophyties en particulier) peuvent mimer une dermatite de contact (***fig. 11***).

Fig. 11 : Trichophytie de la paupière supérieure "traitée" par corticoïdes locaux !

Fig. 12 : Hypothyroïdie : œdème blanc, mou et bilatéral ainsi que signe de la queue du sourcil.

Le dossier – Œdèmes palpébraux

>>> Finalement, les causes parasitaires, plus rares, incluent les trichinoses, l'onchocercose, l'œdème de Calabar ou encore la maladie de Chagas (signe de Romana).

3. Dermatites auto-immunes [4]

Plusieurs maladies auto-immunes sont à l'origine d'un œdème palpébral, pouvant en être parfois le signe inaugural. Le dermatologue doit donc rester vigilant afin de ne pas méconnaître une pathologie systémique et rechercher tous les signes cliniques et biologiques qui peuvent y être associés.

>>> Les dysthyroïdies s'accompagnent fréquemment d'un œdème palpébral. Celui-ci est blanc, bilatéral et chronique en ce qui concerne l'hypothyroïdie, souvent lié à l'infiltration myxœdémateuse (***fig. 12 à 14***). Parfois, le seul signe cutané d'une maladie de Basedow correspond à un œdème rougeâtre. Une exophtalmie et une paralysie oculomotrice peuvent y être associées (***fig. 15***). Cet œdème peut être causé par une hypertrophie des muscles périorbitaires.

>>> En cas de dermatomyosite, l'œdème palpébral peut constituer le signe inaugural. Il est généralement bilatéral et violacé. Il est classiquement dénommé "œdème en lunettes" (***fig. 16 à 19***).

>>> Le lupus systémique et le lupus érythémateux chronique peuvent se traduire par un œdème aigu ou chronique, uni- ou plus souvent encore bilatéral (***fig. 20 et 21***).

>>> Beaucoup plus rare, le syndrome IgG4, maladie systémique caractérisée par une atteinte fibro-inflammatoire d'un ou plusieurs organes et une élé-

Fig. 13 : Hypothyroïdie : œdème blanc, mou et bilatéral (fort grossissement).

Fig. 14 : Hypothyroïdie : œdème mou et bilatéral.

Fig. 15 : Œdème bilatéral, rougeâtre, avec atteinte des 4 paupières dans le cadre d'une maladie de Basedow.

Fig. 16 : Dermatomyosite (néo. du larynx). Fort grossissement et lésion du coude.

Fig. 17 : Dermatomyosite (néo. du larynx) et lésions des mains.

Fig. 18 : Œdèmes "pseudo-bulleux" des paupières. Dermatomyosite (néo. du poumon).

Fig. 19 : Dermatomyosite (néo. du poumon). lésions des coudes (même patient que sur la ***figure 18***).

Fig. 20 : Œdème palpébral bilatéral dans un contexte de lupus systémique.

Fig. 21 : Œdème palpébral bilatéral dans un contexte de lupus systémique (fort grossissement).

Fig. 22 : Œdème palpébral et paralysie faciale périphérique dans le cadre d'un syndrome de Melkersson-Rosenthal.

Fig. 23 : Œdème palpébral et paralysie faciale périphérique dans le cadre d'un syndrome de Melkersson-Rosenthal (fort grossissement).

vation sérique des IgG4, peut atteindre les paupières. Le diagnostic se fait alors par biopsie de la paupière : infiltration lymphoplasmocytaire (à IgG4 surtout) et fibrose sont mises en évidence.

4. Dermatites granulomateuses

La sarcoïdose peut provoquer un œdème palpébral, tout comme le syndrome de Melkersson-Rosenthal caractérisé par une paralysie faciale périphérique et une langue plicaturée (***fig. 22 et 23***).

5. Causes générales

Des atteintes systémiques diverses peuvent être à l'origine d'un œdème palpébral, souvent accompagné d'un œdème plus généralisé ou d'autres signes systémiques.

Ainsi, une insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique peut créer des œdèmes par différents mécanismes, comme l'hypoalbuminémie dans le syndrome néphrotique et l'insuffisance hépatocellulaire, ou la rétention hydrosodée en cas d'insuffisance cardiaque/rénale et/ou de cirrhose hépatique.

6. Causes tumorales

Les lésions tumorales primitives (paupières, orbites) ou secondaires (métastases, notamment cancer du sein) peuvent provoquer un œdème palpébral,

Le dossier – Œdèmes palpébraux

il faut donc y penser lors du diagnostic différentiel. À titre d'exemple, l'infiltration des paupières peut être révélatrice d'une leucémie lymphoïde.

Il convient de ne pas oublier le syndrome cave supérieur qui résulte d'une compression médiastinale, responsable d'un œdème des paupières, d'un œdème "en pèlerine" et de l'apparition d'une circulation collatérale.

7. Causes iatrogènes médicamenteuses ou non [5-7]

Les médicaments (***tableau I***) sont bien connus pour favoriser des œdèmes palpébraux *via* différents mécanismes parfois complexes et non entièrement élucidés (absence ou diminution de clignement des paupières au cours de la nuit ?). La plupart du temps, il s'agit d'un œdème bilatéral, mais le décubitus latéral lors du sommeil induit souvent un œdème en défaveur de la paupière droite/gauche, selon le côté positionnel habituel des patients (***fig. 24 à 27***).

Antagonistes calciques	Diltiazem, nifédipine, vérapamil
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Ibuprofène, acide acétylsalicylique
Chimiothérapies	Imatinib mésylate, rituximab, cyclophosphamide
Psychotropes	Neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5	Sildénafil, tadalafil, vardénafil
Antiviraux	Aciclovir, valaciclovir

Tableau I : Principales causes médicamenteuses.

Fig. 24 : Œdème palpébral à prédominance unilatérale lié à la prise de fluoxétine (côté préférentiel sur lequel le patient dort).

Fig. 25 : Œdème palpébral à prédominance unilatérale lié à la prise de fluoxétine (côté préférentiel sur lequel le patient dort) (fort grossissement).

Fig. 26 : Œdème palpébral bilatéral prédominant le matin suite à la prise d'un antagoniste calcique.

Fig. 27 : Œdème palpébral bilatéral prédominant le matin suite à la prise d'antagonistes calciques (fort grossissement).

De nombreux auteurs ont publié des *case reports* suspectant un lien entre les œdèmes des paupières et le port nocturne d'un masque CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), principalement chez les patients atteints de syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS) (***fig. 28 et 29***). Néanmoins, aucune étude n'a actuellement été conduite pour confirmer le lien entre ces deux événements. Plusieurs hypothèses sont évoquées chez les patients développant

Fig. 28 : Œdème palpébral bilatéral prédominant le matin lié à l'utilisation d'un masque CPAP. À remarquer la plaie nasale correspondant à une friction chronique de la base du nez liée au port d'un masque "mal adapté". Un *floppy eyelid syndrome* est présent aux parties supéro-internes des paupières supérieures.

Fig. 29 : Patient de la ***figure 28*** pourvu de son masque CPAP.

des œdèmes palpébraux depuis l'utilisation d'un masque CPAP alors qu'ils n'en avaient jamais connu par le passé. La première, qui semble être la plus plausible, est celle d'une réduction du drainage lymphatique et d'une congestion veineuse inhérente à la pression que le masque de la CPAP applique sur les tissus mous du visage. La seconde serait celle d'un lien direct entre la pathologie du SAOS et les œdèmes palpébraux. Cependant, cette hypothèse semble moins plausible car très souvent si le patient change de masque CPAP (pression faciale moindre ou mieux répartie), il constate une disparition des œdèmes.

8. Angiœdèmes [8]

Les angiœdèmes correspondent à une tuméfaction d'apparition plus ou moins rapide des tissus sous-cutanés et/ou sous-muqueux pouvant atteindre les paupières. La durée de l'œdème est de quelques heures à quelques jours, de résolution spontanée sans laisser de séquelles. Les angiœdèmes sont accompagnés ou non d'une urticaire. Ils peuvent être divisés en deux groupes selon le médiateur responsable : angiœdèmes histaminiques et bradykiniques.

Les angiœdèmes histaminiques sont souvent érythémateux, prurigineux, fugaces, souvent associés à de l'urticaire et retrouvés la plupart du temps dans un contexte allergique ou atopique (***fig. 30 et 31***). Ils répondent en général aux antihistaminiques et/ou aux corticoïdes (***tableau II***).

Les angiœdèmes bradykiniques sont blancs, peu voire non prurigineux, circonscrits. Ils durent quelques jours et ne répondent pas aux corticoïdes. Ils peuvent être héréditaires (par exemple, déficit congénital ou acquis en C1 inhibiteur).

Les angiœdèmes bradykiniques acquis sont principalement liés à des médicaments (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, gliptines, rapamycine, inhibiteurs de mTOR…) (***fig. 32***), où l'activité C1inhibitrice se situe dans la norme, mais ils peuvent aussi être secondaires à une maladie auto-immunitaire ou à une hémopathie, avec une activité inhibitrice abaissée. Les angiœdèmes liés à un médicament surviennent généralement dans les 3 premiers mois de son administration mais ils peuvent perdurer jusqu'à 6 mois après son arrêt.

- Anamnèse médicamenteuse détaillée (inhibiteurs calciques, somnifères et antidépresseurs en particulier).
- Examen cutané complet à la recherche de signes à distance (dermatite atopique, urticaire…).
- Paramètres vitaux et température (infections aiguës, atteinte thyroïdienne…).
- Laboratoire sanguin : formule sanguine complète, CRP, tests hépatiques, fonction rénale, thyroïdienne, enzymes musculaires, ANA, anticorps anti-ADN, ECA, calcémie, (C1Inh, C1q)…
- Bilan allergologique (batterie standard européenne et batterie cosmétique ou professionnelle selon l'anamnèse), *prick tests*.
- Avis ophtalmologique si douleurs oculaires, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle…
- Scanner/IRM (érysipèle, recherche paranéoplasique).
- Autres : radiographie du thorax, ECG, échographie cardiaque.

Tableau II : Bilan à réaliser en cas d'œdème des paupières en fonction des éventuels signes cliniques associés.

Fig. 30 : Angiœdème héréditaire.

Fig. 31 : Angiœdème héréditaire (fort grossissement).

Fig. 32 : Angiœdème bradykinique (prise d'IEC).

9. Maladies génétiques [9]

Des syndromes rares, tel le *tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome* (TRAPS), sont caractérisés par un tableau clinique étendu (fièvre, myalgies, fasciites inflammatoires, adénopathies, douleurs abdominales) comprenant également des atteintes cutanéo-muqueuses, dont des érythèmes annulaires, des éruptions maculo-papuleuses ainsi qu'un œdème périorbitaire qui peut être uni- ou bilatéral.

La dystrophie endothéliale de Fuchs (œdème cornéen chronique) peut engendrer des œdèmes palpébraux de courte durée, auto-résolutifs et récidivants, aboutissant à une atrophie de la paupière.

Le dossier – Œdèmes palpébraux

BIBLIOGRAPHIE

1. Beaudouin E. Les œdèmes des paupières pas toujours allergiques ! Le point de vue de l'allergologue. *Réflex ophtalmol*, 2013;161:34-38.
2. Salinas R, Puig M, Fry C *et al.* Floppy eyelid syndrome: A comprehensive review. *Ocul Surf*, 2020;18:31-39.
3. Hamerstehl A,Verstappen M, del Guidice P. Dermatoses infectieuses des paupières. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2021;1:543-553.
4. Darjani A, Rafiei R, Mesbah A *et al.* Discoid Lupus Erythematosus presenting as upper eyelid edema and erythema. *Acta Med Iran*, 2017;55: 474-476.
5. Villee C, Tennstedt D. Les œdèmes des paupières d'origine médicamenteuse. *Nouv Dermatol*, 2006;25:621-626.
6. Dandekar F, Camacho M, Valerio J *et al.* Periorbital edema secondary to positive airway pressure therapy. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2015;2015:1-3.
7. Chiam PJ, Hubbard A. Elephantoid eyelid edema associated with continuous positive airway pressure treatment. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2013; 29:e51-e52.
8. Muller Y, Harr T. Traitement de l'angiœdème à bradykinine non héréditaire d'origine médicamenteuse. *Rev Med Suisse*, 2016;12:11-12.
9. Georgin-Lavialle S, Kone-Paute I, Delaleu J *et al.* La fièvre récurrente liée au récepteur 1 du TNF (TNF receptor associated periodic syndrome – TRAPS). *Rev Med Interne*, 2018;39:256-264.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens 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 :

Le dossier – Œdèmes palpébraux

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Œdèmes palpébraux : dermatites de contact ou autres étiologies ?
Première partie

- Les œdèmes des paupières représentent une pathologie fréquente et restent un challenge tant clinique que thérapeutique pour le praticien.
- Les dermatites de contact forment la grande majorité des étiologies en ce qui concerne les affections palpébrales à composante œdémateuse.
- Très souvent, une composante érythémato-squameuse est retrouvée dans le cas des dermatites allergiques de contact, des dermatites d'irritation ou des dermatites atopiques.
- Une anamnèse rigoureuse et exhaustive doit être réalisée systématiquement.
- Une mise au point par tests épicutanés devrait "toujours" être programmée.

Œdèmes palpébraux : dermatites de contact ou autres étiologies ?
Deuxième partie

- La pathologie palpébrale est très fréquente en consultation dermatologique. Le dermatologue est souvent confronté à un réel challenge diagnostique face aux œdèmes palpébraux en raison des étiologies diverses et complexes.
- Il existe plusieurs diagnostics cliniques faciles à poser, cependant il ne faut pas oublier des pathologies plus complexes, pour lesquelles un bilan complémentaire complet doit être réalisé ainsi qu'une collaboration avec d'autres médecins spécialistes pour une prise en charge optimale.
- Les œdèmes palpébraux représentent parfois le signe unique ou inaugural d'une maladie systémique. Il convient donc de faire un bilan complémentaire si nécessaire afin de ne pas retarder la prise en charge de maladies potentiellement graves.

NOUVEAU LIEU

18es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie

Jeudi 19 et Vendredi 20 octobre 2023

CNIT FOREST – PARIS-LA DÉFENSE

JRD

Revues générales

Inflammation de type 2 en dermatologie

RÉSUMÉ : Il existe différents mécanismes et voies de l'inflammation impliquant les cellules de l'immunité telles que les lymphocytes, mais également d'autres types cellulaires : les éosinophiles et les mastocytes. Ces cellules produisent diverses cytokines responsables de symptômes tels le prurit ou l'apparition de phénomènes inflammatoires.
La compréhension de ces mécanismes de l'inflammation est importante et permet de relier un symptôme à différents acteurs cellulaires et cytokiniques, notamment le prurit et l'interleukine 31. Elle a également permis le développement de traitements ciblés et la prise en charge de plusieurs pathologies jusqu'ici interprétées comme très différentes : l'eczéma atopique, l'urticaire et la pemphigoïde bulleuse.

A.-C. BURSZTEJN
Service de Dermatologie, CHRU de NANCY.

De nouveaux traitements sont récemment apparus dans la prise en charge de la dermatite atopique (DA) et se développent pour d'autres pathologies. Cela a été rendu possible grâce à une meilleure compréhension des mécanismes des réponses immunitaires et de leur dérégulation dans certaines situations pathologiques et grâce au développement de traitements ciblés modulant cette réponse immunitaire. L'objectif de ces traitements ciblés est une meilleure prise en charge des patients par le biais d'un traitement efficace avec une balance bénéfice/risque intéressante et un meilleur contrôle de la maladie à long terme [1-4].

Dans le cas des dermatoses inflammatoires chroniques, un contrôle à long terme de la maladie est très important étant donné les conséquences néfastes de ce type de maladie sur la vie des patients, et ce de façon pérenne [5, 6]. En effet, environ 3 patients sur 5 atteints de DA modérée à sévère sous traitement systémique sont insuffisamment contrôlés par leur traitement [6]. Les conséquences de cette insuffisance du contrôle de la maladie portent sur le sommeil, la santé mentale, la qualité de vie et la productivité au travail ou à l'école des patients [5, 6]. Un meilleur contrôle à long terme de la maladie serait un facteur déterminant d'une amélioration globale de la qualité de vie.

L'intérêt d'un traitement ciblé est d'agir de manière sélective sur les voies de signalisation impliquées au cours d'une pathologie donnée, permettant une action thérapeutique optimisée et une balance bénéfice/risque favorable. En effet, un traitement ciblé permet de limiter les effets indésirables en vue d'une meilleure adhésion au traitement au long cours [4, 7]. À l'inverse, les traitements immunosuppresseurs à large spectre, en inhibant de façon globale le système immunitaire, présentent une toxicité plus importante et leur profil de tolérance doit être bien évalué [1-3].

Les cibles potentielles au cours des maladies inflammatoires dermatologiques sont multiples : récepteurs des cellules immunitaires, cytokines agissant sur ces cellules immunitaires, enzymes ou autres molécules impliquées dans la signalisation des cellules immunitaires [8, 9].

Que connaissons-nous des réponses immunitaires impliquées dans les dermatoses inflammatoires chroniques ?

Ces dermatoses inflammatoires sont connues de longue date comme étant secondaires à une dérégulation des lymphocytes (L) T producteurs de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL) 2, l'IL4, l'interféron (IFN) γ et le *tumor necrosis factor* (TNF). Il a ensuite été reconnu qu'il existait différents types de lymphocytes, libérant chacun majoritairement certaines cytokines : les LT *helper* (h) 1 sécrétant l'IL2, l'IFNγ et le TNF, les LTh2 sécrétant les IL4, 5 et 13, les LTh17 sécrétant l'IL17 [8].

Mais les LT ne sont pas les seules cellules immunitaires à produire des cytokines, les cellules lymphoïdes innées (ILC) 1, 2 et 3 en produisent également, de même que les lymphocytes *natural killer* (NK), les éosinophiles et les mastocytes.

Enfin, différentes réponses immunitaires à médiation cellulaire ont été distinguées (***tableau I***) :
– l'inflammation de type 1, impliquant les LTh1, ILC1 et LNK avec pour principaux médiateurs l'IFNγ, l'IL12, l'IL2 et le TNF ;
– l'inflammation de type 2, impliquant les LTh2, ILC2, éosinophiles et mastocytes avec pour principaux médiateurs les IL4, IL13, IL31 et IL5 ;
– l'inflammation de type 3, impliquant les LTh17, ILC3 et les LT cytotoxiques 17 avec pour principaux médiateurs les IL17, IL22 et IL23 [8, 10].

Ces différents types d'inflammation, bien que pouvant interagir, ont des rôles distincts. La réponse immunitaire de type 1 est plus spécifiquement dédiée à la protection contre les infections à bactéries intracellulaires, les infections virales et contre le cancer. La réponse immunitaire de type 2 est plus spécifiquement dédiée à la défense contre les infections parasitaires. Quant à la réponse immunitaire de type 3, elle est utile à la défense contre les infections à bactéries extracellulaires et fongiques [8].

Diverses pathologies inflammatoires peuvent résulter d'une dysfonction de ces réponses immunitaires : psoriasis et rhumatisme psoriasique pour les réponses de type 1 et 3 [11], dermatite atopique, asthme et œsophagite à éosinophiles pour la réponse de type 2 [12].

La réponse immunitaire de type 2 dans les maladies inflammatoires

En cas de dysfonctionnement de cette voie de réponse immunitaire, une inflammation de type 2 apparaît, se manifestant cliniquement par différentes pathologies inflammatoires (***fig. 1***).

Les maladies dites "atopiques" sont désormais clairement identifiées comme étant principalement secondaires à une dérégulation de cette voie de type 2, qu'il s'agisse de la dermatite atopique, de l'asthme, de la rhinite allergique ou de la polypose nasale, mais également de l'œsophagite à éosinophiles. Ainsi, l'inflammation de type 2 affecte non seulement la peau mais aussi les voies respiratoires et le tractus digestif. Chez un patient donné, plusieurs de ces maladies peuvent s'exprimer ou être isolées. Un facteur génétique prédisposant est en cause, mais des facteurs environnementaux sont également impliqués [13, 14].

L'inflammation de type 2 pourrait également jouer un rôle dans d'autres maladies inflammatoires comme la pemphigoïde bulleuse [15, 16], le pru-

	Réponse immunitaire de type 1	Réponse immunitaire de type 2	Réponse immunitaire de type 3
Protection naturelle	Bactéries intracellulaires, infections virales, cellules cancéreuses	Parasites	Bactéries extracellulaires, infections fongiques
Cellules immunitaires	Th1 ILC1 NK	Th2 ILC2 Éosinophile Mastocyte	Th17 ILC3 Tc17
Cytokines clés	IFNγ, IL12, IL2, TNF	IL4 IL5 IL13 IL31	IL17, IL22, IL23
Exemples de voies de signalisation intracellulaires associées au travers des réponses immunitaires	Calcineurine-NFAT ⟷ Calcineurine-NFAT ⟷ Calcineurine-NFAT		
	La signalisation de la calcineurine-NFAT agit sur les trois réponses immunitaires et agit dans les lymphocytes T, y compris Th1, Th2, Th17		
	JAK-STAT ⟷ **JAK-STAT** ⟷ **JAK-STAT**		
	La signalisation de la voie JAK-STAT agit sur les trois réponses immunitaires et interagit auprès de multiples cytokines : JAK1 : ≈ 40 ; JAK2 : ≈ 30 ; JAK3 : ≈ 10 ; TYK : ≈ 10		

Tableau I : Les 3 types de réponses immunitaires à médiation cellulaire. Rôle naturel, cellules immunitaires impliquées, cytokines clés, voies de signalisation associées.

Revues générales

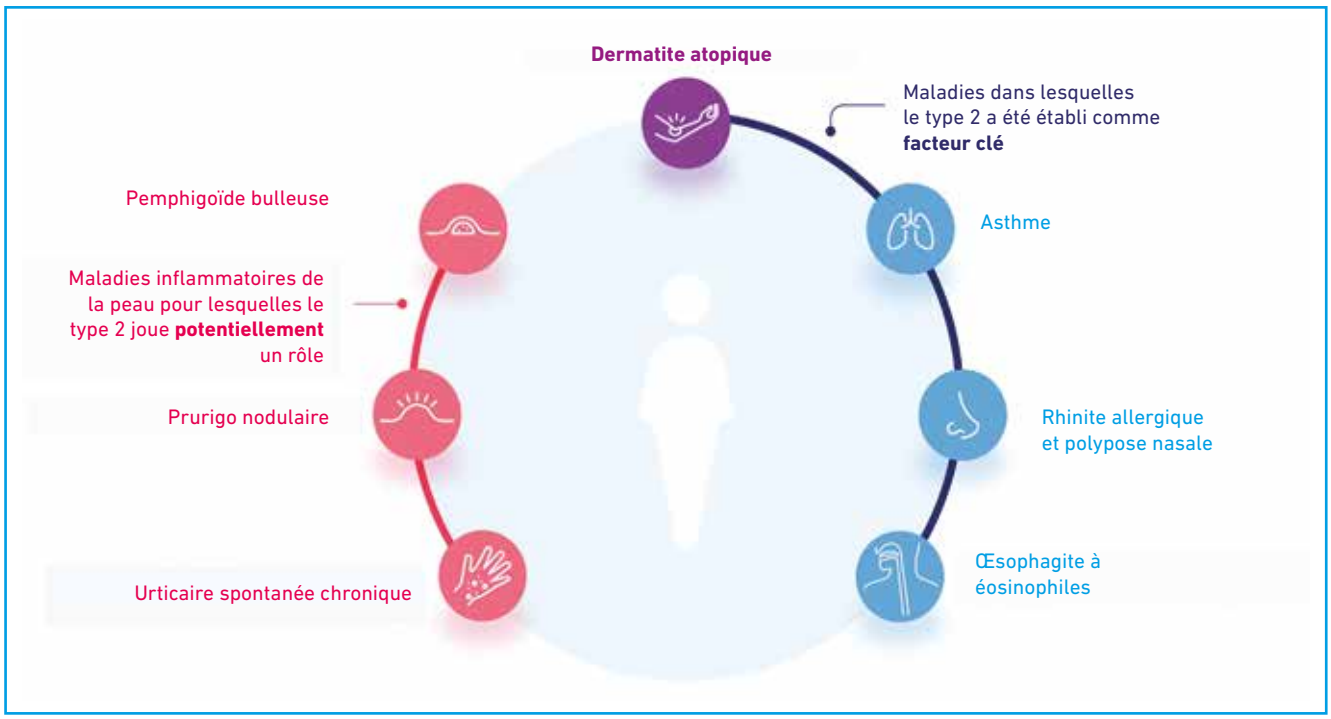

Fig. 1 : Maladies inflammatoires associées à une dérégulation de l'inflammation de type 2.

rigo nodulaire [17, 18] ou l'urticaire chronique spontanée [19, 20].

1. La dermatite atopique

L'inflammation de type 2 joue un rôle prédominant au cours de la dermatite atopique, et ce indépendamment des caractéristiques du patient (son âge ou son origine ethnique, par exemple) [10]. Les cytokines clés qui contribuent à cette inflammation de type 2 sont l'IL4, l'IL13 et l'IL31 [14]. L'IL4 et l'IL13 jouent un rôle central au cours de la dermatite atopique et sont impliquées dans le prurit, l'altération de la barrière cutanée et l'augmentation de la susceptibilité aux infections. L'IL31 joue un rôle important dans le déclenchement du prurit [21, 22].

L'IL4 et l'IL13 augmentées vont ainsi induire une altération de la synthèse des lipides, une diminution de la régulation des protéines structurelles épidermiques et des molécules d'adhérence, une inhibition de la différenciation des kératinocytes, responsable des altérations de la barrière cutanée [22-25]. L'altération de la barrière est ensuite responsable de la xérose et du prurit mais également du risque d'infection, du passage transcutané d'allergènes, de l'apparition d'une inflammation cutanée et de lésions d'eczéma [14, 22, 26]. Le risque infectieux et la colonisation bactérienne à *Staphycoloccus aureus* est secondaire à l'inhibition des peptides antimicrobiens et d'enzymes protectrices et à la majoration de la régulation de protéines telles que la fibronectine et le fibrinogène qui favorisent l'adhérence du staphylocoque. Le staphylocoque va lui-même contribuer au dysfonctionnement de la barrière cutanée, majorant encore la xérose, le prurit… [24, 27].

L'induction du prurit est secondaire aux IL4 et 13 qui provoquent une sensibilisation des fibres nerveuses aux agents pruritogènes en abaissant le seuil de sensibilité, notamment en réponse à l'histamine. L'IL31, quant à elle, sous la dépendance de l'IL4, stimule directement les neurones et favorise la croissance neuronale. Le prurit va lui-même altérer la barrière cutanée et induire une inflammation cutanée, des lésions d'eczéma, voire des infections cutanées [14, 28-30]. En outre, ces cytokines vont induire les LTh2 et ainsi une boucle de stimulation (auto-entretien de l'inflammation).

2. Le prurigo nodulaire

Le prurigo est caractérisé par un prurit intense et l'apparition secondaire de papules et nodules hyperkératosiques. Sa physiopathologie est encore mal comprise mais plusieurs hypothèses impliquant l'inflammation cutanée et la plasticité neuronale semblent contribuer aux démangeaisons. Le cycle chronique du prurit et des lésions de grattage a rarement une étiologie précise connue. Il a en revanche été montré que les cytokines de type 2 IL4 et IL31 étaient fortement exprimées dans la peau lésée de patients atteints de prurigo alors qu'elles sont absentes des lésions de psoriasis, de même qu'une forte expression du facteur de transcription STAT6 y est observée. Ces

POINTS **FORTS**

- Il existe différents types d'inflammation qui bien qu'intriqués ont des rôles différents.
- L'inflammation de type 2 permet une défense antiparasitaire.
- Cette même voie est aujourd'hui impliquée dans les maladies atopiques, non seulement cutanées mais également respiratoires et digestives.
- L'inflammation de type 2 est également impliquée dans d'autres pathologies telles que l'urticaire chronique spontanée, le prurigo nodulaire ou la pemphigoïde bulleuse.

cytokines vont induire des modifications épidermiques telles qu'une hypertrophie épidermique ou de la spongiose [17, 31].

La compréhension de ces mécanismes et la constatation d'une amélioration du prurit et des lésions cutanées au cours du traitement des patients atteints de dermatite atopique par le dupilumab ont suggéré l'effet bénéfique de cette molécule dans le traitement du prurigo nodulaire avec un certain succès [32, 33]. Ces résultats ont été confirmés par les études PRIME et PRIME-2 [34, 35].

3. La pemphigoïde bulleuse

La pemphigoïde bulleuse est une dermatose bulleuse auto-immune touchant majoritairement les sujets de plus de 60 ans. Cliniquement, les premières lésions cutanées sont des lésions urticariennes ou eczématiformes. Secondairement apparaissent des bulles à toit tendu par destruction de la jonction dermoépidermique due à la présence d'anticorps dirigés contre les protéines de cette jonction.

Des cytokines de type 2 (IL4, IL13 et IL31) à un taux élevé ont été observées dans la peau lésionnelle ou le sang de patients atteints. Ces cytokines sont certainement impliquées à la fois dans le prurit dont souffrent les patients atteints de pemphigoïde bulleuse, dans l'hyperéosinophilie et la production d'anticorps de ces patients [15].

4. L'urticaire chronique spontanée

L'urticaire est caractérisée par l'apparition de papules fugaces et migratrices, prurigineuses, parfois associées à des phénomènes d'angiœdème persistant plus de 6 semaines, sans facteur déclenchant identifié [36]. Il s'agit d'une pathologie complexe et non encore parfaitement élucidée impliquant à la fois l'activation et la dégranulation des mastocytes et basophiles, mais également la libération de médiateurs inflammatoires de type 1 et 2 [36-38].

Là encore, les cytokines de type 2 ont été identifiées dans la peau ou le sang circulant de patients atteints d'urticaire chronique spontanée, laissant supposer le rôle de ces cytokines dans le développement de cette pathologie [20]. En effet, certaines de ces cytokines (IL4, IL13, IL31) sont responsables de prurit, un symptôme fréquent au cours de l'urticaire. Par ailleurs, l'IL4 et l'IL13 contribuent à la production d'IgE, à la prolifération des mastocytes et à la surexpression de son récepteur qui, une fois activé, libèrera d'autres cytokines, renforçant la sensation de prurit [13].

Conclusion

L'implication des cytokines de type 2 dans des pathologies très diverses telles que l'atopie, l'urticaire, certaines maladies bulleuses auto-immunes ou le prurigo est aujourd'hui démontrée, ouvrant la voie à l'usage de thérapeutiques ciblées pour prendre en charge les patients souffrant de ces pathologies. Si aujourd'hui une molécule, le dupilumab, a déjà été proposée dans plusieurs de ces indications (hors AMM), d'autres molécules ayant pour cible ces cytokines de type 2 sont en développement et pourront certainement élargir l'arsenal thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Seegräber M, Sour J, Walter A *et al.* Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2018;11:467-474.
2. Armstrong AW, Huang A, Wang L *et al.* Real-world utilization patterns of systemic immunosuppressants among US adult patients with atopic dermatitis. *PLoS One*, 2019;14:e0210517.
3. Wu J, Guttman-Yassky E. Efficacy of biologics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*, 2020;20:525-538.
4. Hajar T, Gontijo JRV, Hanifin JM. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol,* 2018;93:104-107.
5. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS *et al.* Patient perspectives on the management of atopic dermatitis *J Allergy Clin Immunol*, 2006;118:226-232.
6. Wei W, Anderson P, Gadkari A *et al.* Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol*, 2018;45:150-157.
7. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:623-633.
8. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:626-635.
9. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020;124:28-35.
10. Gause WC, Wynn TA, Allen JE. Type 2 immunity and wound healing: evolu-

Revues générales

tionary refinement of adaptive immunity by helminths. *Nat Rev Immunol*, 2013;13:607-614.

11. Coates LC, Fitzgerald O, Helliwell PS *et al.* Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*, 2016;46:291-304.
12. Hill DA, Spergel JM. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016;16:9.
13. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH *et al.* Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discover*, 2016;15:35-50.
14. Weidinger S, Beck LA, Bieber T *et al.* Atopic Dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018;4:1.
15. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA *et al.* Pathophysiologic mechanisms of itch in bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:53-62.
16. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells. *J Invest Dermatol*, 2001;117:1097-1102.
17. Fukushi S, Yamasaki, Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *Br J Dermatol*, 2011;165:990-996.
18. Fostini AC, Girolomoni G, Tessari G. Prurigo nodularis: an update on etiopathogenesis and therapy. *J Dermatol Treat*, 2013;24:458-462.
19. Kay AB, Clark P, Maurer M *et al.* Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*, 2015;175:1294-1302.
20. Caproni M, Cardinali C, Giomi B *et al.* Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci*, 2004;36:57-59.
21. Erickson S, Nahmias Z, Rosman IS *et al.* Immunomodulating Agents as Antipruritics. *Dermatol Clin*, 2018;36:325-334.
22. Silverberg J, Kantor R. The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*, 2017;35:327-334.
23. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I *et al.* Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*, 2018;3:e98006.
24. Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A *et al.* Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and ß-Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*, 2016;136:631-639.
25. Howell MD, Fairchild HR, Kim BE *et al.* Th2 cytokines act on S100/A11 to down-regulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*, 2008;128:2248-2258.
26. Kim BE, Leung DYM, Boguniewicz M *et al.* Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*, 2008;126:332-337.
27. Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S *et al.* Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Front Immunol*, 2015;6:353.
28. Oetjen LK, Mack MR, Feng J *et al.* Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*, 2017;171:217-228.e13.
29. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J *et al.* The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:500-508.e24.
30. Miake S, Tsuji G, Takemura M *et al.* IL-4 Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: Implications for Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*, 2019;20:4053.
31. Misery L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol*, 2022;187:464-471.
32. Gael M, Adam T, Mariano-Bourin M *et al.* Efficacy of dupilumab in chronic prurigo and chronic idiopathic pruritus: a systematic review of current evidence and analysis of response predictors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1541-1551.
33. Sanofi. January 19, 2022. Second positive Phase 3 Dupixent® (dupilumab) trial confirms significant improvements for patients with prurigo nodularis. [Press release] https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2022/ 2022-01-19-06-00-00-2368986
34. Sanofi – Communiqué de presse du 22/10/21 - https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiques-de-presse/2021/2021-10-22-05-00-00-2318876
35. Yosipovitch G *et al.* Dupilumab Significantly Improves Itch and Skin Lesions in Patients With Prurigo Nodularis: Results From a Phase 3 Trial (LIBERTY-PN PRIME2); Late breaking oral presentation. Presented at the 2022 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD 2022); Boston, MA, USA; March 25–29, 2022.
36. Yosipovitch G *et al.* Dupilumab Significantly Improves Itch and Skin Lesions in Patients with Prurigo Nodularis: Results from a 2nd Phase 3 Trial (LIBERTY-PN PRIME); Late breaking oral presentation. Presented at the 31th Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV 2022); Milan, Ilaly; September 7-10, 2022.
37. Sanofi – Communiqué de presse du 19/01/22. https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiques-de-presse/2022/2022-01-19-06-00-00-2368986
38. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA?LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 2018;73:1393-1414.
39. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*, 2019;10:627.
40. Kolkhir P, Church MK, Weller K *et al.* Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1772-1781.

L'auteure a déclaré être oratrice et expert pour le compte de Sanofi, LEO Pharma, Pfizer et Lilly.

Revues générales

Traiter un mélasma chez une personne à peau foncée

RÉSUMÉ : Le mélasma est un motif de consultation fréquent chez les sujets de phototype foncé. Sa prise en charge est un véritable défi. La photoprotection contre les UV et la lumière visible est une étape indispensable. Le trio dépigmentant de Kligman est le traitement le plus efficace. Les lasers ne sont pas préconisés chez les sujets à peau mate. Des peelings superficiels peuvent être indiqués en 2e intention. Ils nécessitent une photoprotection ainsi que l'usage de dépigmentant avant et après les séances, et de faire un ou deux passages. L'acide tranexamique *per os* a sa place dans l'arsenal thérapeutique. Il est indiqué dans les cas réfractaires.
Le mélasma est une maladie chronique. Sa prise en charge nécessite un traitement d'attaque et un traitement d'entretien à maintenir longtemps.

H. HAMMAMI GHORBEL
Service de Dermatologie, Hôpital Habib Thameur, TUNIS (Tunisie).

Le mélasma est une hyperpigmentation faciale acquise fréquente qui touche la femme en âge de procréer. Il est caractérisé par des macules brun clair à brun foncé distribuées asymétriquement au niveau du visage (***fig. 1***). L'exposition aux UV est le principal facteur déclenchant et aggravant, le rôle de la lumière visible (LV) a récemment été démontré. La grossesse, la prise de contraceptifs, un terrain génétique prédisposant sont des facteurs de risque

Fig. 1 : Mélasma : aspect clinique (**A**), aspect en RBX ; importance de la composante vasculaire (**B**) (Reveal imager, CANFIELD).

Revues générales

associés. Des avancées ont été réalisées dans la compréhension des facteurs impliqués dans cette pathologie. Dans ce chapitre, nous présentons les particularités de la prise en charge du mélasma chez les personnes à peau foncée.

Mécanismes impliqués dans la genèse du mélasma

Le rôle des UVA longs et des UVB dans l'induction de la mélanogenèse est connu depuis longtemps. Les dommages cellulaires induits par les UV stimulent la sécrétion d'αMSH par les kératinocytes, sa liaison à son récepteur MC1R et l'activation inappropriée de la tyrosinase. Les UV induisent une altération de la membrane basale, une augmentation du nombre de mastocytes, de fibroblastes sénescents et de la vascularisation dans le compartiment dermique. Ces altérations sont observées dans le photovieillissement et font considérer le mélasma davantage comme un "*photo-aging disorder*" que comme un simple trouble pigmentaire [1].

La LV, en particulier les ondes courtes bleu-violet, a récemment été identifiée comme acteur principal dans l'induction de la pigmentation [2]. Elle augmente la production de radicaux libres oxygénés, la dégradation du collagène et entraîne une dilatation des vaisseaux.

La pigmentation induite par la LV est plus foncée et plus prolongée que celle induite par les UVA longs chez les sujets de phototype IV-VI [3]. En effet, la lumière bleue active le récepteur de l'opsine 3 sur le mélanocyte, c'est une réaction calcium-dépendante qui entraîne la production du MITF (*microphthalmia- associated transcription factor*) et des enzymes de la mélanogenèse. La LV entraîne l'apparition d'un complexe tyrosinase/dopachrome tautomerase (DCT) plus stable chez les sujets de phototype > III, la pigmentation est alors davantage prolongée [4].

Approche clinique d'une patiente atteinte de mélasma

Il faut expliquer à la patiente qu'il s'agit d'une maladie chronique qui nécessite une compliance et un traitement au long cours moyennant une bonne photoprotection. Ces patientes ont une qualité de vie altérée et sont très affectées par cette dermatose affichante. L'interrogatoire doit rechercher des facteurs aggravants, en particulier :
– évaluer le degré d'exposition solaire, surtout dans les heures où le soleil est plus intense (de 11 h à 16 h). Il faut interroger la patiente sur sa profession, ses activités de loisir, les moyens qu'elle utilise pour se protéger du soleil ;
– rechercher des antécédents familiaux de mélasma témoignant d'une prédisposition génétique ;
– préciser la notion de prise de médicaments photosensibilisants ;
– rechercher si le mélasma est apparu pendant la grossesse ou après la prise de contraceptifs oraux. Ces contraceptifs peuvent être substitués si le mélasma est apparu dans l'année suivant la prise ;
– interroger la patiente sur les traitements dépigmentants prescrits et leur efficacité, et surtout sur la notion d'application de masques traditionnels. Ces pratiques sont courantes dans les pays d'Afrique du Nord, on cite en particulier les masques au citron, miel, fenugrec, aloe vera ainsi que l'application de dermocorticoïdes juste après l'épilation. Ces masques sont photosensibilisants et altèrent la qualité de la peau.

Une étude des facteurs aggravant le mélasma menée sur 197 patients tunisiens (phototype IV 45 %, phototype V 41 %) conclut que l'exposition solaire est le principal facteur aggravant (84 %), suivie de la grossesse (51 %) et de la prise de contraceptifs (38 %). L'usage de produits exfoliants, de gants de gommage marocains, d'huiles essentielles et l'épilation du visage sont rapportés par plus de 40 % des patientes. Le risque de mélasma sévère est plus élevé si le mélasma a débuté avant l'âge de 30 ans et chez les phototypes V [5].

Fig. 2 : Lichen actinique chez un sujet à peau mate.

Éliminer les autres diagnostics différentiels, surtout sur peau foncée

Les troubles pigmentaires sont plus fréquents chez les patients à peau mate. Les causes d'hyperpigmentation faciale sont nombreuses. Nous insistons sur deux pathologies fréquentes sur ces phototypes : le lichen actinique/le lichen pigmentogène et la mélanose de Riehl (***fig. 2***). Ces dermatoses faciales ont un aspect souvent réticulé et une pigmentation brune ou ardoisée [6].

Une photoprotection rigoureuse est l'essentiel du traitement

Il faut expliquer à la patiente qu'il est nécessaire d'opter pour un mode de vie réduisant au maximum les expositions solaires. On insistera sur la nécessité de l'utilisation quotidienne, toute l'année, d'écrans solaires protégeant contre les UVA, les UVB avec un indice élevé (SPF50+), et surtout contre la LV. Des études récentes ont montré que l'utilisation d'écrans solaires contre la LV réduit le risque de récidive après la saison estivale [7, 8].

Les écrans teintés contenant de l'oxyde de fer et du dioxyde de titane protègent

abbvie, en partenariat avec
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ** la retransmission de la webconférence

2023, un nouvel horizon dans la Dermatite atopique : quelle utilisation des anti-Jak ?

Modérateur : Pr Sébastien Barbarot, Nantes

- **Décryptage des dernières actualités dans la DA et sur les anti-Jak**
  Pr Sébastien Barbarot, Nantes

- **Quelles solutions pour améliorer la prise en charge de la DA ?**
  Dr Marie Jachiet, Paris

- **Anti-Jak : quels patients traiter ?**
  Dr Ziad Reguiaï, Reims

- **Débat interactif**

Cette retransmission est accessible sur le site :
https://abbvie.realites-dermatologiques.com

La retransmission est strictement réservée aux professionnels de santé. Inscription obligatoire.

abbvie

réalités thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

© LIAL@shutterstock.com

ABBV-FR-03498-E-Jan23-R-U-Mars23-V1

Revues générales

le plus contre la lumière visible et les UV. Ils sont appréciés par les patientes car ils permettent un camouflage des plaques de mélasma [9].

Un arsenal thérapeutique large est offert aux patientes

1. Les traitements topiques

Les traitements topiques demeurent les plus utilisés en première ligne.

>>> **L'hydroquinone (HQ)** est un puissant inhibiteur de la tyrosinase. Elle est utilisée à des concentrations de 2 à 5 %. Des effets secondaires à type d'irritation, de desquamation, d'érythème peuvent être observés, surtout sur les phototypes foncés. Il faut débuter à des concentrations faibles et espacer les applications en début de traitement. L'hypopigmentation en confettis et l'ochronose exogène peuvent être notés si elle est appliquée pendant de nombreuses années.

>>> **Le trio dépigmentant de Kligman** stabilisé demeure le traitement de référence du mélasma avec le niveau de preuve le plus élevé [10]. Il est indiqué en première intention dans le mélasma ancien et réfractaire. Cette préparation magistrale associe l'hydroquinone, la trétinoïne et des dermocorticoïdes dans un onguent hydrophile. Cette triple association est plus efficace que l'application d'HQ ou de trétinoïne seule. La trétinoïne agit en favorisant la pénétration de l'HQ par son effet exfoliant, empêche l'atrophie induite par les dermocorticoïdes et inhibe la tyrosinase. Les dermocorticoïdes réduisent l'effet irritatif des deux autres composants en plus de l'inhibition de la synthèse des mélanosomes.

Une étude multicentrique randomisée, contrôlée *versus* placebo, en double aveugle, montre une supériorité statistiquement significative du trio de Kligman (fluocinolone acétonide 0,01 %, hydroquinone 4 %, trétinoïne 0,05 %) chez des patientes chinoises [11]. Cependant, des effets indésirables légers de type érythème, desquamation et sensation de brûlure étaient plus fréquents (30,1 % groupe trio de Kligman *versus* 2,6 % placebo).

Les applications doivent être quotidiennes en saison hivernale et associées à une photoprotection rigoureuse. La préparation doit être conservée à l'abri de la lumière et changée en cas de modification de la coloration.

>>> **L'acide azélaïque** est un inhibiteur compétitif de la tyrosinase. Il aurait un effet sélectif sur les mélanocytes hyperactifs. Il est commercialisé sous forme de crème à une concentration de 20 %. Son efficacité serait comparable à l'hydroquinone à 4 % mais nécessite plusieurs mois de traitement. Une réponse plus rapide est obtenue en association avec l'acide rétinoïque, l'hydroquinone et d'autres actifs dépigmentants. Des études combinant l'acide azélaïque à 20 % à des peelings à l'acide glycolique ou à l'acide tranexamique *per os* ont montré des résultats prometteurs et une bonne tolérance. Sa place dans l'arsenal thérapeutique reste à définir par des études randomisées comparatives [12].

>>> **La cystéamine** est un aminothiol stable, naturellement présent dans le corps humain. L'efficacité de cette molécule dans le traitement du mélasma a récemment été rapportée [8]. Un essai clinique randomisé a comparé la cystéamine 5 % au trio dépigmentant (HQ 4 %, acide rétinoïque 0,05 % et bétaméthasone 0,1 %) chez 50 patientes iraniennes de phototype III et IV. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le mMASI (*modified melasma area severity index*) à 4 mois de traitement. Des effets secondaires de type érythème, irritation, sécheresse cutanée ont été rapportés mais à une fréquence moindre que celle du trio de Kligman ($p < 10\text{-}3$). La cystéamine n'a pas l'effet mélanocytotoxique de l'HQ, ce qui souligne sa place dans la prise en charge du mélasma [13].

>>> **Le Thiamidol** (isobutylamido-thiazolyl-resorcinol) est un puissant inhibiteur de la tyrosinase. Un essai clinique randomisé a comparé l'efficacité du Thiamidol 0,2 % *versus* l'HQ 4 % chez 49 patientes de phototype III et IV atteintes de mélasma. Après 3 mois de traitement, la réduction moyenne du score mMASI était de 43 % dans le groupe Thiamidol et 33 % dans le groupe HQ. La différence était non significative entre les deux groupes. Les effets indésirables étaient légers dans le groupe Thiamidol, deux patientes (8 %) avaient néanmoins présenté un eczéma de contact. Le Thiamidol est actuellement considéré comme un traitement bien toléré et au moins aussi efficace que l'HQ dans le traitement du mélasma [14].

>>> Les résultats sont controversés quant à l'efficacité de **l'acide tranexamique topique** dans le mélasma. Il est prescrit sous forme de crème ou en injection intradermique. Une étude randomisée hémiface comparant l'acide tranexamique 4 % en *microneedling* et l'HQ à 4 % montre une efficacité supérieure de l'HQ. Un éclaircissement moindre est aussi obtenu comparativement au trio de Kligman. Une étude égyptienne menée sur 60 femmes de phototype IV et V a montré de meilleurs résultats des injections intradermiques par rapport à la crème [15]. Les preuves sont faibles pour juger de l'efficacité et de la sécurité à long terme de l'acide tranexamique topique.

>>> Une méta-analyse ayant recensé les études cliniques randomisées des traitements topiques utilisés dans le mélasma rapporte le bénéfice d'autres agents cosmétiques tels que le méthimazole, l'undecylenoyl phénylalanine et un produit cosmétique combinant différents facteurs (licorice, niacinamide, diacétyl boldine, un peptide biomimétique du DKK1 et un inhibiteur de l'endothéline 1). Ils ont été utilisés chez des patients de phototype III à V et ont montré une bonne

tolérance. Ces topiques sont à indiquer en cas d'intolérance de l'HQ ou comme traitement d'entretien [16].

2. Les peelings

Les peelings superficiels peuvent être indiqués sur tous les phototypes. Ce sont des substances chimiques qui entraînent une exfoliation qui peut atteindre mais ne dépasse pas la couche basale épidermique. Ils sont indiqués dans le mélasma de par leur effet kératolytique permettant d'éliminer les cellules chargées en mélanine des couches superficielles. Le peeling est répété 4 fois à 2 semaines d'intervalle.

Des précautions sont à prendre sur les peaux mates pour éviter les rebonds pigmentaires. Ces séances doivent être précédées d'une préparation de la peau par l'application le soir d'un actif dépigmentant 2 à 4 semaines au moins avant la séance. Les actifs utilisés en phase pré-peeling sont l'hydroquinone, les crèmes cosmétiques dépigmentantes ou des crèmes utilisant les mêmes acides que les peelings mais à des concentrations plus faibles. Cette approche permet une mise au repos des mélanocytes et de tester la tolérance aux acides utilisés.

L'application de la trétinoïne est à arrêter 1 semaine avant le peeling car elle augmente sa pénétration.

Les principaux actifs utilisés dans la prise en charge du mélasma sur les phototypes foncés sont l'acide trichloroacétique [17], l'acide glycolique, le résorcinol et la solution de Jessner.

La concentration du peeling trichloracétique (TCA) ne doit pas dépasser les 15 %, il faut un ou deux passages au coton-tige, zone par zone, et arrêter dès l'obtention d'un *frosting* léger (***fig. 3***).

Les peelings à l'acide glycolique sont largement utilisés. Une lotion dégraissante est appliquée en début de séance. Une concentration de 20 % est préconisée à la première séance, elle sera augmentée progressivement. Une neutralisation par une solution basique est à effectuer dès l'obtention d'un léger érythème ou de *frosting*. Les effets secondaires rapportés sont une dermite d'irritation, une hyperpigmentation post-inflammatoire (HPI), une épidermolyse et un érythème persistant. D'autres acides alpha-hydroxy (acide lactique, citrique, mandélique…) peuvent être utilisés, combinés ou associés à d'autres actifs (HQ, gluconolactone, résorcinol).

Fig. 3 : Mélasma avant (**A**) et après 3 séances de peeling à l'acide trichloracétique (TCA 15 %) (**B**). Photo S. Ben Jennet.

La solution de Jessner est une association d'acide salicylique, acide lactique et résorcinol dans de l'éthanol. Elle est appliquée seule ou en monocouche pour améliorer la pénétration d'un autre peeling.

En cas d'érythème à la fin de la séance, il faut appliquer un dermocorticoïde pour éviter le risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire. Les peelings moyens et profonds sont contre-indiqués sur les phototypes foncés à cause du risque important d'HPI.

Il est nécessaire de poursuivre une photoprotection rigoureuse et l'utilisation d'agents dépigmentants 3 mois après les séances de peeling pour éliminer la pigmentation résiduelle et éviter les rebonds ou les rechutes.

3. Les lasers

La place des lasers dans le traitement du mélasma est controversée. La majorité des méta-analyses et des revues systématiques de la littérature ne recommandent pas leur utilisation sur les phototypes foncés [18, 19].

Les lasers déclenchés Alexandrite, Rubis et Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd-YAG) sont presque toujours associés à des récidives et à une HPI. Des études ont rapporté une meilleure efficacité des lasers déclenchés en utilisant de faibles fluences et en multipliant les séances. Cependant, le suivi des patients montre qu'ils sont associés au risque de dépigmentation en confettis si les séances sont répétées. Les récidives sont constantes à l'arrêt du traitement. Une aggravation (HPI) est observée dans plus de 20 % des cas.

Des études ont rapporté une amélioration du mélasma après photothermolyse fractionnée (PF) ablative et non ablative. Les mécanismes impliqués sont une élimination de la mélanine dans les microcolonnes de dommage thermique, une destruction directe des mélanocytes

Revues générales

et un effet de remodelage dermique. Cependant, le risque de récidive et d'HPI post-inflammatoire est important.

La délivrance assistée des produits tels que l'hydroquinone, l'acide tranexamique topique et les peelings permettrait un meilleur éclaircissement des plaques de mélasma que l'application du produit seul. Des études avec un suivi à long terme sont nécessaires pour juger de la place de ces procédés. Les lasers ablatifs fractionnés sont contre-indiqués dans le mélasma. Les lasers fractionnés non ablatifs sont proposés en 2e intention dans le mélasma réfractaire chez les sujets de phototype I-III.

Les lasers à colorant pulsé combinés au trio de Kligman sont associés à de meilleurs résultats car ils ciblent la composante vasculaire incriminée dans la genèse du mélasma. Cependant, l'amélioration n'a pas été notée chez les patients ayant un phototype élevé avec risque d'HPI.

La lumière intense pulsée peut être proposée dans le mélasma réfractaire. Elle n'est toutefois pas indiquée pour les patients de phototype III-V car elle risque de cibler la mélanine de peau non lésée.

4. L'acide tranexamique

L'acide tranexamique (AT) est un agent antifibrinolytique. De nombreuses études montrent une amélioration significative du score mMASI chez les patientes ayant un mélasma réfractaire. Il est prescrit à la dose de 500 mg en une ou deux prises pendant 3 mois. Des récidives sont possibles et le traitement peut être renouvelé. Les données de la littérature sont rassurantes concernant la tolérance. Ce traitement est néanmoins contre-indiqué en cas de grossesse, d'allaitement, d'antécédent de maladie thromboembolique ou de prise d'anticoagulants.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, les irrégularités menstruelles, les nausées et les troubles de la vision des couleurs. Ils sont peu fréquents et d'intensité le plus souvent légère. Le risque thrombogène est faible, il peut être augmenté en cas de prise de médicament anticoagulant pendant de longues périodes ou de comorbidités [20].

POINTS **FORTS**

- Le mélasma est un trouble pigmentaire fréquent chez les femmes de phototype foncé, il altère considérablement leur qualité de vie.
- Le trio dépigmentant de Kligman et ses composants, l'hydroquinone et la trétinoïne, demeure le traitement de référence du mélasma.
- Les peelings superficiels doux peuvent être indiqués en 2e intention chez les peaux mates ; les lasers sont contre-indiqués.
- Une photoprotection rigoureuse contre les UV et la lumière visible potentialise l'efficacité du traitement du mélasma et évite les récidives.
- Le mélasma est une dermatose chronique, les récidives sont fréquentes, ce qui retentit sur la compliance des patients.

Conclusion

Le mélasma est un désordre pigmentaire fréquent chez les phototypes foncés qui altère considérablement leur qualité de vie. Divers moyens sont disponibles, cependant les résultats sont souvent décevants car si une amélioration est obtenue en cours de traitement, les récidives sont très fréquentes. La photoprotection est l'étape essentielle du traitement (***fig. 4***). Le trio de Kligman demeure le traitement le plus efficace, les limites sont le risque de dépigmentation ou d'ochronose en cas d'utilisa-

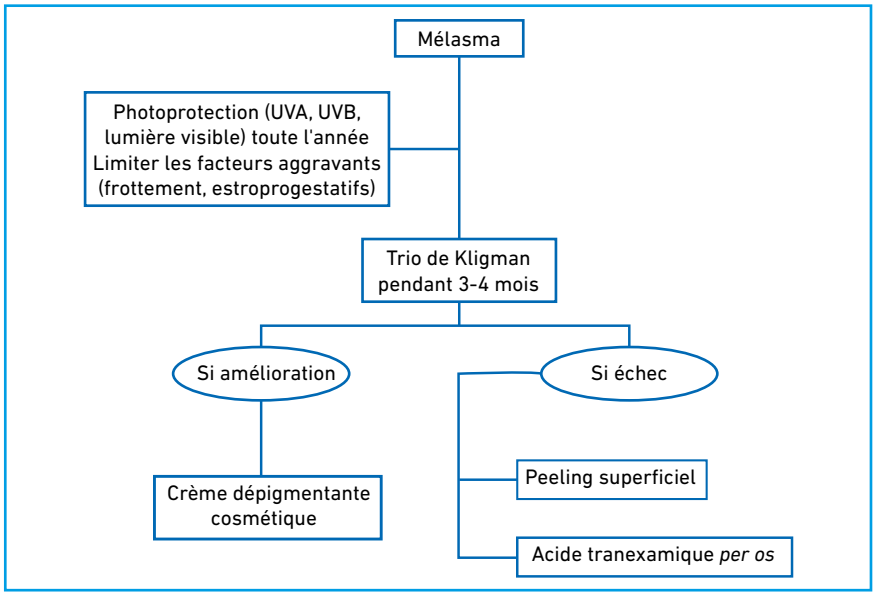

Fig. 4 : Algorithme de prise en charge du mélasma chez les sujets de phototype foncé.

tion prolongée. Les lasers sont à éviter en raison du risque d'HPI. Les peelings superficiels et l'acide tranexamique sont à proposer en cas de mélasma réfractaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:461-465.
2. Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C *et al.* Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014;27:822-826.
3. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL *et al.* Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*, 2010;130:2092-2097.
4. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D *et al.* Melanocytes Sense Blue Light and Regulate Pigmentation through Opsin-3. *J Invest Dermatol*, 2018;138:171-178.
5. Guinot C, Cheffai S, Latreille J *et al.* Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1060-1069.
6. Bouassida S, Boudaya S, Turki H *et al.* Actinic lichen planus: 32 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 1998;125:408-413.
7. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C *et al.* Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2022 Mar 1.
8. Boukari F, Jourdan E, Fontas E *et al.* Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:189-190.e1.
9. Lyons AB, Trullas C, Kohli I *et al.* Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1393-1397.
10. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma treatment: an evidence based review. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:173-225.
11. Gong Z, Lai W, Zhao G *et al.* Efficacy and safety of fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream in chinese patients with melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study. *Clin Drug Investig*, 2015;35:385-395.
12. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma: 20% azelaic acid *versus* 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol*, 1991;30:893-895.
13. Karrabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study. *Skin Res Technol*, 2021;27:24-31.
14. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP *et al.* Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:1881-1887.
15. Badran AY, Ali AU, Gomaa AS. Efficacy of topical *versus* intradermal injection of Tranexamic Acid In Egyptian melasma Patients: A randomised clinical trial. *Australas J Dermatol*, 2021;62:e373-e379.
16. Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G *et al.* Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials. *Br J Dermatol*, 2022;187:309-317.
17. Sarkar R, Arsiwala S, Dubey N *et al.* Chemical Peels in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*, 2017;62:578-584.
18. Passeron T, Genedy R, Salah L *et al.* Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:987-1005.
19. Lai D, Zhou S, Cheng S *et al.* Laser therapy in the treatment of melasma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2022;37:2099-2110.
20. Bala HR, Lee S, Wong C *et al.* Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatol Surg*, 2018;44:814-825.

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

Revues générales

Biothérapies et grossesse : mise au point

RÉSUMÉ : Un contrôle des pathologies inflammatoires et auto-immunes est nécessaire au cours de la grossesse, une atteinte sévère pouvant avoir des répercussions sur le déroulement de celle-ci. Cependant, peu de données sont disponibles concernant l'innocuité de la prise de biothérapies au cours de la grossesse/l'allaitement, la plupart d'entre elles ayant un passage placentaire.
En cas de psoriasis et de nécessité d'une biothérapie, le certolizumab devra être donné en première intention et pourra être poursuivi pendant toute la durée de la grossesse. Il est recommandé d'arrêter les autres anti-TNF, l'ustékinumab ou le sécukinumab au début du 3e trimestre. En l'absence de données, les autres biologiques dans le psoriasis ne sont pour l'instant pas recommandés.
En cas d'urticaire chronique et d'absence d'alternative possible, l'omalizumab pourra être prescrit au cours de la grossesse. Le dupilumab quant à lui n'est pas conseillé (lui préférer la corticothérapie locale ou la ciclosporine), de même que le rituximab (excepté en cas de pronostic vital ou d'organe engagé).
En cas de situation particulière avec données insuffisantes, un avis peut être pris auprès du CRAT.

C. MARCOMBES **E. SBIDIAN**
Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL ; UPEC, EpiDermE, CRÉTEIL.

Les maladies dermatologiques inflammatoires ou auto-immunes touchent souvent des femmes en âge de procréer. Or, en cas d'atteinte sévère, ces maladies inflammatoires/dysimmunitaires peuvent avoir un effet délétère sur le déroulement de la grossesse. Un contrôle de la pathologie est donc nécessaire avant d'envisager une grossesse. Les biothérapies sont des traitements innovants, avec une bonne efficacité. Cependant, compte tenu de l'absence de données de tolérance au cours de la grossesse, certains traitements devront être arrêtés précocement au diagnostic de la grossesse et/ou pour l'allaitement (***tableau I***) [1].

Biothérapies du psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique avec une prévalence de 3 à 4 % en Europe de l'Ouest, atteignant principalement la population adulte avec une distribution bimodale : un premier pic entre 18 et 40 ans et un deuxième pic entre 50 et 69 ans [2, 3]. Il atteint donc de nombreuses femmes en âge de procréer. La grossesse a un impact imprévisible sur l'évolution du psoriasis mais semble habituellement l'améliorer : 55 % des patientes sont améliorées lorsqu'elles sont enceintes, 21 % sont stables et 23 % s'aggravent [4].

Par ailleurs, il semble qu'un psoriasis sévère non traité au cours de la grossesse soit associé à un risque de retard de croissance intra-utérin ou de nouveau-né avec "petit poids pour l'âge gestationnel" (PAG), rendant nécessaire le traitement des patientes avec atteinte sévère [5]. En effet, il a été décrit la présence de multiples thrombus intraplacentaires alors même que le bilan de thrombophilie était négatif chez des femmes devant arrêter leur grossesse compte tenu du retard de croissance intra-utérin. L'hypothèse de vasculopathie placentaire secondaire à la présence en trop grand nombre de cytokines pro-inflammatoires est discutée [6].

Classe	Molécule	Demi-vie	Arrêt conseillé avant conception	Grossesse	Allaitement
Anti-TNF	Adalimumab	14 jours	5 mois	Peut être poursuivi si nécessaire* Dernière injection début 3e T*	Allaitement possible*
	Étanercept	3 jours	3 semaines	Peut être poursuivi si nécessaire* Tout au long de la grossesse	Allaitement possible*
	Infliximab	10 jours	6 mois	Peut être poursuivi si nécessaire* Dernière injection début 3e T*	Allaitement possible*
	Certolizumab	14 jours	5 mois	En première intention si psoriasis nécessitant une biothérapie*	Allaitement possible*
Anti-IL12/23	Ustékinumab	21 jours	15 semaines	Envisageable si certolizumab ne convient pas* Dernière injection début 3e T*	Allaitement envisageable*
Anti-IL17	Sécukinumab	27 jours	20 semaines	Envisageable si certolizumab ne convient pas* Dernière injection 22 SA	Compatible sous conditions (1) Pas de donnée*
	Ixékizumab	13 jours	10 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
	Brodalumab	11 jours	12 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
	Bimékizumab	23 jours	17 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
Anti-IL23	Guselkumab	17 jours	12 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
	Risankizumab	29 jours	21 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
	Tildrakizumab	23 jours	17 semaines	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
Anti-IL4	Dupilumab	NA	NA	Données limitées. Ne pas utiliser pendant la grossesse, préférer corticoïdes systémiques, ciclosporine ou azathioprine [15]	Déconseillé pendant l'allaitement [15]
Anti-IL13	Tralokinumab	22 jours	NA	Données limitées, éviter l'utilisation pendant la grossesse+	Pas de donnée+
Anti-CD20	Rituximab	21 jours	12 mois	Peut être poursuivi si indispensable* Dernière injection 25 SA	Déconseillé*
Anti-IgE	Omalizumab	20 jours	3 mois	Envisageable si indispensable et autres options ne conviennent pas*	Allaitement envisageable*

* Données du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT).
\+ Données provenant du résumé des caractéristiques produit (RCP) des médicaments.

Tableau I : Récapitulatif des indications lors de la grossesse ou de l'allaitement des principales biothérapies utilisées en dermatologie.

De nombreuses biothérapies sont aujourd'hui disponibles, regroupées en quatre classes thérapeutiques : les anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab), les anti-interleukines (IL) 12/23 (ustékinumab), les anti-IL17 (sécukinumab, ixékizumab, brodalumab, bimékizumab) et les anti-IL23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab). Ces traitements ont montré une meilleure efficacité que les traitements systémiques non biologiques et les petites molécules au cours d'une méta-analyse en réseau [7]. La prescription de ces biothérapies au cours de la grossesse doit être évaluée en fonction de la balance bénéfices/risques d'un tel traitement.

L'ensemble des biothérapies disponibles dans le psoriasis, excepté le certolizumab, contiennent une région Fc IgG1 et sont transportées activement à travers la barrière placentaire *via* les récepteurs Fc néonataux, notamment au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse (à partir de la 13e semaine d'aménorrhée [SA], avec une augmentation significative après 20 SA). Ce passage semble peu important au cours du 1er trimestre, limitant le risque tératogène. Les risques sur le développement et les infections néonatales sont cependant peu étudiés. Des dosages plasmatiques dans le cordon ombilical des nouveau-nés ont été réalisés, avec des concentrations plus élevées que dans le sang maternel (rap-

Revues générales

port sang cordon/maternel de 160 % pour l'infliximab et 153 % pour l'adalimumab). Ces molécules pouvaient ensuite être détectées chez les enfants jusqu'à 6 mois de vie [8]. Un cas de décès dû à une bécégite disséminée après une vaccination BCG (bacille de Calmette-Guérin) à 3 mois de vie chez un enfant dont la mère avait été traitée par infliximab au cours de la grossesse avait été rapporté [9].

Le certolizumab, quant à lui, ne passe pas activement la barrière placentaire. Une étude sur les concentrations plasmatiques dans le cordon ombilical chez 11 enfants dont les mères avaient été traitées par certolizumab au cours de la grossesse montrait des taux indétectables ou < 1 µg/mL, avec un rapport maximum à 3,8 % de la concentration retrouvée dans le plasma maternel. Le taux de certolizumab était également indétectable dans le lait maternel de deux patientes, 1 h et 4 h après l'injection de certolizumab [10].

Des recommandations européennes sur le traitement du psoriasis ont été publiées en 2021, avec notamment des données sur le traitement et la grossesse, recommandant [11] :
– un suivi conjoint avec les gynécologues-obstétriciens ;
– en cas de nécessité d'un traitement par biothérapie, d'initier en première intention un traitement par certolizumab lors de la préconception, et lorsque cela est nécessaire au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse ;
– d'arrêter, si possible, les autres biothérapies lors des 2e et 3e trimestres, pour limiter l'exposition fœtale et ainsi réduire le risque d'infections néonatales ;
– de ne pas réaliser de vaccins vivants ou atténués chez les enfants ayant été exposés aux biothérapies après 16 SA, jusqu'à leurs 6 mois, sauf si le bénéfice attendu dépasse largement le risque théorique ;
– d'inclure ces patientes dans des registres quand ils sont disponibles, en colligeant leur exposition au cours de la grossesse et des informations sur son issue.

Les recommandations américaines de l'American College of Rheumatology (ACR) de 2020 préconisaient l'arrêt de l'ustékinumab et du sécukinumab dès la conception et pendant la grossesse [1]. Celles-ci rapportent également une compatibilité de l'utilisation des anti-TNF avec l'allaitement, et une possibilité d'utilisation sous condition de l'ustékinumab et du sécukinumab.

En France, les recommandations proposées par le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, https://www.lecrat.fr/) sont semblables aux recommandations européennes, considérant cependant qu'il est envisageable de poursuivre l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab jusqu'au début du 3e trimestre de grossesse, de même que l'ustékinumab si un traitement par certolizumab ne convient pas. Aucune ou peu de données sont disponibles pour les anti-IL17 (à l'exception du sécukinumab, pouvant être envisagé jusqu'à 22 SA si le certolizumab ne convient pas) et les anti-IL23.

Plusieurs études rapportant des grossesses sous biothérapies ont été réalisées, mais principalement chez des patientes avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : dans une étude prospective, il n'y avait pas plus de malformation congénitale, de fausse couche spontanée, de prématurité, de petit poids ni d'infection au cours de la première année de vie chez les enfants nés de mères ayant reçu une biothérapie (infliximab, adalimumab, certolizumab, ustékinumab) par rapport à d'autres patientes avec MICI sans biothérapie au cours de la grossesse [12]. Des données chez les patientes atteintes de psoriasis sont nécessaires.

Biothérapies et dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est également une dermatose inflammatoire chronique, avec une prévalence de 10 % dans les pays industrialisés. Les DA modérées à sévères de l'adulte nécessitent très fréquemment un traitement systémique. Il a été montré qu'au cours de la grossesse, les femmes avec DA diminuaient leur consommation de médicaments systémiques et de dermocorticoïdes comparé à la période précédant la grossesse, tout en augmentant la consommation de photothérapie, témoin d'un besoin de traitement [13-15]. En effet, dans environ 50 % des cas, la DA s'aggraverait au cours de la grossesse, notamment au cours des 2e et 3e trimestres. Une DA sévère non traitée pourrait être à risque de complications chez la mère et l'enfant (comme des surinfections à *Staphylococcus aureus* ou herpétiques, voire même un risque augmenté de bactériémie chez la mère) [13, 15].

Deux biothérapies sont disponibles en France dans la DA : le dupilumab, un anti-IL4 et anti-IL13, et le tralokinumab, un anti-IL13. Très peu de données sont disponibles sur les grossesses sous ce dernier, commercialisé en France depuis peu. Pour le dupilumab, celui-ci traverse activement la barrière placentaire (les IgG4 sont les seconds anticorps les plus transportés à travers la barrière placentaire), mais les données sur l'animal ne semblent pas montrer d'effet tératogène [13, 15]. Par ailleurs, des données sur 19 grossesses ne semblent pas avoir montré plus de fausses couches spontanées que dans la population générale [13]. Cependant, devant un faible nombre de cas rapportés et des données peu importantes, l'utilisation de dupilumab n'est pas recommandée lors de la grossesse, il convient de proposer son arrêt dès le diagnostic de la grossesse.

Dans l'attente de nouvelles données, il est préférable d'utiliser une corticothérapie locale ou la ciclosporine, pour lesquelles nous avons un recul plus important. Le dupilumab n'est également pas conseillé au cours de l'allaitement [14, 15].

Une étude prospective est en cours pour comparer les effets potentiels d'une prise

POINTS **FORTS**

- Les données concernant l'innocuité des biothérapies pendant la grossesse sont insuffisantes. Un avis peut être pris auprès du Centre de référence sur les agents tératogènes si besoin.
- Dans le psoriasis, si une biothérapie est indiquée pendant la grossesse, le certolizumab devra être donné en première intention (pas de passage placentaire). L'arrêt des autres anti-TNF, de l'ustékinumab ou du sécukinumab devra être discuté au début du 3e trimestre.
- Le dupilumab n'est pas indiqué au cours de la grossesse, il pourra être arrêté au moment du diagnostic de la grossesse. Un traitement systémique parmi une corticothérapie locale ou la ciclosporine devra lui être préféré.
- Le rituximab est contre-indiqué pendant la grossesse, excepté si le pronostic vital ou un pronostic d'organe est engendré.
- Un traitement par omalizumab est envisageable au cours de la grossesse, si cliniquement pertinent.

de dupilumab pendant la grossesse chez des femmes avec DA par rapport à des femmes avec DA sans dupilumab, ainsi que des femmes non atteintes de DA (NCT04173442).

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Une injection peut avoir des effets prolongés sur la déplétion en cellules B et une grossesse n'est pas indiquée dans les 12 mois suivant celle-ci.

Chez plusieurs nouveau-nés issus de grossesses avec exposition au rituximab, il a été mis en évidence une absence de lymphocytes B à la naissance, cependant normalisés à l'âge de 6 mois dans un cas décrit [16]. Plusieurs grossesses ont été rapportées sous rituximab (avec des indications hématologiques), avec un taux de naissances prématurées plus important que dans la population générale mais semblable à celui de patientes atteintes de maladies chroniques. Par ailleurs, il n'était pas décrit de surrisque de malformations congénitales. Des anomalies hématologiques étaient également retrouvées ainsi que des cas d'infections néonatales [17]. Un cas d'une patiente atteinte de DA et asthme sévère, en échec de multiples lignes systémiques, ayant reçu une perfusion de rituximab avant la grossesse, a également été décrit, sans complication [18].

Les recommandations de l'ACR de 2020 conseillent d'arrêter le rituximab lors de la conception et ne le recommandent au cours de la grossesse qu'en cas de maladie avec pronostic vital ou d'organe [1]. Une mesure de contraception doit être utilisée pendant toute la durée du traitement, et ce jusqu'à 12 mois après son arrêt. Il n'y a cependant pas de contre-indication au rituximab pendant l'allaitement [1].

En France, le CRAT préconise d'utiliser une alternative mieux connue chez les patientes désireuses de grossesse. Toutefois, si le rituximab est indispensable à l'équilibre de la pathologie maternelle, il peut être poursuivi jusqu'au diagnostic (le plus précoce possible) de la grossesse. Par conséquent, s'il est indispensable au cours de la grossesse, son utilisation peut être envisagée en programmant si possible la dernière administration vers 25 SA, en surveillant le risque accru d'infection materno-fœtale et notamment en considérant le fœtus/l'enfant comme immunodéprimé pendant 4 à 6 mois après la dernière injection. Il est recommandé de réaliser une numération formule sanguine (NFS), un dosage des lymphocytes B et des immunoglobulines à la naissance, et de différer l'administration des vaccins vivants en fonction de la date de la dernière injection et du dosage des lymphocytes B. L'allaitement n'est pas conseillé.

Omalizumab et urticaire chronique idiopathique

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant de manière sélective aux IgE humaines. Celui-ci peut passer la barrière placentaire, notamment au cours du 3e trimestre de la grossesse. Il est classé catégorie B par la Food and Drug Administration (FDA) pour son risque sur les grossesses (= pas de risque démontré sur les fœtus dans les études animales, pas d'étude adéquate chez la femme).

L'urticaire chronique (UC) touche environ 1 % de la population, dont 50 % ne sont pas soulagés par les antihistaminiques seuls (traitement de première intention). Une série de 4 cas de patientes traitées par omalizumab au cours de la grossesse pour une urticaire chronique ne montrait pas de complication maternelle ni fœtale [19].

Une autre étude sur un registre de patients asthmatiques sous omalizumab comprenant 250 femmes ne montrait pas de surrisque significatif de malformation congénitale ni de PAG et montrait un taux de naissance vivante comparable

Revues générales

à une population de femmes asthmatiques non traitées par omalizumab. Un taux un peu plus important de prématurité était retrouvé chez les femmes traitées, pouvant être expliqué par des facteurs de confusion comme l'obésité. L'omalizumab semble pouvoir être utilisé chez la femme enceinte bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer ces données [20]. Par ailleurs, l'omalizumab passe dans le lait maternel mais il existe une protéolyse intestinale des IgG administrées par voie orale, autorisant son utilisation lors de l'allaitement (RCP du produit).

En France, le CRAT considère que l'utilisation de l'omalizumab au cours de la grossesse peut être envisagé s'il est indispensable à la prise en charge maternelle (autrement dit si les autres options thérapeutiques mieux connues ne conviennent pas). L'omalizumab persiste alors théoriquement dans le sang de l'enfant 3 mois après la dernière administration maternelle. L'allaitement est envisageable.

Conclusion

Les biothérapies sont des traitements innovants, permettant de traiter avec efficacité les pathologies dermatologiques inflammatoires ou auto-immunes. Ces pathologies, quand elles sont en poussées, peuvent avoir un effet délétère lors de la grossesse. Cependant, la majorité des biothérapies passent la barrière placentaire, et peu de données existent sur les risques de la prise de ces médicaments lors de la grossesse et de l'allaitement. Bien que des données issues de séries de cas semblent rassurantes, la plupart sont insuffisantes pour attester l'innocuité de ces traitements. D'autres traitements systémiques avec un plus grand recul leur sont alors préférés.

Enfin, il ne faut pas hésiter à contacter le CRAT (crat.secretariat.trs@aphp.fr) pour les situations pour lesquelles les données sont insuffisantes. Une discussion collégiale permettra d'aboutir à une meilleure prise en charge pour la femme et l'enfant à naître.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE *et al.* 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*, 2020;72:529-556.
2. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E *et al.* National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*, 2020;369:m1590.
3. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*, 2020;323:1945-1960.
4. Murase JE, Chan KK, Garite TJ *et al.* Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*, 2005;141:601-606.
5. Yang YW, Chen CS, Chen YH *et al.* Psoriasis and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:71-77.
6. Rademaker M, Agnew K, Andrews M *et al.* Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*, 2018;59:86-100.
7. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;5:CD011535.
8. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M *et al.* Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11:286-292;quiz e24.
9. Cheent K, Nolan J, Shariq S *et al.* Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2010;4:603-605.
10. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine*, 2016;83:341-343.
11. Nast A, Smith C, Spuls PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:281-317.
12. Mahadevan U, Long MD, Kane SV *et al.* Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2021;160:1131-1139.
13. Napolitano M, Ruggiero A, Fontanella G *et al.* New emergent therapies for atopic dermatitis: A review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding. *Dermatol Ther*, 2021;34:e14475.
14. Heilskov S, Deleuran MS, Vestergaard C. Immunosuppressive and Immunomodulating Therapy for Atopic Dermatitis in Pregnancy: An Appraisal of the Literature. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2020;10:1215-1228.
15. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S *et al.* European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:1644-1659.
16. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MWJ *et al.* Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol*, 2008;2008:271363.
17. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A *et al.* Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011;117:1499-1506.
18. Ponte P, Lopes MJP. Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:355-356.
19. Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2016;48:145-146.
20. Namazy JA, Blais L, Andrews EB *et al.* Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:528-536.e1.

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

Retenez dès aujourd'hui les dates des

18es JIRD

NOUVEAU LIEU

CNIT FOREST – PARIS-LA DÉFENSE

Jeudi 19 octobre 2023

Cancérologie cutanée

Présidente : Pr Caroline Robert

Vendredi 20 octobre 2023

Allergies cutanées et environnement

Présidente : Pr Annick Barbaud

www.realites-dermatologiques.com

Tremfya® (guselkumab)

AVANCER SE PROJETER SOURIRE

Inhibiteur anti-IL-23 SÉLECTIF, 100 % HUMAIN, indiqué dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique*[1]

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

Un DOSAGE UNIQUE et seulement 6 injections sous-cutanées/an[1]

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

Une EFFICACITÉ et une TOLÉRANCE évaluées dans le RHUMATISME PSORIASIQUE jusqu'à 2 ANS[1]

PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE[1]

TREMFYA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-santé.fr.

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

RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE[1]

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

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

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

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

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

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

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

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

22/01/68372441/PM/017 - CP-291637-01/2022