

**Comment je traite un eczéma
des mains résistant aux corticoïdes**

Traitement du prurit chronique : où en est-on ?

Comment je prends en charge une pemphigoïde cicatricielle

Actualités sur le zona et la varicelle

**L'hyperhidrose : mieux la comprendre
pour mieux la traiter**

Dermatoses infectieuses de l'enfant





RUBOZINC

Gluconate de zinc

15 mg

Indiqué en cas
d'**acné inflammatoire**
de sévérité
mineure et moyenne
et d'**acrodermatite**
entéropathique.



Voie orale



Compatible
avec l'exposition
solaire



Remboursé à 30%
par la sécurité
sociale
Prescription médicale
facultative



Boîte de **60** gélules

POSOLOGIE**

ACRODERMATITE ENTÉROPATHIQUE

1 gélule par jour au moins jusqu'à la puberté.
Au moment de la puberté, **2 gélules par jour**.
Après cette phase de croissance, il est possible de
revenir à 1 gélule par jour sous contrôle de la zincémie
plasmatique.

ACNÉ

2 gélules par jour pendant 3 mois, puis
1 gélule par jour.

MODE D'ADMINISTRATION : Voie orale

La gélule doit être prise avec un grand verre d'eau, à
distance des repas (plus de 2 heures si possible).

Le gluconate de zinc peut être prescrit dans une **acné inflammatoire** très légère à moyenne
en cas de contre indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux*.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

*Conformément à la recommandation de bonne pratique sur le traitement de l'acné par voie locale et générale publiée par la Haute Autorité de Santé Décision HAS n°2015.0148/DC/SBPP du 10 juin 2015.

**La prise de ce médicament est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route liée à la forme gélule.

AMM n° 3400937054454 (boîte de 60 gélules)

Titulaire de l'A.M.M.
Labcatat
ZAC du Font de l'Orme
1198, avenue du docteur Maurice Donat
06250 MOUGINS FRANCE

Exploitant
Laboratoire des GRANIONS
Le Mercator
7, rue de l'Industrie
98000 MONACO

Pour une information complète sur
ce médicament, consultez le RCP
disponible sur le site [https://base-
donnees-publique.medicaments.
gouv.fr](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr) ou flashez ce QR code.



Retenez dès aujourd'hui les dates des

18^{es}



**CNIT Forest
Paris-La Défense**

NOUVEAU
LIEU



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

OUVREZ LE CHAMP DES POSSIBLES



**PLUS DE 500 000 PATIENTS
TRAITÉS PAR DUPIXENT®
DANS LE MONDE⁽¹⁾.**

Efficacité démontrée sur l'amélioration des signes et symptômes de la maladie et de la qualité de vie chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans⁽²⁾.

Profil de tolérance documenté chez l'enfant à partir de 6 ans, l'adolescent et l'adulte⁽²⁾.

Praticité pour les professionnels de santé et les patients.

- » **Facilité d'administration** grâce au stylo injecteur (≥ 12 ans).
- » **Simple à prescrire, simple à initier.**

**DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique⁽²⁾.
DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique⁽²⁾.**

Chez l'adulte : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine⁽³⁾.

Chez l'adolescent (12-17 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention en échec des traitements topiques⁽⁴⁾.

Chez l'enfant (6-11 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde⁽⁵⁾.

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



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

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie, en oto-rhino-laryngologie ou en allergologie.
Les médecins ORL sont habilités à prescrire uniquement le dosage 300 mg.

Chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 ans) : remboursé par la Sécurité Sociale à 65%. Agréé aux collectivités.

Chez l'enfant (6-11 ans) :

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



Références : 1. Données internes Sanofi. Juillet 2022. 2. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®. 3. HAS. Avis de CT du 11 juillet 2018. 4. HAS. Avis de CT du 11 mars 2020. 5. HAS. Avis de CT du 21 avril 2021.

sanofi

Sanofi et Regeneron s'engagent dans le programme de développement et la commercialisation de DUPIXENT®.

DUPIXENT®
(dupilumab)Injectable
200mg · 300mg

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

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 éditée 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 : 1^{er} trimestre 2023

Sommaire

Février 2023

n° 318

REVUES GÉNÉRALES

7 Comment je traite un eczéma
des mains résistant aux corticoïdes
M.-N. Crépy

12 Comment je prends en charge
une pemphigïde cicatricielle
M. Alexandre

20 Traitement du prurit chronique :
où en est-on ?
E. Brenaut

26 Actualités sur le zona et la varicelle
M. Mokni

33 L'hyperhidrose : mieux la comprendre
pour mieux la traiter
H. Maillard

41 Dermatoses infectieuses de l'enfant
A. Calugareanu, M. Rybojad

CONGRÈS

47 Des dermatoses inflammatoires
chroniques aux maladies rares
de la peau : qu'attend-on de la prise
en charge aujourd'hui ?
Rédaction : T. Mahevas



Un bulletin d'abonnement est en page 51.

Image de couverture :
©sweet marshmallow@shutterstock.com



Lilly

EN TERRES D'IMMUNOLOGIE

10/11 MARS 2023
COMET BOURSE – PARIS 2



Lilly
et les Pr Sibilia
& Cribier vous
en parlent en vi-
déo



L'objectif de cette rencontre pluridisciplinaire sera d'explorer ce territoire commun que représente l'immunologie pour les rhumatologues et les dermatologues, et de repousser les frontières de nos connaissances.

Pour vous inscrire et découvrir le programme RDV sur
<https://web.mc.lilly.com/terres-immunologie>

■ Revues générales

Comment je traite un eczéma des mains résistant aux corticoïdes

RÉSUMÉ : L'eczéma des mains est une dermatose inflammatoire très fréquente. L'impact sur la qualité de vie et le retentissement socioprofessionnel (notamment la réduction de la capacité de travail) peuvent être considérables. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique représente un défi du fait du caractère multifactoriel, de la chronicité et de la résistance aux dermocorticoïdes dans de nombreux cas.

Cet article fait la revue des autres thérapeutiques topiques et systémiques disponibles et des nouvelles molécules en développement.



M.-N. CRÉPY

Service de Pathologie professionnelle et environnementale, Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS ;
Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, PARIS.

L'eczéma des mains est une dermatose inflammatoire fréquente. L'impact sur la qualité de vie et le retentissement socioprofessionnel (notamment la réduction de la capacité de travail) peuvent être importants [1].

La prévalence de l'eczéma des mains dans la population générale est d'environ 10 % [2]. C'est la dermatose professionnelle la plus fréquente avec des prévalences allant jusqu'à 40 % dans les professions à risque (coiffeurs, personnel de nettoyage, personnel de santé, métallurgistes) [3]. Les principaux facteurs de risque sont endogènes (atopie, mutations du gène de la filaggrine) et/ou exogènes (allergie de contact, travail en milieu humide, profession, tabagisme, niveau éducatif faible, stress) [4].

■ Principes généraux de traitement

L'eczéma des mains est une maladie multifactorielle, d'aspect clinique polymorphe. Une mise à jour des recommandations de diagnostic, prévention et traitement de l'eczéma des mains a été publiée récemment [4]. Les auteurs

proposent une classification de l'eczéma des mains selon des sous-types étiologiques (dermatite de contact d'irritation, dermatite de contact allergique, dermatite de contact aux protéines, eczéma atopique), ou selon des sous-types cliniques (eczéma des mains hyperkératosique, eczéma aigu vésiculeux récurrent, eczéma nummulaire, pulpite) ou mixtes (association de plusieurs sous-types).

La prise en charge nécessite un interrogatoire extrêmement précis et complet, recherchant une atopie, l'exposition personnelle et professionnelle à des irritants et à des allergènes, associé à des tests allergologiques et une exclusion des autres diagnostics différentiels.

1. Identifier et supprimer les facteurs exogènes (irritants/allergènes)

Devant un eczéma des mains résistant aux dermocorticoïdes, la première question à se poser est la recherche et l'identification de facteurs exogènes (irritants et/ou allergènes). Les tests allergologiques sont recommandés devant tout eczéma des mains durant plus de 3 mois, devant une suspicion d'allergie et en cas de réponse insuffisante au traitement de

■ Revues générales



Fig. 1 à 3 : Eczéma chronique des mains chez un cuisinier associant atopie, irritation de contact aux détergents, et allergie de contact avec *patch tests* positifs et pertinents aux hydroperoxydes de linalol et limonène et aux glucosides.

première ligne bien conduit, à savoir les dermocorticoïdes (**fig. 1 à 3**).

2. Émollients

Ils font partie de la stratégie de traitement de l'eczéma des mains dans le but d'améliorer la fonction barrière cutanée. La préférence du patient et ses allergies de contact éventuelles sont les facteurs clés dans le choix de l'émollient. Dans la forme hyperkératosique, des émollissants à base d'urée à 10 % peuvent être proposés.

3. Éducation thérapeutique

La prise en charge globale d'un patient ayant un eczéma des mains résistant aux

dermocorticoïdes devrait intégrer une éducation thérapeutique (ETP).

La prévention de l'exposition aux facteurs aggravants (réduction de l'exposition aux irritants, port de gants adaptés, éviction du contact avec les allergènes identifiés) est souvent complexe et mal comprise, à l'origine de nombreux échecs.

L'éducation thérapeutique a pour objectif de proposer une prise en charge adaptée, centrée sur le patient. Elle doit permettre au patient de mieux comprendre sa maladie, les causes et/ou les facteurs aggravants, de mieux protéger ses mains et se traiter. Un programme d'éducation thérapeutique spécifique de l'eczéma des mains a été élaboré dans le cadre du Groupe d'éducation thérapeutique de la Société française de dermatologie [5].

■ Traitements locaux

Inhibiteurs de la calcineurine

Le tacrolimus a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la dermatite atopique mais pas dans les autres sous-types d'eczéma des mains non atopiques. Il peut être proposé dans l'eczéma des mains résistant aux dermocorticoïdes [4].

■ Traitement physique : la photothérapie

De nombreuses études menées sur de petits effectifs ont montré les bénéfices de la PUVA dans l'eczéma des mains.

Brass *et al.* ont comparé la PUVA locale par immersion et les UVB à spectre étroit chez 66 patients ayant un eczéma des mains résistant au propionate de clobétasol 0,05 % [6]. Les deux traitements étaient efficaces sans différence notable. Les effets secondaires tels que l'érythème étaient plus répandus dans le groupe UVB. L'utilisation à long terme de

la photothérapie expose au risque accru de cancers cutanés.

■ Traitements systémiques

Seule l'alitrétinoïne a l'AMM dans la prise en charge de l'eczéma chronique des mains (ECM), en seconde intention après échec des dermocorticoïdes. La ciclosporine et le méthotrexate sont régulièrement utilisés mais ces molécules n'ont pas l'AMM dans cette indication.

1. Alitrétinoïne

Le rétinoïde systémique alitrétinoïne (9-cis acide rétinoïque) est le premier traitement systémique évalué et disposant d'une AMM spécifique pour le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte (quel que soit le sous-type) ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants (avis de la Commission de la Transparence) (**fig. 4 et 5**). Ce rétinoïde endogène est un panagoniste physiologique, ligand à la fois des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes, les *retinoid acid receptors* (RAR),



Fig. 4 et 5 : Eczéma hyperkératosique palmaire avant et sous traitement par alitrétinoïne.

et des récepteurs à l'acide rétinoïque ou *retinoid X receptors* (RXR). Il possède des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Dans la revue *Cochrane*, quatre études ont été incluses [7]. L'alitrétinoïne à 30 mg a été évaluée contre placebo chez des patients ayant un eczéma chronique sévère des mains résistant aux dermocorticoïdes puissants dans deux études (n = 1 210). Un bon contrôle a été obtenu chez 44,4 % des participants sous alitrétinoïne 30 mg contre 15,7 % dans le groupe placebo (évaluation par l'investigateur). Deux autres études évaluant l'alitrétinoïne à 10 mg contre placebo avec les mêmes critères (n = 781) retrouvent une efficacité moins bonne (bon contrôle chez 29,3 % des participants sous alitrétinoïne 10 mg contre 19,4 % dans le placebo). Les résultats n'étaient pas classés selon la forme clinique (hyperkératosique, vésiculeux récurrent...). Il a été montré une plus grande efficacité chez les patients ayant des signes prédominants d'hyperkératose comparés à ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante.

La dose recommandée d'initiation de traitement par l'alitrétinoïne est de 10 mg ou 30 mg une fois par jour. Une cure d'alitrétinoïne peut être administrée pendant 12 à 24 semaines, en fonction de la réponse. L'arrêt du traitement est recommandé chez les patients dont les mains sont saines ou quasiment saines avant 24 semaines. En cas d'inefficacité après 12 semaines de traitement, celui-ci doit être interrompu. La durée du traitement est de 24 semaines. En cas de récurrence après un traitement efficace par alitrétinoïne, une nouvelle cure peut être bénéfique.

Les données françaises de pharmacovigilance de l'alitrétinoïne montrent que les effets indésirables réversibles les plus fréquents sont les céphalées et les bouffées vasomotrices [8]. L'hyperlipidémie incluant une augmentation du cholestérol et des triglycérides est l'effet indésirable biologique le plus fréquent. Dans ce même

rapport, l'hypothyroïdie centrale (diminution de la TSH et de la T4 libre), sans expression clinique, est plus rarement observée. Les effets indésirables psychiatriques sont les effets graves les plus fréquents (dépression et idées suicidaires).

En raison du caractère tératogène de l'alitrétinoïne, une stricte application du programme de prévention de la grossesse doit être mise en place chez la femme en âge de procréer, avec une contraception efficace et ininterrompue débutant 1 mois avant l'initiation du traitement, se poursuivant pendant toute sa durée et se prolongeant 1 mois après l'arrêt.

2. Acitrétine

Elle a l'AMM dans le psoriasis mais pas dans le traitement de l'eczéma des mains. Une étude randomisée a évalué l'acitrétine chez 29 patients ayant un eczéma hyperkératosique des mains sur 8 semaines (acitrétine 30 mg/j chez 14 patients *versus* placebo chez 15) [9]. Après 4 semaines de traitement, le score de sévérité évalué par l'investigateur était réduit de 51 % dans le groupe acitrétine contre 9 % dans le groupe placebo. Un des biais de cette étude est l'inclusion de patients ayant un psoriasis concomitant.

Comme tous les rétinoïdes, elle est tératogène et une stricte application du programme de prévention de la grossesse doit être mise en place chez la femme en âge de procréer.

3. Ciclosporine

La ciclosporine a l'AMM dans la dermatite atopique mais pas dans les eczémas des mains non atopiques.

Dans une étude ouverte, le taux de succès de la ciclosporine (3 mg/kg/j) dans l'eczéma des mains chronique (degré de sévérité non précisé) sur 1 an de traitement était de 74 % [10].

Plus récemment, une étude rétrospective comparant la ciclosporine (3-5 mg/kg/j) et

l'alitrétinoïne (30 mg/j) sur une durée de traitement de 24 semaines montre des taux de réponse de 40,9 % pour la ciclosporine et de 68,2 % pour l'alitrétinoïne [11].

En raison des effets indésirables potentiellement graves (néphrotoxicité, hypertension artérielle, risque augmenté de cancers), la prescription de ciclosporine nécessite un suivi régulier clinique (dont la mesure de la pression artérielle) et biologique. En cas d'inefficacité après 8 semaines de traitement, celui-ci doit être interrompu.

4. Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) n'a pas l'AMM dans l'eczéma des mains ni dans la dermatite atopique.

Deux études rétrospectives ont évalué l'efficacité du méthotrexate dans l'eczéma chronique des mains [12, 13]. Le degré de sévérité n'est pas mentionné. Un bon contrôle a été obtenu chez 40 % des participants (n = 12) après 12 mois de traitement dans l'étude de O'Shea *et al.* [12]. Dans l'étude de Politiek *et al.* sur 42 patients, une bonne réponse (évaluée par l'investigateur) est obtenue dans 36,8 % des cas [13]. Le taux de bonne réponse est plus élevé dans la forme hyperkératosique. Les auteurs ont mesuré le temps médian durant lequel le traitement systémique est efficace et bien toléré au long cours (*median drug survival*) : il a été évalué à 5,2 mois [13]. Les principaux motifs d'arrêt du méthotrexate ont été l'inefficacité et les effets indésirables.

Autres traitements en cours de développement dans l'eczéma des mains

1. Dupilumab

C'est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'interleukine IL4 et 13. Il a l'AMM dans la dermatite atopique mais pas dans les eczémas des mains non ato-

Revue générale

POINTS FORTS

- La recherche et l'identification de facteurs exogènes (irritants et/ou allergènes) sont indispensables dans la prise en charge de tout eczéma des mains résistant aux dermocorticoïdes.
- L'eczéma des mains est une maladie multifactorielle qui pose un véritable défi de prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- L'alitrétinoïne est le seul traitement systémique évalué et disposant d'une AMM spécifique pour le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte quel que soit le sous-type ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.
- De nouvelles options thérapeutiques prometteuses sont en cours de développement dans cette pathologie.

piques. Plusieurs *case reports* et études observationnelles ont été publiés, surtout dans l'eczéma des mains atopique et plus rarement dans l'eczéma hyperkératosique ou vésiculeux.

Oosterhaven *et al.* ont publié une étude prospective observationnelle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab sur l'eczéma des mains chez des patients adultes atteints de dermatite atopique [14]. Les patients ont reçu du dupilumab sous-cutané avec une dose de charge de 600 mg, suivie de 300 mg toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. Le critère de jugement principal était une amélioration minimale de 75 % de l'indice de gravité de l'eczéma de la main après 16 semaines (HECSI-75). Sur 47 patients inclus, le HECSI s'est amélioré chez 45 patients (96 %) et un HECSI-75 a été atteint chez 28 patients (60 %).

Waldman *et al.* décrivent l'utilisation de dupilumab chez 15 patients atteints d'eczéma dyshydrosique [15]. Les patients étaient exclus de cette série s'ils présentaient une dermatite atopique connue ou des éruptions eczémateuses sur d'autres parties du corps. Ils avaient été traités sans succès par des corticoïdes topiques, et 73 % d'entre eux (11/15) avaient également reçu sans succès un immunosuppresseur oral, de la photothérapie ou les

deux. Tous les patients ont démontré une réponse au moins partielle au dupilumab, avec une diminution des érythèmes et du prurit, et 6 des 15 patients (40 %) avaient une réponse complète.

Plus récemment, l'efficacité du dupilumab sur le long terme a été évaluée dans une étude observationnelle prospective [16]. 72 participants ayant un eczéma des mains modéré à sévère et traités par ce médicament pendant 52 semaines pour une dermatite atopique ont été inclus. Le score HECSI-75 est obtenu chez 87,1 % des participants et le score HECSI-90 chez 62,9 %. Le critère d'évaluation "blanchi" ou "quasi blanchi" basé sur un guide photographique est obtenu dans 90,3 % des cas.

Actuellement, l'efficacité du dupilumab dans l'eczéma des mains isolé est investigué dans deux études de phase II [17, 18].

2. Delgocitinib

C'est un anti-JAK 1/2/3 (pan-JAK) capable de bloquer simultanément l'action de plusieurs axes cytokiniques en inhibant la voie de signalisation en aval de leur récepteur et aussi de réguler les altérations de la barrière cutanée *via* leur action sur les voies de signalisation impliquées dans la différenciation kératinocytaire.

L'efficacité du delgocitinib topique *versus* véhicule dans le traitement de l'eczéma chronique des mains a été évaluée dans des études de phase II. Worm *et al.* ont évalué l'efficacité et la sécurité du delgocitinib en formulation pommade 30 mg/g [19]. Un meilleur succès de traitement à 8 semaines a été observé chez les patients traités par delgocitinib en comparaison des patients traités (46 %) par le véhicule de la pommade (15 %) ($p = 0,009$) avec un score moyen HECSI delgocitinib *versus* véhicule de 13,0 *versus* 25.

Une étude de phase IIb a évalué la relation dose-réponse vis-à-vis des critères d'efficacité et de tolérance chez les adultes ayant un eczéma des mains léger, modéré à sévère et traités par la crème delgocitinib pendant 16 semaines [20]. Les patients traités par delgocitinib aux doses 8 et 20 mg/g présentent une amélioration significative des différents scores en comparaison des patients traités par le véhicule de la crème ($p < 0,001$) : HECSI, score EVA prurit et douleur et PaGA avec une bonne tolérance. La formulation crème est actuellement développée en phase III (portail clinicaltrials.gov).

Conclusion

L'eczéma des mains est une dermatose fréquente dans la population générale. C'est une affection hétérogène pouvant impliquer différentes étiologies et des endotypes variés. Le retentissement sur la qualité de vie est considérable, notamment en termes de maintien à l'emploi.

En cas de résistance aux dermocorticoïdes, l'identification et l'éviction des facteurs exogènes aggravants sont des mesures essentielles. La diversité des profils immunologiques de l'eczéma des mains rend la prise en charge thérapeutique difficile et complexe. Une réponse individualisée est un des axes de recherche. Les formes hyperkératosiques pourraient bénéficier plutôt des rétinoïdes, les thérapies ciblant les Th2

seraient plutôt pour les sous-types Th2 et les pan-JAK plus largement sur tous les sous-types.

BIBLIOGRAPHIE

1. DIEPGEN TL, ELSNER P, SCHLIEMANN S *et al.* Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009;7 Suppl 3:S1-16.
2. THYSSEN JP, JOHANSEN JD, LINNEBERG A *et al.* The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. *Contact Derm*, 2010;62:75-87.
3. ALFONSO JH, BAUER A, BENSEFA-COLAS L *et al.* Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe – position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31 Suppl 4:31-43.
4. THYSSEN JP, SCHUTTELAARMLA, ALFONSO JH *et al.* Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*, 2022;86:357-378.
5. GELOT P, AVENEL-AUDRAN M, BALICA S *et al.* [Therapeutic patient education in chronic hand dermatitis]. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141 Suppl 1:S127-142.
6. BRASS D, FOUWEATHER T, STOCKEN DD *et al.* An observer-blinded randomized controlled pilot trial comparing localized immersion psoralen-ultraviolet A with localized narrowband ultraviolet B for the treatment of palmar hand eczema. *Br J Dermatol*, 2018;179:63-71.
7. CHRISTOFFERS WA, COENRAADS PJ, SVENSSON Å *et al.* Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;4:CD004055.
8. VRIGNAUD L, SIMON C, AGIER MS *et al.* [Alitretinoïn (Toctino®): A French follow-up study of pharmacovigilance]. *Thérapie*, 2019;74:513-519.
9. THESTRUP-PEDERSEN K, ANDERSEN KE, MENNÉ T *et al.* Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol*, 2001;81:353-355.
10. GRANLUND H, ERKKO P, REITAMO S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol*, 1998;78:40-43.
11. JANG YJ, YOON JH, PARK EJ *et al.* Efficacy and Safety of Treatment with Oral Alitretinoïn and Oral Cyclosporine for Chronic Hand Eczema: A Retrospective Review of 118 Cases. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00043.
12. O'SHEA PM, LUGO-SOMOLINOS A. Methotrexate versus Acitretin in the Treatment of Chronic Hand Dermatitis. *J Drugs Dermatol*, 2015;14:1389-1391.
13. POLITIEK K, VANDER SCHAFT J, CHRISTOFFERS WA *et al.* Drug survival of methotrexate treatment in hand eczema patients: results from a retrospective daily practice study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1405-1417.
14. OOSTERHAVEN JAF, VOORBERG AN, ROMEIJN GLE *et al.* Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*, 2019;46:680-685.
15. WALDMAN RA, DEWANE ME, SLOAN B *et al.* Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1251-1252.
16. VOORBERG AN, ROMEIJN GLE, DE BRUINWELLER MS *et al.* The long-term effect of dupilumab on chronic hand eczema in patients with moderate to severe atopic dermatitis - 52 week results from the Dutch BioDay registry. *Contact Dermatitis*, 2022;87:185-191.
17. University Hospital, Toulouse. DUPECZEMAIN: Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 sept [cité 11 avr 2022]. Report No.: NCT03861455. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861455>
18. MLAS PhD. Dupilumab in Severe Chronic Hand Eczema With Inadequate Response or Intolerance to Alitretinoïn [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 août [cité 11 avr 2022]. Report No.: NCT04512339. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04512339>
19. WORM M, BAUER A, ELSNER P *et al.* Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIa study. *Br J Dermatol*, 2020;182:1103-1110.
20. WORM M, THYSSEN JP, SCHLIEMANN S *et al.* The pan-JAK inhibitor delgocitinib in a cream formulation demonstrates dose-response in chronic hand eczema in a 16-week randomised phase 2b trial. *Br J Dermatol*, 2022;187:42-51.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Sanofi et Léo Pharma (activité d'investigatrice et consultante), AbbVie (activité de consultante).

■ Revues générales

Comment je prends en charge une pemphigoïde cicatricielle

RÉSUMÉ : La pemphigoïde cicatricielle est une maladie bulleuse auto-immune rare dont le diagnostic est parfois souvent méconnu, source d'errance diagnostique pour les patients. Pourtant, une analyse clinique rigoureuse complétée par des examens paracliniques bien choisis et correctement interprétés permet d'aboutir au diagnostic.

La gravité dépend du type de muqueuses atteintes. En effet, les atteintes ophtalmologiques, laryngées et œsophagiennes menacent le pronostic fonctionnel voire vital.

Le traitement repose dans tous les cas sur la dapsons accompagnée d'un traitement local adapté au type d'atteinte. En cas d'atteinte sévère, il faudra lui adjoindre un immunosuppresseur (cyclophosphamide ou rituximab).

Une évaluation et un suivi pluridisciplinaire coordonnés par le dermatologue sont nécessaires au long cours, associés parfois à des soins de support. Les centres de référence et les associations de patients peuvent être d'une grande aide pour la prise en charge.



M. ALEXANDRE
Service de Dermatologie,
Centre de référence national MALIBUL,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

La pemphigoïde cicatricielle (PC) fait partie du groupe hétérogène de maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) appelées pemphigoïdes des muqueuses (PM) incluant les PC et les formes prédominant sur les muqueuses des épidermolyses bulleuses acquises (EBA) et des maladies à IgA linéaires [1].

L'âge moyen de survenue est de 66 ans, soit plus jeune que dans la pemphigoïde bulleuse (PB), avec une légère prédominance féminine. Il s'agit d'une pathologie rare. Son incidence en France a été évaluée à 1,16 par million d'habitants et par an en 1995 [2]. Contrairement à la PB, il ne semble pas y avoir d'augmentation récente de cette incidence.

Les PC se caractérisent par une guérison des lésions bulleuses au prix d'une fibrose laissant des cicatrices susceptibles de compromettre le pronostic fonctionnel, voire vital selon les organes atteints. Il est donc capital à la fois de savoir poser

ce diagnostic, de dépister l'ensemble des atteintes chez un patient et de mettre en route la prise en charge adaptée

■ Physiopathologie

Les PC sont la conséquence de la production puis de la fixation d'auto-anticorps (Ac) sur des antigènes de la jonction dermo-épidermique (JDE) ou chorio-épithéliale (JCE), le plus souvent l'antigène BP180 dans sa portion C terminale (PM "classiques") mais aussi la laminine 332 (ex-laminine 5) chez 20 % des patients ou les sous-unités $\alpha 6$ et $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ (respectivement dans les PM purement buccales et purement oculaires) [2]. Des lymphocytes T autoréactifs sont également impliqués, entraînant un relargage de cytokines pro-inflammatoires et surtout pro-fibrosantes, d'où la cicatrisation anormale.

L'étiopathogénie de cette maladie auto-immune est mal connue. Il existe

Le laboratoire dermatologique **BIODERMA**,
en partenariat avec **Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie**,
a le plaisir de vous inviter à la retransmission **EN DIRECT** de la webconférence interactive

Échanges sur la corticophobie à l'ère des biothérapies

Mardi 28 mars
20 h 45 – 22 h 00

Dr Claire Bernier,

Service de Dermatologie, CHU de Nantes

Dr Magali Bourrel-Bouttaz,

Service d'Allergologie et Immunologie clinique,
Hospices civils, Lyon Sud



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

Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser **EN DIRECT** vos questions aux experts

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

Revue générale

un terrain immunogénétique favorisant, notamment avec le HLA (*human leukocyte antigen*) de classe II : HLA DQB1*0301 [3].

Faire le diagnostic positif de pemphigoïde cicatricielle

1. Démarche diagnostique commune aux MBAI (fig. 1)

Comme dans toutes les MBAI, la démarche diagnostique se doit d'être rigoureuse : reconnaître une maladie bulleuse, affirmer son origine auto-immune par l'immunofluorescence directe (IFD), analyser finement la sémiologie cutanée et les muqueuses (lésions élémentaires et localisations), identifier toutes les localisations muqueuses de cette maladie (éventuellement à l'aide d'une équipe pluridisciplinaire) et choisir judicieusement les examens complémentaires en connaissant leur intérêt mais aussi leurs limites.

2. Terrain

La PC touche habituellement les sujets autour de 60 ans mais des sujets beaucoup plus jeunes ou plus âgés peuvent être également concernés. L'atteinte muqueuse est souvent au premier plan, parfois associée à une atteinte cutanée. Toutes les muqueuses malpighiennes peuvent être touchées : muqueuse conjonctivale, buccale, ORL (nasale, pharyngée, laryngée), génitale, anale et œsophagienne.

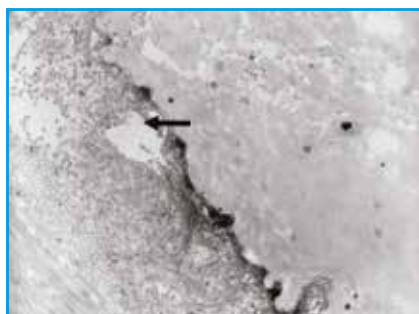


Fig. 1 : Immuno-microscopie directe : dépôts immuns sur la lame dense.



Fig. 2. A : érosions et toit de bulle de la gencive attachée supérieure ; B : érythème et atrophie de la gencive attachée inférieure.

3. Atteinte buccale (fig. 2)

C'est la plus fréquente des atteintes muqueuses au cours de la PC (80-90 % des cas). Il n'est pas rare qu'elle soit isolée. Les lésions siègent sur les gencives attachées, le palais et les joues. Les lésions actives sont le plus souvent des érosions entourées d'érythème. Des bulles tendues, généralement trop fugaces, sont rarement observées. La confluence des lésions gingivales peut conduire à un tableau de gingivite érosive diffuse. Le signe de la pince (décollement de l'épithélium gingival lorsqu'il est saisi avec une précelle) est caractéristique. Les érosions cicatrisent en laissant place à des lésions blanches pseudo-lichénienues et à un aspect atrophique des gencives.

4. Atteinte conjonctivale (fig. 3)

Elle est fréquente (50 % des cas), responsable d'érythème souvent douloureux et de sécrétions, avec des lésions cicatricielles à type de fibrose sous-conjonctivale, raccourcissement du fornix et formation de brides entre les conjonctives palpébrales et bulbaires appelées symblépharons. L'évolution terminale se fait vers l'ankyloblépharon et la cécité.

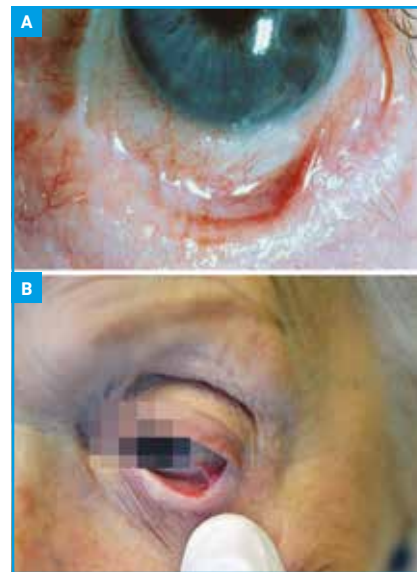


Fig. 3. A : érythème conjonctival, comblement du cul-de-sac et symblépharons ; B : symblépharon.

Un entropion et des cils trichiasiques sont souvent associés.

5. Atteinte ORL (fig. 4)

La sphère ORL est touchée dans 35 % des cas et doit être dépistée car elle est souvent asymptomatique avec atteinte du nez, pharynx et larynx menaçant le pronostic respiratoire du fait des sténoses cicatricielles [4].

6. Atteinte génitale (fig. 5)

Elle touche les organes génitaux externes et concerne 15 % des cas. Elle prend la forme chez l'homme d'une balanite érosive et de synéchies avec parfois phimosis, et chez la femme de lésions érosives post-bulleuses vulvaires. Les lésions cicatricielles ont un aspect pseudo-lichénien avec souvent perte des reliefs normaux de la vulve. Des sténoses sont possibles.

7. Atteinte anale

L'anus est plus rarement atteint (10 % des cas). Les érosions peuvent être confondues avec des fissures banales mais leur aspect arrondi et leur localisation inhabituelle doivent attirer l'at-

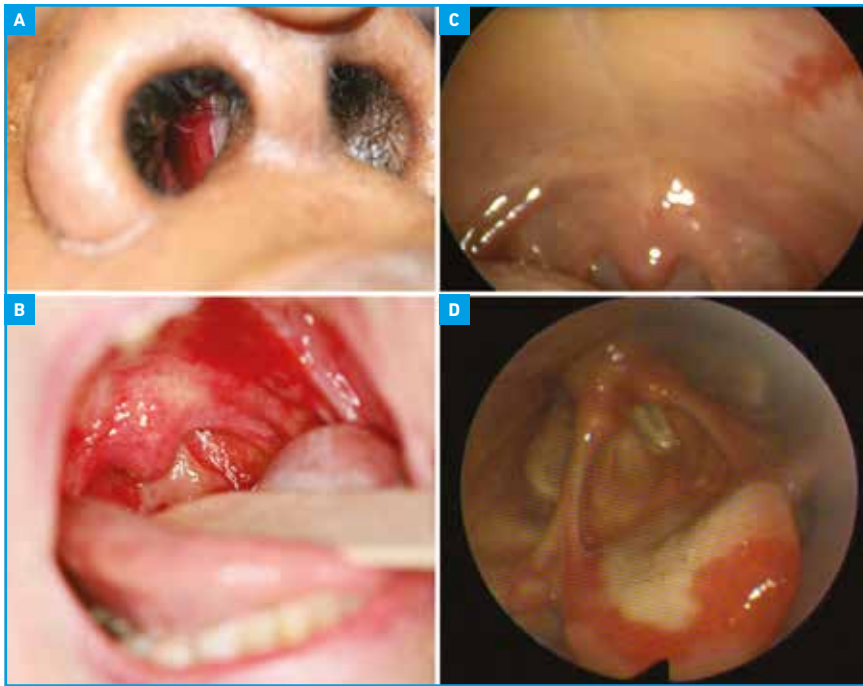


Fig. 4. A : érosions nasales ; B et C : érosions pharyngées ; D : érosions épiglottiques.



Fig. 5. A : érosions vulvaires ; B : lésions cicatricielles avec aspect pseudo-lichénien et fusion des reliefs vulvaires ; C : érosion du sillon balano-préputial ; D : synéchie du sillon balano-préputial.

tention. Les lésions cicatricielles ont un aspect pseudo-lichénien et peuvent là aussi conduire à des sténoses.

8. Atteinte œsophagienne

Elle est rare (5 % des cas) mais grave du fait du risque élevé de sténose. La présence d'une dysphagie doit conduire à une exploration endoscopique qui ne doit pas être systématique en l'absence de signe d'appel [5].

9. Atteinte cutanée (fig. 6)

Elle est assez fréquente puisque observée dans 25 % des cas. Les lésions sont souvent peu nombreuses, à type de bulles tendues ou d'érosions chroniques. Elles laissent place à des cicatrices atrophiques avec parfois des kystes de milium. Elles prédominent à la tête, au cou et à la partie supérieure du thorax. L'atteinte du cuir chevelu est classique et évolue vers une alopecie cicatricielle. Il existe de manière non exceptionnelle des formes avec atteinte cutanée profuse, parfois confondues avec des PB.

Les PC non classiques à intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et à laminine 332 semblent associées à



Fig. 6. A : érosions arrondies et cicatrices atrophiques du haut du dos ; B : érosions arrondies et cicatrices atrophiques tête et cou.

■ Revues générales

des phénotypes cliniques de sévérité muqueuse plus grande. L'association de la PC à laminine 332 à la présence d'une néoplasie, auparavant classique, est très fortement remise en cause par des publications plus récentes [6].

■ Moyens diagnostiques

L'histologie montre une bulle sous-épithéliale associée à un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles ± éosinophiles. L'IFD montre des dépôts immuns linéaires à la JDE/JCE d'IgG et/ou C3 ± IgA (**fig. 4**). Cet examen est indispensable au diagnostic de PC. L'immunomicroscopie électronique directe montre des dépôts immuns soit sur les plaques des hémidesmosomes, soit sur la *lamina densa* ± la *lamina lucida* suivant l'antigène cible des auto-Ac. Cet examen constitue le *gold standard* au cours des MBAI sous-épidermiques, permettant de poser avec certitude le diagnostic de PC et de les distinguer notamment des PB et des EBA. Il n'est disponible que dans les centres de référence (**fig. 1**).

Les études sérologiques sont en général peu contributives. L'IF indirecte (IFI) standard sur œsophage de rat, de singe ou peau humaine totale ne retrouve des Ac anti-membrane basale (MBZ) de classe IgG ± IgA que dans 20 % des sérums. L'IFI sur peau clivée par le NaCl retrouve des Ac anti-MBZ marquant soit le toit du clivage, soit le toit et le plancher, soit uniquement le plancher suivant l'antigène cible des auto-Ac. L'immunotransfert et l'ELISA montrent inconstamment des Ac anti-BP180. Ces examens sérologiques (IFI, immunotransfert et ELISA) ne sont ni nécessaires ni suffisants pour porter un diagnostic de PC. Le titre des Ac en IFI ne semble corrélé ni à l'extension, ni au nombre de bulles, ni à l'évolution.

■ Principes du traitement

La prise en charge doit être multidisciplinaire en réseau : selon les atteintes,

les ophtalmologistes, ORL, stomatologues, gastro-entérologues, proctologues habitués à cette pathologie peuvent être impliqués. Cette prise en charge est coordonnée par le dermatologue. L'objectif du traitement est la cicatrisation des lésions actives, l'absence d'apparition de nouvelle lésion et l'absence d'aggravation des lésions cicatricielles.

1. Traitement systémique

● Traitement d'attaque

>>> Formes non sévères

Il s'agit des formes sans atteinte oculaire sévère (stade < III dans la classification de Tauber et Fauster [7]), sans atteinte laryngée, sans atteinte œsophagienne.

Dans les formes non sévères, la dapsone est le traitement de choix. Il convient avant de l'instaurer de vérifier l'absence de déficit en G6PD et de contre-indication (anémie, cardiopathie ischémique non équilibrée, insuffisance respiratoire...). Pour s'assurer d'une bonne tolérance, il est préférable de débiter à petites doses (autour de 0,5 mg/kg/j) en augmentant progressivement par paliers de 0,25 mg tous les 10 à 15 jours après réévaluation de la tolérance clinique (dyspnée, acrocyanose...) et biologique (NFS, Pq, bilan hépatique, méthémoglobémie...) jusqu'à ce que la dose cible (autour de 1,5 mg/kg/j si la tolérance le permet) soit atteinte.

L'anémie hémolytique sous dapsone étant quasi obligatoire, l'adjonction systématique d'acide folique 5 mg 2 fois/sem permet d'en améliorer la tolérance. La surveillance biologique doit être étroite (1 fois/2 sem les 3 premiers mois) puis plus espacée afin de dépister les anémies hémolytiques trop profondes, les agranulocytoses et les hépatites qui peuvent survenir en début de traitement. En France, seule l'association dapsone + oxalate de fer est disponible. La présence de fer peut entraîner quelques troubles digestifs et une coloration

noire des selles dont le patient doit être informé. Au long cours, des surcharges en fer aggravées par l'hémolyse chronique peuvent survenir, le bilan martial doit être régulièrement surveillé, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour la dapsone peut être demandée en cas de surcharge avérée.

La dapsone peut parfois être associée ou remplacée (notamment en cas de contre-indication) par de la sulfasalazine, voire de la doxycycline (à réserver aux formes très peu sévères).

En cas d'échec, le mycophénolate mofétil peut être proposé, à introduire progressivement en s'aidant d'une AUC (aire sous la courbe) pour adapter la posologie [8].

>>> Formes sévères

Il s'agit des formes avec atteinte oculaire sévère (stade ≥ III dans la classification de Tauber et Fauster [7], et/ou atteinte laryngée et/ou atteinte œsophagienne).

Le traitement repose sur les immunosuppresseurs (IS) associés à la dapsone : l'IS de choix reste pour l'instant le cyclophosphamide. La nouveauté réside dans son administration *per os* (2 mg/kg/j) plutôt qu'en bolus intraveineux qui permet une efficacité beaucoup plus rapide au prix néanmoins de lymphopénies nécessitant parfois l'arrêt du traitement [9]. Par ailleurs, le rituximab (RTX) semble extrêmement prometteur. Ainsi, dans ce récent travail portant sur 109 PM graves en impasse thérapeutique, il est montré qu'un ou deux cycles précoces ou tardifs de RTX permettent un contrôle de la maladie chez 85 % des patients qui étaient jusqu'alors en échec thérapeutique [10]. L'arrêt de la corticothérapie générale et des IS est souhaitable afin d'éviter les accidents infectieux sévères. Un essai contrôlé comparant le RTX au cyclophosphamide est actuellement en cours.

Les anti-TNF, intéressants par leur pouvoir anti-fibrosant, semblent avoir une

efficacité modérée, inférieure à celle du RTX. Leur place pourrait se limiter aux formes cicatricielles oculaires [11]. Les IgIV se discutent en cas d'échec ou de contre-indication aux IS [12].

● *Traitement d'entretien*

Il est quasi systématique car les rechutes sont très fréquentes sans traitement. Il repose sur la dapsons à plus faible dose (1 mg/kg/j), plus rarement la sulfasalazine ou la doxycycline. Ce traitement doit être assorti d'une surveillance multidisciplinaire régulière afin de dépister d'éventuelles rechutes.

2. Traitement local

Des traitements locaux adaptés aux atteintes doivent être associés pour améliorer le confort des malades en attendant l'efficacité du traitement systémique. En revanche, ils ne doivent pas se substituer au traitement systémique car leur action est uniquement suspensive, rendant leur sevrage le plus souvent impossible. Surtout, ils ne préviennent pas l'apparition d'autres atteintes éventuellement plus sévères. Ces traitements reposant sur des corticoïdes locaux sont à débiter après la réalisation de l'IFD afin de ne pas la négativer faussement (ou à arrêter 3 semaines avant sa réalisation).

● *Pour les atteintes cutanées, génitales et anales*

On utilise des dermocorticoïdes forts ou très forts en crème associés si besoin à des pommades cicatrisantes. En cas de sténose, toujours sous couvert d'un renforcement du traitement systémique, on peut discuter par des équipes expertes de dilatations notamment anales ou urétrales ou de chirurgie reconstructrice, en particulier pour les sténoses vaginales.

● *Pour les atteintes oculaires*

Des collyres lubrifiants sans conservateurs et, en cas de kératite associée, de

la pommade à la vitamine A peuvent être utilisés. On peut leur adjoindre si nécessaire, et toujours sur avis de l'ophtalmologiste, des collyres corticoïdes (ponctuellement et sur une durée brève), des collyres à la ciclosporine et dans certains cas du sérum autologue. La chirurgie des symblépharons est inutile et absolument contre-indiquée du fait d'un risque d'aggravation majeure de la maladie ; les dispositifs de type anneau à symblépharons sont inutiles. En revanche, lorsque l'inflammation est contrôlée et sous couvert d'un traitement systémique renforcé, on peut réaliser si nécessaire une prise en charge des cils trichiasiques par technique d'épilation définitive ou par chirurgie de type blépharoplastie avec greffe de muqueuse buccale (à réserver aux équipes entraînées et familières de la PC). Enfin, des verres scléaux peuvent parfois améliorer le confort des patients.

POINTS FORTS

- La pemphigoïde cicatricielle est une maladie rare mais qui peut engager le pronostic fonctionnel (atteintes ophtalmologiques graves, sténoses œsophagiennes) voire vital (sténoses laryngées), il est donc capital d'en faire le diagnostic pour mettre en place la prise en charge adaptée.
- Du fait des atteintes muqueuses potentiellement sévères, un suivi multidisciplinaire est souvent nécessaire (ophtalmo, stomato, dermato, ORL...).
- Il existe des formes avec atteinte cutanée au premier plan qui sont souvent confondues avec des PB. L'âge plus jeune, la présence d'une atteinte muqueuse, de cicatrices atrophiques ainsi que l'atteinte de l'extrémité céphalique doivent faire évoquer le diagnostic.
- Même pour des formes légères, le traitement local seul est insuffisant ; un traitement systémique est toujours indiqué.
- Le PNDS établi par les centres de référence est d'une grande aide pour le choix des traitements et leur suivi.
- En cas de difficulté diagnostique et/ou thérapeutique, il ne faut pas hésiter à solliciter les centres de référence ou de compétences maladies rares (RCP, prise en charge des patients, avis...)

● *Pour les atteintes ORL*

En cas d'atteinte nasale, on peut conseiller des lavages de nez au sérum physiologique et un ramollissement des croûtes par de la vaseline, rarement des sprays nasaux corticoïdes qui ne peuvent être utilisés que ponctuellement au risque d'aggraver l'atrophie. Les atteintes pharyngo-laryngées sont peu accessibles au traitement local, néanmoins dans certains cas des aérosols de corticoïdes peuvent apporter un soulagement.

● *Pour les atteintes buccales (fig. 7)*

Tant qu'il existe des lésions actives, les bains de bouche corticoïdes sont indispensables au traitement local, mais du fait du risque mal évalué de passage systémique chez ces patients avec atteinte érosive leur fréquence doit progressivement être diminuée pour aboutir au sevrage. On utilise volontiers en bains

Revue générale

de bouche à réaliser après les soins d'hygiène (voir plus loin) la prednisolone 20 mg ou l'acétate de bétaméthasone délitable 2 mg, à diluer dans un fond de verre d'eau, à garder en bouche 3 minutes. Il faut préciser aux patients de cracher le produit qui ne doit pas être avalé et de rincer la bouche.

En cas de lésions localisées persistantes, une préparation de type pâte adhésive peut être appliquée quelques heures par jour sur les lésions : préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles : bétaméthasone pommade (1 volume)/pâte de protection cutanée péri-stomique (1 volume).

Certaines lésions torpides peuvent exceptionnellement bénéficier d'une injection intralésionnelle de corticoïde type acétonide de triamcinolone.

Dans tous les cas et à tous les stades de la maladie, les patients avec atteinte buccale doivent bénéficier d'une prise en charge dentaire et parodontale adaptée aux phases évolutives de l'atteinte buccale des MBAI. Un bilan initial avec réalisation d'un panoramique dentaire est recommandé.

Des détartrages réguliers doivent être réalisés dès que possible mais doux, progressifs et manuels (à la curette). Les ultrasons à faible puissance peuvent être utilisés lorsque la gencive n'est plus érosive car le tartre entretient l'inflammation gingivale et est souvent présent du fait des difficultés/douleurs au brossage.

>>> Phase I : atteinte buccale sévère (nombreuses lésions érosives buccales et/ou étendues)

Bains de bouche (BDB) composés : Eludril à 4 % 90 mL (1 flacon) + nystatine 24 mL (1 flacon) + Xylocaïne à 5 % 24 mL (1 flacon) + bicarbonate 14 ‰ 362 mL (QSP 500 mL). Posologie : 1 verre (80 cc) 6 x/j (avant et après les repas), à laisser en bouche au minimum 1 minute, puis à

1. Bains de bouche composés : préparation magistrale remboursable en dehors de spécialité équivalente :

- Eludril à 4 % 90 mL (1 flacon) ;
 - nystatine 24 mL (1 flacon) ;
 - xylocaïne à 2 % 24 mL (1 flacon) ;
 - bicarbonate 14 ‰ 362 mL (QSP 500 mL).
- avant et après les repas, à laisser en bouche au minimum 1 minute, puis à recracher sans rincer la bouche ensuite. Conservation : 5 jours au réfrigérateur.

2. Bains de bouche cortisonés :

Prednisolone délitable 2 mg : 1 cp à diluer dans un fond de verre d'eau, à laisser en bouche au minimum 3 minutes, puis à recracher ; rincer la bouche ensuite.

Après les repas.

3. Sur les lésions récalcitrantes : préparation magistrale remboursable en dehors de spécialité équivalente :

Bétaméthasone pommade 1 volume/pâte de protection cutanée péri-stomique 1 volume.

À conditionner en tube.

Appliquer sur les lésions comme un pansement, laisser poser quelques heures, ne pas avaler. Rincer la bouche ensuite.

4. Dispositif médical INAVA 7/100^e : pour brossage doux des dents avec technique du rouleau en insistant sur les collets dentaires, après chaque repas et avant de réaliser le bain de bouche.

5. Gel de chlorhexidine à 0,12 % : à utiliser à la place du dentifrice.

6. Sur les lésions douloureuses, avant les repas et/ou avant le brossage dentaire : Xylocaïne visqueuse 2 % en gel. Ne pas dépasser 10 mL (1 cuillère à dessert) à 15 mL (1 cuillère à soupe) 3 fois par jour. Attention au risque de fausse route avec la Xylocaïne !

Fig. 7 : Ordonnance type soins buccaux pemphigoïde cicatricielle locaux (phase sévère).

recracher, sans rincer la bouche ensuite. Prescrire cette préparation en "préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles" (conservation : 5 jours au réfrigérateur). Prévenir le patient du risque de fausse route avec la Xylocaïne.

Dès que possible : brossage doux des dents (collets dentaires ++) 3 fois/j (après chaque repas, avant le BDB) avec une brosse à dents ultrasouple 7/100^e INAVA (à prescrire en tant que "dispositif médical" pour remboursement), en utilisant un gel de chlorhexidine à 0,12 %. En cas de mauvaise tolérance : utiliser simplement de l'eau ou un dentifrice pour enfant. Privilégier l'action mécanique du brossage, sans aggraver la gencive. Ne pas faire de brossage interdentaire à ce stade. Sur les lésions douloureuses, avant les repas et/ou avant le brossage dentaire : Xylocaïne visqueuse 2 % en gel (à la discrétion des malades), sans dépasser 10 mL (1 cuillère à dessert) à 15 mL (1 cuillère à soupe) 3 fois par

jour. Là encore, prévenir les patients du risque éventuel de fausse route avec la Xylocaïne.

>>> Phase II : atteinte buccale modérée (peu de lésions érosives buccales et de petite taille)

Arrêt des BDB composés (BDB non alcoolisés à base de chlorhexidine 0,12 % après le brossage des dents 3 fois/j ou bains de bouche au bicarbonate 14/000). Brossage des dents : après chaque repas, réalisé si possible avec une brosse à dents standard 15/100^e ou une brosse à dents sensitive à brins coniques et un dentifrice pour enfant ou du gel de chlorhexidine à 0,12 %.

>>> Phase III : atteinte buccale minime (pas de lésion érosive, sensibilité persistante)

Arrêter les BDB et réaliser les brossages dentaires 3 x/j avec une brosse à dents standard 15/100^e ou une brosse à dents

sensitive à brins coniques et un dentifrice fluoré sans menthol ni lauryl sulfate, associés à l'utilisation de brossettes interdentaires.

■ Suivi et accompagnement

Il doit être poursuivi à vie de manière semestrielle ou annuelle selon les cas.

Il s'agit d'une maladie chronique évoluant sur plusieurs années, justifiant d'une prise en charge au titre de l'affection longue durée (ALD). Les patients doivent être informés sur la maladie, son pronostic, les traitements, leurs éventuels effets indésirables (cf. fiches d'informations établies par les centres de référence¹) ainsi que sur l'existence d'une association de patients (Association Pemphigus Pemphigoid France, APPF²). Les centres de référence proposent des programmes d'éducation thérapeutique qui peuvent se révéler d'une grande aide. Un soutien psychologique et une prise en charge spécifique de la douleur sont parfois nécessaires et doivent être proposés.

¹ http://www.chu-rouen.fr/crnmba/crnmba_informations.html

² Association de patients: Association Pemphigus Pemphigoid France (APPF), www.pemphigus.asso.fr. Contact: pemphigus.asso77@laposte.net.

Le traitement a fait l'objet d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) rédigé par les centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes, disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAN LS, AHMED AR, ANHALT GJ *et al.* The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid: Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators. *Arch Dermatol*, 2002;138:370-379.
2. SCHMIDT E, ZILLIKENS D. Pemphigoid diseases. *Lancet*, 2013;381:320-332.
3. SETTERFIELD J, THERON J, VAUGHAN RW *et al.* Mucous membrane pemphigoid: HLA-DQB1*0301 is associated with all clinical sites of involvement and may be linked to antibasement membrane IgG production. *Br J Dermatol*, 2001;145:406-414.
4. ALEXANDRE M, BRETTE MD, PASCAL F *et al.* A prospective study of upper aerodigestive tract manifestations of mucous membrane pemphigoid. *Medicine* (Baltimore), 2006;85:239-252.
5. ZEHO O, RAYNAUD JJ, LE ROUX-VILLET C *et al.* Oesophageal involvement in 26 consecutive patients with mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2017;177:1074-1085.
6. BERNARD P, ANTONICELLI F, BEDANE C *et al.* Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol*, 2013;149:533-540.
7. TAUBER J, SAINZ DE LA MAZA M, FOSTER CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea*, 1991;10:185-195.
8. WOILLARD JB, ASSIKAR S, MONCHAUD C *et al.* Towards therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in mucous membrane pemphigoid: A retrospective single-centre study. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021;35:1179-1187.
9. MUNYANGANGO EM, LE ROUX-VILLET C, DOAN S *et al.* Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2013;168:381-390.
10. BOHELAY G, ALEXANDRE M, LE ROUX-VILLET C *et al.* Rituximab Therapy for Mucous Membrane Pemphigoid: A Retrospective Monocentric Study With Long-Term Follow-Up in 109 Patients. *Front Immunol*, 2022;13:915205.
11. DOFFOEL-HANTZ V, ROBERT PY, LIVIDÉANU C *et al.* L'étanercept permet le contrôle de l'inflammation oculaire et peut faire régresser la fibrose au cours la pemphigoid cicatricielle. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2011;138:A65-66.
12. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Pemphigoid cicatricielle (PC). 2016.

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

I Revues générales

Traitement du prurit chronique : où en est-on ?

RÉSUMÉ : Le prurit est un symptôme responsable d'une altération majeure de la qualité de vie, avec jusqu'à présent un arsenal thérapeutique limité. Le prurigo est le modèle d'évaluation du prurit et sa définition récente a permis la mise en place de nombreux essais cliniques.

À côté des traitements disponibles, d'efficacité souvent modeste et avec un niveau de preuve limité, de nouvelles molécules devraient être prochainement disponibles. Le dupilumab et le nemolizumab ont montré leur efficacité dans des essais cliniques de phase III (2^e essai en cours pour le nemolizumab). Dans le prurit urémique, la révolution est la commercialisation de la difélikéfaline, agoniste sélectif des récepteurs κ opioïdes, pour les patients hémodialisés.



E. BRENAUT

Service de Dermatologie, CHU de BREST ;
Laboratoire Interactions Épithéliums Neurons,
EA4685.

Le prurit chronique est classiquement séparé en 4 catégories selon l'étiologie : cause dermatologique, cause systémique (associé à des médicaments ou à des causes extra-cutanées), cause neuropathique (secondaire à des maladies neurologiques) et cause psychogène [1]. L'origine peut aussi être mixte, ou inconnue. Le traitement étiologique est toujours utile quand il est possible. Cependant, le prurit chronique, persistant sur plusieurs mois ou années, met en jeu des mécanismes spécifiques qui ne sont pas directement liés à la cause initiale, ce qui est bien illustré par le prurigo.

Le prurigo chronique survient à cause d'une sensibilisation neuronale au prurit et au développement d'un cercle vicieux prurit-grattage. Cette sensibilisation est suggérée par la présence d'une alloknésie (déclenchement du prurit par un toucher léger) et d'une hyperknésie (prurit excessif déclenché par un stimulus prurigineux). La sensibilisation périphérique est liée à une hyperexcitabilité des terminaisons nerveuses cutanées qui est augmentée par le grattage chronique. La sensibilisation centrale est liée à une diminution des contrôles inhibiteurs par les interneurons dans la moelle épinière

et à des modifications de la connectivité cérébrale [2].

L'altération de la qualité de vie secondaire au prurit est majeure, justifiant le recours à des traitements efficaces [3]. Actuellement, les traitements disponibles ne sont efficaces que chez une partie des patients et ont un faible niveau de preuve. Les recommandations internationales de prise en charge du prurit chronique ont été mises à jour en 2019 [4] et des recommandations ont été élaborées pour le prurigo [5]. Plusieurs molécules prometteuses sont en cours de développement : des anticorps monoclonaux (anti-IL31, anti-IL4/13), des petites molécules (anti-JAK), des modulateurs opioïdes (nalbuphine).

■ Les traitements disponibles

1. Le traitement étiologique et les mesures générales

Chez un patient présentant un prurit chronique, l'identification de la cause est la première étape, suivie de son traitement. Cependant, ce traitement étiologique ne suffit pas toujours à améliorer le prurit

vous invitent à la retransmission
EN DIRECT du symposium
organisé dans le cadre du
36^e congrès de la FFFCEDV

Vendredi 31 mars 2023
de 13 h 15 à 14 h 00

MYTHES ET RÉALITÉS EN 2023 : DERMATITE ATOPIQUE ET PELADE

- **Actualités dans la dermatite atopique**

Dr Caroline JACOBZONE (Lorient)

- **Mythes et réalités dans la pelade**

Dr Guillaume HAZEMANN (Strasbourg)



Cette retransmission sera accessible sur le site :

<https://lillyda1.realites-dermatologiques.com>

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

Pour votre information, à la suite du décret n°2013-414 du 21 mai 2013 et conformément à l'article 2 de la Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement sanitaire du médicament et des produits de santé, chaque laboratoire pharmaceutique a dorénavant pour obligation de rendre public a posteriori ce type d'invitation et notamment son objet, date, le montant, la nature des avantages pris en charge et bénéficiaires. Lilly France traite vos données personnelles en raison d'un intérêt légitime de Lilly à communiquer avec vous par exemple au sujet de nos produits, nos services, des recherches scientifiques ou des opportunités de formations. Nous pouvons également utiliser ces données pour respecter nos obligations légales et réglementaires ainsi que pour des finalités de sécurité. Pour exercer vos droits Informatique et Libertés et pour toutes informations sur ce traitement de données, contactez notre délégué à la protection des données par e-mail à privacy@lilly.com. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et vos droits, rendez-vous sur le site : www.lillyprivacy.com/fr-fr/hcp

Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot — CS 50004 — 92521 Neuilly-sur-Seine — Cedex (FRANCE).
Tel: 01 55 49 34 34 — Fax: 01 41 44 02 47 — www.lilly.fr — S.A.S au capital de 375 713 701 € — 609 849 153 R.C.S. Nanterre.

Revue générale

et l'étiologie est parfois inconnue. Des mesures générales peuvent être conseillées aux patients, notamment garder une température ambiante fraîche dans la pièce, porter des vêtements en coton. Appliquer des émollients est toujours utile, et les effets de l'urée, du glycérol, du propylène glycol ou de l'acide lactique peuvent être intéressants. Différents topiques plus particulièrement antiprurigineux, contenant par exemple du menthol ou du polidocanol, peuvent être utilisés.

2. Les traitements topiques

Les dermocorticoïdes sont utiles en cas de dermatose inflammatoire et de façon courte chez les patients avec un prurigo chronique. Ils sont déconseillés en cas de prurit chronique sans lésion inflammatoire et déconseillés sur le long terme en raison des effets secondaires. Le tacrolimus topique peut être utilisé en cas de prurit localisé et de prurit neuropathique. La capsaïcine est indiquée pour les formes localisées de prurit chronique, en particulier les syndromes neuropathiques localisés (comme la neuralgie parasthésique), sous forme de crème en préparation magistrale, ou en patch réalisé en hôpital de jour.

3. Les traitements systémiques

Parmi les traitements systémiques, les antihistaminiques sont les plus utilisés. Leur efficacité dans le prurit chronique est limitée en raison de l'implication majoritaire de la voie PAR2 par rapport à la voie histaminergique dans la conduction du prurit. Les antihistaminiques sédatifs (hydroxyzine) peuvent avoir un intérêt pour le caractère sédatif en cas de prurit insomniant.

La photothérapie, essentiellement UVB, permet un soulagement du prurit dans de nombreuses dermatoses ainsi que dans le prurit d'origine systémique et le prurigo chronique.

La gabapentine et la prégabaline sont indiquées en cas de prurit neuropathique, de prurit *sine materia* et dans le prurigo chronique. Des essais cliniques randomisés ont démontré l'efficacité de la gabapentine dans le prurit urémique mais pas dans le prurit hépatique. La prégabaline a démontré son efficacité dans le prurit urémique, et son efficacité a été suggérée dans des essais ouverts chez des patients atteints de prurigo chronique et de prurit d'origine inconnue [2]. La posologie doit être augmentée progressivement pour une meilleure tolérance.

Différents antidépresseurs sont utilisés pour traiter le prurit : des antidépresseurs tricycliques (la doxépine et l'amitriptyline), des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine et fluvoxamine) et des antidépresseurs noradrénergique et sérotoninergique spécifiques (mirtazapine). Des études ont montré leur efficacité dans le prurit réfractaire, urémique, cholestastique et paranéoplasique, et dans le prurit psychogène. Les recommandations européennes proposent l'utilisation de la ciclosporine, du méthotrexate, de l'azathioprine voire de la thalidomide dans les cas réfractaires, mais le niveau de preuve limité et la tolérance de ces traitements limitent leur usage.

Des recommandations de prise en charge du prurigo ont été publiées en 2020 par le

groupe européen de recherche sur le prurit mais seront à actualiser avec la commercialisation prochaine de nouvelles molécules et les résultats négatifs des essais cliniques évaluant le serlopitant (**tableau I**) [5].

4. Les techniques non médicamenteuses

L'éducation thérapeutique pour stopper le cercle vicieux grattage-prurit est utile. Des interventions psychologiques (techniques de relaxation, thérapie cognitivo-comportementale) sont des traitements additionnels bénéfiques, notamment pour réduire le stress et l'anxiété. La musicothérapie peut être utile. Il s'agit d'un outil utilisé depuis longtemps dans la prise en charge de la douleur [6].

Les traitements nouveaux et en développement

1. Pour le prurigo chronique

Le prurigo chronique, modèle du prurit, est la maladie où le développement de médicaments est le plus important. La conférence de consensus de 2017 a donné une définition précise de cette maladie, ce qui a facilité la mise en place d'essais cliniques. Les critères diagnos-

Dans tous les cas	● Soutien psychologique ● Éducation thérapeutique ● Avoir les ongles courts ● Éviter la chaleur ● Émollients
Niveau 1	● Dermocorticoïdes ● Tacrolimus topique ● Antihistaminiques
Niveau 2	● Photothérapie (UVA, UVB) ● Préparation magistrale avec capsaïcine
Niveau 3	● Antidépresseurs ● Gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine) ● Ciclosporine, méthotrexate
Niveau 4	● Anti-NK1 ● Antagonistes des récepteurs μ opioïdes ● Dupilumab ● Nemolizumab (thalidomide)

Tableau I : Recommandations du groupe européen pour le traitement du prurigo chronique.

Molécule	Nom de l'étude	Nombre de patients inclus	Semaine d'évaluation du critère principal	Critère principal Diminution ≥ 4 points du WI-NRS Molécule vs placebo	Tolérance	Publication
Dupilumab (SC)	PRIME	151	24	60,0 % vs 18,4 % ($p < 0,0001$)	Céphalées (5,3 % vs 5,3 %) Rhinopharyngites (5,3 % vs 4,0 %) Conjonctivites 4 %	Communication orale EADV 2022
	PRIME2	160	12	37 % vs 22 % ($p = 0,0216$) À S24 : 58 % vs 20 % ($p < 0,0001$)	Très bonne	Communiqué de presse
Nemolizumab (SC)	OLYMPIA-2	274	16	56 % vs 21 % ($p < 0,0001$) Co-critère principal avec IGA	Pas d'information	Communiqué de presse
Nalbuphine (<i>per os</i>)	PRISM Phase IIb/III	344	14	24,7 % vs 13,9 % ($p = 0,0157$)	Nausées 30,4 % Constipation 15,5 % Vertiges 30 % Céphalées 15 %	Communication orale EADV 2022

Tableau II : Résultats des essais cliniques randomisés contre placebo des études de phase III dans le prurigo chronique.

tiques définis sont : la présence d'un prurit chronique (≥ 6 semaines), une histoire et/ou des signes de grattage répétés (excoriations et cicatrices) et des lésions de grattage localisées ou généralisées [7, 8]. Les principaux résultats des essais cliniques randomisés contre placebo des études de phase III sont résumés dans le **tableau II**.

● **Nemolizumab et vixarelimab**

Le récepteur de l'IL31 est constitué du récepteur α de l'IL31 (IL31RA) et du récepteur β de l'oncostatine M (OSMR). Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant IL31RA qui a montré un effet positif dans un essai de phase II [9]. 70 patients avec un prurigo modéré à sévère (≥ 20 nodules) avec prurit sévère ($\geq 7/10$) ont été randomisés pour recevoir le nemolizumab 0,5 mg/kg en sous-cutané aux semaines 0, 4 et 8 ou le placebo. À la semaine 4, le score de prurit maximal avait diminué de 53,0 % dans le groupe nemolizumab et 20,2 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Ce développement s'est poursuivi par deux essais de phase III : OLYMPIA-1 et 2.

>>> Dans l'étude OLYMPIA-2, 274 patients avec un prurigo ont été inclus. Le co-critère principal était évalué à 16 semaines : 38 % des patients dans le groupe nemolizumab ont atteint un IGA (*Investigator's Global Assessment*) à 0 ou 1, comparé à 11 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) et 56 % des patients du groupe nemolizumab ont obtenu une réduction du score de prurit d'au moins 4 points mesuré par le PP-NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*) comparé à 21 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) (données non publiées, communiqué de presse).

>>> L'étude OLYMPIA-1, avec un schéma similaire, est en cours. Les effets secondaires rapportés étaient gastro-intestinaux (douleurs abdominales et diarrhée) et musculosquelettiques.

Le vixarelimab, ciblant l'OSMR β , a été évalué dans une étude de phase IIa incluant 49 patients. Ceux-ci recevaient le placebo ou le vixarelimab 720 mg en sous-cutané suivi d'une dose de 360 mg chaque semaine. Plus de la moitié (52,2 %) des patients traités par vixarelimab obtenaient une diminution ≥ 4 du WI-NRS (*Worst Itch-Numerical Rating*

Scale) à la semaine 8 *versus* 30,8 % de ceux traités par placebo ($p = 0,109$) (communiqué de presse). L'étude de phase IIb est en cours.

● **Dupilumab**

Le dupilumab, anticorps monoclonal inhibant l'IL4 et 13, a été évalué dans deux études de phase III à la même posologie que dans la dermatite atopique (300 mg toutes les 2 semaines après la dose de charge de 600 mg).

Dans l'étude PRIME, 151 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ou le dupilumab. À la semaine 24, 60,0 % des patients traités par dupilumab *versus* 18,4 % de ceux traités par placebo ($p = 0,0216$) obtenaient une amélioration du WI-NRS ≥ 4 (communication orale, EADV 2022).

L'étude PRIME2 a inclus 160 patients. À la semaine 12, date d'évaluation du critère principal, 37 % des patients sous dupilumab *versus* 22 % sous placebo avaient une diminution du WI-NRS ≥ 4 ($p = 0,0216$). À la semaine 24, le taux de réponders montait à 58 % sous dupilumab *versus* 20 % sous placebo

Revue générale

POINTS FORTS

- La conférence de consensus de 2017 a établi une définition précise du prurigo chronique, facilitant la mise en place d'essais cliniques.
- Le serlopitant semblait prometteur pour le traitement du prurigo dans deux essais de phase II mais les deux essais de phase III sont négatifs.
- Dans le prurigo, le dupilumab et le nemolizumab ont confirmé leur efficacité dans des essais cliniques de phase III.
- La difélikéfaline est autorisée pour le traitement du prurit urémique chez les patients hémodialysés.
- De nombreuses molécules sont en développement et d'autres cibles thérapeutiques existent pour le traitement du prurit.

($p < 0,0001$), ce qui montre l'intérêt de ne pas évaluer trop précocement l'efficacité avec cette molécule. La tolérance était excellente.

● Nalbuphine

La nalbuphine, agoniste des récepteurs κ opioïdes et antagoniste des récepteurs μ opioïdes, a été évaluée à 2 doses (81 mg x 2/j et 162 mg x 2/j) dans un essai randomisé contrôlé de phase II chez 63 patients atteints de prurigo chronique [10]. 44,4 % des patients recevant la dose de 162 mg, 27,3 % de ceux recevant 81 mg et 36,4 % du groupe placebo avaient une diminution d'au moins 30 % de leur score de prurit à la semaine 10.

Les résultats d'un essai de phase IIb/III ont été communiqués à l'EADV 2022 ; 344 patients ont reçu un placebo ou la nalbuphine 162 mg x 2/j. À la semaine 14, 24,7 % des patients sous nalbuphine *versus* 13,9 % de ceux sous placebo avaient une amélioration du WI-NRS ≥ 4 ($p = 0,0157$). Les effets secondaires rapportés étaient des nausées (30,4 %), une constipation (15,5 %), des vertiges (30 %), des céphalées (15 %). Il semble que les effets diminuent au cours du temps.

● Antagonistes du récepteur à la neurokinine 1

L'aprépitant n'avait pas montré d'efficacité supérieure au placebo dans un essai clinique chez des patients avec un prurigo [11]. Le serlopitant a été évalué dans un essai randomisé de phase II incluant 128 patients avec un prurigo chronique et traités par serlopitant 5 mg ou placebo 1 fois par jour pendant 8 semaines [12]. Le score moyen du prurit s'est amélioré significativement avec le serlopitant en comparaison au placebo à la semaine 8, la différence moyenne étant de 1,7 sur 10 ($p < 0,001$).

Le serlopitant a été évalué dans un 2^e essai randomisé contrôlé de phase II chez 257 patients avec un prurit chronique, 53 % des patients traités par la dose de 5 mg notaient une diminution de leur prurit d'au moins 4 points sur l'échelle visuelle analogique *versus* 26 % dans le groupe placebo à 6 semaines [13]. Menlo Therapeutics a annoncé que les résultats des deux essais de phase III évaluant le serlopitant étaient négatifs et que le développement ne se poursuivait pas.

● Anti-JAK

Le cas d'un patient avec un prurigo amélioré par le baricitinib a été publié

récemment [14]. Une étude ouverte évaluant l'abrocitinib est en cours ainsi qu'un essai randomisé de phase II avec un anti-JAK1.

2. Pour le prurit urémique

Le prurit urémique touche de 40 à 85 % des patients hémodialysés et disparaît après transplantation rénale [15]. Il peut impacter significativement la qualité de vie. Les traitements recommandés sont généralement la photothérapie, la gabapentine, la prégabaline et la naltrexone. La difélikéfaline est un agoniste sélectif des récepteurs κ opioïdes qui a été évalué dans deux études de phase III.

KALM1 a inclus 378 patients hémodialysés avec un prurit modéré à sévère. Les patients recevaient la difélikéfaline IV 3 fois par semaine en même temps que la dialyse, ou le placebo. À la semaine 12, 49,1 % des patients du groupe difélikéfaline avaient une diminution d'au moins 3 points du score WI-NRS *versus* 27,9 % des patients sous placebo ($p < 0,001$) [15].

KALM2 a inclus 473 patients, et l'amélioration d'au moins 3 points du WI-NRS à la semaine 12 était respectivement de 54,0 % chez les patients traités par difélikéfaline *versus* 42,2 % de ceux traités par placebo ($p = 0,020$) [16]. Ce traitement a été approuvé dans l'indication "traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse".

3. Pour laotalgie parasthésique

125 patients ont été inclus dans une étude de phase II et traités par difélikéfaline par voie orale ou placebo pendant 8 semaines. L'amélioration du WI-NRS ≥ 4 était notée chez 41 % des patients traités par difélikéfaline *versus* 18 % de ceux traités par placebo, et les effets secondaires rapportés, peu fréquents, étaient des vertiges (8 %) et des nausées (6,5 %).

■ Conclusion

Le prurit a un impact majeur sur la qualité de vie, d'où l'importance de disposer de traitements efficaces. La physiopathologie du prurit étant de mieux en mieux comprise, de nouvelles cibles thérapeutiques sont en train d'émerger. Dans certains cas, comme pour le serlopitant, les essais cliniques donnent des résultats décevants, mais plusieurs traitements nouveaux seront bientôt disponibles. Il est ainsi primordial d'inclure des patients dans les essais cliniques pour disposer de traitements avec une AMM.

Les traitements les plus prometteurs pour le traitement du prurigo sont le dupilumab (deux essais de phase III positifs) et le nemolizumab (un essai de phase III positif, un en cours). La nalbuphine par voie orale a aussi montré un résultat positif dans un essai de phase IIb/III, avec un effet qui semble cependant moins important, bien que les comparaisons indirectes d'efficacité aient des limites importantes.

Plusieurs substances sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques, par exemple des anti-JAK (l'abrocitinib), un anti-KIT (le barzolvolimab), un antagoniste du récepteur β de l'oncostatine M (le vixarelimab).

BIBLIOGRAPHIE

1. STÄNDER S, WEISSHAAR E, METTANG T *et al.* Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*, 2007;87:291-294.
2. MISERY L, BRENAUT E, PIERRE O *et al.* Chronic itch: emerging treatments following new research concepts. *Br J Pharmacol*, 2021;178:4775-4791.
3. PEREIRA MP, HOFFMANN V, WEISSHAAR E *et al.* Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2373-2383.
4. WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, DALGARD FJ *et al.* European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:469-506.
5. STÄNDER S, PEREIRA MP, BERGER T *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*, 2020;5:e42.
6. DEMIRTAS S, HOUSAIS C, TANNIOU J *et al.* Effectiveness of a music intervention on pruritus: an open randomized prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1280-1285.
7. PEREIRA MP, STEINKE S, ZEIDLER C *et al.* European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1059-1065.
8. MISERY L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol*, 2022. ePub online ahead of print.
9. STÄNDER S, YOSIPOVITCH G, LEGAT FJ *et al.* Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*, 2020;382:706-716.
10. WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, BERNHARD JD *et al.* Efficacy and safety of oral nalbuphine extended release in prurigo nodularis: results of a phase 2 randomized controlled trial with an open-label extension phase. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022 ;36:453-461.
11. TSIAKAKAS A, ZEIDLER C, RIEPE C *et al.* Aprepitant in Anti-histamine-refractory Chronic Nodular Prurigo: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Phase-II trial (APREPRU). *Acta Derm Venereol*, 2019;99:379-385.
12. STÄNDER S, KWON P, HIRMAN J *et al.* Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1395-1402.
13. YOSIPOVITCH G, STÄNDER S, KERBY MB *et al.* Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: Results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:882-891.e10.
14. PEREIRA MP, ZEIDLER C, STÄNDER S. Improvement of chronic nodular prurigo with baricitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:e486-488.
15. FISHBANE S, JAMAL A, MUNERA C; KALM-1 Trial Investigators. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med*, 2020;382:222-232.
16. TOPF J, WOOLDRIDGE T, MCCAFFERTY K *et al.* Efficacy of Difelikefalin for the Treatment of Moderate to Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis of KALM-1 and KALM-2 Phase 3 Studies. *Kidney Med*, 2022;4:100512.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : investigateur pour Galderma, Trevi, Kiniksa, Pfizer.

I Revues générales

Actualités sur le zona et la varicelle

RÉSUMÉ : Le virus de la varicelle et du zona (VZV), un agent pathogène commun et ubiquitaire limité à l'homme, provoque une infection primaire (varicelle) suivie d'un état de latence dans les ganglions sensoriels. Le virus peut se réactiver, provoquant un zona et entraînant une morbidité importante. L'introduction de vaccins vivants atténués a provoqué la diminution de leur incidence. En plus de l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir, la brivudine et l'aménamévir pourraient ouvrir une nouvelle ère de la thérapie anti-VZV. Le chlorhydrate de valnivudine et le stéarate de valomaciclovir ainsi que plusieurs nouvelles molécules en phase avancée de développement sont potentiellement de bons candidats anti-VZV. La faible efficacité dans le contrôle et la prévention de la névralgie post-herpétique incite au développement de nouveaux médicaments anti-VZV.



M. MOKNI

Service de Dermatologie, Laboratoire de recherche
"Infections et santé publique" LR18SP01,
Hôpital La Rabta, TUNIS (Tunisie)

Le virus varicelle-zona (VZV) fait partie de la famille des Herpesviridae caractérisés par l'établissement d'une latence dans les neurones. Il est également connu sous le nom d'herpès virus humain 3 (HHV-3) et possède un génome d'ADN double brin de 125 kb. Le VZV est l'agent responsable de la varicelle, une maladie infantile courante. Comme tous les herpès virus, le VZV passe par un état de latence à vie après une infection primaire. Pendant la latence, l'ADN viral persiste dans les ganglions de la racine dorsale et les ganglions de la racine crânienne. La réactivation du VZV produit des lésions cutanées caractéristiques de zona, provoquant une morbidité importante mais rarement une mortalité [1].

L'étude de l'épidémiologie globale de l'infection au VZV montre des nombres globaux de cas incidents et de décès de 83 963 744 et 14 553, respectivement. Le taux d'incidence normalisé selon l'âge a légèrement augmenté partout dans le monde. Les groupes les plus jeunes (< 5 ans) et les plus âgés présentaient la morbidité la plus élevée. La région Asie-Pacifique présentait le taux d'incidence standardisé pour l'âge le plus élevé, tandis que l'Afrique subsaharienne présen-

tait le taux de mortalité et d'invalidité standardisé pour l'âge le plus élevé [2].

La varicelle se présente sous forme d'une éruption cutanée diffuse et fébrile composée typiquement de vésicules ombiliquées (**fig. 1**). Le zona se caractérise par une éruption cutanée vésiculeuse localisée dans une distribution unilatérale (**fig. 2**), mais limitée au territoire sensitif touché (topographie radulaire dans le territoire du ganglion sensitif où



Fig. 1 : Varicelle.

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT** du symposium
organisé dans le cadre du **36^e congrès** de la **FFFCEDV**

QUE SE CACHE-T-IL DERRIÈRE UN PSORIASIS CUTANÉ ?

une enquête autour d'un cas clinique

Jeudi 30 mars

12h45 – 13h30

Traiter un patient atteint de psoriasis :

- **Le rôle du dermatologue, au-delà de la peau**
Dr Marie DHERS (Chalon-sur-Saône)
- **La prise en charge de l'atteinte cutanée**
Dr Camille LELEU (Dijon)
- **La prise en charge de l'atteinte unguéale**
Dr Inès ZARAA (Paris)

Discussion et questions/réponses



Cette retransmission sera accessible sur le site :

<https://lillypso1.realites-dermatologiques.com>

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

Pour votre information, à la suite du décret n°2013-414 du 21 mai 2013 et conformément à l'article 2 de la Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement sanitaire du médicament et des produits de santé, chaque laboratoire pharmaceutique a dorénavant pour obligation de rendre public a posteriori ce type d'invitation et notamment son objet, date, le montant, la nature des avantages pris en charge et bénéficiaires. Lilly France traite vos données personnelles en raison d'un intérêt légitime de Lilly à communiquer avec vous par exemple au sujet de nos produits, nos services, des recherches scientifiques ou des opportunités de formations. Nous pouvons également utiliser ces données pour respecter nos obligations légales et réglementaires ainsi que pour des finalités de sécurité. Pour exercer vos droits Informatique et Libertés et pour toutes informations sur ce traitement de données, contactez notre délégué à la protection des données par e-mail à privacy@lilly.com. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et vos droits, rendez-vous sur le site : www.lillyprivacy.com/fr-fr/hcp

■ Revues générales



Fig. 2 : Zona.

la réactivation du virus s'est produite ou dermatome), et est souvent associé à de sévères douleurs neuropathiques.

Le VZV est très infectant, il pénètre dans l'organisme par les voies respiratoires et se propage rapidement du tissu lymphoïde pharyngé aux lymphocytes T en circulation [3]. Après 10-21 jours, le virus arrive sur la peau, produisant l'éruption vésiculaire caractéristique de la varicelle. Chez la plupart des individus, l'infection par le VZV entraîne une immunité à vie. Au cours de la réactivation du VZV, le virus est transporté le long des microtubules à l'intérieur des axones sensoriels pour infecter les cellules épithéliales, généralement sans virémie. Cela donne une éruption cutanée dans le dermatome qui est le zona.

■ Caractéristiques cliniques de l'infection VZV

La varicelle est une primo-infection par le VZV. Elle survient généralement dans l'enfance et est habituellement bénigne mais des complications peuvent survenir chez les adultes et les patients immunodéprimés. Bien que la réactivation du VZV conduisant au zona puisse survenir à tout âge, l'incidence la plus élevée est observée chez les personnes âgées et chez les individus immunodéprimés (personnes atteintes du VIH/sida ou patients souffrant d'affections malignes, receveurs de greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques [CSH] ou personnes recevant une corticothérapie à forte dose).

Le zona touche jusqu'à 25 % des êtres humains au cours de leur vie, 50 % des personnes étant âgées de 80 ans ou plus [4]. Le zona est rarement une maladie grave mais il peut être associé à une douleur prolongée, connue sous le nom de névralgie post-zostérienne (NPZ). C'est une affection débilatante qui peut être très difficile à gérer, principalement chez les personnes âgées où la maladie a tendance à être plus grave [5, 6]. La NPZ est associée à une symptomatologie générale englobant la fatigue, l'anorexie, la perte de poids, la mobilité réduite, l'inactivité physique, les troubles du sommeil (en particulier l'insomnie), entraînant une perte de contact social.

Un zona ophtalmique se produit dans environ 10 à 15 % des cas lorsque le virus est réactivé dans la branche ophtalmique du nerf trijumeau [7]. C'est la localisation la plus sévère (fig. 3) avec des complications ophtalmiques dans environ la moitié des cas à type d'inflammations oculaires chroniques, de cécité et d'algies post-zostériennes débilatantes, une nécrose rétinienne aiguë (NRA) sévère et/ou une chorioretinite [8].

Comme d'autres herpès virus, le VZV est capable d'infecter le système nerveux central (SNC) et de provoquer une encéphalite. Environ 50 % des cas d'encéphalite à VZV surviennent chez des personnes

souffrant d'immunodépression. Les infections par le VZV chez les patients immunodéprimés peuvent avoir une présentation clinique inhabituelle avec une atteinte étendue (fig. 4) et des lésions cutanées hyperkératosiques [9, 10].

■ VZV et COVID

Des cas de co-infections à la COVID-19 et à VZV ont été rapportés. Les cas de zona ont augmenté pendant la pandémie de COVID-19, qui peut être attribuée à une lymphopénie résultant d'une altération de l'immunité à médiation cellulaire [11]. La lymphopénie est associée à l'infection par la COVID-19, où l'on a constaté une réduction significative du nombre de cellules T et un épuisement fonctionnel des cellules T survivantes [12].

Cette lymphopénie associée à la COVID-19 est due à des dommages directs au thymus et à la rate ou à la tempête de cytokines induite qui peut altérer les réponses antivirales. En outre, les corticostéroïdes sont utilisés pour traiter la COVID-19, ce qui peut également favoriser la réactivation du VZV. Par conséquent, la réactivation des herpèsvirus, en particulier du VZV, pourrait être une complication émergente de la COVID-19. Compte tenu de la pandémie de COVID-19 en cours, de



Fig. 3 : Zona ophtalmique.



Fig. 4 : Varicelle chez un enfant immunodéprimé.

son profil de sécurité favorable et de son efficacité élevée, le vaccin contre le zona devrait être recommandé pour toutes les personnes âgées et à haut risque. En outre, des agents anti-VZV plus puissants et plus sélectifs seraient importants pour traiter les présentations et complications inhabituelles du zona chez les personnes âgées atteintes de COVID-19.

Les vaccins COVID-19 récemment mis au point ont établi un profil de sécurité, mais certains individus présentent un large éventail d'effets indésirables. Récemment, une réactivation du virus varicelle-zona (VZV) a été observée après l'administration de différents vaccins COVID-19, bien que la causalité reste un sujet de débat [13].

Stratégies de vaccination et prophylaxie post-exposition

Varivax (le vaccin vivant atténué contre la varicelle de Merck Sharp & Dohme Corp.), qui est basé sur la souche atténuée Oka du VZV (vaccin Oka, vOka), a été homologué aux États-Unis en 1995 pour les enfants âgés de 12 à 18 mois. GlaxoSmithKline a également mis au point et lancé une préparation vivante de vOka (Varilrix) en 1998. Une recommandation pour un calendrier à 2 doses a été donnée en 2006 afin d'améliorer l'immunité contre le VZV. La préparation de vaccin hétérogène atténué vivant vOka est utilisée de manière systématique dans de nombreux pays du monde entier, ce qui a entraîné une baisse significative de l'incidence de la varicelle avec une diminution du risque de développer un zona [14].

Le vaccin contre la varicelle présente un très bon profil de sécurité. Moins de 5 % des personnes vaccinées peuvent développer une éruption papuleuse ou vésiculaire, généralement sur le site de l'injection, dans les 6 semaines suivant la vaccination. Les personnes vaccinées ont un risque minimal de transmettre le virus vOka aux personnes en contact.

Le vOka établit également une infection latente chez les personnes vaccinées et peut, dans de très rares cas, se réactiver et provoquer un zona. Le zona lié à la vaccination est moins fréquent et moins grave que celui dû au VZV sauvage et se manifeste toujours par un zona sur un dermatome. Comme pour la plupart des vaccins viraux vivants atténués, l'émergence de souches recombinantes de type sauvage peut se produire. Le VZV subit fréquemment des recombinaisons génétiques et les souches vaccinales ont déjà été trouvées en recombinaison avec le type sauvage [15].

Deux autres vaccins (Zostavax et Shingrix), actuellement disponibles, se sont révélés sûrs et immunogènes et ont réduit l'incidence du zona et des algies post-zostériennes. L'efficacité du vaccin vivant atténué (Zostavax) diminue avec l'âge de vaccination et son ancienneté. L'efficacité du vaccin recombinant contre le zona (Shingrix) reste plus élevée et semble diminuer plus lentement que celle du vaccin vivant atténué dans tous les groupes d'âge. Les deux vaccins sont bénéfiques chez les personnes âgées de 50 ans et plus, en particulier chez les personnes âgées de 65 à 79 ans. Chez les personnes immunodéprimées, y compris les patients atteints d'une infection VIH avancée, la vaccination contre la varicelle doit se faire exclusivement avec le vaccin recombinant du zona [16], le vaccin vivant atténué étant contre-indiqué par crainte d'une dissémination de la maladie induite par le vaccin.

Par ailleurs, la couverture vaccinale est encore assez limitée et la vaccination des enfants avec une couverture plus faible pourrait théoriquement modifier l'épidémiologie de la maladie, entraînant une augmentation du nombre de cas graves chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Varizig (Saol Therapeutics) est une préparation d'immunoglobulines VZV disponible pour la prophylaxie post-exposition de la varicelle chez

les personnes à haut risque de maladie grave qui n'ont pas d'immunité contre le VZV et qui ne sont pas éligibles au vaccin contre la varicelle. Les groupes à haut risque comprennent les personnes immunodéprimées (enfants et adultes), les nouveau-nés de mères ayant développé une varicelle juste avant ou peu après l'accouchement, les prématurés, les enfants de moins d'un an, les adultes sans preuve de varicelle et les femmes enceintes. La période pendant laquelle un patient peut recevoir Varizig après une exposition au VZV a été prolongée de 4 jours à 10 jours.

Traitement des maladies liées au VZV

Malgré la disponibilité d'un vaccin pour la prévention de la varicelle chez l'enfant et pour la prévention du zona chez l'adulte, les besoins en médicaments antiviraux restent importants. Certaines personnes de la catégorie des personnes âgées ne sont pas en mesure d'opposer une forte réponse au vaccin. Les médicaments homologués pour le traitement des maladies associées au VZV aux États-Unis sont l'aciclovir (ACV), son promédicament oral, le valaciclovir (VACV), et le famciclovir (FCV), le promédicament oral du penciclovir (PCV).

L'aciclovir est un inhibiteur puissant et sélectif du VZV, de l'HSV-1, de l'HSV-2 et du virus d'Epstein-Barr (EBV), avec une activité modeste contre le cytomégalo-virus humain (CMV). L'aciclovir et son promédicament le valaciclovir constituent la référence en matière de prophylaxie et de traitement des maladies associées au HSV et au VZV. L'aciclovir est converti en son monophosphate (ACV-MP) par la thymidine kinase (TK) virale, laquelle est ensuite phosphorylée par les kinases cellulaires en ACV-triphosphate (ACV-TP) qui est la forme active de l'aciclovir. L'aciclovir a une biodisponibilité orale limitée (15-30 %) et une solubilité limitée dans l'eau, ce qui nécessite des doses relativement impor-

Revue générale

POINTS FORTS

- Les infections par le VZV chez les patients immunodéprimés ont une atteinte étendue et des lésions cutanées hyperkératosiques.
- L'augmentation des cas de zona pendant la pandémie de COVID-19 est attribuée à une altération de l'immunité à médiation cellulaire.
- Compte tenu de la pandémie de COVID-19 en cours, le vaccin contre le zona devrait être recommandé pour toutes les personnes âgées et à haut risque.
- Chez les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes immunodéprimées, la vaccination contre la varicelle doit se faire exclusivement avec le vaccin recombinant du zona.
- La brivudine et l'aménamévir pourraient ouvrir une nouvelle ère de la thérapie anti-VZV.

tantes et une administration fréquente pour maintenir les niveaux plasmatiques de l'aciclovir suffisamment élevés pour obtenir une inhibition virale.

Le valaciclovir est un promédicament sûr et efficace (biodisponibilité orale de 54 %). Il est rapidement métabolisé pour donner de l'aciclovir et l'acide aminé essentiel L-valine [17] en raison d'une absorption intestinale médiée par un transporteur de peptides intestinaux humain hPEPT1, suivie d'une conversion rapide en aciclovir par hydrolyse de l'ester dans l'intestin grêle. Plusieurs études cliniques ont démontré que le valaciclovir a un profil de sécurité comparable à celui de l'aciclovir chez les patients atteints de zona. Le valaciclovir est devenu une meilleure option dans le traitement des infections par le VZV car il nécessite un schéma posologique moins important que l'aciclovir, ce qui contribue à une meilleure observance du traitement.

Le penciclovir ressemble à l'aciclovir par sa structure chimique, son mécanisme d'action et son spectre d'activité antivirale [18, 19]. Le penciclovir est très mal absorbé lorsqu'il est administré par voie orale. Le famciclovir a été ainsi développé comme promédicament oral, dont la biodisponibilité orale est de 77 %.

Le famciclovir est rapidement et largement absorbé et efficacement converti en penciclovir. Le famciclovir est bien toléré chez les patients et efficace contre le HSV-1 et le HSV-2 (à la fois pour le traitement et la suppression à long terme des infections récurrentes) et contre le VZV pour le traitement du zona.

La brivudine est autorisée pour le traitement du zona dans plusieurs pays en Europe. Cet analogue de la thymidine est un agent antiviral hautement sélectif actif contre le HSV-1 et VZV [20]. La brivudine est efficace dans le traitement du zona à la fois à court terme (formation de nouvelles lésions) et à long terme (prévention des algies post-zostériennes). Elle est aussi efficace que les autres médicaments anti-VZV que sont l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir.

Une étude rétrospective récente a comparé les efficacités du valaciclovir, du famciclovir et de la brivudine en termes de soulagement de la douleur chez les patients atteints de zona [21]. Les trois médicaments étaient efficaces pour traiter la douleur dans les cas de zona aigu, sans différence significative entre les patients atteints de zona léger et modéré. La réduction significative de l'intensité de la douleur a été observée dans plu-

sieurs cas le 3^e jour (groupe brivudine), au jour 7 (groupe famciclovir) et après 2-3 semaines (groupe valaciclovir). Aucun effet secondaire significatif n'a été observé dans aucun des groupes.

La brivudine pourrait donc être considérée comme un traitement de premier choix pour traiter les cas sévères de zona étant donné qu'elle est administrée une fois par jour et peut contrôler la douleur plus tôt. Un facteur limitant important de la brivudine est la contre-indication absolue de son association avec le 5-fluorouracile ou son promédicament oral la capécitabine car le produit de dégradation de la brivudine est un puissant inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase, enzyme responsable de la première étape du catabolisme des pyrimidines.

L'aménamévir est un inhibiteur de l'hélicase-primase (IHP) qui présente une activité puissante contre le VZV et le HSV. Astellas Pharma a initialement développé l'aménamévir pour le traitement de l'herpès génital et du zona. L'efficacité de l'aménamévir administré 2 fois par jour était comparable à celle de l'aciclovir administré 2 fois par jour (BID) pendant 3 jours. Astellas Pharma a interrompu le développement clinique de l'aménamévir en raison d'événements indésirables graves survenus pendant le traitement. Maruho Co., Ltd. (Kyoto, Japon) a repris le développement de l'aménamévir et a mené une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par le valaciclovir pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aménamévir chez les patients japonais atteints de zona qui reçoivent le médicament dans les 72 heures suivant le début de l'éruption [22]. Cette étude a montré que l'aménamévir 400 mg est efficace et bien toléré pour le traitement du zona chez les patients japonais immunocompétents, ce qui a conduit à l'approbation de l'aménamévir pour cette indication au Japon.

Le cidofovir, le premier nucléoside phosphonate acyclique (ANP) approuvé par



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

**Traitement du psoriasis:
agir efficacement aujourd'hui
pour améliorer demain**

de **LEO Pharma**

**Lundi 3 avril 2023
de 20 h 45 à 22 h 00**

- **Traiter tôt, traiter fort : vers un nouveau standard
dans le traitement du psoriasis ?**
Pr Frédéric CAUX (Bobigny)
- **Gestion de la rechute :
prise en charge et accompagnement du patient**
Dr Nathalie QUILES-TSIMARATOS (Marseille)
- **L'intelligence artificielle en dermatologie**
Pr Jean-Luc PERROT (Saint-Étienne)



<https://leopso1.realites-dermatologiques.com>

Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts
Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

Revue générale

la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement intraveineux de la rétinite à cytomégalo-virus (CMV) chez les patients atteints du sida en 1996, est surtout utilisé hors AMM pour le traitement intraveineux ou topique d'infections graves causées par divers virus à ADN, y compris divers herpèsvirus autres que le CMV, les virus du polyome, de l'adénovirus, de la variole (virus du *Molluscum contagiosum* et virus de l'orfraie) et les papillomavirus humains (HPV). Dans le cas du VZV, le médicament est utilisé hors AMM pour le traitement des infections résistantes à l'aciclovir et/ou au foscarnet.

Les agents antiviraux auront toujours un rôle à jouer dans le traitement des maladies associées au VZV. Un grand pourcentage de la population à risque de zona ne reçoit pas le vaccin. Les médicaments antiviraux actuellement approuvés par la FDA, y compris l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir, sont peu efficaces dans le contrôle de la douleur chez les patients atteints de zona et une proportion significative de ces patients (~20-40 %) développe une NPZ.

De nouvelles chimiothérapies antivirales avec un mode d'action différent de celui des médicaments anti-VZV actuellement disponibles sont nécessaires pour le traitement des souches résistantes au valaciclovir chez l'hôte immunodéprimé. En outre, des composés ayant une meilleure activité que les médicaments actuellement approuvés seront extrêmement utiles s'ils sont capables de raccourcir le temps nécessaire à la formation de croûtes sur l'éruption du zona, le temps nécessaire à la résolution complète de la douleur et la prévention des NPZ.

De nouvelles chimiothérapies antivirales dotées d'un mécanisme d'action différent sont en développement pour la prise en charge du zona, notamment le chlorhydrate de valnéciclovir (promédicament de l'aménéciclovir) et le stéarate valoméciclovir (le promédicament de l'oméciclovir). Les résultats obtenus ont indiqué que ces médicaments sont

efficaces et bien tolérés avec un schéma thérapeutique à une prise par jour dans le traitement du zona. D'autres études sont nécessaires pour prouver un avantage de ces médicaments par rapport au traitement de référence, le valaciclovir.

Le développement de nouveaux médicaments ayant une cible différente contre le VZV serait utile pour gérer les souches résistantes à l'aciclovir.

BIBLIOGRAPHIE

1. BREUER J, WHITLEY R. Varicella zoster virus: Natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. *Herpes*, 2007;14:25-29.
2. HUANG J, WU Y, WANG M *et al.* The global disease burden of varicella-zoster virus infection from 1990 to 2019. *J Med Virol*, 2022, 94:2736-2746.
3. GERSHON AA, GERSHON MD, BREUER J *et al.* Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol*, 2010;48:S2-S7.
4. JOHNSON RW, McELHANEY J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract*, 2009;63:1386-1391.
5. OPSTELTEN W, McELHANEY J, WEINBERGER B *et al.* The impact of varicella zoster virus: Chronic pain. *J Clin Virol*, 2010;48:S8-S13.
6. McELHANEY JE. Herpes zoster: A common disease that can have a devastating impact on patients' quality of life. *Expert Rev Vaccines*, 2010;9 (3 Suppl):27-30.
7. DAVIS AR, SHEPPARD J. Herpes Zoster Ophthalmicus Review and Prevention. *Eye Contact Lens*, 2019;45:286-291.
8. KEDAR S, JAYAGOPAL LN, BERGER JR. Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus. *J Neuroophthalmol*, 2019;39:220-231.
9. WAUTERS O, LEBAS E, NIKKELS AF. Chronic mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:e217-e227.
10. JOHNSON RW, PASQUIN AMJ, BIJL M *et al.* Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: A multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*, 2015;3:109-120.
11. MAIA CMF, MARQUES NP, DE LUCENA EHG *et al.* Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*, 2021;104:732-733.
12. DIAO B, WANG C, TAN Y *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 2020;11:827.
13. KATSIKAS TRIANTAFYLIDIS K, GIANNOS P, MIAN IT *et al.* Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Vaccines (Basel)*, 2021; 9:1013.
14. BAXTER R, RAY P, TRAN TN *et al.* Long-term effectiveness of varicella vaccine: A 14-Year, prospective cohort study. *Pediatrics*, 2013;131:e1389-e1396.
15. NORBERG P, DEPLEDGE DP, KUNDU S *et al.* Recombination of Globally Circulating Varicella-Zoster Virus. *J Virol*, 2015; 89:7133-7146.
16. BASTIDAS A, DELA SERNA J, ELIDRISI Met al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019;322:123-133.
17. PERRY CM, FAULDS D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs*, 1996;52:754-772.
18. PERRY CM, WAGSTAFF AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs*, 1995;50:396-415.
19. HODGE VRA, SUTTON D, BOYD MR *et al.* Selection of an oral prodrug (BRL 42810; famciclovir) for the antiherpesvirus agent BRL 39123 (9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine; penciclovir). *Antimicrob Agents Chemother*, 1989;33:1765-1773.
20. DE CLERCQ E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol*, 2004;68:2301-2315.
21. YALDIZ M, SOLAK B, KARA RO *et al.* Comparison of Famciclovir, Valaciclovir, and Brivudine Treatments in Adult Immunocompetent Patients with Herpes Zoster. *Am J Ther*, 2018; 25:e626-e634.
22. KAWASHIMA M, NEMOTO O, HONDA M *et al.* Amenamevir, a novel helicase-primase inhibitor, for treatment of herpes zoster: A randomized, double-blind, valaciclovir-controlled phase 3 study. *J Dermatol*, 2017;44:1219-1227.

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

■ Revues générales

L'hyperhidrose : mieux la comprendre pour mieux la traiter

RÉSUMÉ : L'hyperhidrose peut altérer considérablement la qualité de vie et mérite un diagnostic précis. On distingue deux formes d'hyperhidrose : primaire, d'origine génétique ou secondaire. L'anamnèse et la clinique permettent le plus souvent d'orienter le diagnostic. Les traitements de l'hyperhidrose primaire peuvent être locaux, systémiques, médicaux ou chirurgicaux. Les injections de toxine botulique sont très efficaces dans l'hyperhidrose axillaire, palmaire et le syndrome de Frey.



H. MAILLARD

Service de Dermatologie,
Centre Hospitalier Général, LE MANS.

L'hyperhidrose correspond à une sécrétion sudorale excessive. Sa prévalence est estimée à 2,8 % [1] de la population. Elle a un impact non négligeable sur la qualité de vie car elle interfère avec les activités quotidiennes et engendre des répercussions psychologiques et sociales. Il s'agit donc d'un motif de consultation non rare. Elle reste néanmoins sous-traitée alors que nous disposons actuellement de thérapeutiques médicales ou chirurgicales.

■ Physiopathologie

Ce sont les glandes eccrines qui sont essentiellement mises en jeu dans l'hyperhidrose [2], les glandes apocrines ayant un rôle plus accessoire. Leur densité est variable en fonction des régions mais elle est plus forte au niveau des paumes, des plantes, du front et des joues. Elles sont innervées par des fibres cholinergiques qui empruntent le système sympathique. L'acétylcholine, sécrétée par les terminaisons nerveuses, stimule la production de sueur [3]. La régulation est nerveuse et hormonale, les stimuli sont thermiques et émotionnels.

■ Classification

Le diagnostic d'hyperhidrose impose un examen clinique afin de déterminer la cause et l'intensité de l'hyperhidrose. Il importe de savoir si l'hyperhidrose est primaire (la plus fréquente) ou secondaire, liée à une pathologie sous-jacente. Schématiquement, le caractère nocturne de l'hyperhidrose ou la localisation atypique comme un hémicorps doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente.

1. L'hyperhidrose localisée primitive

L'hyperhidrose axillaire est la plus fréquente, devant l'hyperhidrose palmaire, plantaire, inguinale ou cranio-faciale. La cause la plus probable est génétique [4]. Elle peut se définir par une sudation excessive de plus de 6 mois sans cause apparente avec au moins deux de ces critères :

- sudation bilatérale et relativement symétrique ;
- fréquence d'au moins 1 fois par semaine ;
- âge de début < 25 ans ;
- arrêt de la sudation la nuit ;
- antécédent familial.

Revue générale

2. L'hyperhidrose localisée secondaire

En général, si l'hyperhidrose est asymétrique, elle est toujours pathologique, d'origine neurologique et présente une topographie évocatrice.

Le syndrome de Frey correspond à la sudation d'une hémiface, parfois associée à un érythème et un œdème, souvent déclenché par la mastication ou l'ingestion de certains aliments. Il peut être congénital ou apparaître après une chirurgie ou un traumatisme de la région parotidienne [5].

L'hyperhidrose peut accompagner un accident vasculaire cérébral et l'hyperhidration est localisée au côté paralysé (**tableau I**) [6, 7]. En conséquence, une hyperhidrose d'un hémicorps doit conduire à la réalisation d'une IRM cérébrale et médullaire.

Une hyperhidrose localisée survient fréquemment après l'amputation d'un membre et peut aggraver les troubles locaux du moignon et par conséquent entraîner des retards de réadaptation du patient.

3. L'hyperhidrose généralisée

L'hyperhidrose généralisée idiopathique est rare et doit rester un diagnostic d'élimination. Des situations banales comme la grossesse et la ménopause sont classiques mais il existe de nombreuses autres causes, comme les causes endocriniennes, tumorales, infectieuses... (**tableau I**). En dehors d'un examen clinique minutieux, le premier bilan de débrouillage peut être : NFS, PlaQ, CRP, LDH, TSH, sérologie VIH, radiographie du thorax.

Les médicaments les plus souvent incriminés dans la survenue d'hyperhidrose sont les opiacés, l'interféron (responsable de fièvre aussi) ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la fluoxétine (**tableau II**).

Traitements

L'hyperhidrose a longtemps été et reste encore sous-traitée en raison du fait

qu'elle n'est pas considérée comme une maladie. Actuellement, nous disposons d'outils efficaces allant des traitements locaux à la chirurgie.

Causes tumorales	Causes infectieuses	Autres
● Lymphome ● Leucémie ● Cancer prostatique ● Tumeur germinale ● Cancer médullaire de la thyroïde ● Insulinome	● Tuberculose ● Mycobactéries atypiques ● Endocardite ● Abscess profond ● Brucellose ● Infection à VIH ● Infection à EBV ● Hépatite C chronique ● Histoplasmos ● Coccidioïdomycose	● Reflux gastro-œsophagien ● Insuffisance respiratoire chronique, apnée du sommeil ● Artérite de Takayasu ● Grossesse ● Attaque de panique ● Éthylisme chronique ● Mastocytose ● Rosacée
Causes endocriniennes	Causes neurologiques	
● Tumeur carcinoïde ● Diabète ● Diabète insipide ● Hyperthyroïdie ● Phéochromocytome ● Insuffisance ovarienne ● Acromégalie	● Maladie de Parkinson ● Syringomyélie (post-traumatique) ● AVC ● Syndrome de Ross ● Syndrome de Shapiro	

Tableau I : Situations pathologiques pouvant être responsables d'une hyperhidrose.

Antipyrétiques	Antimigraineux	Antalgiques
● Aspirine ● AINS (naproxène)	● Triptans	● Morphiniques ● Tramadol ● Opiacés
Anticholinergiques	Antidiabétiques oraux	Antibiotiques
● Pilocarpine ● Pyridostigmine ● Antiparkinsonien	● Sulfonylurées ● Gliptines	● Aminopénicilline ● Macrolides ● Quinolone (rare)
Agents hormonaux	Antiestrogènes	Neuroleptiques
● Gonadorelin ● Goserelin ● Histrelin ● Insuline ● Flutamide ● Glucocorticoïdes	● Tamoxifène ● Raloxifène ● Antiaromatases (très fréquent)	● Donepezil
Antidépresseurs	Antihypertenseurs	Autres
● Inhibiteurs de la sérotonine (fréquent) ● Tricycliques ● IMAO non sélectifs	● Bêtabloquants ● Inhibiteurs calciques ● IEC	● Interféron alpha ● Inhibiteurs de la pompe à protons (rare)

Tableau II : Classes médicamenteuses pouvant être responsables d'hyperhidrose généralisée (source : Thériaque).

1. Traitement médical

● Les antitranspirants locaux

À la différence des déodorants visant à masquer les odeurs qui accompagnent la transpiration, les antitranspirants ont une efficacité sur l'excrétion de la sueur. Le chef de file est représenté par les sels d'aluminium (chlorure et hydroxychlorure d'aluminium) dont l'efficacité a été démontrée dans quelques études contrôlées [8]. Les propriétés des sels d'aluminium sont multiples :

- ils sont à l'origine d'une réaction chimique qui "absorbe" l'eau, réduisant ainsi l'humidité locale : $Al_3^{++} + 3H_2O \rightarrow Al(OH)_3 + 3H^+$. Cette réaction induit en plus une acidité, ce qui explique le caractère irritant de ce type de produit mais aussi sa capacité à réduire la flore bactérienne et fongique ;
- ils favorisent la création d'un "bouchon protéique" au niveau de l'extrémité du canal sudoral, réduisant ainsi l'écoulement de la sueur.

Le chlorure d'aluminium hexahydraté est l'antiperspirant local le plus efficace. Il peut être dilué à 20-25 % dans de l'alcool, mais une concentration de 10-12 % peut être essayée pour éviter une irritation locale. Il peut être aussi mélangé dans un gel d'acide salicylique permettant une meilleure pénétration du sel d'aluminium au sein des glandes eccrines [9].

Pour minimiser l'irritation, le chlorure d'aluminium doit être appliqué sur une peau sèche au moment du coucher, puis totalement éliminé par le lavage après 6 à 8 heures. Il est donc appliqué toutes les 24-48 heures jusqu'à l'euhidrose, puis une fois toutes les 1 à 3 semaines. L'irritation cutanée peut être traitée par réduction de la fréquence d'application et l'application d'un dermocorticoïde.

L'impact sur la santé de l'exposition à l'aluminium est source de nombreuses controverses. Depuis les années 1990,

l'utilisation de produits locaux contenant des sels d'aluminium est suspectée d'être à l'origine de cancers du sein [9]. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et quelques études [10], il n'y a pas de lien entre l'utilisation de produits cosmétiques contenant des sels d'aluminium et le cancer de sein.

● L'ionophorèse

Cette méthode consiste à exposer les mains et/ou les pieds à un courant électrique continu transmis par immersion dans l'eau. Ce courant permettrait la formation de bouchons épidermiques, oblitérant ainsi les canaux sudoripares. Il pourrait aussi permettre une stabilisation membranaire des cellules de la glande, ce qui pourrait expliquer des rémissions prolongées.

Le matériel requis pour l'ionophorèse comprend un boîtier générateur de courant stable, deux bacs de forme adaptée aux mains et pieds comportant dans leur fond une électrode recouverte d'une protection. Ces bacs sont reliés au boîtier par des fils. Le boîtier doit être indépendant du secteur pendant le traitement (*fig. 1*).

Le patient dispose ses mains et/ou ses pieds dans les bacs. De l'eau y est donc versée et l'intensité est augmentée progressivement par le patient à l'aide de curseurs dans les bacs jusqu'à une sensation de picotement, vers 20 mA.



Fig. 1 : Séance d'ionophorèse palmaire.

Après une dizaine de minutes, l'intensité est réduite jusqu'à zéro. Le nombre de séances requises est de 3 la première semaine, 2 la deuxième semaine puis 3 au cours des 2 semaines suivantes. Les résultats sont visibles en général vers la quatrième séance. Une séance d'entretien est ensuite à prévoir dans les 2 à 3 semaines, puis tous les 1 à 2 mois.

La contre-indication formelle est la présence d'un pacemaker. Par prudence, ce traitement est évité chez la femme enceinte ainsi que chez les patients porteurs d'orthèse en fonction de leur taille et du trajet du courant. La présence de plaies ou fissures peut être source de douleur, ce qui impose une baisse de l'intensité, la protection de la plaie par un corps gras ou un pansement hydrocolloïde, voire l'arrêt momentané du traitement.

● Les médicaments

Il est logique d'utiliser un anticholinergique en raison de l'innervation des glandes sudorales par des fibres cholinergiques. L'oxybutynine a montré son intérêt dans des études [11, 12]. Dans notre expérience, ce médicament permet une nette amélioration dans près de 80 % des cas. Néanmoins, un échappement thérapeutique est possible. Les contre-indications sont l'adénome prostatique, le glaucome à fermeture de l'angle, la tachyarythmie, la myasthénie. Les effets secondaires sont inéluctables et dose-dépendants : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, tachycardie et lipothymies. Il convient de débiter par de petites doses puis d'augmenter par paliers, jusqu'à une dose maximale de 1/2 comprimé 3 fois par jour et de se limiter à la dose minimale efficace. Bien que cela ne soit pas validé, dans notre expérience, nous débutons l'oxybutynine à 1/4 de comprimé 1 fois par jour, puis augmentons de 1/4 de comprimé tous les 4 jours jusqu'à obtention de l'efficacité.

Le propranolol et le diltiazem ont été parfois utilisés mais peu de données

Revue générale

existent quant à leur efficacité. Le rapport bénéfices/effets secondaires ne semble pas tout à fait favorable.

Certains antidépresseurs antisérotoninergiques peuvent avoir un effet sur l'hyperhidrose d'autant qu'ils présentent une activité anticholinergique. Le topiramate, qui est un antiépileptique, est connu pour être pourvoyeur d'oligo-hydrose. De très rares cas ont été publiés sur son efficacité sur l'hyperhidrose [13]. Ce médicament peut engendrer une perte de poids, des paresthésies, un syndrome dépressif.

2. Les injections de toxine botulique

Le traitement par injections de toxine botulique a montré une efficacité très intéressante dans l'hyperhidrose et améliore la qualité de vie [14].

La toxine botulique A est une des 7 anatoxines produites par le *Clostridium botulinum*. Elle agit au niveau des synapses neuromusculaires en empêchant la libération d'acétylcholine. L'extrémité de l'axone moteur dégénère, puis la repousse neuronale se fait dans les semaines qui suivent, ce qui

explique l'action transitoire de cette toxine. En injectant dans le derme, les cellules myoépithéliales qui entourent les glandes sudoripares ne se contractent plus, ce qui empêcherait leur vidange.

Les doses de toxine botulique sont exprimées en unités souris (LD 50 dose létale pour 50 % d'un lot de souris). Deux présentations de toxine botulique A sous forme lyophilisée sont de réserve hospitalière : il s'agit du Botox (laboratoire Allergan, flacons de 50 et 100 U) et du Dysport (laboratoire Ipsen, flacons de 300 et 500 U) dont les dosages unitaires ne sont pas équivalents. Dans l'hyperhidrose palmaire, le Dysport semble être supérieur au Botox lorsque le ratio est de 2:1 [15]. Néanmoins, seul le Botox bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'hyperhidrose axillaire mais aucune AMM n'existe pour les hyperhidroses palmaires, plantaires ou focales. Le Vistabel (Allergan), équivalent du Botox, existe en flacon de 50 et 100 U en officine. L'Azzalure (Galderma), équivalent du Dysport, existe en flacon de 125 U en officine.

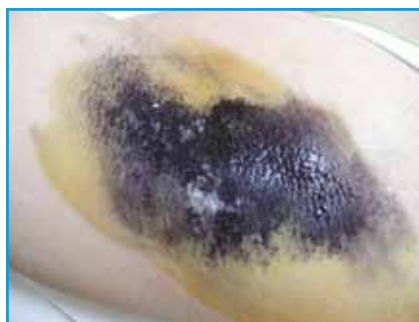


Fig. 2 : Test de Minor : noter les zones noires humides hyperhidrotiques.



Fig. 3 : Même test 1 mois après les injections de toxine botulique : efficacité du Dysport.



Fig. 4 : Test de Minor comparatif 1 mois après le traitement : la main gauche n'a pas été injectée.

La technique d'injection est assez stéréotypée. Les zones hyperhidrotiques sont repérées par le test de Minor (fig. 2 à 4), l'application d'une solution alcoolique iodée (Lugol) puis d'amidon de maïs sur les zones hydrotiques engendrant une couleur noire. Pour les régions axillaires, la technique consiste en l'injection de 150 U de Dysport dans chacune d'entre elles, distribuées en 10 à 12 points d'injection de 10 U séparés de 1 cm (fig. 5)



Fig. 5 : Points de repère avant les injections intradermiques de Dysport.

ou bien 50 U de Botox par aisselle (**fig. 5**) (**vidéos 1 à 3**). Les paumes sont quadrillées en colonnes et lignes de 1 cm (**fig. 6**). Chaque paume est donc injectée de 250 unités de Dysport ou 66 à 100 U de Botox.

Retrouvez la vidéo 1 :

– à partir du flash code* suivant



– en suivant le lien :

<https://www.youtube.com/watch?v=5P1RiplxU0>

* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès à la vidéo est immédiat.

Vidéo 1 : Test de Minor.

Retrouvez la vidéo 2 :

– à partir du flash code* suivant



– en suivant le lien :

<https://www.youtube.com/watch?v=4B3RHuDtlWY>

* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès à la vidéo est immédiat.

Vidéo 2.



Fig. 6 : Injection intradermique de toxine botulique au niveau de la main.

Les effets secondaires pour les aisselles sont la douleur, en général peu intense, lors des injections, qui peut être atténuée par l'application préalable de crème de lidocaïne + prilocaïne. Concernant les injections palmaires, la douleur est le point essentiel à anticiper : la réalisation d'une anesthésie tronculaire nécessite l'aide d'un anesthésiste entraîné et alourdit l'acte. L'application de crème de lidocaïne + prilocaïne a peu d'effet ; l'utilisation du protoxyde d'azote associé à l'oxygène en équimolaire peut permettre une analgésie acceptable. Les techniques d'hypnose peuvent aussi être très intéressantes en permettant l'analgésie des mains ou des pieds, elles exigent néanmoins une formation préalable [16]. L'autre effet secondaire notable est la faiblesse modérée et transitoire (en général moins d'un mois) des muscles intrinsèques de la main chez près de 5 % des patients [17], ce qui impose une information claire du patient.

Plusieurs études randomisées *versus* placebo ont démontré l'efficacité des injections de toxine botulique dans l'hyperhidrose palmaire et axillaire [18]. La durée d'efficacité des injections de toxine botulique est variable, allant de 4 à 25 mois, et il semble que cette durée augmente avec le nombre d'injections, peut-être en raison de l'altération de la repousse neuronale.

Les injections de toxine botulique sont le traitement de choix du syndrome de Frey et nous préférons le Botox car le produit semble moins diffuser que le Dysport [5, 19-21].

Retrouvez la vidéo 3 :

– à partir du flash code* suivant



– en suivant le lien :

<https://www.youtube.com/watch?v=6u7JVu74Zg4>

* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès à la vidéo est immédiat.

Vidéo 3 : Injection de toxine axillaire.

Une des questions soulevées de façon récurrente est de savoir si l'utilisation de la toxine botulique sur le long terme peut induire une allo-immunisation. Cette résistance secondaire peut être favorisée par un certain nombre de facteurs : l'intervalle court entre 2 visites (moins de 4 mois), l'administration de doses "booster" si l'efficacité optimale n'est pas rapidement atteinte (injection d'une forte dose en complément de la dose administrée 10 à 15 jours plus tôt), une dose cumulée élevée. Dressler a montré que les anticorps peuvent être présents chez 0,1 % des patients traités pour une hyperhidrose axillaire [22] : actuellement, la grande majorité des injecteurs expérimentés s'accordent à dire que l'allo-immunisation à la toxine botulique est un problème marginal. Nous avons montré que la durée d'efficacité augmente avec le nombre d'injections de toxine botulique et que le facteur pronostique de bonne réponse au traitement est la durée supérieure à 6 mois de la première injection [23, 24].

Le Dysport et le Botox sont de délivrance hospitalière et ne peuvent être rétrocédés aux patients. De ce fait, la législation

Revue générale

POINTS FORTS

- Le traitement de l'hyperhidrose primaire doit être gradué du plus simple au moins simple, du moins cher au plus cher, en fonction de la localisation ou du caractère étendu.
- On distingue les sels d'alumine, la ionophorèse palmaire et plantaire, les injections de toxine botulique, la prise d'oxybutinine, les micro-ondes, la sympathectomie.
- Les causes médicamenteuses (antisérotoninergiques ++), le syndrome d'apnée du sommeil sont des causes classiques d'hyperhidrose secondaire.

stipule que les injections doivent être réalisées en hôpital de jour [25].

3. Traitement par ondes électromagnétiques

Une technique utilisant des micro-ondes (MiraDry) s'est implantée récemment en France pour l'indication hyperhidrose axillaire. Elle a été développée par le laboratoire Miramar (Sunyvale, Californie, États-Unis) en 2011. Elle chauffe la couche subdermale au moyen des ondes électromagnétiques et détruit les glandes sudoripares par thermolyse (chaleur). Comme les glandes sudoripares ne repoussent pas après le traitement, les résultats sont quasi immédiats et durables [26]. Cette technique nécessite une anesthésie locale. Son coût élevé (environ 2 500 € pour les deux aisselles) est un facteur limitant, et ce d'autant plus qu'il n'y a pas de prise en charge par la CPAM.

4. Traitement chirurgical : la sympathectomie

>>> La sympathectomie thoracique

La section du nerf sympathique au niveau thoracique (sympathectomie) provoque un arrêt complet de la sudation de la partie supérieure du corps. En postopératoire, la sudation ne peut se faire qu'au niveau de la partie inférieure du corps. C'est ce qu'on appelle l'hyper-

sudation compensatrice et c'est le principal problème de la chirurgie.

Le geste est réalisé sous anesthésie générale ou neuroleptanalgie. La voie d'abord est mini-invasive par vidéothoracoscopie. Le traitement du tronc sympathique pour interrompre la conduction nerveuse va de la simple coagulation du nerf jusqu'à sa résection sur plusieurs centimètres ou pour la mise en place de clips. L'avantage des clips est la possibilité de les retirer en cas d'insatisfaction liée à l'hyperhidration compensatrice [27]. Le niveau de la section est dépendant du symptôme initial. L'hyperhidrose faciale nécessite d'aller au 2^e espace alors que l'hyperhidrose axillaire nécessite d'aller au 3^e ou 4^e espace. La hauteur de la résection fait également l'objet de débats [28].

Les complications sont peu fréquentes et bénignes ou rarissimes et graves. Le pneumothorax, soit résiduel, soit par fuites parenchymateuses, nécessite la mise en place provisoire d'un drain pleural. Les douleurs postopératoires et certaines dysesthésies sont parfois préoccupantes mais toujours transitoires. Le syndrome de Claude Bernard-Horner est lié à une lésion du ganglion stellaire et est devenu rare avec les techniques mini-invasives. Il est souvent régressif. Les lésions artérielles ou du plexus brachial sont anecdotiques. Les troubles aigus du rythme cardiaque doivent être connus et

mentionnés. Un seul décès a été rapporté, probablement lié à une embolie gazeuse.

Les résultats de cette chirurgie sont immédiats et constants. Cependant, il existe un pourcentage d'échecs de 0 à 7,6 % selon les séries.

Les effets secondaires engendrés par la sympathectomie chirurgicale sont au cœur du problème de l'indication chirurgicale. En effet, c'est l'intensité de l'hyperhidration compensatrice de la partie inférieure du corps qui va influencer la qualité de vie en postopératoire. Elle est constante et physiologique et il ne faut pas la présenter comme une complication. Elle varie de 14 à 90 % selon les séries.

La chirurgie garde actuellement une place incontournable dans le traitement des hyperhidroses idiopathiques invalidantes mais il faut la réserver aux formes palmaires sévères isolées ou prépondérantes. Certaines formes sont à contre-indiquer comme les sudations diffuses. Pour les hyperhidroses axillaires isolées, l'indication de la chirurgie est discutée car le taux de satisfaction (60 %) est inférieur à celui des interventions pour hyperhidrose palmaire. Dans les formes axillaires prépondérantes, la chirurgie doit être réservée aux échecs de la toxine botulique pour des patients motivés et bien informés des résultats et effets secondaires.

>>> La sympathectomie lombaire

Certaines équipes réalisent des sympatectomies lombaires pour l'hyperhidrose plantaire. La contre-indication majeure est le sexe masculin en raison des troubles d'érection en plus des zones d'hyperhidrose compensatrices.

■ En pratique

>>> Après avoir affirmé le caractère primitif de l'hyperhidrose, il conviendra d'évaluer l'importance de la gêne avant de proposer un traitement :

● Le test de Minor permet de mettre en évidence la zone hyperhidrotique.

● Les tests de gravimétrie ou pesée de la sueur sont classiquement cités dans les études mais peu utilisés en pratique : l'hyperhidrose est définie par une pesée > 50 mL/min.

● Le score de gravité communément utilisé est le score HDSS [29] :

– niveau 1 : ma transpiration passe inaperçue et ne dérange en rien mes activités quotidiennes ;

– niveau 2 : ma transpiration est tolérable mais parfois elle entrave mes activités quotidiennes ;

– niveau 3 : ma transpiration est à peine tolérable et entrave fréquemment mes activités quotidiennes ;

– niveau 4 : ma transpiration est intolérable et entrave constamment mes activités quotidiennes.

>>> Propositions thérapeutiques en fonction des zones

● **Hyperhidrose axillaire**

Le traitement de première intention est local, par les antitranspirants puis les injections de toxine botulique, voire le MiraDry (*fig. 7*).

● **Hyperhidrose palmaire**

Nous pouvons débuter par les antitranspirants, puis l'ionophorèse, puis les injections de toxine botulique, voire la sympathectomie thoracique (*fig. 8*).

● **Hyperhidrose axillaire + palmaire + plantaire**

Pour l'hyperhidrose étendue, le traitement de choix est l'oxybutinine orale, puis l'ionophorèse palmoplantaire associée aux injections axillaires de toxine botulique, voire les injections palmaires et axillaires de toxine botulique associées à l'ionophorèse plantaire, voire les injections axillaires et plantaires de toxine botulique couplées à la sympathectomie

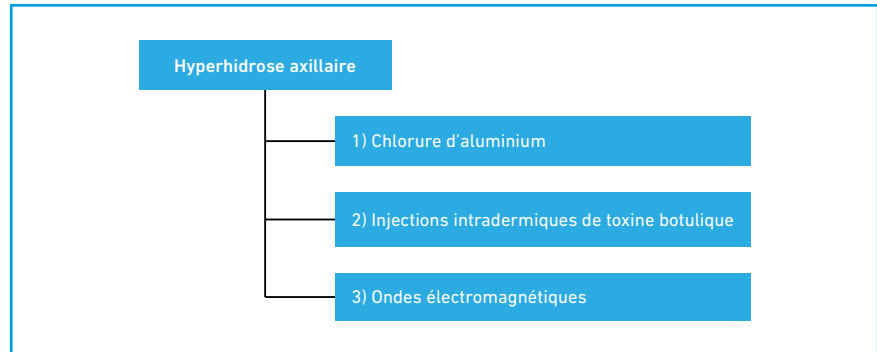


Fig. 7 : Arbre décisionnel du traitement de l'hyperhidrose axillaire.

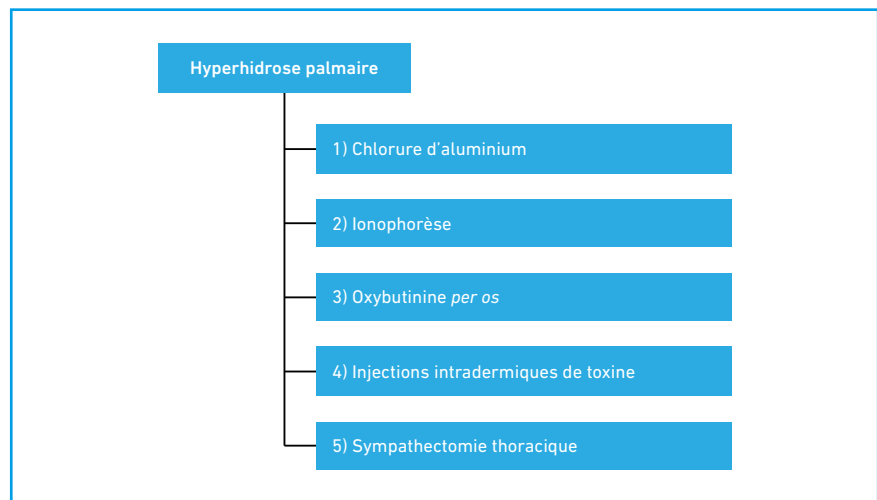


Fig. 8 : Hyperhidrose palmaire.

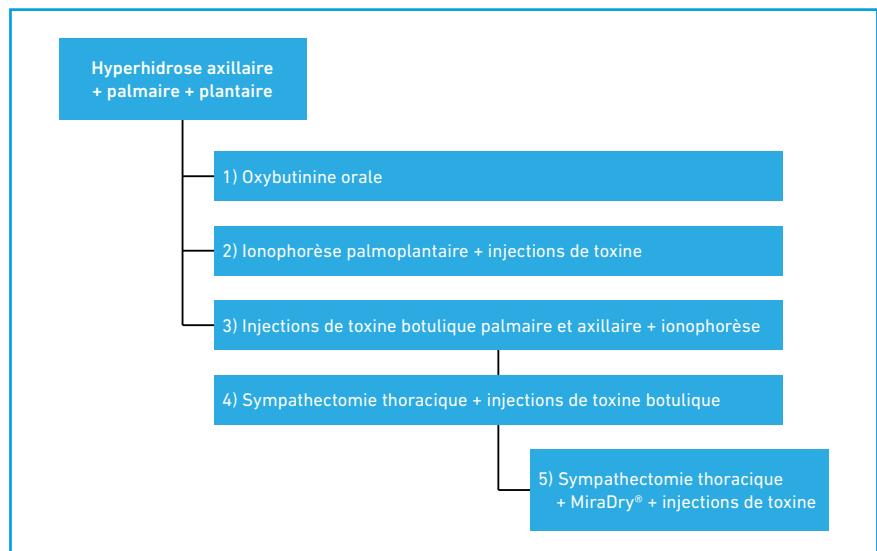


Fig. 9 : Hyperhidrose axillaire + palmaire + plantaire.

Revue générale

thoracique, voire la sympathectomie thoracique couplée aux injections plantaires de toxine botulique et au MiraDry (fig. 9).

BIBLIOGRAPHIE

1. STRUTTON DR, KOWALSKI JW, GLASER DA *et al.* US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51:241-248.
2. LONSDALE-ECCLES A, LEONARD N, LAWRENCE C. Axillary hyperhidrosis: eccrine or apocrine? *Clin Exp Dermatol*, 2003;28:2-7.
3. SLEGERS JF. Patho-physiological studies of the sweat gland. *Pflüg Arch Für Gesamte Physiol Menschen Tiere*, 1966;290:231-236.
4. HIGASHIMOTO I, YOSHIURA K, HIRAKAWA N *et al.* Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. *Am J Med Genet A*, 2006;140:567-572.
5. DESSART P, TRUCHOT E, MAILLARD H. Frey's syndrome and botulinum toxin type A: duration of efficacy and patient satisfaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:907-909.
6. KORPELAINE JT, SOTANIEMI KA, MYLLYLÄ VV. Asymmetric sweating in stroke: a prospective quantitative study of patients with hemispherical brain infarction. *Neurology*, 1993;43:1211-1214.
7. KISIELNICKA A, SZCZERKOWSKA-DOBOSZ A, PURZYCKA-BOHDAN D *et al.* Hyperhidrosis: disease aetiology, classification and management in the light of modern treatment modalities. *Postepy Dermatol Alergol*, 2022;39:251-257.
8. GLENT-MADSEN L, DAHL JC. Axillary hyperhidrosis. Local treatment with aluminium-chloride hexahydrate 25% in absolute ethanol with and without supplementary treatment with triethanolamine. *Acta Derm Venereol*, 1988;68:87-89.
9. EXLEY C, CHARLES LM, BARR L *et al.* Aluminium in human breast tissue. *J Inorg Biochem*, 2007;101:1344-1346.
10. MIRICK DK, DAVIS S, THOMAS DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2002;94:1578-1580.
11. MAILLARD H, FENOT M, BARA C *et al.* [Therapeutic value of moderate-dose oxybutynin in extensive hyperhidrosis]. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2011;138:652-656.
12. SCHOLLHAMMER M, BRENAUT E, MENARD-ANDIVOT N *et al.* Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2015;173:1163-1168.
13. OWEN DB, MEFFERT JJ. The suppression of primary palmar-plantar hyperhidrosis by topiramate. *Br J Dermatol*, 2003;148:826-827.
14. NAUMANN MK, HAMM H, LOWE NJ; Botox Hyperhidrosis Clinical Study Group. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2002;147:1218-1226.
15. RYSTEDT A, SWARTLING C, FÄRNSTRAND C *et al.* Equipotent concentrations of Botox and Dysport in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Acta Derm Venereol*, 2008;88:458-461.
16. MAILLARD H, BARA C, CÉLÉRIER P. [Efficacy of hypnosis in the treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A]. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2007;134:653-654.
17. SCHNIDER P, MORARU E, KITTLER H *et al.* Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: long-term follow-up in 61 patients. *Br J Dermatol*, 2001;145:289-293.
18. NAUMANN M, LOWE NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ*, 2001;323:596-599.
19. DE BREE R, DUYNDAAM JE, KUIK DJ *et al.* Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009;135:287-290.
20. BEERENS AJF, SNOW GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *Br J Surg*, 2002;89:116-119.
21. ACHER-CHENEBAUX A, MAILLARD H, POTIER A *et al.* [Cutaneous calciphylaxis treated by autologous keratinocytes graft and subtotal parathyroidectomy]. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2006; 133:260-263.
22. DRESSLER D, HALLETT M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol*, 2006;13 Suppl 1:11-15.
23. LECOUFLET M, LEUX C, FENOT M *et al.* Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:960-964.
24. BÉRARD M, LEDUCQ S, LARIBI K *et al.* Factors associated with efficacy of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: A retrospective study of ninety patients. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15620.
25. Arrêté du 27 février 2017 modifiant l'arrêté du 19 février 2015 modifié relatif aux forfaits alloués aux établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 du code de la Sécurité sociale ayant des activités de médecine, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile.
26. GLASER DA, COLEMAN WP 3RD, FAN LK *et al.* A randomized, blinded clinical evaluation of a novel microwave device for treating axillary hyperhidrosis: the dermatologic reduction in underarm perspiration study. *Dermatol Surg*, 2012;38:185-191.
27. SUGIMURA H, SPRATT EH, COMPEAU CG *et al.* Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis: long-term results and reversibility. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009;137:1370-1376; discussion 1376-1377.
28. KOPELMAN D, HASHMONAI M. The correlation between the method of sympathetic ablation for palmar hyperhidrosis and the occurrence of compensatory hyperhidrosis: a review. *World J Surg*, 2008;32:2343-2356.
29. SOLISH N, BERTUCCI V, DANSEREAU A *et al.* A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg*, 2007;33:908-923.

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

■ Revues générales

Dermatoses infectieuses de l'enfant

RÉSUMÉ : Les dermatoses infectieuses de l'enfant sont fréquentes et variées. Elles constituent plus du tiers des motifs de consultation dermatologique aux urgences pédiatriques [1]. Toute éruption pustuleuse ou bulleuse doit faire rechercher une cause infectieuse, bactérienne, virale, fongique ou parasitaire en raison de sa potentielle gravité.

Il faut savoir identifier les urgences vitales d'origine infectieuse (*tableau I*) et connaître les modalités de prise en charge. Ces dernières ont déjà fait l'objet d'un article. Devant la multitude d'étiologies possibles, seules les infections les plus fréquentes en dermatologie pédiatrique seront détaillées ici. Les infections cutanées spécifiques à la période néonatale ne seront pas abordées.



A. CALUGAREANU, M. RYBOJAD
Service de Dermatologie, GHR Mulhouse,
Sud Alsace, MULHOUSE.

■ Dermatoses d'origine bactérienne

Les infections cutanées bactériennes de l'enfant peuvent être localisées ou systémiques. Elles peuvent être classées en fonction de la profondeur de l'atteinte et des structures impliquées [2]. *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* sont les deux bactéries les plus fréquemment impliquées dans les infections cutanées [3].

Plus rarement, des infections cutanées surviennent dans des contextes particuliers et sont associées à des signes cliniques évocateurs. Ces dernières doivent faire suspecter d'autres germes en priorité : ecthyma gangrenosum (*Pseudomonas aeruginosa*), érythrasma (*Corynebacterium minutissimum*), fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conorii*), maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*), maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), méningococcémie (*Neisseria meningitidis*).

Urgences vitales	Purpura fulminans
	Syndrome de choc toxique staphylococcique
	Syndrome de choc toxique streptococcique
	Fasciite nécrosante
Urgences	Érysipèle
	Ecthyma gangréneux
	Épidermolyse aiguë staphylococcique (ou SSSS)
	Méningococcémie chronique
	Fièvre boutonneuse méditerranéenne
	Eczéma herpeticum ou Kaposi-Juliusberg
	Varicelle

Tableau I : Urgences infectieuses en pédiatrie.

Revue générale

En ce qui concerne les infections à *S. aureus*, il faut différencier le portage chronique (très fréquent chez l'enfant surtout dans les régions des narines, du périnée et de l'oropharynx) de la colonisation et de l'infection. Il ne faut pas oublier que la dermatite atopique augmente le portage chronique du *S. aureus* sur la peau [4]. Les infections à *S. aureus* sont classées en trois grandes groupes (**tableau II**). Certaines infections à *S. aureus* sont associées à l'excrétion de toxines particulières responsables des tableaux cliniques caractéristiques.

1. Impétigo

Il s'agit d'une infection de la partie superficielle de l'épiderme le plus fréquemment due au *S. aureus* ou *Streptococcus pyogenes*, se manifestant cliniquement par un impétigo non bulleux, bulleux, croûteux ou, dans sa forme creusante, par l'ecthyma. La forme croûteuse se manifeste d'emblée par des croûtes jaunâtres, parfois suintantes, qui surviennent en moins de 24 h souvent dans la région périnariaire et péri-buccale. Dans sa forme bulleuse, la présence de bulles ou d'érosions post-bulleuses témoigne d'un décollement de l'épiderme dû au exfoliatines A et B.

2. Ecthyma

L'ecthyma correspond à l'impétigo creusant, une infection un peu plus profonde qui touche le derme superficiel et se manifeste par des lésions croûteuses, adhérentes. Cette forme clinique semble plus fréquente dans les pays tropicaux. Elle est souvent due à une co-infection *Streptococcus pyogenes* du groupe A et *S. aureus*. Il est important de faire le diagnostic différentiel avec une leishmaniose cutanée.

Le traitement des impétigos/ecthymas dépend de l'étendue de l'infection (**tableau III**) [5]. Il y a deux situations différentes :

– en cas d'impétigo localisé (moins de 5 sites lésionnels avec une surface cor-

Infections superficielles	Non folliculaires : impétigo, ecthyma	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>
	Folliculaires : folliculites, furoncles, abcès	<i>S. aureus</i> (toxine Panton-Valentine)
Infections profondes	Érysipèle	<i>S. pyogenes</i> et autres streptocoques des groupes B, C et G
	Dermohypodermes aigus (DHA) non nécrosantes	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> (nourrisson)
	Dermohypodermes aigus nécrosantes, fasciites nécrosantes (FN)	<i>S. pyogenes</i> , <i>C. perfringens</i> , autres anaérobies
Syndromes toxiques	Scarlatine staphylococcique	Toxines superantigéniques TSST1, entérotoxines (SEB, SEA, SEC)
	Syndrome de choc toxique staphylococcique	
	Syndrome de choc toxique streptococcique	<i>Streptococcus pyogenes</i> exotoxine A-J, <i>streptococcus mitogenic</i> exotoxine Z
	Épidermolyse aiguë staphylococcique	Toxines exfoliantes (ETA, ETB)

Tableau II : Infections cutanées à *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*.

Pathologie	Traitement antibiotique de 1 ^{re} intention	Traitements alternatifs	Commentaires
Impétigo (<i>S. aureus</i>, <i>S. pyogenes</i>)			
Impétigo localisé (non bulleux, surface cutanée atteinte < 2 %, < 5 sites lésionnels)	Mupirocine 2 à 3 fois par jour durant 5 jours	Fucidine 2 à 3 fois par jour durant 5 jours	- Soins de toilette quotidiens ou biquotidiens, avec nettoyage à l'eau et au savon suivi d'un rinçage soigneux - Pas d'application d'antiseptiques locaux - Traitement de la dermatose sous-jacente en plus du traitement antibiotique (local ou général) de l'impétigo - Éviction de collectivité : si lésions non protégées par pansement, 3 jours d'éviction après le début du traitement.
Impétigo étendu (surface cutanée atteinte > 2 %, > 5 sites lésionnels, extensif ou bulleux, ecthyma [forme nécrotique creusante], patient immunodéprimé)	Amoxicilline/acide clavulanique 80 mg/kg/j durant 7 jours Céfadroxil 100 mg/kg/j durant 7 jours À réévaluer en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques	Josamycine 50 mg/kg/j durant 7 jours	

Tableau III : Traitements antibiotiques de première intention et alternatives des impétigos/ecthymas.

porelle atteinte < 2 %), un traitement local par mupirocine en 1^{re} intention est indiqué;

– en cas d'impétigo étendu (> 5 sites lésionnels, > 2 % de surface corporelle atteinte ou impétigo extensif/bulleux), une antibiothérapie par voie orale est indiquée : par amoxicilline/acide clavulanate ou une C1G (céfadroxil). En cas de contre-indication ou d'allergie aux pénicillines, la josamycine est une alternative (**tableau III**).

Il ne faut pas oublier de proposer les soins locaux (lavage à l'eau et au savon pour la détersion mécanique), les conseils d'hygiène et la décontamination des gîtes staphylococciques. Attention à toujours traiter une dermatose sous-jacente en même temps en cas d'impétiginisation (gale ou dermatite atopique) [6]. Il n'est plus recommandé actuellement de traiter l'impétiginisation avant de démarrer le traitement par dermocorticoïdes de la dermatite atopique (DA). La seule contre-indication des dermocorticoïdes dans la DA est l'infection virale (récurrence herpétique ou Kaposi-Juliusberg).

En général, l'évolution est favorable en quelques jours. Cependant, des complications locorégionales ou générales sont possibles. Il faut se méfier des syndromes toxiques (**tableau II**) en cas de production d'exfoliatines ou toxines érythrogènes à partir d'un foyer d'impétigo. Les glomérulonéphrites post-streptococciques ne nécessitent plus de dépistage systématique après un impétigo.

3. Épidermolyse aiguë staphylococcique

L'épidermolyse aiguë staphylococcique (EAS), forme sévère d'impétigo bulleux, est la conséquence d'une infection localisée (impétigo ou omphalite) à *S. aureus* producteur d'exfoliatines A et/ou B (ETA, ETB). La toxine est disséminée par voie hématogène à partir du site initial de l'infection ; elle entraîne un clivage de la couche granuleuse de l'épiderme qui conduit à la formation de

bulles. Cliniquement, elle débute par un érythème diffus souvent décrit comme scarlatiniforme, fébrile, accompagné d'un tableau d'impétigo péri-buccal avec des plis radiaires (aspect en "rayons de soleil"). Dans les 24 heures apparaît un décollement plus ou moins important. Le signe de Nikolsky est présent (le frottement de la peau entraîne l'élargissement d'une bulle ou la formation d'une érosion).

Dans les formes sévères, on observe des bulles ou des érosions post-bulleuses. Dans les formes paucisymptomatiques, la desquamation débute au niveau du siège et des plis. L'hospitalisation s'impose avec la mise en route d'une antibiothérapie par voie générale associée à un antalgique, des soins de support (réhydratation) et une surveillance étroite adaptée. Il faut éviter les pansements adhésifs sur une peau fragile. L'évolution est favorable sous antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique) en 24-48 h. Le diagnostic de certitude est fait sur un prélèvement bactériologique du foyer infectieux. La recherche de la toxine en cause se fait par génotypage de la souche. Dans le sang, la toxine est instable. Il faut faire le diagnostic différentiel avec la scarlatine staphylococcique et le syndrome de choc toxique staphylococcique (**tableau IV**).

4. Syndrome de choc toxinique

Le syndrome de choc toxinique (SCT), plus rare et plus sévère, est essentiellement dû au *S. aureus* producteur de toxines superantigènes TSST-1 et enté-

rotoxines (SEB, SEA, SEC, SED, SEE, SEH) mais il a aussi été décrit en association avec des toxines streptococciques (*streptococcal pyrogenic exotoxine A-J*, *streptococcal mitogenic exotoxine Z*). Il se manifeste par un exanthème diffus avec atteinte muqueuse et conjonctivale associant fièvre, hypotension, myalgies, diarrhées et vomissements. Il y a une desquamation palmoplantaire retardée, sans décollement cutané.

Chez la jeune femme, l'examen gynécologique à la recherche d'un corps étranger intravaginal (tampon périodique, cupule en silicone) est indispensable. Sur le plan biologique, on peut voir une cytolysé hépatique, une insuffisance rénale et/ou des anomalies hématologiques. Les hémocultures sont positives dans 50-80 % des cas de SCT streptococciques et 3-15 % des SCT staphylococciques. La prise en charge repose sur le traitement du choc septique et du foyer infectieux.

5. Infections folliculaires (folliculite, furoncle, abcès)

Le *S. aureus* producteur de toxine Panton-Valentine est associé à 40 % des folliculites et 83 % des furoncles. Cette toxine va favoriser l'abcédation de lésions folliculaires. Parfois, dans les infections folliculaires on peut retrouver du SARM (*S. aureus* méticilline-résistant).

6. Folliculite

La folliculite est une infection superficielle du follicule pileux très fréquente

Impétigo bulleux	● Pas d'atteinte muqueuse ● Atteinte de la face et des plis ● Foyer initial superficiel ● Nikolsky + ● Desquamation précoce	Toxines exfoliantes (ETA, ETB)
Épidermolyse aiguë staphylococcique (SSSS)		
SSSS paucisymptomatique		
Scarlatine staphylococcique	● Pas d'atteinte muqueuse ● Atteinte du tronc ● Foyer initial profond ● Nikolsky –	Toxines superantigéniques TSST1, entérotoxines (SEB, SEA, SEC)
Syndrome de choc toxique staphylococcique (TSS)		

Tableau IV : Syndromes toxiques staphylococciques.

Revue générale

POINTS FORTS

- Les dermatoses infectieuses de l'enfant sont fréquentes et variées et constituent plus du tiers des motifs de consultation dermatologique.
- Il faut savoir identifier les urgences vitales d'origine infectieuse (purpura fulminans, syndrome de choc toxique staphylococcique, syndrome de choc toxique streptococcique et fasciite nécrosante) et connaître les modalités de prise en charge.
- *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* sont les deux bactéries les plus fréquemment impliquées dans les infections bactériennes cutanées. Il faut différencier le portage chronique, très fréquent chez l'enfant, de la colonisation et de l'infection.
- La dermatite atopique augmente le portage chronique de *S. aureus* sur la peau. Il n'est plus recommandé actuellement de traiter l'impétiginisation avant de démarrer le traitement par dermocorticoïdes de la dermatite atopique.
- La seule contre-indication des dermocorticoïdes dans la dermatite atopique est l'infection virale (récurrence herpétique ou Kaposi-Juliusberg).
- Le syndrome pieds-mains-bouche est une maladie virale fréquente chez les enfants, associée à certains types d'entérovirus comme les coxsackies A (CV-A16, CV-A6, CV-A10) et l'entérovirus 71.
- Les lésions des syndromes pieds-mains-bouche atypiques peuvent avoir une prédilection pour les zones "bastions" de la dermatite atopique, d'où le terme eczéma coxsackium.
- Les teignes sont des infections à dermatophytes du cuir chevelu quasi exclusivement de l'enfant.
- Le seul traitement systémique ayant une AMM chez l'enfant était la griséofulvine. Après l'arrêt de sa commercialisation début 2021, un groupe de travail coordonné par le Centre de preuves en dermatologie de la Société française de dermatologie (SFD) a élaboré un nouvel algorithme de prise en charge des enfants atteints de teigne.

chez l'enfant. Elle se manifeste par une pustule centrée par un poil avec un halo érythémateux.

7. Furoncle

Le furoncle est une infection plus profonde. L'examen clinique retrouve une papule ou un nodule inflammatoire, douloureux, pulsatile évoluant vers une

nécrose centrale et l'évacuation d'un bourbillon.

8. Prise en charge

L'identification des SARM (responsables de 15 % des infections cutanées) est importante. En revanche, l'identification du *S. aureus* producteur de TPV n'est pas indispensable, car elle

ne changera pas la prise en charge thérapeutique. Les prélèvements pour analyse bactériologique doivent être faits après antiseptie locale mais ils ne sont pas nécessaires dans les formes non compliquées. L'antibiothérapie locale ou générale n'est pas indiquée pour les folliculites ou furoncles isolés. Une antiseptie locale est suffisante. En cas de fluctuation à la palpation, on conseille une incision avec drainage. Pour les infections à risque (furoncles compliqués), un traitement *per os* s'impose pendant 5-7 jours (amoxicilline/acide clavulanique, céfadroxil, clindamycine, sulfaméthoxazole/triméthoprim).

Dermatoses d'origine virale

1. Syndrome pieds-mains-bouche

Le syndrome pieds-mains-bouche (SPMB) est une maladie virale fréquente chez les jeunes enfants, le plus souvent avant l'âge de 5 ans. Il est associé à certains types d'entérovirus comme les coxsackies A (CV-A16, CV-A6, CV-A10) et l'entérovirus 71. De brefs prodromes à type de fièvre et malaise peuvent survenir. Une toux et des diarrhées sont parfois notées. Un érythème précède l'exanthème caractéristique qui se manifeste par la présence de petites vésicopustules grisâtres ou d'érosions sur fond érythémateux typiquement limitées aux paumes et aux plantes mais qui peuvent également toucher les fesses, les coudes et les genoux. De nombreuses formes cliniques atypiques de SPMB par la nature et l'extension des lésions cutanées ont été décrites.

2. Eczéma coxsackium

Les lésions des SPMB atypiques peuvent avoir une prédilection pour les zones "bastions" de la DA d'où le terme eczéma coxsackium par analogie à l'eczéma herpeticum. L'eczéma coxsackium se manifeste par une éruption cutanée brutale, vésiculeuse, croûteuse et étendue [7]. Les lésions sont parfois bulleuses, dyshydro-

siformes, notamment sur les extrémités. Les lésions érosives de la région péri-orale sont aussi très caractéristiques. Des adénopathies cervicales et sous-mandibulaires sont parfois observées. Des lignes de Beau (sillons transversaux de la tablette unguéale) transitoires ou une onycholyse proximale de l'ongle (onychomadèse aiguë multifocale) peuvent survenir quelques semaines à mois après un SPMB (délai moyen de 5 semaines), probablement secondaires à un arrêt de la synthèse unguéale par la matrice.

Ces modifications secondaires sont fréquentes après un SPMB atypique et représentent une autre particularité de ce nouveau phénotype. Le diagnostic différentiel se fait avec l'impétigo bulleux, l'eczéma herpeticum (Kaposi-Juliusberg), la varicelle ou bien avec des dermatoses bulleuses auto-immunes de l'enfant. En général, de simples mesures symptomatiques (réhydratation orale, antalgiques et antipyrétiques) sont suffisantes pour un SPMB. Une hospitalisation pour réhydratation intraveineuse et

antalgie par morphiniques peut parfois être nécessaire.

■ Dermatoses fongiques

Les mycoses superficielles sont des maladies infectieuses très fréquentes de l'enfant dues à des levures (représentées par les genres *Candida* et *Malassezia*), dermatophytes ou moisissures. Les dermatophytoses sont dues à des champignons filamenteux appartenant à 3 genres : *Microsporum*, *Trichophyton* et *Epidermophyton*. Ces dermatophytes sont responsables de lésions de la peau glabre, d'une atteinte des ongles et d'une atteinte du cuir chevelu.

1. Teignes

Les teignes sont des infections à dermatophytes du cuir chevelu quasi exclusivement de l'enfant. En France, les dermatophytes responsables de la plupart des cas appartiennent au genre *Trichophyton* (*Trichophyton tonsu-*

rans) puis *Microsporum* (*Microsporum canis* et *Microsporum audouinii*). Cliniquement, on observe une ou plusieurs plaques alopeciques squameuses. La teigne trichophytique entraîne une cassure des cheveux au ras du cuir chevelu (70 %), donnant des cheveux en point noirs. La teigne tondante microsporique entraîne une cassure des cheveux à quelques millimètres du cuir chevelu (30 % des cas). Parfois, on observe un aspect de teigne inflammatoire (le kérion), le plus souvent d'origine animale.

Toutes les formes de teigne peuvent s'accompagner d'adénopathies sous-occipitales ou cervicales postérieures. Le seul traitement systémique ayant une AMM chez l'enfant était la griséofulvine. Après l'arrêt de sa commercialisation en début 2021, un groupe de travail coordonné par le Centre de preuves en dermatologie de la Société française de dermatologie (SFD) a élaboré un nouvel algorithme de prise en charge des enfants atteints de teigne (**fig. 1**):

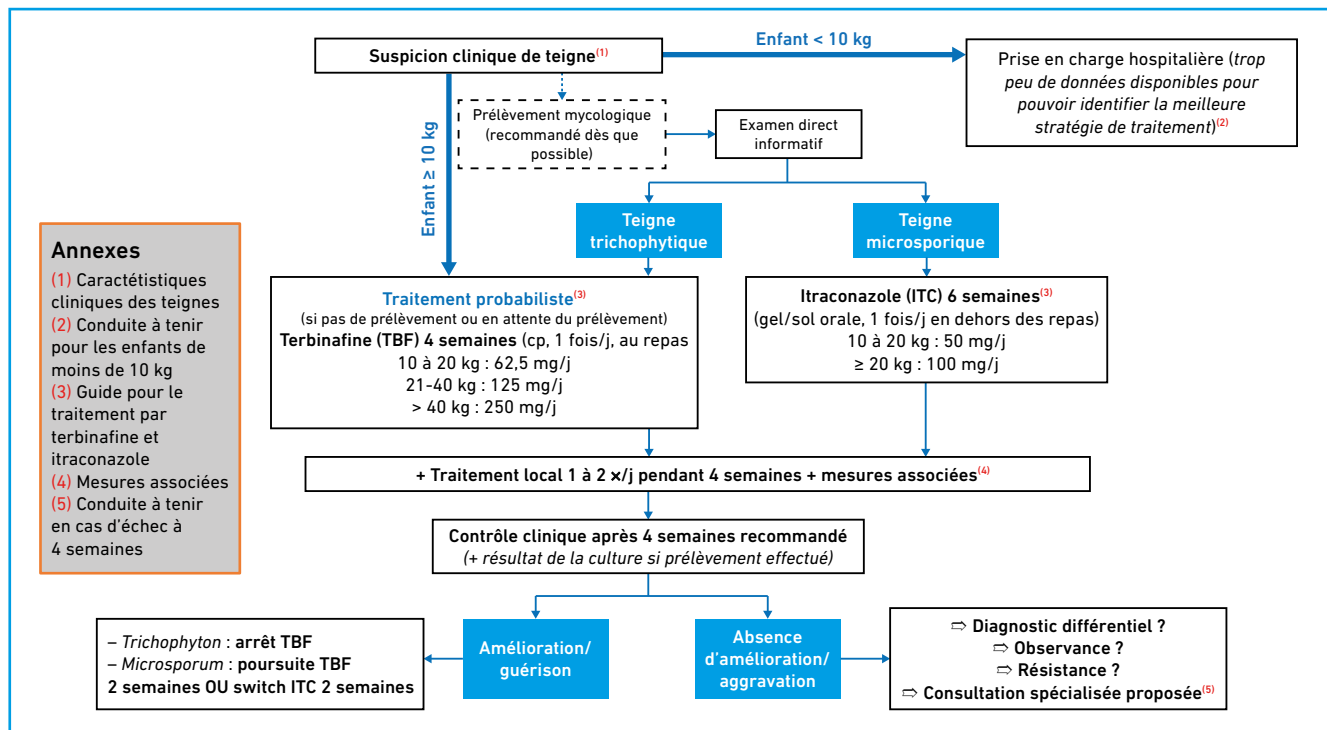


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge des enfants atteints de teigne.

Revue générale

– toujours pratiquer un prélèvement mycologique en cas de suspicion de dermatophytose du cuir chevelu ;
 – proposer des mesures d'hygiène associées à un traitement antifongique local ;
 – proposer un traitement antifongique probabiliste qui sera dans une grande majorité des cas la terbinafine *per os* chez l'enfant d'au moins 10 kg. En cas d'examen direct positif en faveur d'un *Microsporum*, un traitement par itraconazole est proposé d'emblée. Une évaluation clinique à 4 semaines est nécessaire pour évaluer l'effet du traitement et éventuellement l'ajuster aux résultats des cultures mycologiques. Les recommandations complètes sont en ligne sur le site de la SFD.

2. Dermatophytoses de la peau glabre

Les lésions débutent par une macule érythémato-squameuse souvent prurigineuse avec extension centrifuge, à bordure nette, en relief, vésiculeuse ou squameuse avec guérison centrale. Des lésions atypiques peuvent être présentes.

Un traitement par un antifongique local, tel qu'un imidazole (par exemple econazole ou bifonazole) ou de l'allylamine (par exemple la terbinafine) est suffisant quand il s'agit d'une lésion unique. En cas de lésions multiples, un antifongique local associé à un traitement par voie générale tel que la terbinafine est indiqué.

BIBLIOGRAPHIE

1. KRAMKIMEL N, SOUSSAN V, BEAUCHET A *et al.* High frequency, diversity and severity of skin diseases in a paediatric emergency department. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1468-1475.
2. STEVENS DL, BISNO AL, CHAMBERS HF *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2014;59:e10-52.
3. CARAPETIS JR, STEER AC, MULHOLLAND EK *et al.* The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*, 2005;5:685-694.
4. SALAH LA, FAERGEMANN J. A retrospective analysis of skin bacterial colonisation, susceptibility and resistance in atopic dermatitis and impetigo patients. *Acta Derm Venereol*, 2015;95:532-535.
5. GILLET Y, LORROT M, COHENA R *et al.* Antibiotic treatment of skin and soft tissue infections. *Arch Pediatr*, 2017;24(12S):S30-S35.
6. ROMANI L, WHITFIELD MJ, KOROIVUETA J *et al.* Mass Drug Administration for Scabies Control in a Population with Endemic Disease. *N Engl J Med*, 2015;373:2305-2313.
7. HUBICHE T, SCHUFFENECKER I, BORALEVI F *et al.* Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:e92-98.

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

■ Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Des dermatoses inflammatoires chroniques aux maladies rares de la peau : qu'attend-on de la prise en charge aujourd'hui ?

RÉDACTION : T. MAHEVAS

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS

C'est dans le cadre des dernières Journées Dermatologiques de Paris que le laboratoire Almirall a organisé un symposium satellite sur le thème "Des dermatoses inflammatoires chroniques aux maladies rares de la peau : qu'attend-on de la prise en charge aujourd'hui ?" qui a réuni de nombreux dermatologues autour des Prs Christine Bodemer et Jean-David Bouaziz et du Dr Ziad Reguiai. En voici les points forts.

■ Psoriasis : contrôler la maladie durablement pour le bien-être de nos patients

D'après la communication du Dr Ziad Reguiai (Polyclinique Courlancy, Reims-Bezannes).

Le psoriasis est une maladie systémique source de syndrome métabolique, d'atteinte articulaire, de retentissement sur la vie sociale, professionnelle, relationnelle et d'augmentation du risque de dépression. De nombreux progrès thérapeutiques en ont bouleversé la prise en charge. Malgré cela, le psoriasis sévère existe encore.

Une étude de 2017 a montré que les patients insatisfaits de leur prise en charge avaient en moyenne un psoriasis de durée plus longue et plus sévère, avaient connu un nomadisme médical important et étaient traités localement [1]. Des données comparables avaient été rapportées par l'étude MAPP portant sur 3 426 patients où près de 90 % des psoriasis sévères et près de 60 % des rhu-

matismes psoriasiques n'avaient pas de traitement systémique [2].

D'énormes progrès thérapeutiques ont vu le jour au cours des 20 dernières années, passant d'un objectif thérapeutique de PASI 50 à un PASI 75 puis à PASI 90, voire PASI 100 avec l'avènement des anti-IL17 et des anti-IL23, tout en permettant de s'adapter au profil de chaque patient. Ces progrès sont aussi à la base d'une révision constante des recommandations.

On sait que l'axe Th17 et les voies de l'IL17 et IL23 sont des cibles majeures pour le traitement du psoriasis. Les données cliniques sur l'efficacité et la tolérance du tildrakizumab à 5 ans sont satisfaisantes : il n'y a pas de perte d'efficacité (PASI ou IGA) ni de surrisque de cancer ou de maladies cardiovasculaires ou d'infections sévères (données de tolérance comparables à celles du registre PSOLAR) [3, 4].

En vie réelle, les résultats de l'étude non interventionnelle, prospective et multi-

centrique TILOT (présentée sous forme de poster aux JDP) montrent que, chez les 412 patients inclus et traités par tildrakizumab pendant 52 semaines (**fig. 1**) :

- le PASI passe de 16 à 2,1, ce qui correspond à une amélioration de 82,4 % ;
- 75 % des patients inclus ont un PASI < 3.

Aucune différence n'est par ailleurs notée en termes d'efficacité entre les patients bio-naïfs et bio-expérimentés. 87 % des patients bio-expérimentés considèrent le tildrakizumab comme bon voire très bon en termes d'efficacité et 100 % en termes de tolérance. Et 93 % des patients bio-naïfs le considèrent comme bon voire très bon en termes d'efficacité et 96 % en termes de tolérance. Enfin, cette efficacité du tildrakizumab est également objectivée au niveau des ongles et du cuir chevelu.

Les stratégies thérapeutiques actuelles doivent prendre en compte certes l'efficacité et la tolérance des molécules utilisées mais aussi la flexibilité du traitement, les désirs et l'attente des patients. Les

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

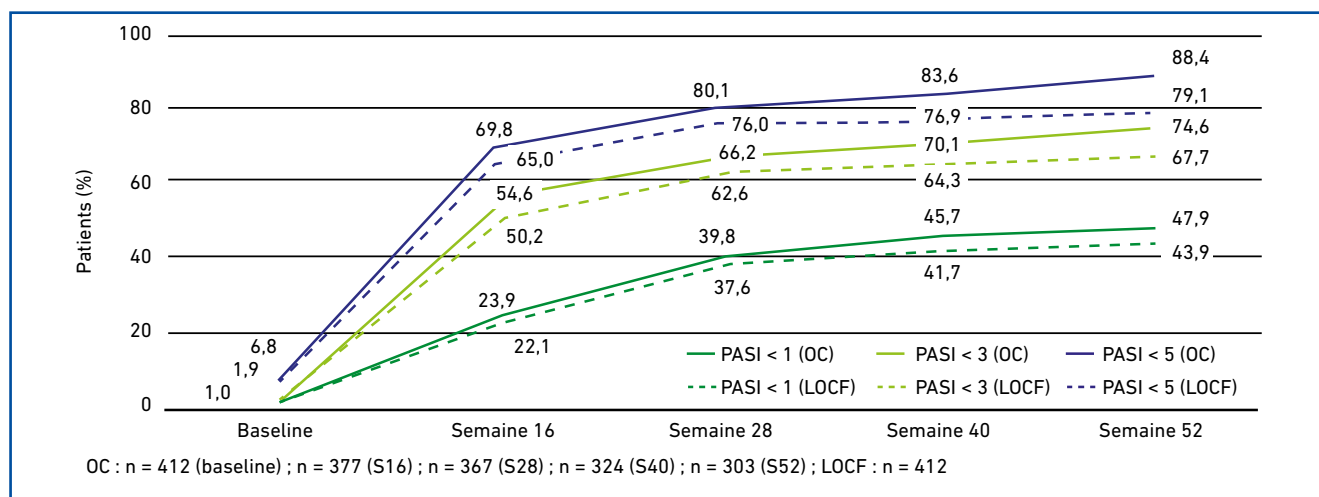


Fig. 1 : Résultats à 52 semaines de l'étude multicentrique TILOT sur le PASI.



Fig. 2 : Étude POSITIVE. A : J0 mise sous tildrakizumab 200 mg. B : M6 après 3 injections de tildrakizumab 200 mg. © Z. Reguiai.

objectifs thérapeutiques de nombreuses recommandations actuelles sont basés sur le PASI90 et le PASI100 (blanchiment total) mais on sait que les objectifs des patients peuvent être différents de ceux des médecins, avec une place majeure pour la réduction du prurit chez les patients. Ces différences de perception peuvent encore évoluer avec le temps.

De nombreux outils ont été proposés pour l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de psoriasis ; le plus communément utilisé en pratique est le DLQI et il existe le plus souvent une corrélation entre le DLQI et le blanchiment. L'alexithymie, c'est-à-dire la difficulté à identifier et à exprimer ses émotions, fréquente dans le psoriasis et associée à un fardeau important de la maladie, est une des principales limites à la mesure de l'impact de la qualité de vie de même que certaines topographies particulières : cuir chevelu, ongles, paumes et plantes, organes génitaux. Dans une étude multicentrique menée par RESOpso sur les PASI et DLQI discordants, deux profils de patients ont été individualisés :

- le groupe 1, PASI < 10 et DLQI > 10, concerne fréquemment des jeunes femmes actives, d'IMC plus faible, tabagiques, ayant consulté plus de médecins généralistes et de dermatologues, d'un plus haut niveau de formation ;

– le groupe 2, PASI > 10 et DLQI < 10, est caractérisé par des patients masculins, plus âgés, avec plus de comorbidités (IMC élevé) et consommant plus d'alcool [5].

L'étude POSITIVE en conditions de vraie vie évaluera grâce à l'indice WHO-5 l'effet du tildrakizumab sur le bien-être général et psychologique des patients atteints de psoriasis modéré à sévère et de leurs partenaires ainsi que sur la satisfaction des médecins (**fig. 2**).

Concernant les traitements locaux, de nombreux traitements sont en cours de développement avec de nouvelles molécules (roflumilast, tapinarof) et de nouvelles technologies comme le PAD qui favorise une meilleure pénétration du calcipotriol (CAL) et du dipropionate de bétaméthasone (DB) dans la peau dans une formulation en crème considérée comme moins grasse et plus agréable à appliquer par les patients avec une bonne efficacité.

Ainsi, dans le psoriasis, on peut changer significativement la vie des patients grâce à des innovations thérapeutiques et des stratégies thérapeutiques adaptables aux besoins du patient et centrées sur l'amélioration de son bien-être.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAHÉ E, MACCARI F, BEAUCHET A *et al.* Psoriatic patients: Analysis of patients

dissatisfied with their management]. *Ann Dermatol*, 2017;144:497-507.

2. LEBWHOL M *et al.* Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:871-881.e1-30.
3. REICH K, PAPP KA, BLAUVELT A *et al.* Tildrakizumab *versus* placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2017;390: 276-288.
4. THACI D, PIASERICO S, GUPTA AK *et al.* Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol*, 2021;185:323-334.
5. AMY DE LA BRÈTÈQUE M, BEAUCHET A, QUILES-TSIMARATOS N *et al.* Characteristics of patients with plaque psoriasis who have discordance between Psoriasis Area Severity Index and dermatology life quality index scores. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31: e269-e272.

Dermatite atopique : quels changements depuis l'avènement des biothérapies ?

D'après la communication du Pr Jean-David Bouaziz (Hôpital Saint-Louis, Paris).

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique (DA) a permis le développement, en une dizaine d'années, de nouvelles thérapeutiques ciblant l'immunité de

type 2 plus efficaces, mieux tolérées et visant une amélioration importante du bien-être des patients.

Aujourd'hui, nous disposons de trois biothérapies ciblant la voie Th2 (**tableau I**):

- le premier anticorps monoclonal développé dans la DA, le dupilumab, est un anti-IL4-IL13-récepteur alpha commun aux récepteurs de l'IL4 et l'IL13. Les études SOLO 1 et SOLO 2 ont inclus des DA modérées à sévères (IGA 3 ou 4, EASI de 30 en médiane) avec, à S16 *versus* placebo, un IGA 0-1 et un EASI 75 compris entre 38 et 50 % respectivement. Le pic d'efficacité était atteint en 3 à 6 mois;
- le tralokinumab est un anticorps monoclonal anti-IL13 qui a montré, dans les études ECZTRA 1 et 2, une amélioration des DA modérées à sévères (SCORAD à 70) avec, à S16 *versus* placebo, des réponses IGA 0-1 ou EASI 75 évaluées à 22 et 33 % respectivement. L'efficacité est améliorée au cours du temps;
- le lébrikizumab est un anti-IL13 (actif) empêchant spécifiquement la formation du complexe IL13R alpha et IL4R alpha. Les études ADVOCATE 1 et 2 ayant inclus des DA modérées à sévères (EASI 30) ont montré, à S16 *versus* placebo, une amélioration de l'IGA 0-1 ou et de l'EASI 75 à 33 et 51 %.

Ces molécules ont une bonne tolérance, excepté les kératoconjunctivites paradoxales.

	Dupilumab	Tralokinumab	Lébrikizumab
Mécanisme d'action	Se lie à l'IL4Rα bloquant la voie de signalisation de l'IL4 et de l'IL13	Se lie à l'IL13, empêche l'IL13 de se lier au récepteur IL13Rα1 et au récepteur leurre IL13Rα2, bloquant ainsi la voie de l'IL13 et la régulation endogène de l'IL13	Se lie à l'IL13, empêche spécifiquement la formation du complexe de l'IL13Rα1/IL4Rα, bloquant ainsi la signalisation en aval tout en préservant la régulation de l'IL13 endogène
Dose	300 mg Q2W (patients adultes)	300 mg Q2W ou 300 mg Q4W	300 mg Q2W ou 300 mg Q4W (en développement)
Initiation	600 mg : 2 x 300 mg (patients adultes)	600 mg : 4 x 150 mg	300 mg Q2W (en développement)
Obtention de l'AMM chez l'adulte	Septembre 2017	Juin 2021	Non précisé

Tableau I : Biothérapies ciblant la voie Th2.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Les progrès dans la prise en charge de la DA sont également liés à une meilleure connaissance de la maladie. La DA résulte d'une altération d'une composante barrière et d'une composante immune (immunité de type 2) impliquant l'exposome, les allergènes, les alarmines produites en réponse au stress épidermique, les cellules dendritiques, les ILC2 et une réponse lymphocytaire T type Th2, puis les lymphocytes B avec production d'IgE [1].

Une meilleure évaluation des patients est une condition indispensable à ces progrès. Nous disposons de plusieurs scores :
 – IGA : *investigator global assessment* ;
 – SCT : *surface corporelle totale atteinte* ;
 – ITCH NRS : *itch numeric rating scale* (échelle de prurit de 0 à 10) ;
 – EVA prurit et EVA sommeil sur les 7 derniers jours ;
 – score EASI moins facile à mesurer en pratique courante, comme le PASI.

Une meilleure connaissance des traitements classiques garantit leur utilisation optimale et des indications mieux posées

des nouvelles thérapeutiques. À ce titre, la ciclosporine peut être utilisée avec une efficacité rapide mais il faudra veiller au respect minutieux des contre-indications relatives ou absolues. La "survie médicamenteuse" de la ciclosporine, sans effet secondaire ou échappement, est ainsi estimée à 2 ans [2]. Le méthotrexate est une autre molécule qui n'a pas l'AMM dans l'indication DA mais elle est efficace à forte dose (25 mg/semaine) [3].

Au total, la prise en charge moderne de la DA s'appuie aujourd'hui sur les associations de patients, le réseau ville-hôpital, la connaissance réciproque de la maladie par le médecin et le patient et le suivi de cohortes (industrielles ou académiques : groupe GREAT de la SFD).

BIBLIOGRAPHIE

1. BIEBER T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nature Reviews*, 2022;21:21-40.
2. BERTH JONES J, GRAHAM-BROWN RA, MARKS R et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1997;136:76-81.
3. GOUJON C, VIGUIER M, STAUMONT-SALLÉ et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018; 6:562-569.e3.

Maladies rares de la peau : les attentes des patients au centre de notre prise en charge

D'après une communication du Pr Christine Bodemer (Hôpital Necker, Paris).

Les maladies rares sont des maladies touchant moins de 1 personne/2 000 mais elles sont nombreuses (plus de 7 000 maladies répertoriées) et concernent de nombreux patients (30 millions en Europe, 8 % de la population mondiale). Ce sont des maladies orphelines dans la majorité des cas.

600 maladies dermatologiques sont répertoriées sur Orphanet avec 80 % de génodermatoses, le reste se divisant en maladies auto-immunes, effets secon-

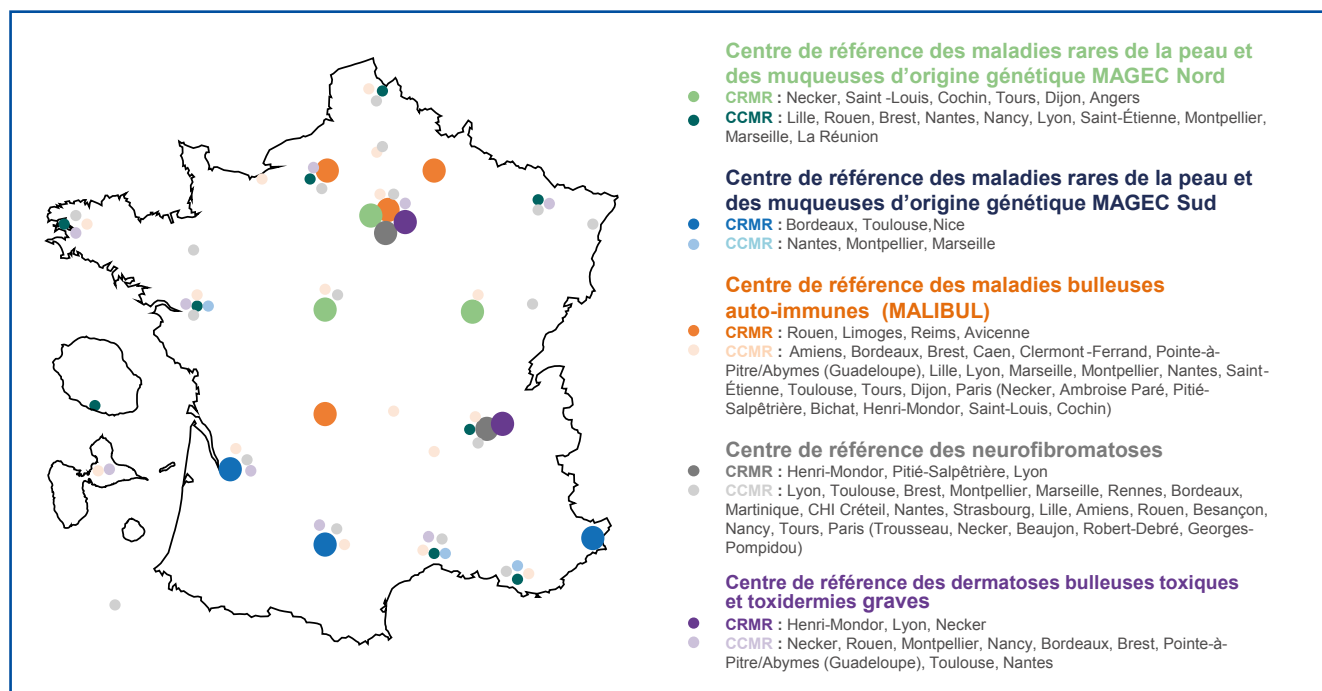


Fig. 3 : Plan maladies rares 1-2-3 : 2004-2022. Filière Maladies rares.

daïres des médicaments et rares tumeurs cutanées. Elles peuvent être de présentation uniquement cutanée et associées à des manifestations systémiques spécifiques (gène muté) ou secondaires (conséquence de l'atteinte cutanée).

Ce groupe de maladies rares de la peau est très hétérogène mais présente de nombreux défis communs : retard diagnostique important, mécanismes physiopathologiques incompris, défaut de formation médicale et paramédicale, coût des soins cutanés volontiers complexe, pronostic vital parfois engagé, comorbidités nombreuses, faible reconnaissance du fardeau individuel et isolement social. Elles nécessitent toujours une approche pluridisciplinaire.

Les génodermatoses représentent le groupe le plus important. Elles débutent

fréquemment à des périodes clés du développement. Elles sont toujours responsables d'une altération de l'apparence et entraînent un véritable tsunami dans la famille avec une culpabilité des parents car la cause est souvent génétique.

La douleur physique et psychologique est au premier plan avec un retentissement fonctionnel parfois considérable, une rupture fréquente des soins du fait de l'isolement social accentué par la déscolarisation habituelle. Les parents deviennent des soignants et supportent un fardeau financier, physique, social et psychologique pour eux et pour l'enfant.

L'enjeu pour les soignants est bien sûr de savoir évoquer la maladie rare, la diagnostiquer et la traiter, mais surtout d'avoir une approche centrée sur le patient. Parmi les

défis qui attendent l'équipe soignante, la bienveillance est l'approche la plus importante en sachant qu'il existe souvent une discordance entre les attentes du médecin et celles du patient. La prise en charge de la douleur physique et psychologique est essentielle, de même que l'intégration du patient et de ses proches dans des programmes d'éducation thérapeutique adaptés.

Les réseaux de référence pour les maladies rares de la peau sont d'une aide considérable pour la prise en charge des patients atteints (**fig. 3**).

Les perspectives thérapeutiques sont en plein développement avec des résultats parfois exceptionnels : thérapies géniques, thérapies prénatales, repositionnement de molécules, biothérapies et petites molécules.

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 :



AVANCER SE PROJETER SOURIRE



**Inhibiteur
anti-IL-23 SÉLECTIF,
100 % HUMAIN**, indiqué
dans le **psoriasis** et le
rhumatisme psoriasique¹



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



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

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



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

PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE¹

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

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

RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE¹

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

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

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

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



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

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