Mensuel
Avril 2023
Cahier 1

réalités

n° 320

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

L'année THÉRAPEUTIQUE

QUOI DE NEUF EN 2022 ?

LA CONFIANCE QUI SE VOIT

DP 22 10 - 22/04/69472195/PM/003

meto/ect® STYLO

méthotrexate 50 mg/ml

1er stylo* injecteur en sous-cutané avec une gamme exclusive de 10 dosages [1]

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

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

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

medac

* Ayant obtenu l'AMM en 2015 [1]

1. Résumé des caractéristiques du produit METOJECT® solution injectable en stylo prérempli

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

Information médicale/Pharmacovigilance/
Réclamations qualité : *infomed@medac.fr*

medac
SAS au capital de 40 000 euros - RCS LYON 530 641 042
23 rue Pierre Gilles de Gennes 69007 LYON + 33 (0)4 37 66 14 70 - www.medac.fr

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr J.-B. Monfort

CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Oudry

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2e trimestre 2023

Avril 2023
Cahier 1

n°320

L'Année thérapeutique
Quoi de neuf en 2022 ?

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

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

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

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

60 **Quoi de neuf dans la maladie de Verneuil ?**
P.-A. Becherel

67 **Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?**
P. Reygagne, P. Assouly, B. Matard, J. Smadja

80 **Quoi de neuf en dermatologie infectieuse ?**
P. Del Giudice

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

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

96 **Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?**
P. Foulc

107 **Quoi de neuf en lasers ?**
J.-M. Mazer, I. Doukhan

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

Un bulletin d'abonnement est en page 106.

Un cahier 2 "Arthrites associées à la maladie de Verneuil et rhumatisme psoriasique" est routé avec ce numéro.

Erratum

Une erreur s'est glissée dans l'article "Actualités dans la maladie de Kawasaki" du Pr I. Koné-Paut paru en mars 2023 (p. 25).
En effet, dans l'encadré des points forts, il fallait lire "**Les indicateurs d'une forme sévère d'emblée sont : l'âge < 1 an**".

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?

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

Épidémiologie

1. Niveau socio-économique [1]

Classiquement, la dermatite atopique (DA) est liée à un niveau socio-économique élevé. La protection relative liée à un bas niveau socio-économique avait été attribuée entre autres à une exposition plus précoce des enfants aux micro-organismes favorisant une maturation du système immunitaire vers une immunité Th1, ce qui est la base de l'hypothèse hygiénique. Une revue systématique de la littérature en 2015 avait montré que le risque de présenter une dermatite atopique était de 0,72 dans les niveaux sociaux économiques les plus bas par comparaison aux niveaux socio-économiques les plus élevés.

Une nouvelle étude a passé en revue les 88 publications consacrées à ce sujet. Il a été trouvé que seulement 42 % des publications montraient une association positive entre un niveau socio-économique élevé et une dermatite atopique. En revanche, la majorité des publications ne trouvait pas d'association. Toutefois, l'auteur californien remarquait que le facteur de risque d'un niveau socio-économique élevé était surtout trouvé dans les études européennes et les études consacrées aux enfants.

2. Eau dure et dermatite atopique de l'adulte [2]

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une eau est dure lorsque la concentration de $CaCO_3$ (carbonate de calcium) est supérieure à 200 mg/L, ce qui oblige à utiliser un excès de savon pour obtenir de la mousse et entraîne la formation d'un film de savon (stéarate de calcium) sur la peau et les vêtements. Le dépôt de détergents tels que le sodium lauryl sulfate (SLS) provoque une irritation de la peau et une altération de la barrière cutanée, dont l'importance est proportionnelle à la dureté de l'eau de lavage. Les résidus laissés sur la peau altèrent la structure secondaire des protéines, solubilisent les lipides de la couche cornée et élèvent le pH de la surface de la peau de façon dose-dépendante. Le savon réagit également avec le calcium pour former de petites particules de calcaire qui peuvent irriter la peau. De plus, le calcium et le magnésium sont des métaux alcalins qui augmentent le pH de la peau (normalement légèrement acide) et compromettent sa fonction de barrière.

Ces divers mécanismes peuvent alors conduire à une pénétration accrue des allergènes et une colonisation bactérienne de la peau, facteurs de risque d'apparition et de progression de l'eczéma. Beaucoup d'études ont montré que l'existence d'une eau fortement minéralisée est un facteur de risque pour la dermatite atopique de l'enfant.

Une revue systématique récente basée sur 385 901 participants a rapporté un *odds ratio* (OR) de 1,28 (indice de confiance [IC] à 95 % : 1,09-1,50) témoignant d'une probabilité accrue d'eczéma chez les nourrissons et les enfants exposés à une eau dure par rapport à ceux exposés à l'eau douce.

Cette association n'avait toutefois pas été encore explorée chez l'adulte. Elle a été mesurée par une étude australienne sur 306 531 participants de 57 ans en moyenne (40 à 69 ans). Il a ainsi été observé une augmentation du risque d'eczéma de base (OR : 1,02 ; IC95 % : 1,01-1,04) par 50 mg/L d'augmentation de $CaCO_3$. L'exposition à une eau dure domestique (> 200 mg/L de $CaCO_3$) était associée à un risque accru d'eczéma (OR : 1,12 ; IC95 % : 1,04-1,22). De plus, il y avait une tendance linéaire significative ($p < 0001$) entre l'augmentation des niveaux d'eau dure et la prévalence de l'eczéma. Cette augmentation de 1,12 chez l'adulte est moindre que chez l'enfant (1,28) mais elle reste significative.

3. Pollution

Les particules fines générées par la pollution atmosphérique sont particulièrement dangereuses en raison de leur capacité à pénétrer profondément dans le système respiratoire, le sang, le système nerveux central et la peau. Les particules fines de moins de 2,5 microns de

NOUVEAU

ialuset® Absorb Fine

Retrouvez tous les bénéfices de l'Acide Hyaluronique dans un pansement hydrocellulaire border cicatrisant, prêt à l'emploi

COMPLEXE UNIQUE

Silicone
+
Carboxyméthylcellulose
+
Acide Hyaluronique ULTRAPURE®

AH
ACIDE HYALURONIQUE

- Maintient un milieu humide favorable à la cicatrisation [1]
- Diminue la douleur [2]
- Accélère la cicatrisation [1, 2]

REMBOURSÉ EN NOM DE MARQUE
Contactez votre délégué ou le service client IBSA Pharma au 0 800.200.380

Absorption faible à modérée

8x8 cm - 10x12 cm - 10x20 cm

(1) Notice de ialuset® Absorb Fine
(2) Mikosinski, J., Di Landro, A., Łuczak-Szymerska, K., Soriano, E., Caverzasio, C., Binelli, D., Falissard, B. and Dereure, O. (2021), "Efficacy and Safety of a Hyaluronic Acid-Containing Gauze Pad in the Treatment of Chronic Venous or Mixed-Origin Leg Ulcers: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Trial", Wounds, Vol. 33 No. 6, pp. 147–157.

ialuset® Absorb Fine : cicatrisation dans le traitement des plaies aigües et chroniques, peu exsudatives. Dispositif médical de classe IIb. Marquage CE 0344. Fabricant : IBSA Pharma SAS. Lire attentivement la notice avant utilisation. L'évolution de la plaie reste à l'appréciation du médecin. La prise en charge est assurée pour le traitement des ulcères de jambe, faiblement exsudatifs, de la phase de bourgeonnement à la phase d'épidermisation. Boîte de 10 pansements 8x8cm – code LPPR 1348917. Boîte de 10 pansements 12x10cm – code LPPR 1384586. Boîte de 10 pansements 20x10cm – code LPPR 1354651. Avril 2023

Avril 2023

POUR EN SAVOIR PLUS
FLASHEZ LE QR CODE

IBSA
Caring Innovation

L'Année thérapeutique

diamètre (PM2,5) sont principalement associées aux maladies respiratoires et cardiovasculaires. Les polluants atmosphériques sont susceptibles d'aggraver la DA en altérant la barrière cutanée et le système immunitaire.

Les polluants de l'air intérieur et extérieur sont considérés comme des facteurs de risque potentiels de DA. Parmi ceux-ci, les particules fines inférieures à 10 microns (PM10) et les PM2,5 sont devenus une grande préoccupation pour la santé publique, notamment en Asie (surtout en Chine et en Asie du Sud-Est), en raison de leurs émissions importantes.

Une équipe coréenne [3] a mené une étude de cohorte rétrospective sur 209 168 sujets pour étudier la relation causale entre les polluants atmosphériques et l'incidence de la DA. Elle a trouvé deux résultats importants :

>>> Premièrement, l'exposition à long terme aux polluants atmosphériques a été significativement associée à un risque accru de développer une DA dans la population générale. Une augmentation de 1 mg/m^3 de PM2,5 et PM10 a accru l'incidence de la DA de 42 % et 33,3 % respectivement. L'exposition à long terme aux polluants gazeux de l'air, dont le SO_2, le NO_2 et le CO_2, était associée à un risque accru de développer une DA.

>>> Deuxièmement, le seuil au-dessus duquel la DA augmentait était de 24,78 µg/m^3 pour PM2,5 et de 48,93 µ/m^3 pour PM10.

Une étude longitudinale australienne [4] a porté sur les effets de la pollution atmosphérique sur le développement et la persistance d'un eczéma atopique ou non atopique. Dans cette cohorte de 3 153 participants suivis de 43 à 53 ans, il a été trouvé que, chez les hommes, une exposition plus élevée à la pollution de l'air ambiant était associée à un risque accru d'eczéma. Une augmentation de 2,3 ppb du NO_2 de base était associée à une prévalence accrue d'eczéma (OR : 1,15 ; IC95 % : 0,98-1,36) et de DA (OR : 1,26 ; 1,00-1,59). Ces associations n'ont pas été observées chez les femmes. Pour les deux sexes, une augmentation de 1,6 µg/m^3 de l'exposition aux PM2,5 était associée à un risque accru de sensibilisation aux aéroallergènes (OR : 1,15 [1,03-1,30]).

Comorbidités

1. Pathologie cardiovasculaire [5, 6]

Ces dernières années, des études ont trouvé des associations entre la DA et des comorbidités qui s'étendent au-delà des allergies, notamment les maladies cardiovasculaires. Une question non résolue est de savoir si la dermatite atopique est un risque cardiovasculaire indépendant lié à l'inflammation systémique comme le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. Des facteurs de risque vasculaire tels que l'obésité, le tabagisme et les troubles du sommeil sont également fréquents au cours de la dermatite atopique.

Une revue systématique et une méta-analyse ont été menées pour enquêter sur l'association entre la dermatite atopique et l'hypertension, un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires. Dans l'ensemble, la dermatite atopique était associée à un risque plus élevé d'hypertension par rapport aux témoins [OR : 1,16 ; IC95 % : 1,04-1,30]. L'étude a permis d'individualiser plusieurs sous-groupes. La dermatite atopique modérée à sévère était significativement associée à l'hypertension (OR : 2,33 ; IC95 % : 1,10-4,94) mais la dermatite atopique légère ne l'était pas (OR : 0,98 ; IC95 % : 0,83-1,15), suggérant que la sévérité de la dermatite atopique pourrait être un facteur important. Une précédente méta-analyse avait déjà trouvé une association entre la sévérité croissante de la dermatite atopique et les maladies cardiovasculaires.

En outre, le risque d'hypertension était significativement augmenté dans les études aux États-Unis (OR : 1,34 ; IC95 % : 1,22-1,47), mais pas en Europe ou en Asie. Ces différences régionales peuvent refléter des différences dans les facteurs de risque cardiovasculaire, suggérant l'hypothèse que les facteurs de risque cardiovasculaire sont les principaux médiateurs de l'association entre la dermatite atopique et les maladies cardiovasculaires. L'association de la DA avec l'hypertension est probablement multifactorielle, en plus de l'inflammation systémique : troubles chroniques du sommeil, obésité, troubles de la santé mentale, diminution de l'activité physique, tabagisme, consommation d'alcool excessive, corticostéroïdes systémiques, ciclosporine A. Toutefois, la DA était associée à un risque plus faible d'hypertension par rapport aux patients témoins atteints de psoriasis.

La conséquence pratique est importante. Le dépistage de l'hypertension est recommandé chez tous les adultes, de même que la recherche des autres facteurs de risque : surpoids, tabagisme… chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère.

2. Dépression [7]

Le prurit, les douleurs cutanées, l'insomnie, les lésions cutanées affichantes et la stigmatisation contribuent tous à la diminution de l'estime de soi, la dépression et l'augmentation des idées suicidaires chez les patients atteints de DA. Des publications anciennes avaient montré l'existence de dépression majeure et de symptômes dépressifs au cours de la DA. Une publication plus récente avait trouvé qu'environ 1 adulte sur 3 atteint de DA aux États-Unis présentait au moins 1 symptôme de dépression et remplissait les critères diagnostiques de trouble dépressif majeur.

Une étude américaine a évalué pour la première fois l'évolution longitudinale et la persistance des symptômes dépressifs ainsi que la façon dont les symptômes dépressifs fluctuent selon la

sévérité de la DA. Au début de l'étude, sur les 695 participants, 65,32 % avaient une dépression minime, elle était légère chez 20 %, modérée chez 8,20 %, modérément sévère chez 3,88 % et sévère chez 2,59 % d'entre eux. La plupart avaient des niveaux fluctuants de symptômes dépressifs. Les associations les plus fortes avec des signes dépressifs étaient une DA sévère, le prurit, l'érythème des plis de flexion, une kératose pilaire, les troubles graves du sommeil secondaires à l'eczéma et l'ichtyose. Se sentir mal, avoir des pensées d'automutilation, des difficultés de concentration et des mouvements lents étaient les symptômes les plus persistants. Les indicateurs de dépression persistante étaient l'âge avancé, les personnes non blanches, le sexe masculin, une assurance publique ou une absence d'assurance, un prurit plus sévère, des douleurs cutanées, un érythème facial, un eczéma des mamelons, un sommeil perturbé et un pityriasis alba.

Par conséquent, les patients atteints de dermatite atopique sévère devraient faire l'objet d'un suivi régulier à la recherche de signes de dépression et bénéficier d'une prise en charge adaptée au besoin.

3. Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) [8]

Une étude américaine cas-témoins a évalué l'association TDAH-DA. La prévalence du TDAH était significativement plus élevée dans le groupe DA que dans le groupe témoins appariés (4,9 % contre 1,8 %, respectivement ; $p < 0,001$). Après contrôle des facteurs de confusion dans l'analyse multivariée, la DA est restée significativement associée au TDAH (OR : 2,66 ; IC95 % : 2,37-2,99 ; $p < 0,001$). Dans cette cohorte, les adultes atteints de DA avaient 2,66 fois plus de risques d'avoir un diagnostic de TDAH par rapport aux adultes sans DA.

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association de la DA avec le TDAH. Des études prospectives sur des enfants ont montré que la DA précède le diagnostic de TDAH, suggérant que des facteurs tels que le stress psychosocial de la DA et des cytokines inflammatoires ayant un impact neurologique pourraient prédisposer au développement du TDAH.

4. Maladies auto-immunes [9]

L'inflammation Th2 est depuis longtemps connue pour avoir une responsabilité majeure dans les DA aiguës. Cependant, ces dernières années, il a été montré le rôle important de l'inflammation Th1, Th17 et Th22 dans les DA chroniques qui est également souvent associée à des maladies auto-immunes. Des études antérieures ont montré l'association de la dermatite atopique avec la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires du tube digestif. Ces études n'avaient pas observé si la gravité de la DA modifiait le risque de maladie auto-immune.

Utilisant une cohorte basée sur une population de personnes nouvellement diagnostiquées pour la DA (173 709 enfants et adultes), une équipe anglaise s'est attachée à déceler la présence des maladies auto-immunes les plus courantes et à évaluer si le risque de maladie auto-immune était lié à la sévérité de la DA. Les maladies auto-immunes préexistantes étaient plus fréquentes chez les patients atteints de DA par rapport aux témoins (5,8 % contre 4,3 %). En excluant les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante, il y avait une association entre la DA et l'incidence de maladie auto-immune d'apparition récente (aHR [*adjusted hazard ratio*, rapport des risques ajustés] 1,28 ; IC95 % : 1,23-1,34). Le risque était plus élevé pour les DA plus sévères (aHR : 1,99 ; IC95 % : 1,77-2,23) que pour les DA modérées (aHR : 1,33 ; IC95 % : 1,19-1,49) ou les DA légères (aHR : 1,22 ; IC95 % : 1,16-1,28).

Les patients atteints de DA avaient un risque significativement accru de développer rhumatisme psoriasique, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Crohn, vitiligo, pelade, maladie de Biermer, rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde et hypothyroïdie (aHR : 1,17-2,06). En revanche, il n'a pas été observé d'association entre la DA et le diabète de type 1, la maladie de Basedow, la spondylarthrite ankylosante, le lupus érythémateux disséminé ou la sclérose en plaques.

Chez les enfants, un risque accru de maladie auto-immune n'a été observé que pour les DA plus sévères (aHR : 2,41 ; IC95 % : 1,88-3,07). Des associations ont été observées uniquement pour le vitiligo (aHR : 1,70 ; IC95 % : 1,38-2,11) et la pelade (aHR : 1,33 ; IC95 % : 1,07-1,64).

5. Troubles du comportement alimentaire [10]

Une équipe finlandaise a réalisé une étude rétrospective nationale pour déterminer si le risque de troubles du comportement alimentaire était plus élevé chez les patients atteints de DA (70 584) que dans la population générale. Seuls les patients de moins de 18 ans au moment du premier diagnostic de DA ont été inclus dans la population étudiée. L'association la plus élevée entre DA et troubles du comportement alimentaire a été trouvée pour la boulimie (OR ajusté : 2,31 ; IC95 % : 1,54-3,48), suivie par l'hyperphagie boulimique (*binge eating disorder* : mêmes caractéristiques que la boulimie exception faite des stratégies de contrôle du poids) (OR ajusté : 1,86 ; IC95 % : 1,29-2,68) à l'âge de 18 ans.

En conséquence, il est important de connaître les signes cutanés des troubles cachés du comportement alimentaire, de s'enquérir des habitudes alimentaires et de l'éventuelle anxiété liée à la nourriture chez les patients atteints de DA.

6. Obésité [11]

Des études antérieures ont trouvé des résultats divergents concernant l'association de l'obésité avec la DA dans l'enfance. Peu d'études étaient longitu-

L'Année thérapeutique

dinales, par conséquent il est difficile de savoir si l'obésité cause la DA ou inversement. Une étude de cohorte longitudinale dès la naissance a été réalisée sur 4 898 enfants nés dans 20 grandes villes des États-Unis. Les résultats montrent que le fait d'être en surpoids/obèse ou obèse était associé à la DA à tous les âges de l'enfance évalués (OR brut [IC95 %] pour l'obésité : 1,25 [1,03-1,51] ; OR brut [IC95 %] pour le surpoids/l'obésité : 1,22 [1,02-1,50]).

De plus, le fait d'être obèse et/ou en surpoids à l'âge de 5 ans (parmi ceux qui n'avaient pas de DA) était associé à la DA à l'âge de 9 ans ou 15 ans (OR ajusté [IC95 %] pour le surpoids/obésité : 1,37 [1,04-1,79] ; OR ajusté [IC95 %] pour l'obésité : 1,42 [1,02-1,99]). Inversement, une DA à l'âge de 5 ans (chez ceux dont le poids était normal) n'était pas associée au surpoids ou à l'obésité à l'âge de 9 ou 15 ans (OR ajusté [IC95 %] pour surpoids/obésité : 1,10 [0,84-1,43] ; OR ajusté [IC95 %] pour l'obésité : 1,18 [0,88-1,58]).

En résumé, le surpoids et l'obésité au début de l'enfance étaient associés à la DA plus tard dans l'enfance. Cependant, la DA pendant la petite enfance n'était pas associée au surpoids/obésité plus tard dans l'enfance ou l'adolescence. Donc, en schématisant, l'obésité pourrait causer une DA mais pas l'inverse. Le surpoids et l'obésité peuvent augmenter la libération des adipokines du tissu adipeux, entraînant des effets pro-inflammatoires susceptibles de favoriser la DA. L'adiponectine à de faibles niveaux s'est révélée liée à la DA.

7. Démence [12]

Des études ont trouvé des liens entre des maladies inflammatoires chroniques et la démence, mais on sait peu de chose sur le rôle de la DA qui touche de plus en plus de personnes âgées. Deux études antérieures ont constaté que la DA était associée à au moins une multiplication par deux du risque de démence, mais ces études étaient de faible valeur en raison de diagnostics auto-déclarés et de la petite taille des échantillons. Des enquêtes plus approfondies sur une éventuelle association entre la DA et la démence sont importantes parce qu'elles peuvent fournir une piste pour l'identification des personnes à haut risque d'apparition de démence et pour la réduction des risques à long terme.

Une étude de cohorte longitudinale de 1 767 667 personnes âgées de 60 à 99 ans a été réalisée au Royaume-Uni. Son objectif était de déterminer si la DA active chez les personnes âgées était associée à la démence et de savoir si l'association augmentait avec la gravité de la DA. Les résultats montrent que la DA était associée à une augmentation de 27 % du risque de démence chez les personnes âgées. La magnitude de cette association était similaire parmi les sous-types de démence (maladie d'Alzheimer et démence vasculaire). Elle augmentait avec la sévérité de la DA. Elle n'était pas attribuable à l'utilisation de corticostéroïdes et n'a pas été entièrement expliquée par des comorbidités.

8. Alcoolisme [13]

La DA comme l'alcoolisme sont souvent associés à une dépression ou une anxiété. Une étude américaine a évalué l'hypothèse selon laquelle la DA est associée à l'alcoolisme, même après avoir contrôlé les facteurs démographiques, le revenu, le tabagisme, la dépression et l'anxiété.

Au total, 11 752 patients atteints de DA (âge moyen, 60 ans [DS, 16 ans] ; 68 % de femmes) ont été appariés avec 47 008 contrôles. Le taux d'alcoolisme était significativement plus élevé chez les patients atteints de DA que chez les témoins (8,5 % contre 4,4 % ; $p < 0,001$). Dans l'analyse multivariée, en contrôlant l'impact des facteurs confondants (dépression, anxiété…), la DA est restée significativement associée à l'alcoolisme (OR : 1,50 ; IC95 % : 1,37-1,64 ; $p < 0,001$).

9. Comorbidités dans le "monde réel" [14]

Une équipe américaine a relevé dans ce qui est qualifié de "monde réel" les comorbidités de 39 779 patients atteints de DA par rapport à 353 743 contrôles. Les résultats confirment, à quelques exceptions près, les articles cités plus haut. La meilleure reconnaissance de ces comorbidités et des facteurs de risque modifiables dans la DA peut aider à mettre œuvre des conseils et une prise en charge adaptés.

Les patients adultes atteints de DA étaient plus susceptibles de souffrir de troubles psychiatriques : trouble obsessionnel-compulsif (OR : 2,01), schizophrénie (OR : 1,45), anxiété (OR : 1,44), trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (OR : 1,43), trouble de l'alimentation (OR : 1,33) et trouble de l'humeur (OR : 1,31). Ces résultats confirment que la DA entraîne un lourd fardeau psychologique pour les patients adultes, ce qui peut avoir un impact sur leur productivité au travail et leur fonctionnement social. Cela souligne l'importance d'intégrer l'accompagnement psychologique dans la gestion de la DA pour minimiser son fardeau psychosocial.

De nombreuses infections étaient augmentées : *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (OR : 3,92), virus de l'herpès (OR : 2,24), VIH (OR : 2,00), *Helicobacter pylori* (OR : 1,70) et grippe (OR : 1,38).

Les patients atteints de DA avaient des probabilités plus élevées de maladies auto-immunes : pelade (OR : 6,01), vitiligo (OR : 4,44), dermato/polymyosite (OR : 3,54), lupus érythémateux systémique (OR : 2,46), connectivite (OR : 2,34) et syndrome de Sjögren (OR : 2,17).

Toutes les comorbidités dermatologiques explorées étaient augmentées sauf les infections virales à Coxsackie. Par ordre décroissant, on trouvait : *eczema herpeticum* (OR : 30,4), ichtyose vulgaire (OR : 18,3), dermite de contact allergique

RINVOQ®
upadacitinib

AIDEZ VOS PATIENTS À ROMPRE LE CYCLE INFERNAL[1] DE LA DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À SÉVÈRE

RINVOQ® 15 mg et 30 mg, comprimés à libération prolongée, est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus (≥30 kg) qui nécessitent un traitement systémique de 2ème ligne, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.[2,3]

- Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, RINVOQ® 15 mg est un traitement systémique de 1ère ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.
- Le choix du traitement systémique de 2ème ligne (chez les adultes) ou 1ère ligne (chez les adolescents) doit se faire au cas par cas et prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.
- Chez l'adulte et l'adolescent, il conviendra de prendre en compte le profil de tolérance de l'upadacitinib moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérigènes mentionnés dans son PGR et communs aux autres anti-JAK.

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

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

Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle.
- RINVOQ® 15 mg comprimés à libération prolongée. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie ou en allergologie.
- RINVOQ® 30 mg comprimés à libération prolongée. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en allergologie.

Pour une information complète sur RINVOQ®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR code ou sur le site internet de la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&-choixRecherche=medicament&txtCaracteres=RINVOQ

1. Misery L. Retentissement de la dermatite atopique chez l'adulte. Ann Dermatol Venereol. 2017;144:VS23-28.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit RINVOQ®.
3. Avis de la Commission de la Transparence RINVOQ® 2021 - HAS

22/12/65852428/PM/017 - FR-RNQD-220028 - 01/2023

abbvie

L'Année thérapeutique

(OR : 12,7), impétigo (OR : 9,72), dermite séborrhéique (OR : 6,24) et *molluscum contagiosum* (OR : 5,77).

Des tendances similaires étaient observées dans les comorbidités allergiques : allergies alimentaires (OR : 10,6), urticaire (OR : 7,25), rhinite allergique (OR : 4,03), asthme (OR : 3,31), œsophagite à éosinophiles (OR : 2,84) et conjonctivite atopique (OR : 1,92).

Il existait un risque plus élevé de cancer cutané non mélanocytaire mélanome (OR : 2,00), de tumeur maligne lymphoïde ou hématopoïétique (OR : 1,91) et de mélanome malin (OR : 1,52). Une méta-analyse plus ancienne avait montré une petite mais significative association entre DA et lymphome, avec la sévérité de la DA comme facteur de risque. Les données sur le risque de cancers de la peau associés à la DA sont divergentes dans la littérature, avec certaines études démontrant une association entre la DA et le mélanome et les cancers cutanés non mélanocytaires, d'autres des associations plus variables.

La probabilité de nombreuses pathologies systémiques était augmentée : athérosclérose périphérique (OR : 1,69), maladie pulmonaire obstructive chronique (OR : 1,52), syndrome métabolique (OR : 1,47), hyperlipidémie (OR : 1,37), angine de poitrine (OR : 1,33), maladie cérébrovasculaire (OR : 1,31), néphropathie chronique (OR : 1,28), hypertension (OR : 1,27), maladie coronarienne (OR : 1,23), diabète de type 2 (OR : 1,19) et troubles du sommeil (OR : 1,52).

Traitement

1. Dupilumab

>>> Dupilumab chez l'enfant de 6 mois à 5 ans

Dans un avis du 19/08/2022, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie, et Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication thérapeutique : Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

>>> Vie réelle sur 1 an [15]

Une étude prospective longitudinale en "vie réelle" menée pendant 12 mois sur 699 patients américains confirme les bons résultats du dupilumab pour sa rapidité d'action et le maintien d'une bonne réponse. La plupart des patients ont atteint un contrôle adéquat de la maladie (score total ADCT) au 1er mois 1 (60,9 %) avec une amélioration supplémentaire au 12e mois 12 (77,4 %).

Au départ, 87,3 % des patients utilisaient d'autres traitements, notamment les dermocorticoïdes topiques (68,1 %) et les corticoïdes systémiques (34,9 %). Après traitement par dupilumab, leur utilisation était plus faible : 40,4 % pour les dermocorticoïdes et 6,2 % pour les corticoïdes systémiques.

À chaque suivi, les patients ont signalé une réduction des poussées, des démangeaisons, des symptômes et une amélioration du sommeil, de la qualité de vie liée à la santé et des activités quotidiennes par rapport à la valeur initiale.

>>> Drug survival [16]

La *drug survival*, que l'on pourrait traduire par "adhésion thérapeutique", mesure la durée jusqu'à l'arrêt d'un médicament. La durée pendant laquelle un patient prend un médicament dépend de plusieurs facteurs tels que la tolérance, les effets secondaires, le profil d'innocuité et l'efficacité.

La durée de prise du dupilumab était évaluée sur 715 patients sur des périodes de 1, 2 et 3 ans. Il a ainsi pu être possible de repérer les facteurs favorisant un arrêt prématuré. Les facteurs associés à une adhésion médicamenteuse plus courte en raison d'une inefficacité étaient l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs à l'inclusion (risque relatif [HR] : 2,64 ; IC95 % : 1,10-6,37) et l'absence de réponse à 4 semaines (HR : 8,68 ; IC95 % : 2,97-25,35).

Les facteurs associés à une adhésion médicamenteuse plus courte en raison d'effets indésirables étaient l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs au départ (RR : 2,69 ; IC95 % : 1,32-5,48), l'âge de 65 ans ou plus (HR : 2,94 ; IC95 % : 1,10-7,87) et un score IGA de DA très sévère (RR : 3,51 ; IC95 % : 1,20-10,28).

>>> Espacement des injections [17]

Les injections de dupilumab pour les patients adultes sont faites à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines. Un intervalle de dosage plus long pourrait être proposé chez certains patients présentant des événements indésirables afin d'en réduire l'intensité. La même stratégie peut également être adoptée pour les patients ayant une bonne réponse clinique pour réduire le nombre total d'injections et la charge du traitement.

Une étude rétrospective française conduite par le GREAT (Groupe de recherche sur l'eczéma atopique) a évalué la stratégie consistant à allonger les intervalles entre les injections de dupilumab et déterminer les caractéristiques des patients pour lesquels elle peut être recommandée. Cette étude montre qu'un intervalle de dosage plus long du dupilumab (3 ou 4 semaines) chez les patients ayant obtenu une amélioration clinique a permis un maintien de l'efficacité chez les 2/3 des patients. Cette stratégie semble être plus efficace chez les patients âgés, chez les patients ayant une consommation plus basse de dermocorticoïdes et chez ceux chez qui l'espacement des doses a été mis en œuvre lorsque le patient avait eu une bonne réponse clinique et chez qui on voulait réduire le fardeau du traitement, plutôt

Nouveau

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

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

L'EFFICACITÉ EN ACTION

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

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

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % et agréé aux collectivités.

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

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'Avis de la Commission de la Transparence **sur la base de données publique des médicaments** en flashant ce QR Code. Ou directement sur le site internet : **https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr** Ces documents peuvent vous être remis sur simple demande auprès de notre délégué médical.

Adtralza®
(tralokinumab)

150 mg, solution injectable en seringue préremplie

LEO Pharma, RCS Versailles n°572 208 122 - SAS au capital de 9.000.000 €

MAT-60631 - 11/2022 - 22/01/62444268/PM/003 - ©LEO Pharma 2022
Toutes les marques LEO Pharma mentionnées appartiennent au groupe LEO Pharma.

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

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78 960 Voisins-le-Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr
Information disponibilité produit : Tél 01 81 79 40 78

L'Année thérapeutique

que pour diminuer un effet secondaire. Chez les patients présentant des effets indésirables, cette stratégie semble être efficace pour réduire leur intensité.

>>> "Head and neck dermatitis" induite par le dupilumab et IgE Malassezia [18]

Une DA tête et cou est observée chez 10 % des patients sous dupilumab. Bien que sa pathogénie ne soit pas complètement élucidée, de nombreux arguments plaident en faveur de la responsabilité de *Malassezia*. Une étude prospective australienne de cohorte a évalué si les taux d'IgE spécifiques *Malassezia* avant traitement étaient associés à l'apparition ou à l'aggravation d'une DA tête et cou chez les individus commençant un traitement par dupilumab pour une DA modérée à sévère. Il y avait une différence statistiquement significative dans le taux des IgE *Malassezia* entre les groupes DA tête et cou et le groupe non tête et cou (médiane 31,95 kU L – 1 contre 2,27 kU L – 1 ; p = 0,005). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le taux des IgE totales. En utilisant le seuil de 0,35 kU/mL, les IgE *Malassezia* à l'inclusion avaient une sensibilité de 94,1 % et une spécificité de 87,9 %.

2. Tralokinumab

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal de haute affinité qui inhibe sélectivement l'interleukine 13 (IL13), une cytokine clé dans la pathogénie de la DA. ECZTEND (NCT03587805) étudie à long terme sur 5 ans l'innocuité et l'efficacité du tralokinumab [19]. L'évaluation à 2 ans a montré une persistance de l'amélioration clinique : EASI 75 chez 82,5 % des patients.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés (> 2 %) étaient les infections virales des voies respiratoires supérieures. La plupart des conjonctivites dans ECZTEND étaient légères à modérées. Elles étaient survenues chez 4,5/100 patients-années. Deux participants (0,2 %) ont signalé des cas graves et 1 patient (0,1 %) a arrêté le tralokinumab en raison de la conjonctivite. Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 2,4 % des participants (3,9 événements/100 patients-années).

Les conjonctivites sous tralokinumab ont été évaluées à partir de la synthèse de 5 études de phase II ou III. Les conjonctivites étaient plus fréquentes avec le tralokinumab (7,5 %) qu'avec le placebo (3,2 %). La plupart des cas de conjonctivite étaient légers et résolus avec ou sans examen ophtalmologique. Les facteurs de risque étaient une DA sévère, des antécédents de conjonctivite/kératoconjonctivite atopique et le nombre de comorbidités atopiques (passées ou actuelles).

Certaines comorbidités atopiques présentaient un risque plus élevé de développer une conjonctivite : antécédents d'asthme et de conjonctivite/kératoconjonctivite atopique par rapport aux autres allergies (allergie alimentaire ou rhume des foins). Un autre facteur de risque était l'élévation des biomarqueurs de base de la maladie : éosinophiles, IgE et lactate déshydrogénase [20].

3. Inhibiteurs des Janus kinases (JAK)

>>> Risque thromboembolique [21]

La FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis a émis une "*black box*" concernant un risque accru de caillots sanguins pour le tofacitinib, le baricitinib et l'upadacitinib chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde et pour d'autres maladies inflammatoires chroniques. Néanmoins, des méta-analyses concernant plusieurs maladies inflammatoires telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) n'ont trouvé aucun risque accru significatif thromboembolique veineux (TEV) chez les patients recevant un traitement avec des inhibiteurs de JAK. Un récent essai clinique randomisé a cependant rapporté un risque multiplié par 3,52 de TEV chez les patients traités par tofacitinib (10 mg, 2 fois par jour) pour une polyarthrite rhumatoïde, qui étaient âgés de 50 ans ou plus et qui avaient au moins un facteur de risque de maladie cardiovasculaire supplémentaire.

Une revue systématique et une méta-analyse ont évalué l'incidence des TEV chez les patients atteints de DA traités par inhibiteurs de JAK. Les études de cohorte n'ont révélé aucune association entre l'incidence de TEV et une DA. Globalement, le taux d'incidence de TEV était de 0,23 événement pour 100 patients-années chez les patients atteints de DA. Les études randomisées contrôlées n'ont démontré aucune différence significative dans le risque d'incidence de TEV entre les patients atteints de DA qui recevaient un traitement avec des inhibiteurs de JAK et les patients avec DA recevant un placebo ou le dupilumab. Le taux d'incidence de TEV était de 0,15 événement pour 100 patients-années chez les patients atteints de DA recevant des inhibiteurs de JAK.

>>> Upadacitinib

● ***Résultats à long terme : 1 an*** [22]

L'upadacitinib dans des études menées sur 16 semaines a montré sa supériorité sur le placebo dans toutes les évaluations d'activité de la maladie, du prurit, des douleurs cutanées et de l'impact de la DA sur la qualité de vie. Le profil bénéfice/risque était favorable chez les patients avec une DA modérée à sévère. Une régression du prurit était observée dès le 2e jour et une amélioration de plus de 75 % de l'EASI était obtenue dès la 2e semaine. Une nouvelle étude a permis de montrer que l'efficacité et la tolérance restaient bonnes à la semaine 52.

Bien que l'upadacitinib 15 mg ait atteint et maintenu des niveaux élevés d'efficacité, la dose de 30 mg a montré une supériorité. Bien qu'il y ait eu un taux plus élevé d'effets secondaires avec la dose de

NOUVEAU

CIBINQO®

abrocitinib

50mg | 100mg | 200mg

BEAT THE DRAGON *

*Dompter le dragon, quand la DA modérée à sévère s'éveille ou s'inflamme

Nouvel inhibiteur de JAK1 par voie orale [1]

- Efficacité démontrée [1]
- Flexibilité avec 3 dosages disponibles [1]

Cibinqo est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.[1]

Place dans la stratégie thérapeutique :

Cibinqo 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib) est un traitement systémique de 2ème ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
Avant de prescrire, consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Conditions de prescription et délivrance :

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en allergologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Remboursé par la Sécurité sociale à 65%. Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Agréé aux collectivités.[2]

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

MÉDICAMENT D'EXCEPTION, PRESCRIPTION EN CONFORMITÉ AVEC LA FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur http://www.signalement.social-sante.gouv.fr

1. RCP Cibinqo en vigueur
2. Avis de CT Cibinqo du 9 mars 2022

Pfizer
Inflammation & Immunologie

Visa n°22/12/66545656/PM/014 - PP-CIB-FRA-0076 - Décembre 2022 Pfizer, société par actions simplifiée au capital de 47 570 €.
Siège social : 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris. 433 623 550 RCS Paris. Locataire-gérant de Pfizer Holding France. TVA Intra : 73 433 623 550.

L'Année thérapeutique

30 mg d'upadacitinib, ces événements étaient pour la plupart légers à modérés et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. Les profils de risque pour les deux doses sont généralement comparables. Les infections graves, le zona et les anomalies biologiques ont été signalés plus fréquemment avec upadacitinib 30 mg *versus* 15 mg.

● ***Acné*** [23]

L'un des événements indésirables les plus fréquents rapportés avec l'upadacitinib est une éruption acnéiforme. L'incidence de l'acné varie de 7 à 13 % avec l'upadacitinib 15 mg et de 14 à 17 % avec upadacitinib 30 mg, contre 2 % avec le placebo. Il est à noter que l'acné est survenue à des taux inférieurs dans les études sur l'upadacitinib pour d'autres indications. Le taux d'acné dans les indications rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante) était de moins de 2 % et dans les indications gastroentérologiques de 6 %.

Une étude *post hoc* a permis de préciser les caractères de cette acné au cours de la DA. Elle survenait chez 9,8 % des patients sous 15 mg d'upadacitinib, 15,2 % des patients sous 30 mg d'upadacitinib et 2,2 % des patients sous placebo. Cependant, le délai d'apparition, la durée et le risque de récidive étaient similaires entre les 2 doses d'upadacitinib. L'acné était légère ou modérée dans presque tous les cas, avec seulement 1 cas d'acné sévère signalé sur les 1 721 patients traités par l'upadacitinib. Seul 0,1 % des patients a dû arrêter le traitement en raison de cette acné.

L'acné survenait généralement après environ 6 semaines de traitement par l'upadacitinib et a duré environ 3 mois. L'apparition de l'acné n'avait pas eu d'effet sur la qualité de vie des patients, avec des scores DLQI similaires pour les répondeurs à l'upadacitinib avec/sans acné et les non-répondeurs avec/sans acné. La moitié des patients ayant présenté une acné n'a pas nécessité de traitement. La plupart des patients qui ont nécessité un traitement n'ont utilisé que des topiques (antibiotiques, peroxyde de benzoyle, rétinoïdes, administrés seuls ou en combinaison). Les traitements systémiques étaient rarement utilisés ; 4,8 % et 7,6 % des patients ayant présenté une acné en prenant upadacitinib respectivement 15 mg et 30 mg ont eu un traitement oral, surtout une tétracycline. Un seul patient a eu de l'isotrétinoïne.

>>> Baricitinib [24]

BREEZE-AD4 est la première étude à évaluer l'efficacité et sécurité du baricitinib + dermocorticoïdes chez les patients atteints de DA qui ont eu une réponse inadéquate, une intolérance ou une contre-indication à ciclosporine. À la semaine 16, le baricitinib 4 mg + dermocorticoïdes était supérieur au placebo + dermocorticoïdes dans l'amélioration de plusieurs domaines de la DA : inflammation cutanée, prurit, douleurs cutanées et troubles du sommeil induits par le prurit. Le prurit était soulagé dès la 2e semaine. L'amélioration a été maintenue jusqu'à 52 semaines de traitement.

Les événements indésirables liés au traitement étaient plus fréquents avec le baricitinib qu'avec le placebo (+ dermocorticoïdes) et la plupart étaient légers ou modérés. Les effets indésirables les plus fréquents avec le baricitinib 4 mg + dermocorticoïdes étaient la rhinopharyngite, l'herpès simplex, la grippe et les maux de tête. Il n'a pas été rapporté de décès ou de thrombose des veines profondes.

>>> Breprocitinib [25]

Le brepocitinib est une petite molécule inhibitrice à la fois de la tyrosine kinase 2 et de la Janus kinase (JAK) 1. Il a été précédemment administré par voie orale dans des essais portant sur d'autres dermatoses inflammatoires (pelade, psoriasis). Il a été utilisé par voie locale dans une étude de phase IIb. Le brepocitinib topique était jugé significativement plus efficace que le véhicule par l'investigateur pour l'EASI, l'IGA et la surface atteinte et par les patients (amélioration ≥ 4 points de la PP-NRS et DLQI et amélioration du POEM). En particulier, une tendance dose-réponse a été observée.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient la rhinopharyngite et l'aggravation de la DA, surtout dans les groupes véhicules (8,1-8,3 %). Les taux plasmatiques de brepocitinib étaient faibles, souvent sous le seuil de détection, témoignant de la faible diffusion systémique du produit.

>>> Ruxolitinib [26]

Le ruxolitinib est un inhibiteur des Janus kinase 1 et Janus kinase 2. Sous forme de crème, il a déjà démontré une action anti-inflammatoire et antiprurigineuse dans des études de phase III. Le ruxolitinib sous forme de crème a été évalué pour obtenir un contrôle complet du prurit chez 1 208 patients. Un plus grand pourcentage des patients ayant appliqué la crème de ruxolitinib par rapport au véhicule a atteint un état sans prurit (score de prurit NRS 0/1) dans un délai de 36 heures. Cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la 8e semaine.

4. Méta-analyse des traitements systémiques [27]

Une méta-analyse a été réalisée à partir des 60 études comprenant 16 579 patients. À la semaine 16 chez l'adulte, l'abrocitinib 200 mg par jour et l'upadacitinib 30 mg par jour étaient associés à une réduction de l'EASI un peu plus importante que le dupilumab 600 mg puis 300 mg toutes les 2 semaines. Abrocitinib 100 mg par jour, baricitinib 4 mg par jour, baricitinib 2 mg par jour et tralokinumab 600 mg puis 300 mg toutes les 2 semaines étaient associés à une réduction de l'EASI légèrement inférieure à celle du dupilumab. Il y avait peu ou aucune différence entre l'upadacitinib 15 mg par jour et le dupilumab.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bajwa H, Baghchechi M, Mujahid M *et al.* Mixed evidence on the relationship between socioeconomic position and atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:399-405.
2. Diego J. Lopez, Ankur Singh, Nilakshi T. The association between domestic hard water and eczema in adults from the UK Biobank cohort study. *Br J Dermatol*, 2022;187:704-712.
3. Park SK, Kim JS, Seo HM. Exposure to air pollution and incidence of atopic dermatitis in the general population: A national population-based retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1321-1327.
4. Diego J Lopez, Caroline J Lodge, Dinh S Bui *et al.* Association between ambient air pollution and development and persistence of atopic and non-atopic eczema in a cohort of adults. *Allergy*, 2021;76:2524-2534.
5. Ben Abdallah H, Vestergaard C. Atopic dermatitis, hypertension and cardiovascular disease. *Br J Dermatol*, 2022; 186:203-204.
6. Yousaf M, Ayasse M, Ahmed A *et al.* Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2022; 186:227-235.
7. Chatrath S, Lei D, Yousaf M *et al.* Longitudinal course and predictors of depressive symptoms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:582-591.
8. Fan R, Leasure AC, Damsky W *et al.* Association of atopic dermatitis with attention-deficit hyperactivity disorder among US adults in the "All of Us" research program: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:691-692.
9. De Lusignan S, Alexander H, Broderick C *et al.* Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;150:709-713.
10. Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M *et al.* Atopic dermatitis and the risk of eating disorders: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87: 474-476.
11. Manjunath J, Silverberg JI. Association of obesity in early childhood with atopic dermatitis in late childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:426-427.
12. Magyari A, Ye M, Margolis DJ *et al.* Adult atopic eczema and the risk of dementia: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87: 314-322.
13. Fan R, Leasure AC, Damsky W *et al.* Alcohol use disorder among adults with atopic dermatitis: A case-control study in the All of Us research program. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1378-1380.
14. Roh YS, Huang AH, Sutaria N *et al.* Real-world comorbidities of atopic dermatitis in the US adult ambulatory population. *J Am Acad Dermatol*, 2022; 6:835-845.
15. Strober B, Mallya UG, Yang M *et al.* Treatment Outcomes Associated With Dupilumab Use in Patients With Atopic Dermatitis: 1-Year Results From the RELIEVE-AD Study. *JAMA Dermatol*, 2022;158:142-150.
16. Spekhorst LS, de Graaf M, Zuithoff NPA *et al.* Dupilumab Drug Survival and Associated Predictors in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Long-term Results From the Daily Practice BioDay Registry. *JAMA Dermatol*, 2022;158:1048-1056.
17. Jendoubi F, Shourik J, Seneschal J *et al.*; GREAT network (Groupe de Recherche sur l'Eczema ATopique of the French Society of Dermatology). Longer dupilumab dosing intervals in adult patients with atopic dermatitis: experience from a French multicentre retrospective cohort study. *Br J Dermatol*, 2022;187:602-603.
18. Kozera E, Stewart T, Gill K *et al.* Dupilumab-associated head and neck dermatitis is associated with elevated pretreatment serum Malassezia-specific IgE: a multicentre, prospective cohort study. *Br J Dermatol*, 2022;186:1050-1052.
19. Blauvelt A, Langley RG, Lacour JP *et al.* Long-term 2-year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:815-824.
20. Wollenberg A, Beck LA, de Bruin Weller M *et al.* Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from five tralokinumab clinical trials. *Br J Dermatol*, 2022; 186:453-465.
21. Chen TL, Lee LL, Huang HK *et al.* Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:1254-1261.
22. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A *et al.* Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*, 2022;158:404-413.
23. Mendes-Bastos P, Ladizinski B, Guttman-Yassky E *et al.* Characterization of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A post hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:784-791.
24. Bieber T, Reich K, Paul C *et al.*; BREEZE-AD4 study group. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol*, 2022; 187:338-352.
25. Landis MN, Arya M, Smith S *et al.* Efficacy and safety of topical brepocitinib for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-ranging and parallel-group study. *Br J Dermatol*, 2022;187:878-887.
26. Blauvelt A, Szepietowski J, Papp K *et al.* Itch-free state in patients with atopic dermatitis treated with ruxolitinib cream: A pooled analysis from two randomized phase 3 studies. *J Am Acad Dermatol*, 2022;S0190-9622(22)02688-3.
27. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D *et al.* Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:523-532.

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

Cosentyx®
secukinumab

Une
double efficacité cutanée & articulaire‡
Pour une rapidité d'action et un maintien à 5 ans [1,2]

Cosentyx® agit sur l'inflammation en surface et en profondeur [3]‡

OBJECTIFS CHEZ L'ADULTE [3-5] :

AMÉLIORER *la qualité de vie*
PRÉSERVER *les capacités fonctionnelles*
BLANCHIR *les lésions cutanées*

Cosentyx® est indiqué dans :

- **Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.** [3] Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement biologique dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) d'un seul traitement systémique non biologique (Methotrexate, Ciclosporine ou Acitretine) et éventuellement la photothérapie.
  Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date d'octobre 2022 (demande d'admission à l'étude)
- **Le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le Methotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.** [3] Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence ne peut préciser la place du Secukinumab par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de médicament biologique c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques. Cependant, la Commission considère que lorsqu'un traitement par médicament biologique est envisagé, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.**
- **Le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.** [3] Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence considère que la place du Secukinumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe en deuxième intention, après échec des anti-TNF.#
- **Le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).** [3] Place dans la stratégie thérapeutique : La place du Secukinumab dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2ème intention, après échec des anti-TNF. Chez ces patients, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre le Secukinumab et l'Ixekizumab.§

Médicament d'exception : prescription dans le respect des termes de la FIT

Liste 1. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Cosentyx® est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx® est indiqué. Médicament d'exception, remboursement sécurité sociale à 65 % et Agréé aux Collectivités selon la procédure des médicaments d'exception dans les indications psoriasis en plaques de l'adulte, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® qui est disponible sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

‡ Cosentyx® agit sur : les lésions cutanées du psoriasis en plaques et ses localisations spécifiques (atteinte unguéale, atteinte du cuir chevelu, atteinte palmo-plantaire) ; les atteintes articulaires liées au rhumatisme psoriasique actif (incluant les dactylites et les enthésites) et la progression des atteintes structurales associées au rhumatisme psoriasique ; la qualité de vie liée à la santé. [3] *Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 5 Octobre 2016. ** Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 22 Juin 2016. # Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® SA du 22 Juin 2016. § HAS. Avis de la Commission de la Transparence du Produit Cosentyx® SpAax-nr du 16 septembre 2020.

1. Blauvelt A, *et al.* Secukinumab is superior to Ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year : Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):60-69. e9. **2.** Bissonnette R, *et al.* Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507-14. **3.** Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®. **4.** Amatore F, *et al.* Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3):464-83. **5.** Wendling D, *et al.* 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(3):275-84.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Cosentyx®
secukinumab

265313 - 22/01/635490069/PM/008 - février 2023 – Copyright Novartis Pharma SAS

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER[1], A.-C. FOUGEROUSSE[2]
[1]Dermatologue libérale,
attachée à l'hôpital Saint-Louis, PARIS.
[2]Service de Dermatologie,
Hôpital Bégin, SAINT-MANDÉ.

Les publications dans le psoriasis ont encore été très abondantes en 2022.
Le psoriasis modéré à sévère ne constitue plus vraiment un problème à résoudre tant nous disposons d'une abondance de traitements efficaces. Un nombre croissant d'études en vie réelle nous renseigne sur les données chez les patients polypathologiques que nous soignons au quotidien. Il manquait un peu de traitements oraux et de nouvelles molécules vont apparaître bientôt. De nouvelles réglementations vont rendre plus accessibles les biothérapies pour les patients et de plus en plus de traitements disposent désormais d'une AMM pour nos jeunes patients.
Les psoriasis légers sont finalement plus difficiles à traiter mais de nouveaux traitements locaux seront prochainement disponibles.

→ **J. PARIER**

Traitements locaux

1. Les traitements qui seront à notre disposition

>>> Le roflumilast [1]

Une crème de roflumilast à 0,3 %, un puissant inhibiteur de la phosphodiestérase 4, une fois par jour avait déjà démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans un essai de phase IIb chez des patients atteints de psoriasis.

Deux essais multicentriques de phase III randomisés, en double aveugle, contrôlés ont été menés sur 40 centres : DERMIS-1 (essai 1 ; n = 439) et DERMIS-2 (essai 2 ; n = 442). Des patients âgés de 2 ans ou plus, atteints de psoriasis en plaques impliquant 2 à 20 % de la surface corporelle, ont été inclus. Les patients ont été randomisés [2] comme suit : un groupe recevait une crème de roflumilast à 0,3 % (essai 1 : n = 286 ; essai 2 : n = 290), l'autre une crème excipient (essai 1 : n = 153 ; essai 2 : n = 152) une fois par jour pendant 8 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le succès de l'évaluation globale par l'investigateur (IGA) (0/1 ou amélioration de ≥ 2 grades par rapport à l'inclusion) à la semaine 8. Les critères de jugement secondaires comprenaient notamment les résultats de l'IGA pour les plis.

Les deux cohortes étaient comparables dans les deux essais. Des pourcentages statistiquement significativement plus élevés de patients traités par roflumilast que de patients traités par l'excipient ont eu une bonne réduction de l'IGA à la semaine 8 (essai 1 : 42,4 % *vs* 6,1 % ; différence 39,6 % [IC95 % : 32,3 %-46,9 %] ; essai 2 : 37,5 % *vs* 6,9 % ; différence 28,9 % [IC95 % : 20,8 %-36,9 %] ; p < 0,001 pour les deux). La diminution de l'IGA est particulièrement favorable dans les plis (71,2 % *vs* 13,8 % ; différence, 66,5 % [IC95 % : 47,1 %-85,8 %] et 68,1 % *vs* 18,5 % ; différence, 51,6 % [IC95 % : 29,3 %-73,8 %] ; p < 0,001 pour les deux).

L'incidence des événements indésirables apparus sous traitement était de 25,2 % avec le roflumilast contre 23,5 % avec le véhicule dans l'essai 1 et de 25,9 % avec le roflumilast contre 18,4 % avec le véhicule dans l'essai 2. Mais il faut noter que l'effet indésirable le plus fréquent apparu sous cet inhibiteur de la phosphodiestérase 4 (même famille que l'aprémilast) est la diarrhée.

Ces résultats en phase III ont conduit la Food and Drug Administration (FDA) à donner son approbation pour ce médica-

L'Année thérapeutique

ment. Il est en cours d'examen auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Pour le moment, il est vendu dans les pharmacies américaines au prix de 878 $ le tube de 60 g.

>>> Le tapinarof

La crème tapinarof est un agent topique modulateur des récepteurs d'aryle hydrocarbure à l'étude pour le traitement du psoriasis. Elle module l'expression de l'interleukine 17 (IL17) et des protéines de la barrière cutanée filaggrine et loricrine.

Deux essais randomisés (Psoaring 1 et 2) de phase III identiques sur le tapinarof ont été menés chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques léger à sévère avec un score d'évaluation globale du médecin (PGA) de base de 2 (léger) à 4 (sévère) et un pourcentage de la surface corporelle totale affectée de 3 à 20 %. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 2:1 pour utiliser la crème tapinarof 1 % ou la crème véhicule une fois par jour pendant 12 semaines. Le critère d'évaluation principal, la réponse PGA, était un score PGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) et une diminution par rapport à l'inclusion d'au moins 2 points à la semaine 12. Les critères secondaires d'efficacité à la semaine 12 étaient une réduction d'au moins 75 % du score PASI, un score PGA de 0 ou 1, le changement moyen par rapport à l'inclusion du pourcentage de surface corporelle affectée et une réduction d'au moins 90 % du score PASI. Les résultats rapportés par les patients étaient les changements moyens entre l'inclusion et la semaine 12 dans la proportion de patients qui avaient une diminution d'au moins 4 points du score de l'échelle d'évaluation numérique du pic de prurit (PP-NRS) (plage de 0 [pas de démangeaison] à 10 [pire démangeaison imaginable]), le score total PP-NRS, le score total de l'indice de qualité de vie dermatologique et le score du journal des symptômes du psoriasis.

Dans les essais 1 et 2, un total de 510 et 515 patients ont été enrôlés. Le score PGA recherché est survenu chez 35,4 % des patients du groupe tapinarof et chez 6 % de ceux du groupe véhicule dans l'essai 1 et chez 40,2 % et 6,3 %, respectivement dans l'essai 2 ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les résultats pour les critères d'évaluation secondaires et les critères de jugement rapportés par les patients allaient généralement dans le même sens que ceux du critère d'évaluation principal.

Les événements indésirables associés à la crème tapinarof comprenaient une folliculite, une rhinopharyngite, une dermatite de contact, des maux de tête, une infection des voies respiratoires supérieures et un prurit.

La crème tapinarof à 1 % une fois par jour était supérieure à l'excipient témoin pour réduire la gravité du psoriasis en plaques sur une période de 12 semaines, mais elle était associée à des événements indésirables locaux et à des céphalées.

Une poursuite de l'essai [3] sur 12 mois a été instaurée pour évaluer l'innocuité à long terme, l'efficacité, la durée de rémission à l'arrêt du traitement, la durabilité de la réponse et la tolérance du tapinarof.

Les patients ayant terminé les essais de 12 semaines étaient éligibles pour un traitement en ouvert de 40 semaines et un suivi de 4 semaines. Le traitement était basé sur le score PGA. Les patients entrant avec PGA ≥ 1 ont reçu du tapinarof jusqu'à ce qu'ils atteignent le PGA 0. Les patients avec PGA 0 ont arrêté le tapinarof et ont été surveillés pour évaluer la durée de leur rémission. Les patients avec PGA ≥ 2 ont été retraités jusqu'à ce que le PGA 0 soit atteint

Dans l'ensemble, 91,6 % (n = 763) des patients éligibles se sont inscrits ; 40,9 % des patients ont atteint le PGA 0 et 58,2 % des patients entrant avec un PGA ≥ 2 ont atteint un PGA 0 ou 1. La durée moyenne de la rémission hors traitement pour les patients atteignant un PGA 0 était de 130,1 jours.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la folliculite (22,7 %), la dermatite de contact (5,5 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (4,7 %).

Bien sûr, il s'agit d'un essai ouvert mais l'efficacité s'est améliorée au-delà des essais de 12 semaines, avec un taux de blanchiment de 40,9 %, une durée de rémission d'environ 4 mois sans traitement, une durabilité du traitement et une sécurité constantes.

Sur les données des essais Psoaring, la FDA a donné son approbation et l'EMA examine la demande du laboratoire. Le prix de ce médicament aux États-Unis est de 1 405 $ le tube de 60 g.

>>> La crème de calcipotriol/bétaméthasone

La crème de calcipotriol/bétaméthasone (CAL/BDP) a reçu l'accord de la Haute Autorité de santé (HAS) pour le remboursement en novembre 2022 du traitement du psoriasis léger à modéré, y compris du cuir chevelu chez l'adulte.

La crème CAL/BDP au même dosage que le produit existant en gel, pommade et mousse est un nouveau traitement du psoriasis en plaques basé sur une nouvelle technologie (PAD-crème), pour fabriquer des crèmes aqueuses avec des composants lipophiles.

Une analyse [4] groupée des résultats rapportés par les patients de deux essais de phase III, multicentriques, randomisés, à l'insu des investigateurs, actifs et contrôlés par véhicule évalue un total de 1 271 patients atteints de psoriasis en plaques léger à modéré selon l'évaluation globale du médecin (PGA). Les produits (soit le mélange en PAD-crème, soit le mélange commercialisé en gel) ont été appliqués une fois par jour pendant 8 semaines.

La proportion de patients considérant que leur traitement s'était amélioré de

2 grades sur l'échelle PGA ou avait atteint PGA 0 était significativement plus élevée dans le groupe CAL/BDP PAD-crème par rapport au comparateur actif (suspension/gel de CAL/BDP) (semaine 8, 44,2 % *vs* 27,9 % ; p < 0,0001). Un score DLQI de 0 ou 1 a été obtenu par 43,8 % des patients à la semaine 8 dans le groupe CAL/BDP crème *vs* 34,2 % dans le groupe CAL/BDP suspension/groupe gel (p = 0,0005). La crème CAL/BDP PAD a démontré une commodité de traitement du psoriasis significativement plus grande que la suspension/gel CAL/BDP à tous les moments étudiés, y compris concernant le caractère gras de la formulation et la satisfaction globale du traitement.

CAL/BDP PAD-crème est un nouveau traitement topique pour le psoriasis qui, grâce à la technologie PAD, offre une amélioration substantielle de la qualité de vie et de la satisfaction pour les patients. Compte tenu de ces données, la crème CAL/BDP PAD peut permettre une meilleure observance du traitement, ce qui pourrait finalement entraîner de meilleurs résultats dans la pratique clinique.

2. Les traitements plus expérimentaux mais prometteurs

>>> Le gel de méthotrexate

Voici enfin un gel de méthotrexate (MTX) qui semble dépasser les recherches fondamentales ! Un gel topique de MTX à 1 % a en effet été comparé à la crème topique de calcipotriol à 0,005 % (CPL) dans le traitement du psoriasis en plaques localisé [5].

Cette étude comparative prospective a inclus 40 patients atteints de psoriasis en plaques localisé à qui on avait demandé d'appliquer du MTX d'un côté (groupe A) et du CPL de l'autre (groupe B) 2 fois par jour pendant 12 semaines. Des évaluations cliniques et dermoscopiques avant, hebdomadairement pendant et après 3 mois de traitement ont été réalisées. L'évaluation immuno-histopathologique a été réalisée sur des biopsies cutanées de 10 patients de chaque groupe avant et après traitement.

Au bout de 12 semaines, on notait une amélioration nette complète de 97,5 % des lésions du groupe A traitées avec le gel MTX 1 % contre 37,5 % des lésions du groupe B traitées avec la crème de calcipotriol 0,005 % (p < 0,001). Il y avait une amélioration statistiquement significative de l'érythème qui était totalement éliminé chez 67,5 % *vs* 22,5 % des patients, de la desquamation chez 75 % *vs* 17,5 % et de l'infiltration chez 72,5 % *vs* 27,5 % dans le groupe A *vs* B, respectivement (p < 0,001). Ces résultats ont été confirmés par des constatations dermoscopiques et immuno-histopathologiques.

Allons-nous vers une efficacité locale du MTX avec un gel peu gras et sans effets secondaires ? Des études complémentaires sont, bien sûr, nécessaires mais c'est la première fois qu'il y a une publication prospective avec un produit qui semble stable et une étude comparative.

>>> Deux autres traitements connus mais en utilisation locale pour les ongles sont proposés dans deux articles

- ***Le MTX en injection***

Le but de cette étude était de comparer la réponse au traitement et le maintien de la réponse au cours du suivi de 12 patients atteints de psoriasis matriciel unguéal limité à quelques ongles, qui ont été traités par des injections intralésionnelles de méthotrexate (MTX) 25 mg/mL ou d'acétonide de triamcinolone 10 mg/mL [6]. Les patients ont été traités toutes les 6 semaines pendant 24 semaines et suivis pendant 6 mois. Une documentation photographique et une évaluation par le *Nail Psoriasis Severity Index* ont été réalisées lors de chaque séance puis à chaque visite de suivi. À la fin des 4 séances, tous les patients constataient une amélioration de leur maladie, laquelle s'est poursuivie au cours du suivi, en particulier pour le groupe traité au MTX.

- ***La ciclosporine***

Une étude prospective a été menée afin d'analyser l'efficacité et la tolérance d'une pommade hydrogel topique à la ciclosporine dans le psoriasis des ongles [7]. Trois patients, pour un total de 44 ongles, ont été traités avec une pommade topique à base d'hydrogel de ciclosporine. Tous les ongles ont été évalués (avant le début du traitement, tous les 28 jours et après 12 semaines de traitement) par les mêmes dermatologues, à travers des évaluations cliniques et onychoscopiques. Les patients ont également été invités à évaluer l'observance de l'utilisation du produit. Une réponse complète (RC) a été observée chez 2 des 3 patients ; une réponse partielle (RP) a été observée chez le 3e patient. Dans l'ensemble, 24 des 44 ongles avaient une RC et 20 une RP. La pommade hydrogel de ciclosporine a montré son efficacité et son innocuité dans le traitement du psoriasis des ongles. Le produit s'est également révélé stable dans sa composition, facile à appliquer et non inconfortable pour le patient.

Il faut cependant savoir que ces traitements ne sont potentiellement intéressants que pour des patients n'ayant que peu d'ongles touchés, sans retentissement fonctionnel ou social important. En effet, les traitements systémiques, en particulier les biothérapies, ont pour nombre d'entre eux une bonne efficacité prouvée par de multiples études sur les ongles et même isolée ou avec peu de surface atteinte en dehors des ongles. L'atteinte des ongles, notamment des mains, est une indication de ces traitements.

Les traitements systémiques non biothérapeutiques

1. Le méthotrexate

>>> Le poster P018-313 des JDP 2022 exposait une méthode Delphi réunissant 33 experts (moyenne de

L'Année thérapeutique

traitement de 53 patients atteints de psoriasis modéré à sévère par mois) au sujet de "*l'utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère*". Il leur a été demandé de voter pour 180 propositions et de répondre à 11 questions ouvertes sur plusieurs tours en estimant que le consensus était atteint lorsque 80 % d'entre eux s'accordaient sur une option donnée. Le consensus a été vite obtenu pour placer le méthotrexate en première intention.

>>> Mais à quelle dose ?

Un autre eDelphi [8], international celui-ci, a réuni 180 dermatologues experts entre le 20 septembre et le 21 mars pour s'accorder sur les modes de prescription du MTX. 31 % de ces dermatologues travaillaient dans des pays non occidentaux. Après plusieurs tours de eDelphi, ils ont terminé par une réunion en présentiel. 20 des 21 items ont donné lieu à un consensus et les réponses les plus importantes correspondaient globalement aux recommandations que nous connaissons :
– pas de dose test sauf chez les patients vulnérables ;
– dose initiale de 15 à 25 mg par semaine ;
– prise orale et passage à la forme sous-cutanée en cas d'effets gastro-intestinaux ;
– administration d'acide folique 24 h après la prise du MTX, en une prise.

>>> *Per os* ou en injections sous-cutanées ?

L'année dernière, des articles concluaient sur une supériorité de la forme injectable du point de vue de l'efficacité et s'accordaient sur le fait qu'il y avait moins de signes gastro-intestinaux avec ce mode d'administration.

Cette année de nouveaux articles sont moins formels :

● Une étude randomisée [9], comparative, en simple aveugle, de 32 semaines, a été menée. La réponse clinique a été évaluée à l'aide du PASI et la satisfaction globale du patient a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Au total, 77 patients ont terminé l'étude : 38 dans le groupe injection sous-cutanée (SC) et 39 dans le groupe MTX oral. Aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée dans le nombre atteignant une amélioration PASI de 75 %, 90 % et 100 % aux semaines 16 et 32 : PASI 75 ($p = 0,14$ et $p = 0,21$, respectivement), PASI 90 ($p = 0,23$ et $p = 0,18$) et PASI 100 ($p = 0,62$ et $p = 0,22$). Selon l'EVA moyenne, aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée à aucun moment, sauf à la semaine 32 où l'EVA moyenne était significativement plus élevée dans le groupe SC ($p = 0,03$). Les événements indésirables étaient comparables dans les deux groupes. Les auteurs concluaient que l'administration SC et orale de MTX avait eu des efficacités similaires dans l'amélioration du score PASI, même à la dose tolérable la plus élevée. Cependant, le groupe de patients SC MTX avait une satisfaction globale plus élevée que le groupe MTX oral. Aucune différence de tolérance n'avait été constatée.

● Dans le deuxième article [10], il s'agit d'un essai en simple aveugle portant sur 50 patients en prise orale/50 patients par voie SC à la dose de 15 à 25 mg/semaine, les 2 groupes étant comparables sur les doses et les caractéristiques. Les patients étaient suivis sur 12 semaines ou jusqu'à l'obtention du PASI 90. À S12, 78 % ont obtenu le PASI 90 en injection et 62 % *per os*. Pour les PASI 90, ils étaient obtenus plus rapidement en SC et le DLQI était meilleur aussi par voie SC car il y avait moins d'effets gastro-intestinaux.

Qu'en déduire ? Les groupes sont de petite taille et le pourcentage de PASI 90 dans la seconde étude est très favorable par rapport aux résultats habituels. Le plus raisonnable est de discuter avec les patients des deux voies possibles et de suivre leur préférence.

>>> Et la fibrose hépatique ? [11]

On sait maintenant que le pouvoir fibrosant du MTX est faible et que la fibrose chez les patients psoriasiques est avant tout due aux comorbidités métaboliques. Mais administrer du MTX à un patient ayant une fibrose est, bien sûr, contre-indiqué. Une étude cas-témoins a réuni 61 patients psoriasiques traités par le MTX et ayant atteint une dose cumulative de 1 g et 54 patients psoriasiques naïfs de MTX. Le risque de fibrose a été évalué de trois façons :
– le FibroScan ;
– le score FIB-4 (score reconnu que vous trouvez à présent calculé sur les résultats biologiques fournis par la plupart des laboratoires utilisant l'âge, les chiffres des ALAT, ASAT et le nombre de plaquettes) ;
– le score APRI (qui utilise seulement les ASAT et le nombre de plaquettes).

Il en ressort que l'ordre de fiabilité de ces examens est FibroScan > FIB-4 > APRI, et que la fibrose est indépendante de la dose cumulée. Les facteurs de risque indépendants de fibrose hépatique étaient l'utilisation du MTX, avec une augmentation des transaminases, le diabète et un IMC élevé.

>>> MTX et vaccins contre la COVID ?

Les traitements immunosuppresseurs inhibent l'immunité induite par le vaccin contre le SARS-CoV-2. Les auteurs ont évalué si une interruption de 2 semaines du traitement au méthotrexate, immédiatement après le rappel du vaccin contre la COVID-19, améliorait les réponses anticorps par rapport à un traitement ininterrompu chez les patients atteints de maladies inflammatoires à médiation immunitaire [12].

Ils ont réalisé un essai de supériorité ouvert, prospectif, multicentrique, randomisé, contrôlé, à deux bras, en groupes parallèles, dans 26 hôpitaux du Royaume-Uni. Ils ont recruté des patients atteints de maladies chroniques inflammatoires

Tremfya® (guselkumab)

AVANCER SE PROJETER SOURIRE

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

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

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

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

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

PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE[1]

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

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

RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE[1]

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

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

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

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

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

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

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

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

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

L'Année thérapeutique

cutanées et rhumatologiques qui prenaient une faible dose hebdomadaire de méthotrexate (≤ 25 mg par semaine) pendant au moins 3 mois. Les participants devaient également avoir reçu 2 doses de vaccin primaire du programme britannique de vaccination contre la COVID-19. Ils ont réparti aléatoirement les participants (1:1) en suspendant le traitement au MTX pendant 2 semaines, immédiatement après leur rappel vaccinal, ou en poursuivant le traitement comme d'habitude. Les participants, les enquêteurs, le personnel de recherche clinique et les analystes de données ont été démasqués, tandis que les chercheurs effectuant les analyses de laboratoire ont été masqués pour l'affectation des groupes. Le critère de jugement principal était les titres d'anticorps S1-RBD, 4 semaines après avoir reçu la dose de rappel du vaccin C. 127 patients ont été inclus dans le groupe "continuer le MTX" et 127 dans le groupe "suspendre le MTX".

Après 4 semaines, la moyenne géométrique du titre d'anticorps S1-RBD était de 22 750 U/mL (IC95 % : 19 314-26 796) dans le groupe "suspendre le MTX" et de 10 798 U/mL (8 970-12 997) dans le groupe "continuer le MTX". L'augmentation de la réponse en anticorps dans le groupe "suspendre le MTX" était constante, quels que soient la dose de MTX, la voie d'administration, le type de maladie inflammatoire, l'âge, la plateforme de vaccination primaire et les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave lié à l'intervention.

Une interruption de 2 semaines du traitement au méthotrexate pour les personnes atteintes de maladies inflammatoires à médiation immunitaire a entraîné une augmentation accrue des réponses en anticorps après la vaccination contre la COVID-19. Cette intervention est simple, peu coûteuse et facile à mettre en œuvre. Elle pourrait potentiellement se traduire par une efficacité accrue du vaccin et une durée de protection augmentée pour les groupes sensibles, sans provoquer de poussée de la maladie inflammatoire si la maladie est bien contenue et stable.

2. L'acitrétine

Ce médicament n'est plus le sujet de nombreuses publications depuis que des traitements nettement plus efficaces et maniables se sont imposés. Le eDelphi national l'a gardé comme traitement du psoriasis vulgaire en cas de cancer évolutif. On peut ajouter que les psoriasis palmoplantaires restent une bonne indication chez l'homme ou la femme après la ménopause et dans le psoriasis infantile.

Le Dr Mahé a récemment publié dans les *Annales* une lettre soulignant l'intérêt chez l'enfant d'une association de ce traitement avec des petites doses de MTX et une potentialisation pour des doses faibles de chacun de ces traitements.

3. La ciclosporine

Ce traitement a été classé dans le eDelphi national comme utile en cas de grossesse. En sachant que nous avons aussi maintenant le certolizumab pegol, anti-TNFα, dans cette indication, avec moins de risque d'effets secondaires.

En revanche, il est apparu dans une étude taïwanaise à grande échelle, sur les registres de leur assurance maladie, que la ciclosporine est le seul traitement systémique du psoriasis à augmenter le risque de cancer si le traitement est administré > 12 mois (OR = 1,57 ; p = 0,01), comparé aux traitements par le MTX, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la sulfadiazine, l'étanercept, l'adalimumab et l'ustékinumab.

4. L'aprémilast

>>> Étude chez l'enfant [13]

Cette étude de phase III (SPROUT) randomisée (2:1), multicentrique, en double aveugle, contre placebo présente l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast dans le psoriasis de l'enfant de 6 à 17 ans, *vs* placebo pendant 16 semaines, puis pendant une phase d'extension jusqu'à 1 an. Une période d'observation de 14 semaines était ensuite respectée après l'arrêt du traitement. Les caractéristiques du psoriasis chez les enfants inclus étaient un PASI ≥ 12, BSA ≥ 10 %, sPGA ≥ 3, en échec de traitement topique. Les enfants pesant entre 20 et 50 kg recevaient une dose de 20 mg × 2/j, les enfants de plus de 50 kg recevaient une dose de 30 mg × 2/j.

Le critère de jugement principal était un score sPGA de 0 ou 1 ou une réduction du score ≥ 2 points à la semaine 16. 245 enfants ont été inclus entre décembre 2018 et décembre 2021.

À la semaine 16, 33,1 % des enfants avaient un score sPGA de 0 ou 1 ou une réduction du score ≥ 2 points dans le bras aprémilast *vs* 11,5 % dans le bras placebo (p < 0,0001). Ces résultats restaient significatifs lors de l'analyse en sous-groupes de poids et d'âge, et l'efficacité était plus importante dans le groupe 6-12 ans.

Concernant la tolérance, sans surprise, l'effet secondaire le plus souvent observé était la diarrhée dans 20,2 % des cas, les nausées (19,6 %), les douleurs abdominales (19,6 %), les vomissements (17,8 %) et les céphalées (10,4 %).

En conclusion, l'aprémilast semble avoir une efficacité intéressante dans la prise en charge du psoriasis de l'enfant. Ses avantages sont, comme chez l'adulte, la prise orale et l'absence de surveillance biologique. Le profil de tolérance semble identique à celui de l'adulte, néanmoins la fréquence de survenue des diarrhées dans cette tranche d'âge pose question. Les auteurs soulignent que les symptômes digestifs régressent dans les 3 jours suivant l'arrêt du traitement.

>>> Psoriasis palmoplantaire

Pour le psoriasis palmoplantaire, qui est une localisation difficile à traiter, un

article fait la revue des publications sur le MTX et l'aprémilast dans cette indication [14]. Les objectifs de cette revue étaient d'étudier l'efficacité de l'aprémilast par rapport au placebo dans le psoriasis palmoplantaire (PP) et la pustulose palmoplantaire (PPP), ainsi que l'efficacité de l'aprémilast par rapport au méthotrexate dans le PP.

Une recherche documentaire a été menée dans PubMed, clinicaltrials.gov et Embase en juillet 2022. Des publications portant sur des sujets atteints de PP ou de PPP, traités avec l'aprémilast, qui rapportaient des résultats spécifiques à cette localisation palmoplantaire, ont été utilisées. Les critères d'évaluation principaux étaient une amélioration de 50 % de l'indice PPPASI et une amélioration de l'évaluation globale par le médecin sur cette localisation (PPPGA) à 0 ou 1 chez les patients avec un PPPGA initial ≥ 3.

Dix-sept études originales (dont 5 essais cliniques randomisés [ECR] contrôlés par placebo, un essai clinique de phase II, 2 essais comparatifs randomisés sur le méthotrexate, 6 études de cohorte et 3 séries de cas) ont été analysées, totalisant 1 117 participants. La méta-analyse de 4 ECR contrôlés par placebo étudiant le PP a révélé que le traitement par l'aprémilast était supérieur au placebo pour atteindre un PPPGA de 0/1 (PPGA initial ≥ 3) après 16 semaines de traitement (n = 244 ; OR = 2,69 [1,39-5,22]). L'aprémilast était supérieur au placebo pour atteindre un PPPASI 50 à la semaine 16 dans le seul ECR contrôlé par placebo sur le PPP (78,3 *vs* 40,9 %) ; p = 0,0003). L'aprémilast était comparable au méthotrexate pour atteindre un PPPASI 50 à la semaine 16 en PP (59,5 *vs* 64,3 % ; n = 84 ; p = 0,65). Les études non randomisées ont généralement montré une amélioration marquée de PPPASI, PPPGA [15].

L'étude EMBRACE [16] porte sur les psoriasis avec un fort retentissement sur la qualité de vie mais avec une surface corporelle atteinte limitée. Au cours de cette étude internationale randomisée de phase IV, contrôlée contre placebo, 277 patients présentant une surface corporelle limitée mais avec atteinte d'une ou plusieurs zones d'intérêt et une qualité de vie (QdV) altérée ont été inclus (185 sous aprémilast, 92 sous placebo). Le traitement par 30 mg d'aprémilast 2 fois par jour a entraîné une amélioration significativement plus importante de la QdV, de l'atteinte cutanée et des résultats rapportés par les patients (PROs) à la semaine 16, comparativement au placebo (p < 0,0001). Ces zones spéciales comprenaient la main, le visage, le cou, le cuir chevelu, les ongles, les organes génitaux et les zones palmoplantaires.

Lorsque le traitement topique échoue, l'aprémilast oral peut être une bonne option pour les patients atteints de psoriasis limité, surtout si une topographie difficile est impliquée.

La FDA a donné son accord pour l'utilisation de l'aprémilast pour les psoriasis légers à modérés résistants aux traitements locaux.

>>> Survie en vie réelle du traitement

La survie en vie réelle de l'aprémilast est difficile à juger, car elle paraît très différente selon les études :
– une étude rétrospective [17], menée entre 2015 et 2018 et portant sur 93 patients, montre une survie à 6 mois de 69,5 %, à 12 mois de 34,7 % et à 24 mois de 25,8 % avec une durée médiane de survie de 8 mois ;
– une étude prospective [18], observationnelle et multicentrique (APRAISAL), portant sur 287 patients bio-naïfs et ayant des psoriasis modérés, montre une survie à 12 mois de 85,3 % ;
– enfin, une étude rétrospective [19] portant sur 111 patients met en évidence une survie de 21,8 ± 10,6 mois.

Toutes ces études soulignent que ce traitement a une survie plus longue si le psoriasis est modéré, non sévère et bio-naïf.

Et quel régime pour mon psoriasis, docteur ?

Le Pr Jérémie Sellam, rhumatologue, a été invité au congrès du groupe psoriasis de la SFD 2022 où il a tenu une conférence sur l'alimentation et l'inflammation. Les patients nous posent souvent des questions sur le rôle de l'alimentation et, même s'ils ne nous en posent pas, 20 % des patients ont changé leur alimentation, 80 % sans avis médical et 20 % en consultant un professionnel de santé.

Ce sujet participe souvent à une rupture de la relation médecin-malade. Le patient, si on ne s'intéresse pas à ces sujets, se tourne vers des médecines complémentaires, voire vers les pires alternatives (40 à 80 % des patients y ont recours). Ces constatations sont à l'origine de la rédaction par la Société française de rhumatologie de recommandations sur l'alimentation des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Le principe de ces recommandations peut très probablement s'extrapoler au psoriasis et à toute autre maladie inflammatoire chronique :
– ne pas arrêter un traitement de fond si le patient en prend un ;
– les mesures diététiques sont un complément pour lequel le niveau de preuve scientifique est faible ;
– il faut appuyer les recommandations sur des données scientifiques ;
– le patient peut ainsi s'impliquer plus activement dans le contrôle de sa maladie ;
– il faut tenir compte du contexte culturel et socioéconomique ;
– ces recommandations doivent toujours être faites en parallèle avec la promotion d'une activité physique.

Concernant l'alimentation, les preuves scientifiques ont montré les bienfaits de la perte de poids, de la supplémentation en acide gras polyinsaturés – surtout les oméga-3 (poissons gras et huiles végétales lin, colza, noix) – et les vertus du régime méditerranéen qui est bénéfique sur l'inflammation et les comorbidités

L'Année thérapeutique

cardiovasculaires. Il convient d'éviter les aliments ultra-transformés.

Les régimes d'exclusion sont très à la mode, mais délétères dans leur ensemble, entraînant des carences multiples, diminuant la qualité de vie et la vie sociale tout en coûtant cher (les aliments sans gluten, par exemple, sont 2 fois plus chers au moins que leur équivalent avec gluten). Il est donc conseillé d'expliquer et d'essayer d'encadrer les patients adeptes de ces régimes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lebwohl MG, Kircik LH, Moore AY *et al.* Effect of Roflumilast creal *vs* vehicule cream on chronic plaque psoriasis: the Dermis-1 et Dermis_2 randomized clinical trials. *JAMA*, 2022;328:1073-1084.
2. Lebwohl MG, Gold LS, Strober B *et al.* Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2021; 385:2219-2229.
3. Strober B, Gold LS, Bissonnette R *et al.* One-year safety and efficacy of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: results from the PSOARING 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:800-806.
4. Armstrong A, Pinter A, Selmer J *et al.* Pooled analysis demonstrating superior patient- reported psoriasis treatment outcomes for calcipotriene/ betamethasone dipropionate cream *versus* suspension/gel. *J Drugs Dermatol*, 2022; 21:242-248.
5. El Gayar MA, Atwa D, Girgis G *et al.* Clinical, dermoscopic, and histopathologic evaluation of topical methotrexate 1% hydrogel *versus* topical Calcipotriol 0.005% cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5779-5789.
6. Starace M, Alessandrini A, Iorizzo M *et al.* A pilot study of intralesional methotrexate injections *versus* triamcinolone acetonide in patients affected by nail matrix psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:1165-1168.
7. Gallo G, Mastorino L, Barilà D *et al.* Topical cyclosporine hydrogel preparation : a new therapeutic. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15917.
8. Van Huizen MA, Menting SP, Gyulai R *et al.* International eDelphi Study to Reach Consensus on the Methotrexate Dosing Regimen in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2022;158: 561-572.
9. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S, Julanon N *et al.* Comparison of the clinical efficacy of subcutaneous vs. oral administration of methotrexate in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:942-948.
10. Dogia S, Singh N, Kumar S *et al.* Comparison of overall efficacy and safety of oral *vs* subcutaneous methotrexate in severe psoriasis. *Dermatol ther*, 2022;35:e15656.
11. Lee JHM, Loo Ch, Tan WC *et al.* Comparison of noninvasive screening tools for hepatic fibrosis, association with methotrexate cumulative dose, and risk factors in psoriasis patients. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15203.
12. Abhishek Boyton RJ, Peckham N *et al.* Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment *versus* continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): a randomised, open label, superiority trial. *Lancet Respir Med*, 2022,10:840-850.
13. Aubert H d'après Belloni Fortina A *et al.* Étude SPROUT : aprémilast dans le traitement du psoriasis de l'enfant. Communication orale EADV, septembre 2022.
14. Chou YJ, Wu CY, Pan TY *et al.* Risk of malignancy in patients with psoriasis receiving systemic medications: a nested case-control study. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15804.
15. Spencer RK, Elhage KG, Jin JQ *et al.* Apremilast in palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2023;13:437-451.
16. Mrowietz U, Barker J, Conrad C *et al.* Efficacy and safety of apremilast in patients with limited skin involvement, plaque psoriasis in special areas and impaired quality of life: Results from the EMBRACE randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;37:348-355.
17. Distel J, Cazzaniga S, Jafari SMS *et al.* Long-term effectiveness and drug survival of apremilast in treating psoriasis: a real-world experience. *Dermatology*, 2022;238:267-275.
18. Ioannides D, Antonakopoulos N, Chasapi V *et al.* A real-world, non-interventional, prospective study of the effectiveness and safety of apremilast in bio-naïve adults with moderate plaque psoriasis treated in the routine care in Greece - the 'APRAISAL' study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:2055-2063.
19. Filippi F, Patrizi A, Lezzi *et al.* Use of Apremilast in the psoriasis treatment: a real-life multicenter Italian experience. *Ital J Dermatol Venerol*, 2022;157:313-317.

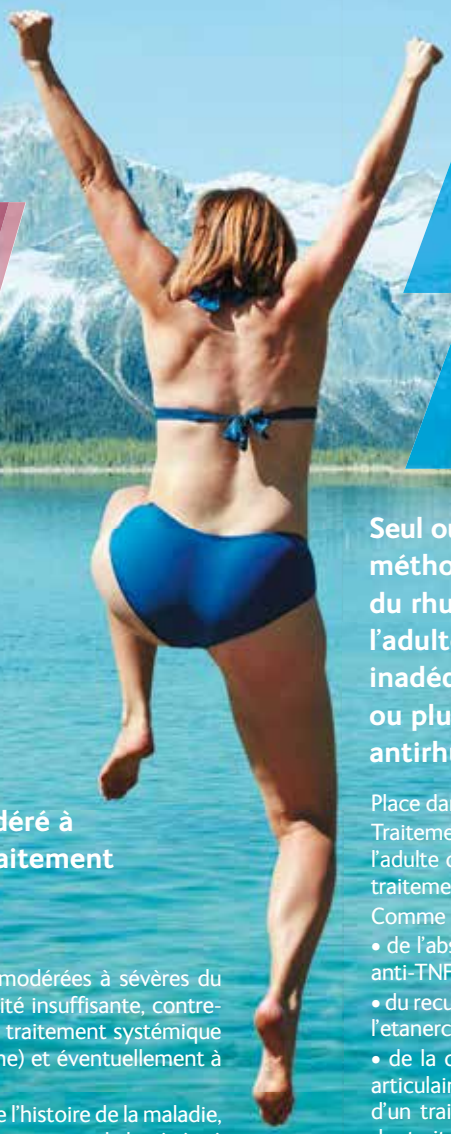
L'auteure a déclaré avoir des liens d'intérêts avec Amgen, Almirall, Janssen, Leo Pharma.

Skyrizi®
(risankizumab)

LIBÉREZ VOS PATIENTS

*Seulement 4 injections par an en phase d'entretien**

SKYRIZI® 150 mg solution injectable en stylo prérempli auto-injecteur ou seringue préremplie



PSORIASIS EN PLAQUES modéré à sévère chez l'adulte

RHUMATISME PSORIASIQUE actif chez l'adulte

Seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).[1]

Place dans la stratégie thérapeutique [2] :
Traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2ème ligne et plus après échec d'une 1ère ligne de traitement de fond conventionnel.
Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :
- de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF,
- du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003),
- de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire, la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2ème ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.

La place de SKYRIZI® (risankizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3ème ligne et plus).

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

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.[1]

Place dans la stratégie thérapeutique [2] :
Traitement systémique de 2ème ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.
La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

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

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

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

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

*Soit 150 mg aux semaines 0 et 4, suivi d'une dose d'entretien (150 mg) toutes les 12 semaines en phase d'entretien.

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI®.
2. Avis de la Commission de la Transparence à retrouver sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3117688/fr/skyrizi-risankizumab
3. Journal officiel de la République française. Arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

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

abbvie

S.A.S. au capital de 33 449 467,40 €
RCS Créteil 750 775 660
10 rue d'Arcueil 94528 RUNGIS Cedex
Numéro SIRET : 750 775 660 00012

22/10/66047342/PM/013-FR-SKZD-220051-11/2022

L'Année thérapeutique

→ **A.-C. FOUGEROUSSE**

Nouveautés sur les traitements systémiques non conventionnels

1. Nouveaux traitements

>>> PF-06826647, un nouvel inhibiteur de TYK2 oral

Une étude de phase IIb a évalué plusieurs posologies de cette molécule orale (50, 100, 200, 400 mg) *versus* placebo sur 16 semaines [1]. 178 patients adultes avec un psoriasis en plaques modéré à sévère étaient inclus. À la semaine 16, plus de patients des bras 200 mg et 400 mg/j (respectivement 33 et 46,5 %) atteignaient le critère principal (PASI 90) en comparaison au placebo. Les effets secondaires les plus fréquents étaient des nasopharyngites, des infections des voies aériennes supérieures de sévérité légère à modérée et une élévation de la tension artérielle (surtout dans le bras 400 mg).

>>> Le spésolimab

On vous a déjà présenté le spésolimab l'année dernière, anti-IL36 très intéressant dans le psoriasis pustuleux généralisé, agissant sur l'immunité innée. C'est un anticorps sélectif humanisé qui bloque l'activation du récepteur de l'interleukine 36 (IL36R).

Après des premiers résultats dans une étude de preuve de concept sur 7 patients publiée en 2019, l'efficacité du spésolimab (anticorps anti-IL36R) a été évaluée dans une étude de phase II. Des patients adultes en poussée aiguë de psoriasis pustuleux généralisé étaient randomisés 2:1 pour recevoir du spésolimab 900 mg IV une seule perfusion ou un placebo. Le critère principal était un score GPPGA (*Generalized pustular psoriasis physician global assessment*) 0/1 et un sous-score de pustulation 0 à la semaine 1. 53 patients étaient inclus dont 42,9 % atteignaient un GPPGA 0/1 (*versus* 11,1 % pour le placebo) et 54,3 % un sous-score de pustulation 0 (*versus* 5,6 % pour le placebo) à la semaine 1. L'efficacité était rapide avec une amélioration des scores dès le lendemain de la perfusion. Le profil de tolérance était bon, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre et une sensation de malaise.

En revanche, une étude de phase II a évalué le spésolimab (900 ou 300 mg toutes les 4 semaines) *versus* placebo dans la pustulose palmoplantaire. À la semaine 16, il n'y avait pas de différence entre spésolimab et placebo sur le critère PPPASI 50 ou 75.

Le psoriasis pustuleux généralisé est une maladie rare auto-inflammatoire qui évolue soit seulement par poussées intermittentes, soit en continu avec des poussées. Les poussées peuvent menacer le pronostic vital et l'atteinte de la qualité de vie des patients est majeure. Ils sont souvent hospitalisés pendant les poussées.

Cette gravité, l'effet spectaculaire du spésolimab et sa bonne tolérance ont favorisé sa reconnaissance par la FDA en fin d'année dernière, puis l'obtention de l'AMM européenne récemment et son passage en France en accès précoce dans les hôpitaux. Il est indiqué dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé chez les adultes en monothérapie.

>>> Vunakizumab

Une étude de phase II a évalué plusieurs dosages (40, 80, 160 ou 240 mg aux semaines 0, 4, 8 et 12) de ce nouvel anticorps humanisé anti-IL17A *versus* placebo chez 187 patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère [2]. Le critère principal (PASI 75 à la semaine 12) était plus statistiquement fréquemment atteint dans les différents bras de traitement en comparaison au placebo avec respectivement 56,8 % pour 40 mg, 65,8 % pour 80 mg, 81,6 % pour 160 mg, 86,5 % pour 240 mg et 5,4 % pour le placebo. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures. Aucun cas de candidose orale, de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) ou de cancer n'était rapporté.

>>> Données à la semaine 52 du deucravacitinib

Le deucravacitinib est un inhibiteur de TYK2 oral. Les résultats à 52 semaines de l'étude de phase III *versus* placebo et aprémilast ont été publiés [3]. À la semaine 24, les patients répondeurs PASI 75 dans le bras deucravacitinib étaient randomisés 1:1 pour placebo ou deucravacitinib, les répondeurs PASI 75 du bras aprémilast interrompaient le traitement. Dans le bras placebo, du deucravacitinib était repris en cas de perte de plus de 50 % de la réponse PASI mesurée à la semaine 24. La ***figure 1*** illustre l'évolution de la réponse PASI 75 à partir de la semaine 24 dans le bras initial deucravacitinib. Des données à 2 ans ont été communiquées lors du congrès de l'EADV 2022 par Lebwohl *et al.*, retrouvant une stabilité des réponses PASI 75 et 90.

>>> Piclidenoson

Il s'agit d'un agoniste oral de l'A3-adénosine récepteur (A3AR), l'A3AR étant surexprimé dans les cellules inflammatoires. Cette molécule permet d'inhiber la production d'IL17 et d'IL23 dans les kératinocytes chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Une étude de phase III a évalué l'efficacité de 2 doses de

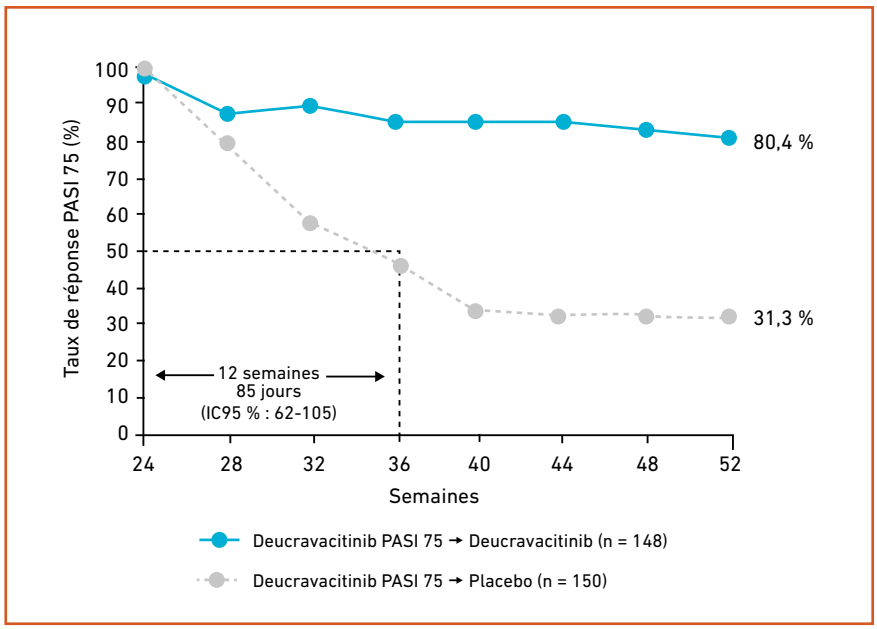


Fig. 1 : Évolution de la réponse PASI 75 entre S24 et S52.

piclidenoson (2 et 3 mg) *versus* aprémilast et placebo chez 407 patients avec un psoriasis en plaques modéré à sévère [4]. À la semaine 12, 10 % des patients du bras piclidenoson atteignaient le critère principal, et le piclidenoson était inférieur à l'aprémilast à la semaine 32. Cette molécule ne semble donc pas avoir de place dans l'arsenal thérapeutique actuel du psoriasis.

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

>>> Étude de stratégie thérapeutique : GUIDE

L'étude GUIDE a pour but de démontrer la non-infériorité (critère d'évaluation PASI < 3 à la semaine 68) de l'administration du guselkumab toutes les 16 semaines *versus* le maintien toutes les 8 semaines chez les patients super répondeurs entre S28 et S68. L'ensemble des patients avec un psoriasis modéré à sévère reçoit du guselkumab à la posologie de l'AMM aux semaines 0, 4, 12,20. À la semaine 28, les super répondeurs (c'est-à-dire les patients avec un PASI 0 aux semaines 20 et 28) sont randomisés 1 : 1 pour poursuivre le guselkumab toutes les 8 ou toutes les 16 semaines jusqu'à la semaine 68.

Les résultats à la semaine 28 ont été présentés à l'AAD [5] et ont permis d'identifier les facteurs associés aux super répondeurs : une durée d'évolution du psoriasis ≤ 2 ans et le fait d'être en 1re ligne de biothérapie.

À la semaine 68, la proportion de patients avec un PASI < 3 était comparable dans les bras guselkumab toutes les 8 et toutes les 16 semaines, en revanche la proportion de patients répondeurs PASI ≤ 1 et PASI = 0 était supérieure dans le bras guselkumab toutes les 8 semaines (***fig. 2***) [6]. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité de vie (DLQI 0/1) entre les deux schémas d'administration. En pratique, cette étude permet d'adapter le traitement d'entretien par guselkumab

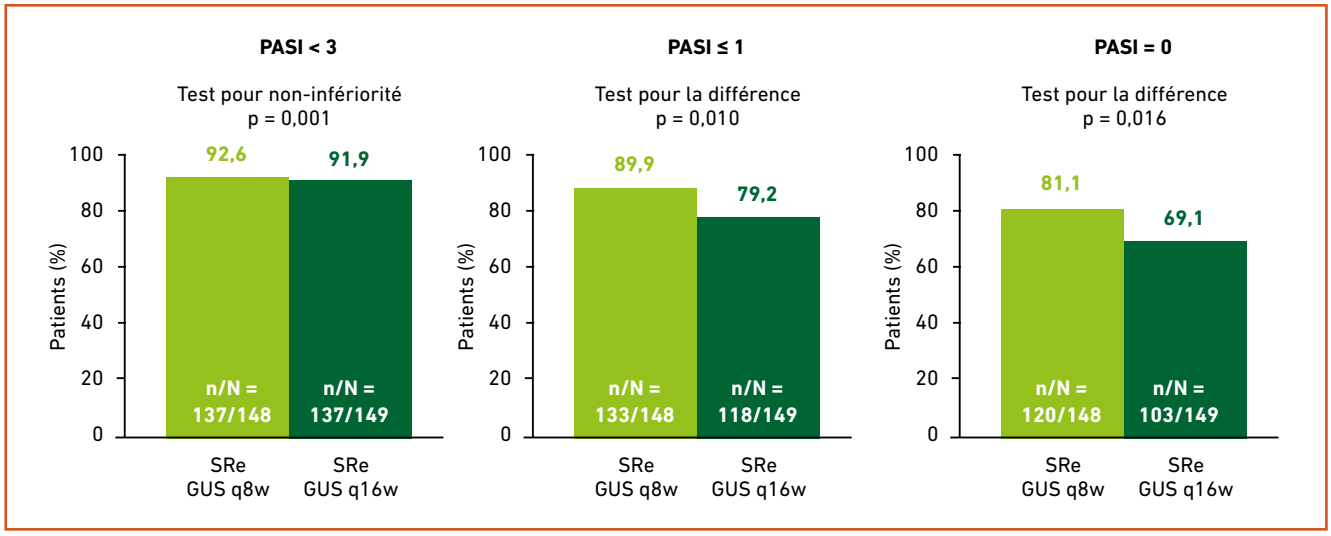


Fig. 2 : Réponses PASI à la semaine 68. GUS : guselkumab ; q8w : toutes les 8 semaines ; q16w : toutes les 16 semaines. SRe : super répondeurs.

L'Année thérapeutique

chez les patients blanchis dès S20 en doublant l'intervalle entre les injections dès 7 mois de traitement.

>>> Psoriasis pédiatrique

● *Sécukinumab*

Les résultats d'un étude randomisée multicentrique ayant évalué deux doses de sécukinumab (faible dose et forte dose) chez 84 patients âgés de 6 à 18 ans avec un psoriasis modéré à sévère ont été publiés [7]. Les patients de moins de 25 kg recevaient tous 75 mg de sécukinumab, les patients avec un poids de 25 à 50 kg recevaient 75 mg (faible dose) ou 150 mg (forte dose). Les patients de plus de 50 kg recevaient 150 mg (faible dose) ou 300 mg (forte dose). La ***figure 3*** illustre les différents critères d'évaluation jusqu'à la semaine 52 en fonction des doses. Il n'y avait pas de différence dans l'amélioration du PASI ou du DLQI entre les deux doses de sécukinumab. Il n'y avait pas de nouveau signal de tolérance.

● *Ixékizumab*

L'étude IXORA-PEDS a évalué l'efficacité de l'ixékizumab *versus* placebo chez 171 patients de 6 à 18 ans avec un psoriasis modéré à sévère [8]. L'efficacité de l'ixékizumab à la semaine 12 a été maintenue jusqu'à la semaine 108 avec 91,7 % de PASI 75, 79 % de PASI 90 et 55,1 % de PASI 100 à la semaine 108. Aucun nouveau signal de tolérance n'apparaissait.

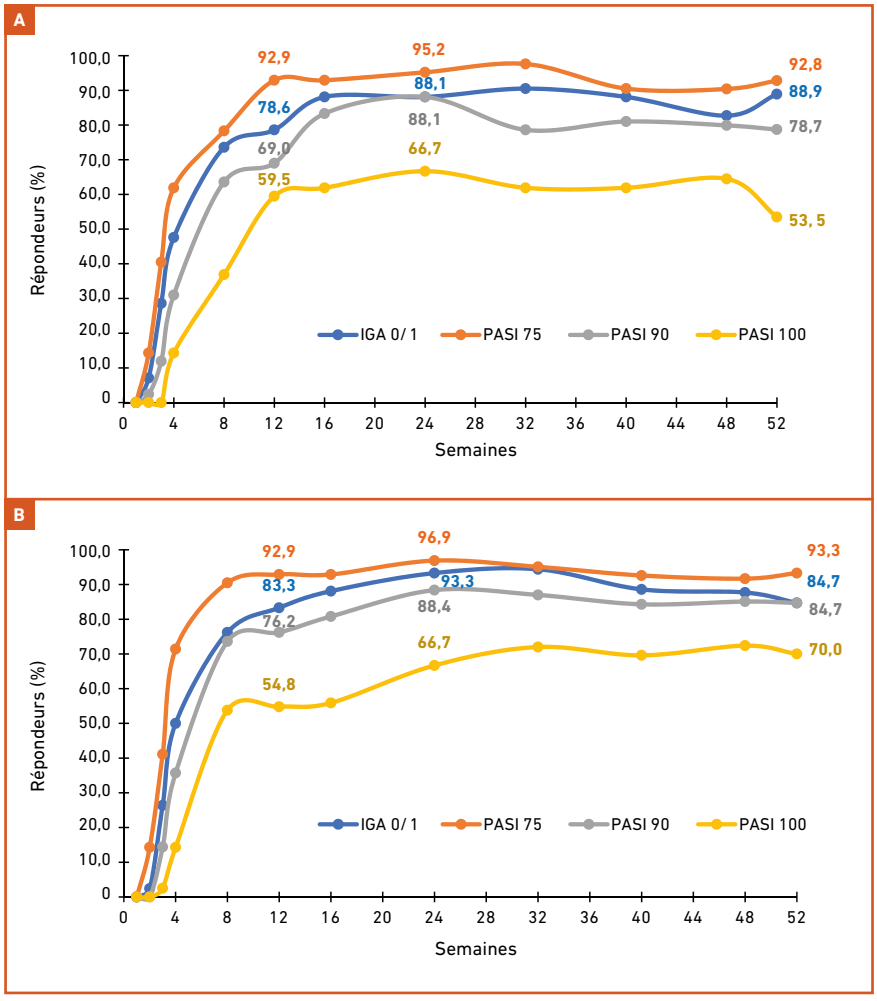


Fig. 3 : Critères d'évaluation jusqu'à la semaine 52 (**A**) faible dose, (**B**) forte dose.

>>> Données de vraie vie

● *Sécukinumab*

L'étude SERENA, étude observationnelle multicentrique, a évalué le taux de maintien à long terme du sécukinumab chez des patients atteints de psoriasis, ayant déjà reçu au moins 16 semaines de sécukinumab à l'inclusion [9]. 1 756 patients étaient inclus, traités par sécukinumab depuis en moyenne 1,1 an. Le taux de rétention du sécukinumab à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 88 %, 76,4 % et 60,5 %. Les motifs d'arrêt principaux étaient le manque d'efficacité (42,6 %), un effet secondaire (17,4 %), la décision du médecin (12,2 %) et la décision du patient (11,6 %). 56 patients présentaient une candidose, 44 une infection sévère, 41 un cancer (le plus fréquent étant le carcinome basocellulaire), 6 une maladie inflammatoire chronique intestinale, 16 un MACE. La ***figure 4*** illustre le PASI absolu jusqu'à 3 ans.

● *Survie des biothérapies dans le registre DERMBIO*

Il s'agit d'une étude de cohorte danoise visant à évaluer la survie des traitements biologiques chez les patients atteints de psoriasis [10]. Tous les patients de DERMBIO entre novembre 2009 et novembre 2019 étaient inclus. L'aprémilast n'est pas recommandé au Danemark pour le psoriasis du fait de considérations coût/bénéfice et l'ordre d'utilisation des biothérapies est réglementé, avec une évolution des recommandations au cours de la période de l'étude. Le guselkumab ne pouvait pas être utilisé en 1re ligne de biothérapie, le risankizumab et le tildrakizumab n'étaient pas disponibles sur la période analysée. 2 577 patients psoriasiques et 3 707 séquences thérapeutiques étaient analysés. La survie des traitements bio-

ILUMETRI®

tildrakizumab | 100 mg | 200 mg

solution injectable en seringue pré-remplie

Choix facile, bien-être durable[1-5]

NOUVEAU DOSAGE ILUMETRI® 200 MG

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

Place dans la stratégie thérapeutique[6] :

Traitement systémique de 2ème ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019). La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

ILUMETRI® : Remb Séc Soc à 65 % et Coll.

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

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

Liste I

Uniquement sur ordonnance.

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit ILUMETRI®, janvier 2023. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_fr.pdf **2.** Reich K, *et al.* Tildrakizumab *versus* placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017;390(10091):276-88. **3.** Reich K, *et al.* Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. Br J Dermatol. 2020;182(3):605-617. **4.** Avis de la Commission de la Transparence ILUMETRI® du 11 juillet 2022. **5.** Thaci D. *et al.* Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate to severe psoriasis: pooled analyses of two randomised phase 3 clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) Br J Dermatol. 2021. **6.** ILUMETRI® JO du 08/04/2023. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=GFAP7EBRI-EInNFUXwSwMvBxp9otGI_zchVsdMj84N4=

23/01/69596271/PM/014/ILUM-04-2023

almirall
feel the science

almirall.fr

L'Année thérapeutique

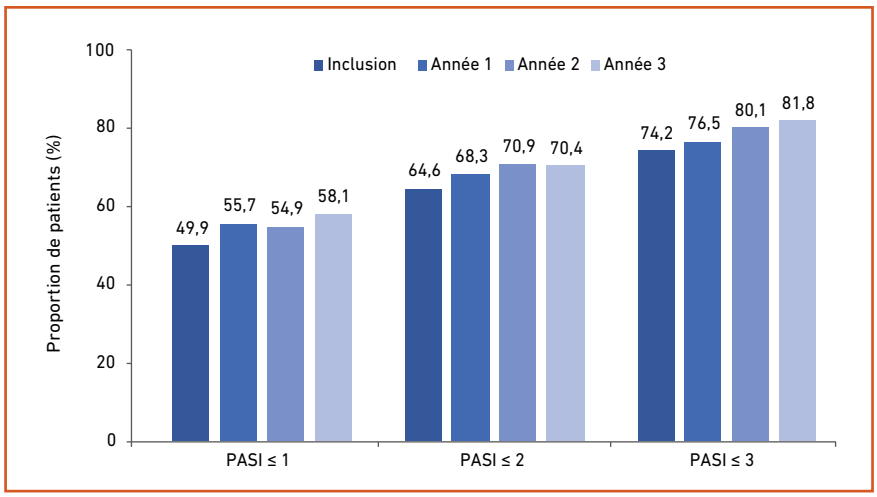


Fig. 4 : PASI absolu à 1, 2 et 3 ans.

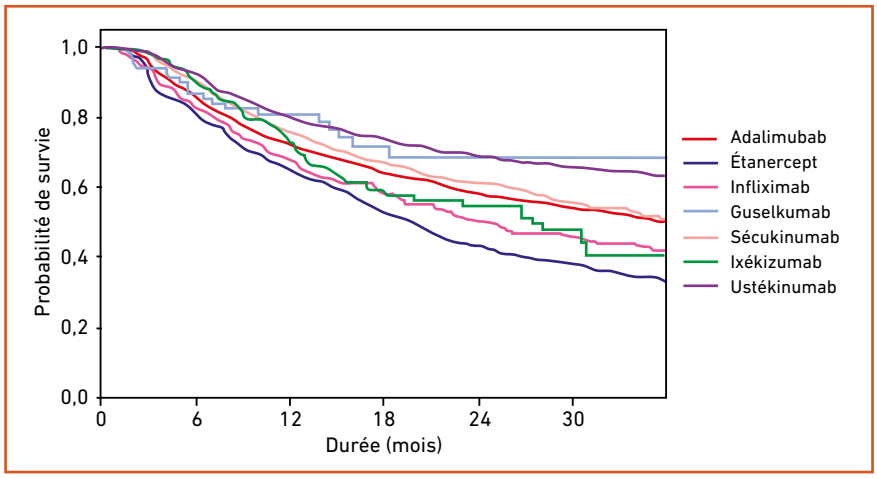


Fig. 5 : Survie des traitements pour tous les patients avec un psoriasis.

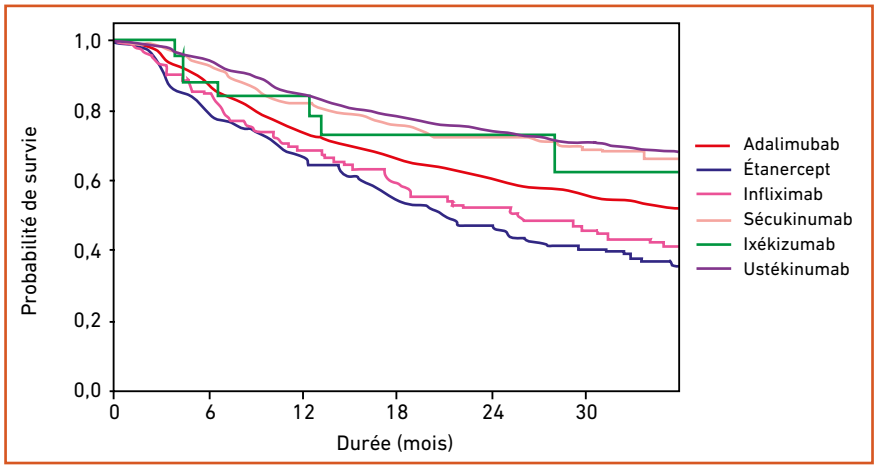


Fig. 6 : Survie des traitements pour les patients bio-naïfs avec un psoriasis.

logiques pour le psoriasis est présentée dans la ***figure 5***, celle pour les patients naïfs de biothérapies dans la ***figure 6***. Cette étude souligne l'excellente survie des anti-IL23p19 dans le psoriasis, puisque le guselkumab est la molécule avec la meilleure survie alors qu'il n'était pas autorisé en 1re ligne de biothérapie, confortant des données internationales récentes.

• *Survie des premières lignes de biothérapie en France*

Une étude menée à partir des données du SNDS a évalué la persistance en vie réelle des biothérapies de 1re ligne en France entre 2009 et 2021 [11]. Sur les 1 765 509 patients avec un psoriasis identifiés dans la base (définis par ≥ 2 délivrances de dérivés de la vitamine D topiques en 2 ans), 42 747 initiaient une 1re ligne de biothérapie (anti-TNF 63 %, ustékinumab 17 %, anti-IL17 13 %, anti-IL23 8 %). La survie globale à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 61, 40 et 29 %. La ***figure 7*** illustre la survie en fonction des classes de biothérapie.

3. Rhumatisme psoriasique

>>> Bimékizumab

Une étude de phase III a évalué l'efficacité du bimékizumab (160 mg toutes les 4 semaines) *versus* placebo (relai bimékizumab à S16) avec un bras de référence adalimumab, chez 852 patients avec un rhumatisme psoriasique naïfs de biothérapie [12]. Le critère principal d'évaluation était l'ACR 50 à la semaine 16 *versus* placebo. La ***figure 8*** illustre les différents critères d'évaluation jusqu'à la semaine 24. Les patients traités par bimékizumab avaient moins de progression radiographique que ceux du bras placebo à la semaine 16. La tolérance était celle habituelle du bimékizumab dans le psoriasis avec respectivement 3 et 4 % d'infections à *Candida* aux semaines 16 et 24, principalement orales, majoritairement légères à modérées. Un cas de probable maladie inflammatoire chronique intestinale était

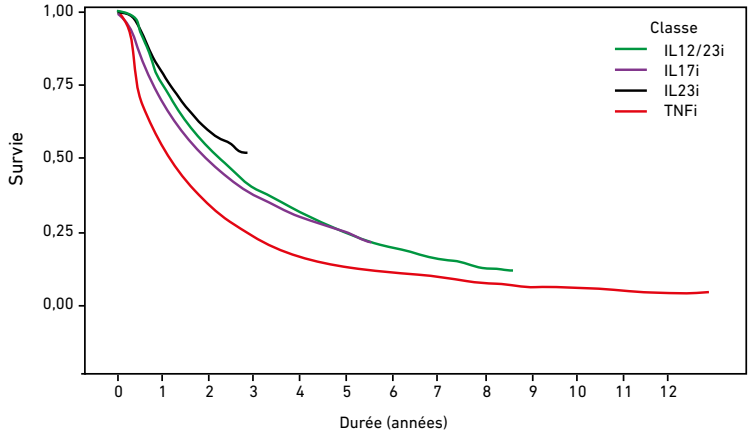


Fig. 7 : Survie des différentes classes de biothérapie en 1re ligne de traitement. i = inhibiteur.

rapporté entre les semaines 16 et 24 chez un patient traité par bimékizumab.

Une deuxième étude de phase III a évalué l'efficacité à 16 semaines du bimékizumab *versus* placebo chez 400 patients avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérance à 1 ou 2 anti-TNF [13]. Le critère principal était l'ACR 50 à la semaine 16, il était atteint pour 43,4 % des patients sous bimékizumab. Les résultats principaux sont présentés dans la ***figure 9***.

Les données à 3 ans de l'extension de l'étude de phase II ont montré le maintien de l'efficacité (réponse ACR) et

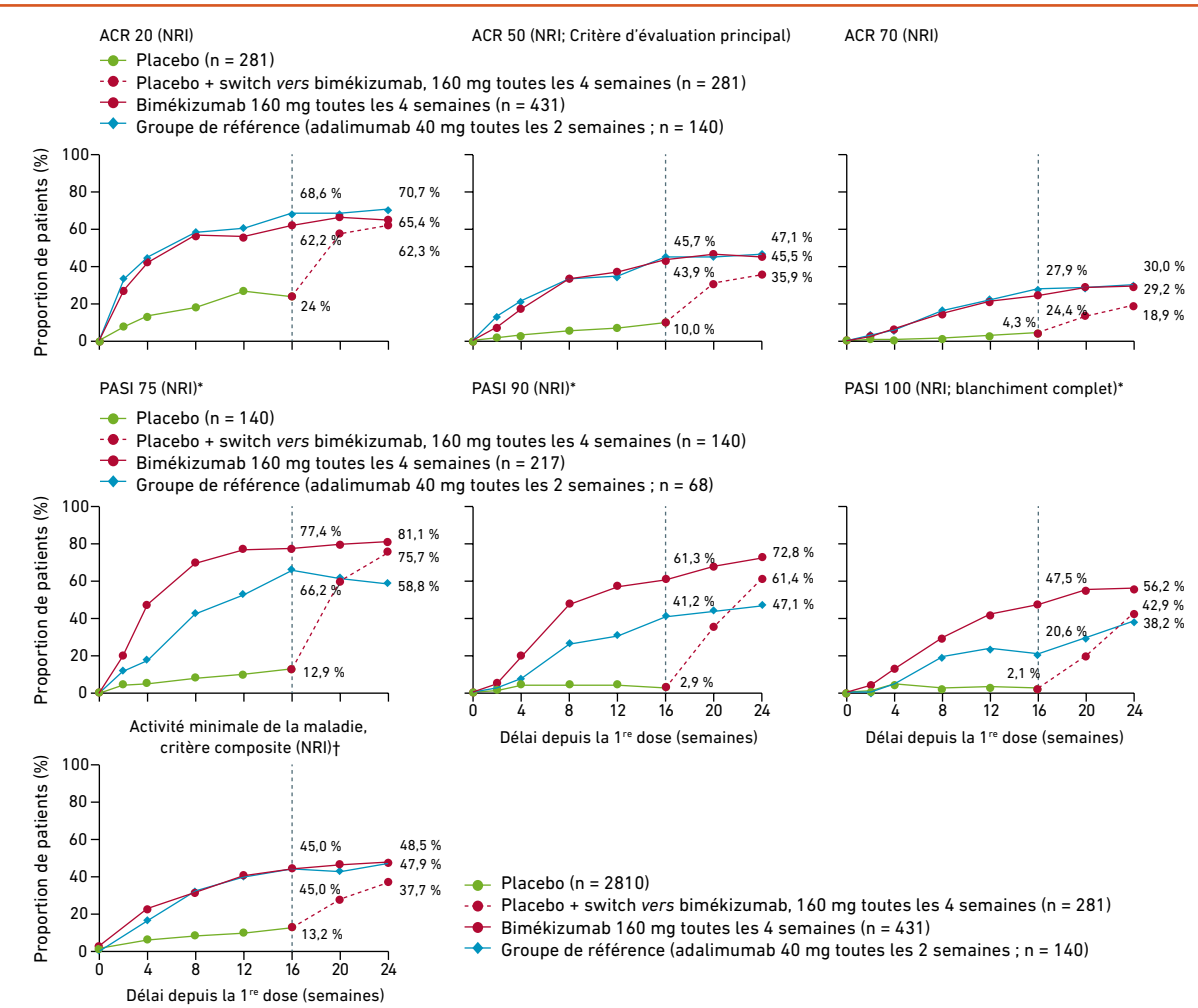


Fig. 8 : Réponses ACR, PASI et MDA jusqu'à la semaine 24. NRI : *non-responder imputation.*

L'Année thérapeutique

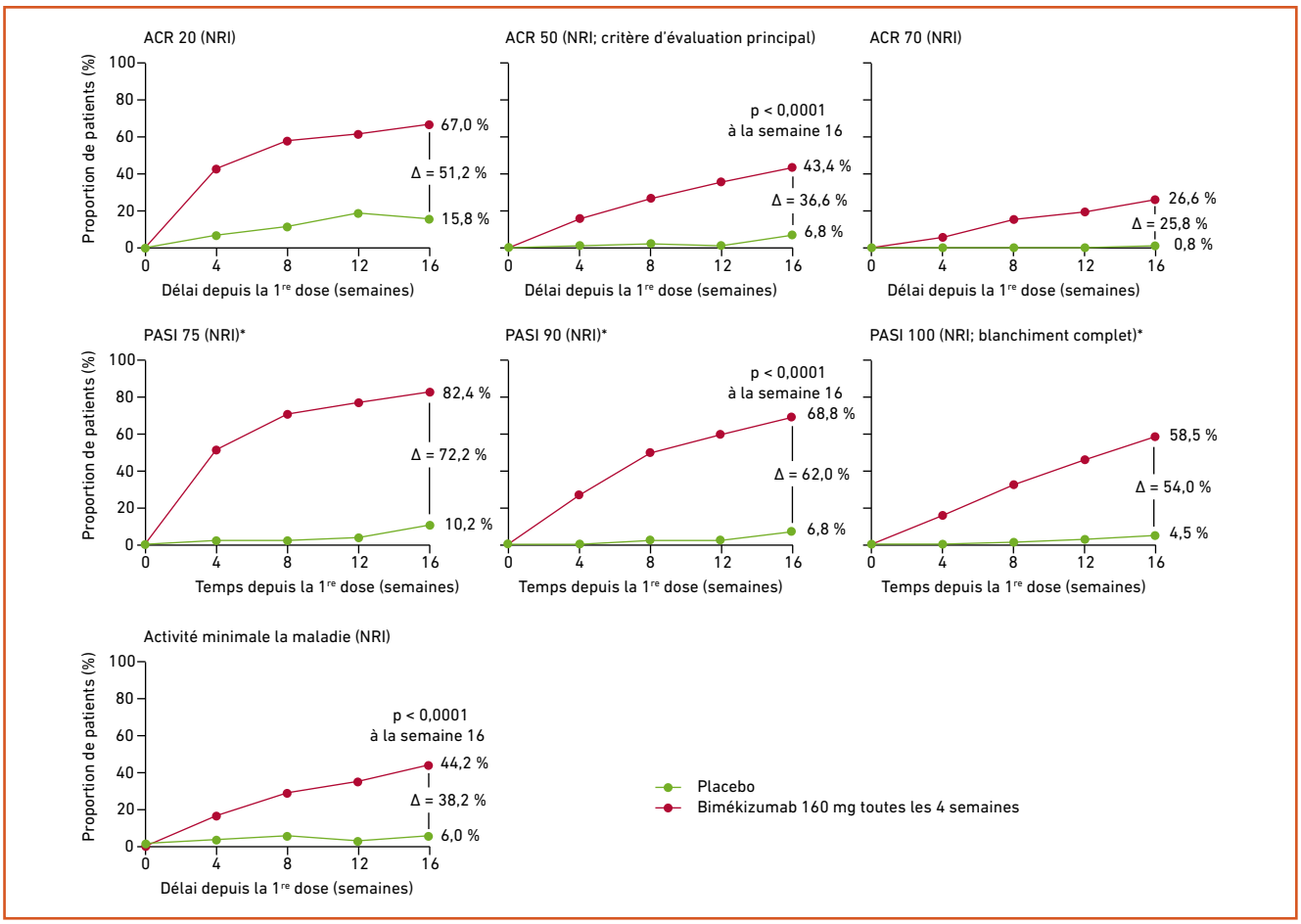


Fig. 9 : Critères d'évaluation à la semaine 16. NRI : *non-responder imputation.*

MDA/VLDA) sans nouvelle alerte de tolérance [14].

>>> Risankizumab

Le risankizumab avait prouvé son efficacité chez les patients avec un rhumatisme psoriasique bio-naïfs ou après échec d'anti-TNF. Les données à la semaine 52 des études KeepsAKE 1 et 2 ont démontré le maintien de l'efficacité du risankizumab en termes de réponse ACR, avec un profil de tolérance inchangé [15, 16].

>>> Ixékizumab

Une analyse *post hoc* des études SPIRIT 1 et 2 ayant prouvé l'efficacité de l'ixékizumab dans le rhumatisme psoriasique a voulu évaluer l'effet de l'association à un sDMARD sur l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité de l'ixékizumab sur une période de 3 ans [17]. Parmi les 229 patients inclus, 89 recevaient l'ixékizumab en monothérapie, 88 en association au méthotrexate (dose moyenne 15,7 mg/sem) et 113 au total en association à un sDMARD (méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, ciclosporine, hydroxychloroquine). Les réponses ACR 20, la progression radiographique, la tolérance et l'immunogénicité étaient comparables dans les 3 groupes. Cela souligne l'absence d'impact de l'ajout de méthotrexate aux anti-IL17.

>>> Recommandations GRAPPA 2021

L'algorithme de prise en charge en fonction du domaine atteint est présenté dans la ***figure 10*** [18]. La première étape est d'évaluer l'activité de la maladie pour chaque domaine et de considérer les comorbidités, l'historique thérapeutique et les préférences du patient. En cas d'atteinte de plusieurs domaines, le traitement doit être guidé par le plus sévère. La réévaluation doit se faire régulièrement au cours du suivi.

4. Nouveau positionnement des biothérapies et actualisation des recommandations françaises

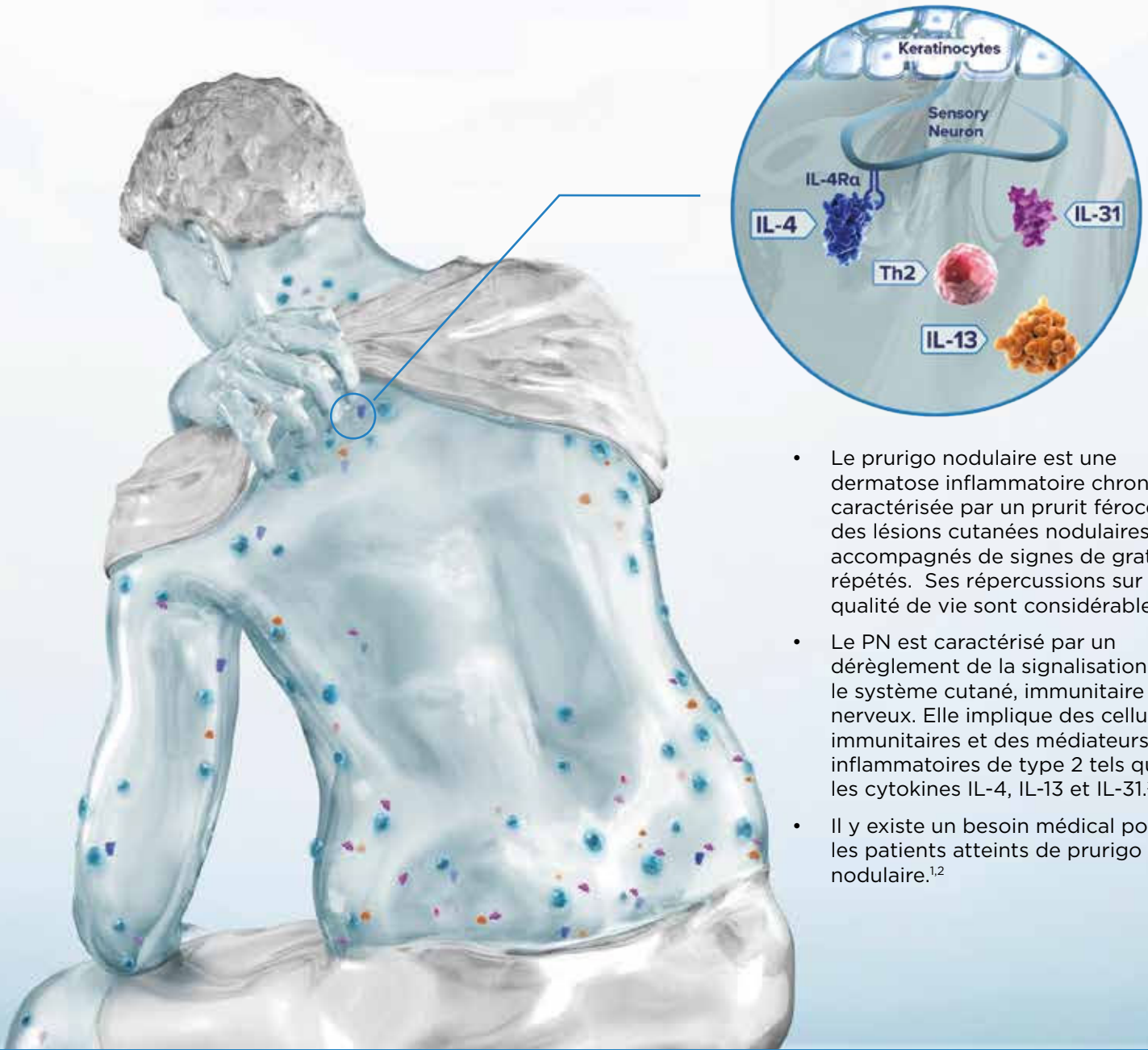
Dans son avis du 11 juillet 2022, la HAS considère que l'étanercept, l'adalimumab, l'infliximab, le certolizumab pegol, l'ustékinumab, le sécukinumab, l'ixékizumab, le brodalumab, le guselkumab, le risankizumab et le tildrakizumab sont

sanofi

LE PRURIGO NODULAIRE (PN) EST UNE PATHOLOGIE À LA FRONTIÈRE DE LA PEAU, DU SYSTÈME IMMUNITAIRE ET DU SYSTÈME NERVEUX

UN PRURIT MAIS PAS SEULEMENT[1-4]

Découvrez comment plusieurs composantes de la maladie peuvent impacter significativement la qualité de vie des patients



- Le prurigo nodulaire est une dermatose inflammatoire chronique caractérisée par un prurit féroce, des lésions cutanées nodulaires, accompagnés de signes de grattage répétés. Ses répercussions sur la qualité de vie sont considérables.[1,3]
- Le PN est caractérisé par un dérèglement de la signalisation entre le système cutané, immunitaire et nerveux. Elle implique des cellules immunitaires et des médiateurs inflammatoires de type 2 tels que les cytokines IL-4, IL-13 et IL-31.[2,4]
- Il y existe un besoin médical pour les patients atteints de prurigo nodulaire.[1,2]

1. Zeidler C, et al. Dermatol Clin. 2018; 36(3): 189-197; 2. Williams K, et al. J Am Acad Dermatol Clin. 2020; 83(6): 1567-1574;
3. Kwatra S, et al. N Engl J Med. 2020; 382(8): 757-758; 4. Izuhara K et al. Allergol Int. 2014; 63(2): 143-151.

7000040263 – 11/2022

Sanofi et Regeneron s'engagent à faire avancer la recherche en dermatologie pour répondre aux besoins non satisfaits des patients souffrant de prurigo nodulaire.

L'Année thérapeutique

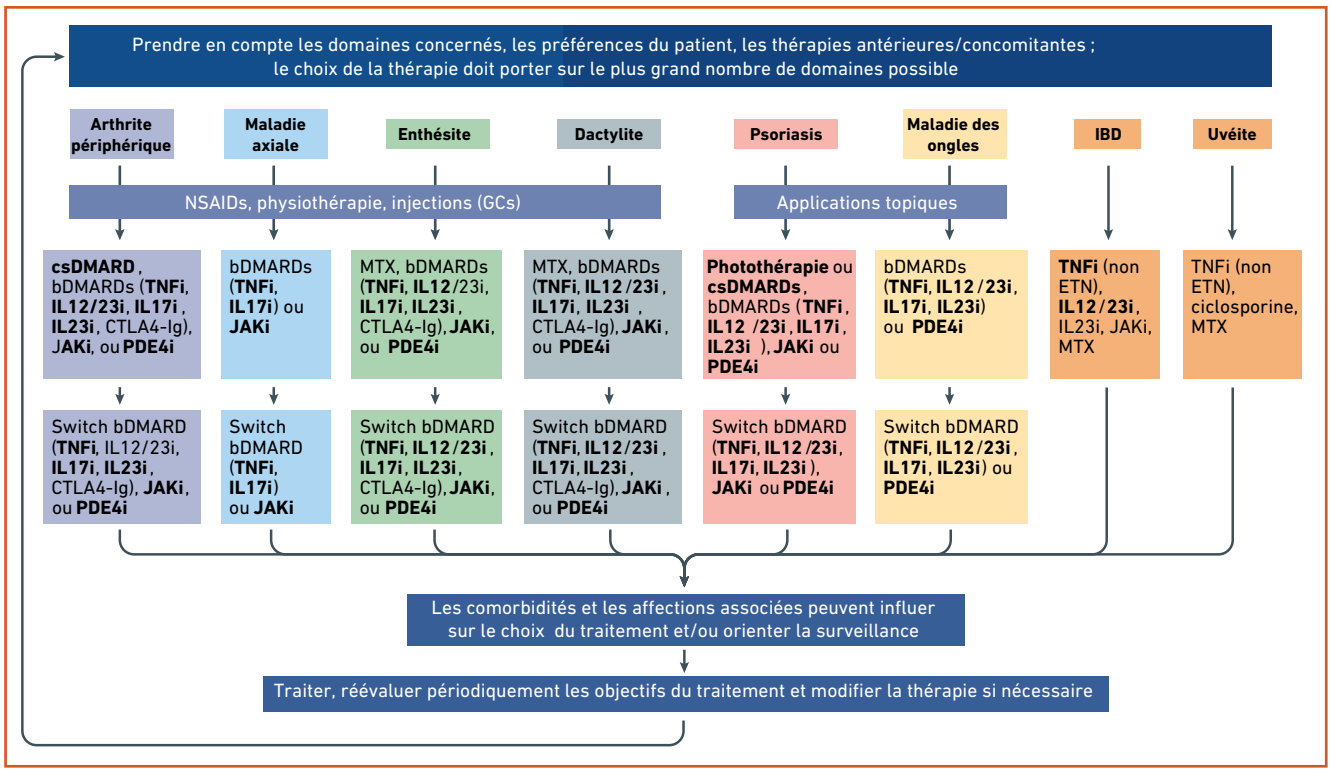


Fig. 10 : Recommandations GRAPPA. En gras : recommandations fortes. IBD : maladies inflammatoires de l'intestin.

des traitements systémiques de 2e ligne dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques de l'adulte après échec, contre-indication ou intolérance à un traitement systémique. Elle rappelle que le méthotrexate reste le traitement de fond non biologique de référence. Le bimékizumab fera l'objet d'un avis ultérieur.

Par ailleurs, un consensus de 33 experts français a actualisé par une méthode eDelphi les recommandations françaises de prise en charge du psoriasis [19].

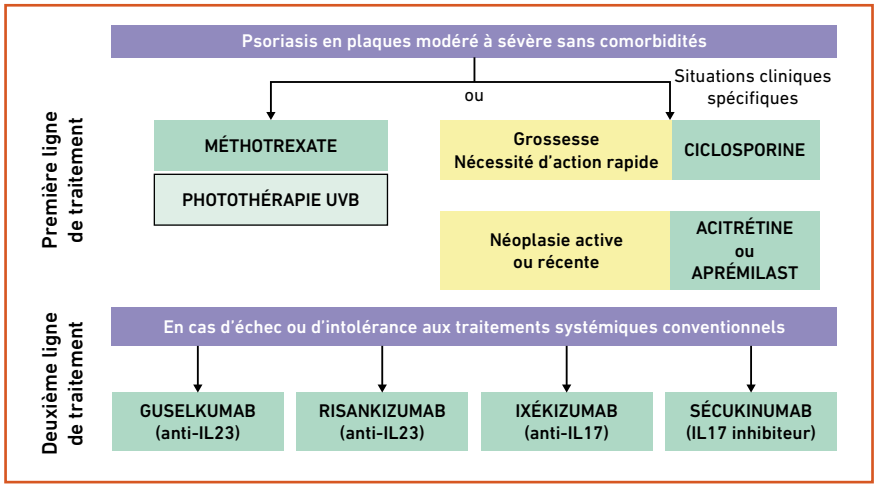


Fig. 11 : Propositions de 1re et 2e lignes de traitements pour un psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte sans comorbidités.

La ***figure 11*** illustre les différentes lignes de traitements proposés pour un psoriasis en plaques modéré à sévère sans comorbidités. Pour les psoriasis unguéal, génital, du cuir chevelu, des plis, le sébopsoriasis, le psoriasis palmoplantaire ou en cas de rhumatisme psoriasique associé, le méthotrexate est le traitement proposé en 1re intention. Pour le psoriasis pustuleux ou érythrodermique, la ciclosporine est proposée en 1re intention. Pour le psoriasis hyperkératosique et le psoriasis palmoplantaire, l'acitrétine (± PUVAthérapie) est proposée en 1re intention.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tehlirian C, Singh RSP, Pradhan V *et al.* Oral tyrosine kinase 2 inhibitor PF-06826647 demonstrates efficacy and an acceptable safety profile in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis in a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:333-342.

2. Zhang C, Yan K, Diao Q *et al.* A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy and safety of vunakizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:95-102.
3. Strober B, Thaçi D, Sofen H *et al.* Deucravacitinib *versus* placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:40-51.
4. Papp K *et al.* EADV 2022.
5. Schäkel K *et al.* AAD 2022.
6. Eyerich K *et al.* EADV 2022.
7. Magnolo N, Kingo K, Laquer V *et al.* Efficacy of Secukinumab Across Subgroups and Overall Safety in Pediatric Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Paediatr Drugs*, 2022;24:377-387.
8. Paller AS, Seyger MMB, Magariños GA *et al.*; IXORA-PEDS Investigators. Long-term Efficacy and Safety of Up to 108 Weeks of Ixekizumab in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:533-541.
9. Augustin M, Sator PG, von Kiedrowski R *et al.* Secuki-numab demonstrated sustained retention, effectiveness and safety in a real-world setting in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1796-1804.
10. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D *et al.* Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis - A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*, 2022;53:151979.
11. Marcombes C *et al.* JDP 2022.
12. McInnes IB, Asahina A, Coates LC *et al.* Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment. *Lancet*, 2023;401:25-37.
13. Merola JF, Landewé R, McInnes IB *et al.* Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-α inhibitors. *Lancet*, 2023;401:38-48.
14. Coates LC, McInnes IB, Merola JF *et al.* Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*, 2022;74:1959-1970.
15. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K *et al.* Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 2022:keac607.
16. Östör A, Van den Bosch F, Papp K *et al.* Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 2022:keac605.
17. Coates LC, Mease P, Kronbergs A *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*, 2022;41:3035-3047.
18. Coates LC, Soriano ER, Corp N *et al.*; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees: updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*, 2022;18:465-479.
19. Poizeau F *et al.* JDP 2022.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts avec les laboratoires AbbVie, Almirall, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, UCB Pharma.

Conclusion

Les régimes variés n'apportent hélas pas de solution miracle au psoriasis. En revanche, une prise en charge du surpoids ou de l'obésité apparaît comme une évidence dans toutes les études afin d'agir sur la sévérité du psoriasis et sur les comorbidités cardiovasculaires.

Les biothérapies sont désormais accessibles plus rapidement pour les patients atteints de psoriasis modéré à sévère puisque ce ne sont plus deux mais un seul traitement systémique préalable non efficace ou non toléré qui est exigé en préalable par la HAS.

Des traitements locaux nouveaux ou avec des galéniques permettant une meilleure observance seront également disponibles et apporteront leur aide pour les psoriasis légers.

Il ne faut cependant pas oublier qu'un psoriasis localisé peu étendu mais à fort retentissement sur la qualité de vie, pour lequel un traitement local ne suffit pas, entre dans la catégorie modérée à sévère et justifie tout à fait l'utilisation de traitements systémiques.

Nous avons davantage de recul de vraie vie sur les biothérapies et les données sont chaque année plus rassurantes concernant la tolérance de ces traitements.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?

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

Dans le mélanome, malgré des progrès thérapeutiques constants depuis 10 ans, une partie des patients vont finir par décéder de leur maladie. Le nombre des traitements augmente plus vite que notre compréhension des séquences thérapeutiques optimales et des populations réellement bénéficiaires. Depuis 5 ans, la tendance consiste à traiter les patients de plus en plus tôt, aux stades III, et désormais aux stades IIB/IIC. Ces thérapies adjuvantes réduisent le risque de récidive pour une fraction seulement des patients, que l'on ne sait déterminer au préalable en routine. L'avenir semble être à la stratégie néoadjuvante, pour l'instant évaluée dans des essais avec de petits effectifs et encore peu de recul. L'efficacité des traitements en cas d'immunorésistance reste limitée, sans compter leur accessibilité (pas d'AMM pour le lenvatinib dans le mélanome, coût élevé et difficultés d'accès aux traitements par lymphocytes infiltrant la tumeur [TIL]).

Pour les cancers cutanés hors mélanome (carcinome basocellulaire [CBC], carcinome épidermoïde cutané [CEC], Merkel, Kaposi), le développement de l'immunothérapie se poursuit, non seulement au stade avancé inopérable, mais également en néoadjuvant (CEC, Merkel), avec l'avantage de la bonne tolérance que l'on connaît des anti-PD1 dans ces populations âgées et souvent comorbides.

Mélanome

1. Mélanomes de stades I et II : des pronostics pas si favorables ?

Même si le risque de récidive et de métastase augmente avec l'épaisseur du mélanome primitif, il n'y a pas de seuil au-dessous duquel ce risque devient nul. En chiffres absolus, les décès par mélanomes de stade T1 sont plus importants que les stades T4 (qui sont numériquement bien plus rares). La version 8 (de 2017) de la classification AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) est largement utilisée dans le monde. Elle est issue de données internationales IMDDP regroupant plus de 46 000 mélanomes, permettant d'établir un pronostic en fonction du stade.

Une étude allemande a exploité les données d'un registre allemand incluant plus de 17 000 cas de mélanomes invasifs de stade I et II diagnostiqués entre 2000 et 2015, en utilisant deux cohortes : une cohorte exploratoire unicentrique de plus de 6 000 patients et une cohorte de confirmation incluant près de 11 000 cas [1]. Les chiffres de survie spécifique au mélanome (SSM) obtenus dans ces cohortes allemandes sont systématiquement plus défavorables que ceux de l'AJCC (***tableau I***). Les chiffres de survie globale n'ont pu être comparés aux chiffres AJCC, non disponibles (***tableau II***).

Ces différences, particulièrement plus marquées pour les stades IIB et IIC sont intrigantes et plusieurs hypothèses peuvent être discutées : des durées de suivi médian différentes, des populations différentes en fonction des centres (surtout spécialisés dans l'AJCC), une différence de fiabilité sur les causes de décès (davantage de perdus de vue dans l'AJCC) ? Toujours est-il que ces données de mortalité sont importantes pour fixer les modalités de suivi d'un patient, et essentielles pour discuter le rapport bénéfice/risque d'un traitement adjuvant.

2. Immunothérapie adjuvante pour les mélanomes de stade II : c'est parti !

Le pronostic des mélanomes sans atteinte ganglionnaire est particulièrement d'actualité puisque le pembrolizumab (P) est le premier anti-PD1 approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en décembre 2021, puis en Europe en 2022, comme traitement adjuvant des mélanomes de stades IIB et IIC, sur la base d'un essai de phase III présenté à l'ESMO 2021. Dans cette étude KEYNOTE-716 ont été inclus 976 mélanomes de stades IIB et IIC opérés, traités en double aveugle pendant 1 an, soit par pembrolizumab (200 mg IV toutes les 3 semaines), soit par placebo. L'objectif principal, une différence de survie sans récidive (SSR) en intention de traiter, était atteint dès la première analyse (suivi médian de

SSM = survie spécifique mélanome	Base de données internationale IMDDP n = 15 691	Registre allemand cohorte exploratoire n = 6 725	Registre allemand cohorte de confirmation n = 10 819
Stade IA			
5 ans	99 %	98,4 %	98,5 %
10 ans	98 %	95,1 %	95,6 %
Stade IB			
5 ans	97 %	96 %	96,1 %
10 ans	94 %	90,9 %	89,7 %
Stade IIA			
5 ans	94 %	88,7 %	92,6 %
10 ans	88 %	80,7 %	83,1 %
Stade IIB			
5 ans	87 %	82,8 %	86,5 %
10 ans	82 %	72 %	79,9 %
Stade IIC			
5 ans	82 %	70 %	76,6 %
10 ans	75 %	57,6 %	64,7 %

Tableau I : Estimation des survies spécifiques au mélanome (SSM) à 5 et 10 ans, selon la base de données internationale IMDDP et le registre allemand du mélanome, pour des patients atteints de mélanomes de stade I à II, selon la version 8 de la classification AJCC [1].

Survie globale	Registre allemand cohorte exploratoire n = 6 725	Registre allemand cohorte de confirmation n = 10 819
Stade IA		
5 ans	96,7 %	94,1 %
10 ans	91,1 %	83,1 %
Stade IB		
5 ans	94 %	94 %
10 ans	85,8 %	84,8 %
Stade IIA		
5 ans	84,4 %	88,3 %
10 ans	73,9 %	76,8 %
Stade IIB		
5 ans	77,7 %	82,3 %
10 ans	66 %	71,2 %
Stade IIC		
5 ans	68,5 %	70,4 %
10 ans	50,4 %	53,7 %

Tableau II : Taux de survie globale à 5 ans et 10 ans selon le registre allemand du mélanome, pour des patients atteints de mélanomes de stade I à II, selon la version 8 de la classification AJCC [1].

14 mois), avec un *hazard ratio* (HR) de 0,65 (IC95 % : 0,46-0,92 ; p = 0,0066), soit une réduction du risque de récidive de 35 % sous P par rapport au placebo [2]. Avec un suivi médian de 21 mois, le bénéfice en termes de SSR était maintenu (HR : 0,61 ; IC95 % : 0,45-0,82), soit une SSR à 24 mois estimée à 81 % sous P *vs* 73 % sous placebo. La médiane de SSR était de 37 mois.

Concernant l'un des objectifs secondaires, la survie sans métastase à distance (SSMD), on observait également une différence significative en faveur du P (HR : 0,64 ; IC95 % : 0,47-0,88 ; p = 0,0029), avec un taux de SSMD à 2 ans de 88 % *vs* 82 % sous placebo [3]. On comptait plus de récidives à distance comme premier site de récidive dans le groupe placebo : 16 % contre 9 % sous P.

Les effets indésirables (EI) liés au pembrolizumab les plus fréquents étaient l'asthénie (21 %) le prurit (25 %) et l'hypothyroïdie (17 %). La fréquence des EI endocriniens tous confondus était de 25 % sous P et 5 % sous placebo. Sous P, le taux d'EI sévères (grades 3-4) reliés au traitement était de 17 %, sans décès toxique. La toxicité conduisait à arrêter le P dans 18 % des cas, contre 5 % sous placebo.

Dans la population des mélanomes de stade IIB ou IIC, où le risque de récidive est de l'ordre de 40 % et la mortalité liée au mélanome finalement non négligeable, le pembrolizumab est le premier anti-PD1 permettant non seulement une réduction du risque de récidive, mais aussi un bénéfice de survie sans métastase à distance. Dans la discussion avec le patient, la toxicité de l'immunothérapie, rarement sévère mais potentiellement définitive (notamment endocrinienne), devra être mise en balance avec le risque d'évolution métastatique. Ces résultats sont clairement de nature à changer nos pratiques, non seulement dans le traitement adjuvant des stades IIB et IIC, mais aussi en matière de recherche du ganglion sentinelle (GS).

L'Année thérapeutique

En effet, l'exérèse du GS n'avait pas montré en soi d'impact sur le cours de la maladie mais restait jusqu'à présent le seul moyen d'accéder à un traitement adjuvant. Le 7 décembre 2022, la Commission de la Transparence de la HAS a donné un avis favorable au remboursement du pembrolizumab dans cette indication, en même temps que son extension aux patients de 12 à 18 ans (au stade métastatique). En attendant, il est désormais disponible en accès précoce depuis mars 2023.

3. Faut-il opter pour la monothérapie anti-PD1 néoadjuvante plutôt qu'adjuvante dans les stades III-IV opérables ?

L'immunothérapie néoadjuvante dans le mélanome avec atteinte ganglionnaire est, à bien des titres, un concept séduisant : les antigènes tumoraux présents dans le ganglion lors de la stimulation immunitaire pourraient amplifier la réponse immune systémique. L'analyse du tissu tumoral ensuite réséqué permettrait d'orienter rapidement et de façon plus optimale la suite de la prise en charge. De nombreux essais néoadjuvants sont en cours, mais aucun essai n'avait comparé les deux stratégies, adjuvante et néoadjuvante.

Dans un essai de phase II multicentrique américain [4], des patients atteints de mélanomes de stades IIIB à IV opérables recevaient soit un traitement adjuvant (ADJ) de 18 cycles de pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines), soit un traitement néoadjuvant (NADJ) constitué de 3 cycles de pembrolizumab (P) suivis de la chirurgie, puis de 15 cycles de P. L'objectif principal était la survie sans événement (SSE). La définition d'"événement" comprenait, en plus de la récidive post-chirurgie, l'impossibilité d'opérer liée à la toxicité ou la progression, l'absence de traitement adjuvant débuté dans les 84 jours post-chirurgie, et le décès, quelle qu'en soit la cause. 313 patients étaient randomisés, soit plus de 150 patients par bras. Les stades IIID ou IV ne représentaient que 15 % des patients.

Avec un suivi médian de 14,7 mois, la SSE à 2 ans était de 72 % dans le bras NADJ et de 49 % dans le bras ADJ, soit un HR de 0,58 (IC95 % : 0,39-0,87 ; p = 0,004) en faveur du traitement néoadjuvant. On retrouve 67 événements dans le bras ADJ, dont 16 récidives empêchant de débuter le P adjuvant (soit 11 %) et 44 récidives après début du P adjuvant. Sur les 38 événements dans le bras NADJ, on notait 12 progressions empêchant la chirurgie (soit 8 %), 9 récidives après chirurgie empêchant le P adjuvant (6 %) et 9 récidives après avoir débuté le P adjuvant. Dans le bras NADJ, la progression ou la toxicité conduisant à l'impossibilité d'opérer concernaient moins de 10 % des patients.

Les EI étaient attendus pour une mono-immunothérapie et similaires entre les deux bras, notamment les EI sévères (grades 3 ou plus) : 12 % en NADJ et 14 % en ADJ.

Il s'agit du premier essai comparant une immunothérapie "périchirurgicale" au traitement adjuvant classique. Le choix de la SSE telle qu'elle est utilisée dans cet essai permet de comparer à égalité ces deux traitements, puisqu'un patient ne parvenant pas recevoir le traitement adjuvant sera comptabilisé, alors que dans les essais adjuvants les progresseurs rapides étaient des *screen failures* (échecs de sélection). Ces données sont encore préliminaires (données pathologiques centralisées manquantes, SG immature, etc.), mais nous permettent clairement d'encourager nos patients à recevoir une immunothérapie néoadjuvante. À noter qu'un essai d'envergure comparant ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) en néoadjuvant au NIVO en adjuvant (essai NADINA) est en cours.

4. Quid de la double immunothérapie adjuvante dans les stades IV ?

Actuellement, seul le nivolumab est approuvé en traitement adjuvant d'un mélanome stade IV opéré, sur la base de l'essai CheckMate 238, dont 18 % étaient des stades IV opérés (soit 168 patients). Un essai allemand de phase II en double aveugle appelé IMMUNED a comparé l'intérêt du nivolumab seul (NIVO) ou de la combinaison ipilimumab + nivolumab à la dose classique (IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg) *vs* placebo (PCB), en situation adjuvante de stades IV sans maladie décelable (soit opérés, soit traités par radiothérapie), avec une phase de maintenance par NIVO 3 mg/kg (ou PCB pour le 3e bras), toutes les 2 semaines jusqu'à 1 an ou jusqu'à progression [5]. Les patients devaient être naïfs d'immunothérapie et en bon état général. L'objectif principal était la différence de SSR évaluée par l'investigateur, avec analyse en intention de traiter. Les résultats définitifs avec données de survie globale ont été publiés en 2022.

167 patients ont été randomisés, dont 75 % traités par chirurgie et 12 % par radiothérapie. Seulement 18 % des mélanomes étaient de stade M1c, contre 40 % de stade M1a et 30 % de stades M1b. La durée moyenne sous traitement était beaucoup plus courte sous IPI + NIVO (6,5 semaines) contre 22 et 24 semaines pour le bras NIVO et le bras PCB, vraisemblablement liée aux arrêts pour toxicité. Avec un suivi médian de 49 mois, la SSR à 4 ans était de 64 % pour IPI + NIVO, de 31,4 % pour NIVO et de 15 % pour le placebo. Sous IPI + NIVO, le risque de récidive était réduit de 75 % comparé au placebo (HR : 0,25 ; IC95 % : 0,13-0,48 ; p < 0,0001). Sous NIVO, le risque était réduit de 40 % comparé au placebo (HR : 0,60 ; IC95 % : 0,36-1,00 ; p = 0,024). En termes de survie globale (SG), la médiane n'était pas atteinte dans les différents groupes. Le HR de SG était en faveur de IPI + NIVO comparé au PCB (HR : 0,41 ; IC95 % : 0,17-0,99 ; p = 0,040) mais non significatif entre le bras NIVO et le PCB (HR : 0,75 ; IC95 % : 0,36-1,56 ; p = 0,44). La SG à 4 ans était de 83,8 % sous IPI + NIVO contre 72,6 % sous NIVO et 63,1 % sous PCB, en intégrant le fait que les patients sous PCB ont pu

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Avec le soutien institutionnel de
sanofi

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

vous invite **EN DIRECT**
à une webconférence

DERMATITE ATOPIQUE/PRURIGO : LA RÉVOLUTION EN MARCHE

Sous la présidence du Pr Jean-David Bouaziz

lundi 5 juin 2023
de 20 h 45 à 22 h 00

Synthèse de la révolution dans la dermatite atopique

Dr Ziad Reguiaï, Bezannes

Prurigo : la nouvelle révolution

Pr Jean-David Bouaziz, Paris

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

https://sanofida.realites-dermatologiques.com

Inscription obligatoire.
Webconférence réservée aux professionnels de santé.

Crédit photo : © VALUA VITALY@shutterstock.com

L'Année thérapeutique

ensuite recevoir un traitement actif après récidive, ce qui "fausse" la SG, d'où l'intérêt de regarder la SSR qui, elle, ne prend pas en compte l'impact des traitements ultérieurs à la récidive.

Comme attendu, la toxicité immune sévère (grades 3-4) était plus fréquente dans le bras IPI + NIVO : 71 % contre 29 % pour le NIVO et 5,9 % pour le placebo. 52,7 % des patients sous IPI + NIVO arrêtaient le traitement pour toxicité, contre seulement 8,9 % sous NIVO et 2 % sous PCB.

Dans IMMUNED, on notait une population probablement moins favorable que les stades IV inclus dans l'essai Checkmate 238 (qui comparait ipilimumab au NIVO), où la part des stades M1a était plus importante (61 % contre 40 % dans IMMUNED), et où les stades M1b étaient sous-représentés (14,6 % contre 30 % dans IMMUNED), d'où de meilleurs chiffres de SSR sous NIVO dans CM238 que dans IMMUNED : SSR à 2 ans de 58 % dans CM238, contre 42 % dans IMMUNED.

Il s'agit du premier essai adjuvant randomisé consacré exclusivement aux mélanomes cutanés de stade IV sans maladie décelable après chirurgie ou irradiation. Dans une population très "sélectionnée" (stade métastatique certes, mais unique et opéré), cette étude de petite taille montre néanmoins un bénéfice de la double immunothérapie par rapport à l'abstention thérapeutique, avec une toxicité sévère très fréquente (70 % d'EI sévères). Cette option a d'ailleurs été ajoutée en 2022 dans les recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) et européennes EADO/EORTC/EDF, mais n'est pas officiellement validée en France.

5. Le mélanome est multiple

Les sous-types anatomocliniques de mélanomes décrits depuis longtemps illustraient déjà la diversité de cette tumeur. Avec les analyses génomiques remontant au début des années 2010, on a progressé sur l'identification des différents sous-types et la compréhension de leur biologie, sans compter l'ouverture sur d'éventuelles cibles thérapeutiques. En 2022 est parue la plus large étude de séquençage de l'exome entier (WES pour *Whole Exome Sequencing*) réalisée dans le mélanome [6]. Le WES permet de séquencer en une seule étape l'ensemble des régions codantes du génome humain à un prix abordable, grâce à des outils de nouvelle génération.

Ainsi, sur 570 mélanomes analysés, les auteurs ont pu mettre en lumière les différences et les similitudes entre les sous-types, avec un potentiel impact sur la compréhension des mécanismes et des pistes thérapeutiques. Ils confirment que le mélanome uvéal est très différent des autres mélanomes sur le plan génomique, avec entre autres une faible charge mutationnelle. Les autres types de mélanomes partagent des anomalies au niveau de voies comme les MAP kinases, PI3K ou p53, avec des fréquences variables suivant le type et/ou la localisation.

6. Le mélanome acral : un mélanome pas comme les autres

Les mélanomes acraux (MA) constituent un sous-groupe particulier au sein des mélanomes cutanés : ils sont indépendants des UV, leur pronostic est plus sévère que le mélanome cutané dont ils se distinguent sur le plan moléculaire (mutation BRAF dans seulement 15-20 %, mutation C-KIT et CDK4 plus fréquentes) et par leur plus faible immunogénicité (charge mutationnelle faible). C'est le mélanome le plus fréquent chez les non-Caucasiens (asiatiques ou de phototypes foncés), même si son incidence est identique à celle des Caucasiens. Ils ne sont pas exclus des essais thérapeutiques mais rarement analysés séparément, d'où le manque de données sur la réelle efficacité des thérapeutiques.

Deux études publiées en 2022 se sont intéressées aux performances des immunothérapies dans le MA :

>>> Une première étude rétrospective multicentrique a rassemblé 325 MA, dont 72 % de localisation plantaire, 21 % sous-unguéale et 7 % palmaire [7]. Les immunothérapies reçues en première ligne étaient dans 57 % des cas un anti-PD1, dans 18 % un anti-PD1 associé à l'ipilimumab et dans 25 % l'ipilimumab seul. Les patients traités par IPI + anti-PD1 étaient plus jeunes et plus souvent de stade avancé (M1c ou M1d). Le taux de réponse était de 26 % sous anti-PD1, 43 % sous combinaison et 15 % sous ipilimumab. On notait une tendance non significative à une meilleure survie sans progression (SSP) à 1 an sous combinaison : 34 % contre 26 % sous anti-PD1, et 10 % sous ipilimumab. Les SSP médianes étaient de 5,4 mois sous combinaison, 4,7 mois sous anti-PD1 et 3,5 mois sous ipilimumab. Malgré des taux de réponse meilleurs, la combinaison n'a pas montré de supériorité non plus en termes de survie globale (résistance secondaire ou influence des traitements ultérieurs ?). Pour les 12 % de MA avec mutation *BRAF*, les taux de réponse sous inhibiteurs de BRAF/MEK reçus ultérieurement étaient similaires aux taux rencontrés dans le mélanome cutané (67 %).

>>> La deuxième étude, issue d'un registre hollandais de plus de 2 000 patients traités pour mélanome [8], retrouvait 88 MA et 1 970 mélanomes cutanés (MC). Malgré un indice de Breslow plus élevé et plus souvent ulcéré, les MA avaient un stade AJCC moins avancé. La fréquence de la mutation *BRAF* était de 10 %. Les MA avaient reçu en première immunothérapie un anti-PD1 dans 80 % des cas et une combinaison dans 20 % seulement. Pour les MA, les taux de réponse en première ligne étaient de 34 % sous anti-PD1 (contre 54 % pour les MC) et de 31 % sous IPI + NIVO (contre 52 % dans les MC). La SSP sous anti-PD1 était

significativement plus courte pour les MA : 3,1 mois contre 10,1 pour les MC ($p < 0,001$) mais n'était pas significativement différente sous IPI + NIVO : SSP de 3 mois pour les MA et de 6,7 mois pour les MC ($p = 0,23$), mais avec la limite de petits effectifs.

Malgré une plus faible efficacité dans les mélanomes acraux et en l'absence de traitement plus adapté, les recommandations thérapeutiques restent les mêmes que pour les mélanomes cutanés.

7. Le mélanome conjonctival : plus proche du mélanome cutané que du mélanome uvéal

Le mélanome conjonctival ne représente que 10 % des mélanomes oculaires, majoritairement représentés par le mélanome uvéal (MU). Contrairement au MU, leur profil biomoléculaire semble assez proche des mélanomes cutanés. Ils sont pourtant exclus des essais thérapeutiques au même titre que les MU et les séries publiées comportent très peu de cas. Une étude rétrospective multicentrique allemande portant sur 34 mélanomes conjonctivaux métastatiques [9] permet de recueillir les caractéristiques et des données d'efficacité en "vraie vie" sous thérapie ciblée (TC) ou immunothérapie (IT). 34 % des cas étaient issus de zones photoexposées de la conjonctive, avec des taux de charge mutationnelle élevés.

Sur les 15 tumeurs analysées en NGS, on comptait 46 % de mutation *BRAF V600E*, 26 % de mutations *NRAS* et 20 % de mutation de *NF1*. Le temps médian entre le diagnostic initial et la première récidive était de 13,2 mois. Le temps médian entre le diagnostic et le stade métastatique était de 27,9 mois. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient : poumon, ganglion et foie. La SSR médiane était de 10,2 mois et la médiane de survie de 22,1 mois. 76 % des patients avaient reçu une IT en premier traitement, dont 42 % la double IT. Le meilleur taux de réponse sous IT comme premier traitement était une maladie contrôlée dans 38,5 % des cas (RP 11,5 % + stabilité 26,9 %). Le meilleur taux de réponse sous TC comme 1er traitement était une maladie contrôlée dans 38,5 % des cas (RP 12,5 % + stabilité 25 %), ce qui est bien plus faible que les réponses observées dans le mélanome cutané, mais doit être rapporté aux caractéristiques péjoratives de la cohorte (58 % de stades M1c/d et 47 % de LDH élevées).

8. Quels progrès dans le mélanome uvéal ?

Le mélanome uvéal (MU) est rare. Il diffère des mélanomes cutanés par bien des points : pas de mutation *BRA*F ou *NRAS*, mais fréquentes mutations *GNAQ* et *GNA11*, faible charge mutationnelle et faible expression de PDL1. Il répond mal à l'immunothérapie, en particulier la monothérapie. Le tebentafusp est une protéine de fusion bispécifique permettant une redirection des lymphocytes T vers les cellules mélanocytaires exprimant la glycoprotéine gp100 *via* le complexe HLA-A*02:01. En 2022, le tebentafusp a été approuvé dans le MU inopérable, sur la base d'une étude de phase III portant sur 378 patients naïfs qui avait montré la supériorité du tebentafusp *versus* traitement conventionnel (pembrolizumab dans 81 % des cas) en termes de SG. La SG à 1 an était de 73 % sous tebentafusp, malgré un taux de réponse faible de 9 %. La médiane de SG sous tebentafusp était de 21,7 mois, contrastant avec une médiane de SSP courte : 3,3 mois [10].

Dans une étude de phase II en ouvert, 127 MU métastatiques progressant malgré au moins un traitement systémique étaient traités par tebentafusp [11]. Là encore, on constatait des chiffres de SG favorables (SG à 1 an de 62 %, médiane de SG de 16,8 mois), malgré un taux de réponse antitumorale selon RECIST très faible : 5 %. Les effets secondaires les plus fréquents étaient soit cutanés (*rash* 87 %, prurit 67 %), soit d'origine cytokinique (syndrome de relargage cytokinique 86 %, fièvre 80 %). La toxicité était moins fréquente et d'intensité réduite après la 3e perfusion.

Sous tebentafusp, l'évaluation radiologique classique (critères RECIST) était clairement mise en défaut. D'autres marqueurs permettant de mieux mesurer le bénéfice sont indispensables pour guider ce traitement très coûteux (12 400 € par semaine). Il semble qu'une réduction précoce de l'ADN tumoral circulant soit associée à une meilleure survie, y compris chez des patients classés en progression radiologique.

9. Thérapies ciblées ou immunothérapie en 1re ligne métastatique dans les mélanomes avec mutation BRAF ?

Aucun essai pivot ayant permis l'approbation des traitements innovants n'a comparé l'immunothérapie (IT) à une thérapie ciblée (TC). La durabilité de l'effet de l'immunothérapie, lorsqu'elle fonctionne, est un argument fort pour son utilisation en 1re ligne. La survie à 5 ans de l'IPI + NIVO dans l'étude CheckMate 067 est de 52 %. Elle est de 34 % sous dabrafénib + tramétinib dans l'analyse poolée des études COMBI-D/COMBI-V, et de 35 % sous encorafénib + binimétinib dans l'étude COLUMBUS [12]. Plusieurs essais académiques ou sponsorisés par l'industrie se sont néanmoins attelés à déterminer quelle stratégie prioriser chez les mélanomes *BRAF* mutés.

>>> L'essai de phase II SECOMBIT a analysé de façon prospective et randomisée, chez des patients métastatiques naïfs de traitement, 3 bras comprenant chacun environ 70 patients [13] :
– bras A : encorafénib + binimétinib (ENCO/BINI) puis *switch* pour ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg (IPI + NIVO) en cas de progression ;
– bras B : IPI + NIVO puis *switch* pour ENCO/BINI en cas de progression ;
– bras C (dit sandwich) : ENCO/BINI pendant 2 mois puis IPI/NIVO avec *switch* pour ENCO/BINI à la progression.

L'Année thérapeutique

L'objectif principal était la SG à 2 ans, avec évaluation par l'investigateur. Avec un suivi médian de 32 mois, les médianes de SG n'étaient atteintes dans aucun des bras. En termes de survie globale, la courbe la moins favorable était celle du bras A (ENCO/BINI puis IPI + NIVO à la progression), mais sans différence significative. Les SG à 2 ans et 3 ans étaient respectivement de 65 % et 54 % dans le bras A, de 73 % et 62 % dans le bras B, et de 69 % et 60 % dans le bras C. Le taux de réponse de la bi-immunothérapie après progression sous TC était réduit (25 %) alors qu'il était de 45 % chez les patients naïfs. Dans la séquence inverse, le taux de réponse sous TC après immunothérapie restait élevé (61 %), ainsi qu'en cas de retraitement par TC après immunothérapie dans le bras sandwich (57 %).

En termes de tolérance, la fréquence des effets indésirables sévères liés aux traitements était plus élevée dans la séquence IPI + NIVO puis ENCO/BINI (bras B), à savoir de 59 %, alors qu'elle était de 39 % dans le bras ENCO/BINI puis IPI + NIVO et de 38 % dans le bras "sandwich" (C).

Bien que l'étude ne soit pas construite pour comparer les bras entre eux (effectifs réduits), il persiste une tendance d'allure plus favorable pour le bras immunothérapie puis TC (bras B) et pour le bras sandwich (bras C), alors que les patients du bras B avaient des caractéristiques un peu plus défavorables que les autres bras (plus grande fréquence des LDH élevées et davantage de patients avec plus de trois organes atteints).

>>> Le deuxième essai évaluant les séquences thérapeutiques en 1re ligne métastatique, DREAMseq [14], est un essai de phase III où 265 mélanomes *BRAF* mutés étaient randomisés, soit dans le bras A (IPI + NIVO), soit dans le bras B (dabrafénib [D + tramétinib [T]) jusqu'à progression. Ils recevaient alors l'association inverse : bras C (D + T) et bras D (IPI + NIVO). L'objectif principal était là encore une différence de SG à 2 ans. Avec un suivi médian de 27 mois, la SG était meilleure chez les patients ayant d'abord reçu IPI + NIVO puis D + T. La SG à 2 ans du bras A ➔ C était de 72 % contre 52 % pour le bras B ➔ D. La SG à 3 ans (66,2 % *vs* 42,8 %), la médiane de SSP (11,8 mois *vs* 8,5 mois ; p = 0,054) ainsi que la durée médiane de réponse étaient également en faveur du bras A, double immunothérapie en premier. Comme dans l'étude SECOMBIT, le taux de réponse sous IPI + NIVO après D + T (bras B ➔ D) était bien inférieur (29 %) que dans le bras A (46 %), alors que la réponse sous D + T après IPI + NIVO était de 47,8 %. Toutefois, la supériorité de l'IPI + NIVO en 1re ligne n'apparaissait qu'après 10 mois, au cours desquels l'immunothérapie n'avait pu inverser le cours de maladies rapidement progressives. Il serait intéressant d'identifier des biomarqueurs dans cette population en vue d'un *switch* plus rapide vers la thérapie ciblée.

Au final, ces deux études vont dans le sens de plusieurs recommandations internationales, dont celle du groupe européen EADO/EORTC/EDF de considérer l'immunothérapie (mono ou bi) comme première ligne métastatique, indépendamment du statut BRAF [15].

10. Quid de la combinaison IPI + NIVO en vraie vie ?

Nous bénéficions d'un recul désormais important sur la combinaison d'immunothérapie IPI + NIVO, notamment pour l'essai pivot (CheckMate 067), qui ne concernait que des patients naïfs de traitement, à l'exclusion des métastases cérébrales (MC). Les effectifs des essais spécifiques sur l'efficacité dans les MC (CheckMate 204 et ABC) sont plus réduits. Une étude rétrospective "en vraie vie", portant sur 697 mélanomes métastatiques naïfs (67 %) ou non (32 %) traités par IPI + NIVO, permet de vérifier les résultats issus des essais [16]. Dans cette étude multicentrique en vie réelle, 40 % des patients avaient des LDH élevées, 32 % étaient de stade M1c et 34 % de stade M1d. 29 % des patients naïfs avaient des MC et 45 % des patients prétraités.

Avec un suivi médian de 26 mois, la médiane de survie globale était de 38 mois dans la population totale, de 53 mois chez les patients naïfs et sans MC, de 38,7 mois chez les naïfs avec MC (***fig. 1***). Les taux de réponse étaient assez comparables à ceux des essais,

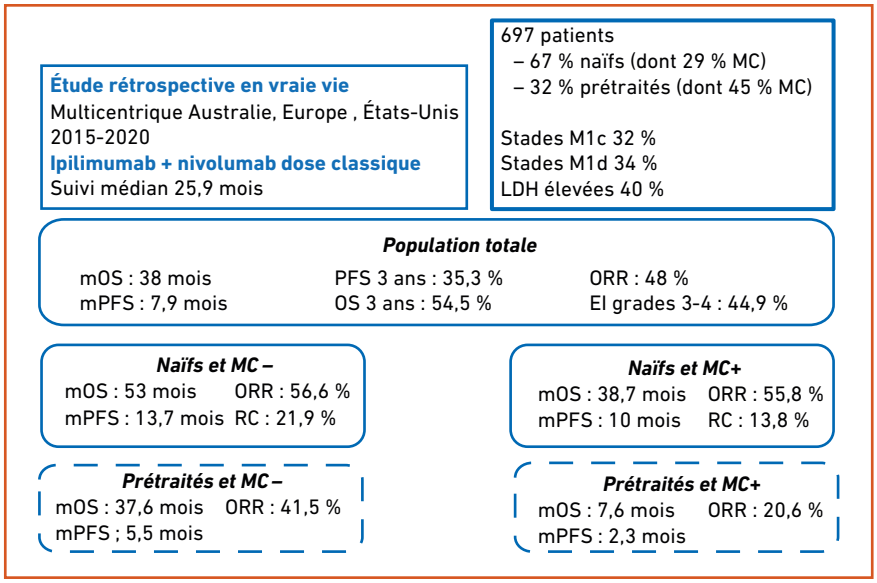


Fig. 1 : Résumé des données de l'étude en vraie vie ipilimumab + nivolumab [16]. MC : métastase cérébrale ; mOS : médiane de survie globale ; mPFS : médiane de survie sans progression ; ORR : taux de réponse globale ; EI : effet indésirable ; RC : réponse complète.

sauf peut-être les taux de réponse intracrânienne légèrement inférieurs (49 % au lieu de 56 % dans les essais CM204 et ABC), expliqués par des caractéristiques plus péjoratives (nombre de MC, corticothérapie, etc.).

Pour les patients naïfs de traitement, les chiffres de SSR et SG sont assez proches des chiffres des essais. Comme attendu, les performances de l'IPI + NIVO chez les patients prétraités étaient moins bonnes qu'en 1re ligne, *a fortiori* en cas de MC. Le taux d'EI sévères était moindre dans cette étude rétrospective : 45 % contre 55-59 % dans les essais, sans doute lié à un recueil des EI moins strict en routine. Pour les mélanomes acraux, le taux de réponse était de 43 %, de 28 % pour les mélanomes muqueux et de 6 % pour les mélanomes uvéaux. Finalement, il est assez rassurant de voir que les données de vraie vie se rapprochent des données issues des essais pour la double immunothérapie qui constitue désormais un standard de la prise en charge du mélanome métastatique.

11. Que se passe-t-il quand on arrête les BRAF/MEK inhibiteurs ?

Contrairement à l'immunothérapie, les thérapies ciblées sont généralement poursuivies jusqu'à progression, par crainte d'une récidive à l'arrêt. De ce fait, on dispose de peu d'informations sur l'évolution des patients ayant arrêté les BRAF/MEK inhibiteurs (BRAF/MEKi) pour une autre raison que la progression.

Dans une étude rétrospective multicentrique, 94 patients ayant stoppé leur TC, soit pour réponse complète (40 %) soit pour toxicité (43 %), ont été suivis à long terme [17]. 60 % n'avaient reçu qu'un BRAFi et 40 % une association BRAF/MEKi. Avec un suivi médian après arrêt de la TC de 42 mois, 38 % avaient progressé (dont 19 % avec métastases cérébrales). La progression survenait majoritairement (78 %) dans les 12 premiers mois et, pour la plupart, sous forme de nouvelles lésions. Le temps médian de progression était court, de 4,7 mois. La durée de traitement par TC était fortement associée au risque de progression : 18 mois chez les patients en progression et 34 mois chez les non-progresseurs. Cependant, les taux de réponse des traitements reçus au moment de la progression semblaient bons : 68 % en cas de retraitement par TC et 45 % sous immunothérapie.

Ces données confirment le risque relativement élevé de récidive à l'arrêt de la TC, y compris chez des patients en réponse complète. La longueur du traitement par TC semble avoir un effet protecteur de ce risque, mais l'identification par des biomarqueurs des patients bénéficiaires à long terme des BRAF/MEKi reste à déterminer.

12. Un anti-angiogénique à la mode : le lenvatinib

Malgré les progrès thérapeutiques récents dans le mélanome métastatique, nous sommes encore démunis en cas de progression malgré l'immunothérapie (résistances primaires ou secondaires), particulièrement chez les mélanomes *BRAF* sauvages, pour qui les BRAF/MEK inhibiteurs ne sont pas indiqués car inefficaces. Parmi les associations en cours d'évaluation en oncologie, le lenvatinib semble prometteur, et pas seulement dans le mélanome, puisque deux AMM en association avec un anti-PD1 ont été obtenues dans le cancer du rein et de l'endomètre. Le lenvatinib est un inhibiteur de multikinases oral, agissant entre autres sur les récepteurs de VEGF et FGF, initialement approuvé dans le cancer thyroïdien et le carcinome hépatocellulaire. Il est impliqué dans l'angiogenèse, possiblement dans la prolifération cellulaire et l'immuno-modulation au niveau du micro-environnement.

Dans l'étude de phase II mono-bras (LEAP-004), 103 patients atteints de mélanome avancé ayant progressé sous anti-PD1 recevaient du pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) associé à 20 mg/j de lenvatinib oral [18]. L'objectif principal était le taux de réponse objective (RO) évaluée selon RECIST 1.1 par un comité indépendant.

Comme attendu, les patients étaient lourdement atteints et prétraités : 56 % avaient un stade M1c, 14,6 % une atteinte cérébrale, 55 % des LDH élevées (dont 20 % de LDH ≥ 2 fois LSN). 58 % des patients avaient reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, et notamment 29 % avaient progressé sous anti-CTLA4 + anti-PD1. Avec un suivi médian de 15,3 mois, la RO était de 21,4 % (réponse partielle RP 18,4 % + réponse complète RC 2,9 %) dans la population globale, et de 33 % sur le petit effectif de 30 patients ayant progressé malgré anti-CTLA4 + anti-PD1. La durée médiane de réponse était de 8,3 mois (3,2-15,91). La survie médiane sans progression (SSP) était de 4,2 mois et la survie globale médiane était de 14 mois.

La fréquence des EI de grade 3-5 était de 45,6 %. Seulement 8 % des patients ont arrêté un des deux traitements à cause de la tolérance, mais plus de la moitié des patients ont dû réduire leur dose de lenvatinib. Parmi les EI les plus fréquents, on comptait : HTA (56 %), diarrhée (37 %), nausées (36 %), pour la plupart de grade 1-2. Les EI d'intérêt spécifique liés au lenvatinib étaient : HTA, hépatotoxicité, protéinurie et hémorragies, la plupart gérés par interruptions ou réductions de doses.

L'association pembrolizumab + lenvatinib confirme ainsi une activité antitumorale intéressante en situation de progression sous anti-PD1 (RO 21,4 %), y compris chez des patients antérieurement exposés à la combinaison anti-CTLA4 + anti-PD1 (RO 31 %), et ce, au prix d'une toxicité jugée acceptable par les auteurs. Sous réserve de confirmation ultérieure sur un plus grand nombre de patients, cette association pourrait devenir une option thérapeutique valable après progression sous anti-PD1. À noter que l'association pembrolizumab + len-

L'Année thérapeutique

vatinib en 1re ligne métastatique n'a pas montré de supériorité *versus* pembrolizumab seul dans un essai de phase III récent (non encore publié).

13. TIL, le retour ?

Le transfert de lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL) est une modalité de thérapie cellulaire du cancer explorée depuis les années 1980, mais dont la diffusion est restée limitée par la complexité du processus de fabrication et la toxicité. Cette technique consiste à prélever chirurgicalement un échantillon tumoral, à en extraire les lymphocytes T, puis les expandre et les réinjecter par voie intraveineuse au patient avec de l'IL2 et après chimiothérapie lymphoablative préalable. Le but étant que les TIL "dopés" à distance d'un micro-environnement devenu délétère soient à nouveaux compétitifs, diffusent et induisent leur effet cytotoxique sur les sites tumoraux. En 2021, une étude de phase II sur des TIL manufacturés par un laboratoire pharmaceutique (Lifileucel), administrés chez des patients atteints de mélanomes immunorésistants, avait montré des taux de réponse de 31 % [19].

À l'ESMO 2022 a été présenté le premier essai de phase III randomisé comparant les TIL à un traitement systémique, l'ipilimumab, chez des mélanomes avancés en 1re ou 2e ligne au maximum, mais naïfs d'ipilimumab [20]. Les patients devaient être âgés de moins de 75 ans, avoir un *performance status* de 0 ou 1 et des LDH ≤ 2 × la normale. L'ipilimumab était administré à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 cures au total. Les TIL étaient administrés en une seule perfusion, associée à de l'interleukine 2 IV, après conditionnement par cyclophosphamide + fludarabine. L'objectif principal était la SSP, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.

168 patients ont été randomisés, constituant de fait une population très sélectionnée : moyenne d'âge de 58 ans, ECOG PS 0 dans 83 % des cas, LDH normales dans 83 % des cas. 89 % des patients avaient échappé aux anti-PD1 : 62 % avaient reçu un anti-PD1 en 1re ligne et 23 % en adjuvant. Avec un suivi médian de 33 mois, il existait une différence significative en termes de SSP en faveur des TIL, avec un HR de 0,50 (IC95 % : 0,35-0,72 ; p < 0,001), soit une réduction de 50 % du risque de progression/décès par rapport à l'ipilimumab. La PFS médiane était de 7,2 mois pour les TIL et de 3,1 mois pour l'ipilimumab. La médiane de survie globale était de 25,8 mois sous TIL *versus* 18,9 mois sous ipilimumab. La différence en termes de SG n'était toutefois pas significative (HR = 0,83 ; IC95 % : 0,54-1,27 ; p = 0,39). Le meilleur taux de réponse objective était de 48,8 % pour les TIL (dont 20 % de RC) et 21,4 % pour l'ipilimumab (dont 7 % de RC). Sur le plan de la tolérance, 100 % des patients en phase de chimiothérapie ont eu des effets indésirables et 96 % sous TIL-IL2 contre 57 % dans le bras ipilimumab.

Cet essai comparatif académique bicentrique (Pays-Bas et Danemark) est le premier à montrer un bénéfice en termes de SSP d'une thérapie cellulaire dans un cancer solide, bien que l'ipilimumab ne soit pas un comparateur très compétitif en 2e ligne dans le mélanome. Néanmoins, ces résultats sont positifs même si les TIL sont, de fait, réservés à une population restreinte : plutôt jeune, en parfait état général, dont la cinétique de la maladie permet d'attendre la production des TIL et d'endurer une chimio lymphoablative préalable, ce qui est loin de concerner la majorité des patients progressant sous anti-PD1 rencontrés en vraie vie.

Carcinomes épidermoïdes cutanés

Avec le vieillissement de la population, l'incidence des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) est en nette augmentation. Leur prise en charge chirurgicale peut être délabrante et souvent limitée par un terrain fragile. L'immunothérapie anti-PD1 a montré son intérêt pour les CEC ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie mais est également en évaluation en situation adjuvante post-chirurgie complète et radiothérapie. En 2021, une étude pilote portant sur 20 CEC avait souligné l'intérêt d'un traitement néoadjuvant de deux doses de cémiplimab, avec des taux de réponse pathologique complète ou quasi complète très encourageants, respectivement de 55 % et 75 %.

Dans une étude multicentrique de phase II, 79 patients atteints de CEC opérables recevaient 2 à 4 doses de cémiplimab (350 mg IV toutes les 3 semaines) avant chirurgie [21]. On notait, comme objectif principal, le taux de réponse pathologique complète (RCp) évalué par un comité de relecture indépendant, et comme objectif secondaire la réponse pathologique majeure (RMp ; définie par un % de cellules tumorales viables ≤ 10 %).

79 patients ont été inclus, majoritairement mâles (84 %), caucasiens (87 %), d'âge moyen 73 ans, avec un *performance status* de 0 dans 76 % des cas. 60 % avaient une atteinte ganglionnaire. Avec une durée médiane de suivi de 9,7 mois, une RCp était observée chez 51 % des patients et une RMp chez 13 % des patients. Une réponse objective à l'imagerie était retrouvée dans 68 % des cas selon l'investigateur, avec une nette sous-estimation des réponses complètes par la radiologie. 62 patients (78 %) avaient pu recevoir les 4 doses prévues. Sur les 22 % restant, le motif principal de non-réalisation des 4 cures était la progression tumorale radiologique ou clinique.

La fréquence des EI de grade ≥ 3 était de 18 %, avec un seul arrêt pour toxicité. Quatre décès se sont produits pendant la durée de l'étude, dont un seul considéré comme relié au traitement (aggravation d'une insuffisance cardiaque chez un patient de 93 ans avec comorbidités cardiaques).

LithioDerm

gluconate de lithium 8% gel

Traitement topique de la **dermite séborrhéique** du visage de l'**adulte** immunocompétent.

MÉDICAMENT

Quantité de principe actif pour 100 g de gel : 274,80 mg de Lithium

Remboursé à 30% par la sécurité sociale
Prescription médicale obligatoire.
Liste II

Tube de **30** grammes

POSOLOGIE

INDICATION
Traitement topique de la **dermite séborrhéique** du visage de l'adulte immunocompétent.

POSOLOGIE
2 applications par jour :
- 1 le matin
- 1 le soir

MODE D'ADMINISTRATION
Appliquer le **gel** sur l'ensemble du visage en couche mince sur une peau propre et sèche en massant légèrement jusqu'à pénétration du produit.

DURÉE DE TRAITEMENT
La durée de traitement est de 2 mois.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr
Pour une information complète sur ce médicament, consultez le RCP (résumé des caractéristiques du produit) disponible sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR code ou directement sur le site https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

AMM n° 34009 359 524 1 7 (tube de 30 g)

Titulaire de l'A.M.M.
Labcatal
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 ou flashez ce QR code.

AP LIDG- 22.01 Visa N° 22/01/64598133/PM/001
A9200081 1121-03

L'Année thérapeutique

L'administration en néoadjuvant de cémiplimab (jusqu'à 4 doses) avant chirurgie curative pour un CEC permet l'obtention d'une réponse complète pathologique chez 51 % des patients. Ces données sont encore préliminaires et des questions demeurent : y a-t-il bien une corrélation entre la RCp et la survie sans récidive ? Quelle est la durabilité de l'effet ? Faut-il 2 ou 4 cures ? Quoi qu'il en soit, l'immunothérapie néoadjuvante gagne du terrain, également dans les carcinomes cutanés.

Carcinomes basocellulaires

La chirurgie reste le *gold standard* du traitement des carcinomes basocellulaires (CBC). Les CBC métastatiques sont très rares, mais un certain nombre de CBC, dits localement avancés, ne relèvent pas non plus d'une prise en charge chirurgicale, pour des raisons variées mais bien identifiées par un groupe d'experts européens de l'EADO (European Academy of Dermato Oncology) qui distinguent 5 cas de figure différents (***tableau III***) [22]. Chez ces patients, les inhibiteurs de Hedgehog (IHH), à savoir le vismodégib et le sonidégib, disposent d'une AMM en France. Toutefois, des résistances primaires ou secondaires existent, et la tolérance des IHH est souvent limitante dans la durée.

Du fait d'une forte charge mutationnelle et d'un marquage PDL1 souvent positif dans les CBC, l'immunothérapie semblait une piste thérapeutique raisonnable. Un anti-PD1, le cémiplimab, a été approuvé en 2021 aux États-Unis dans les CBC avancés sur la base d'un essai portant sur 84 patients résistants aux IHH, montrant des taux de réponse globale de 31 %. Sous l'égide d'Unicancer et de CARADERM (Réseau français des cancers cutanés rares), une étude de phase II a évalué l'intérêt du nivolumab (240 mg tous les 15 jours pendant 2 ans) chez 32 patients atteints de CBC en échec après IHH (29 localement avancés et 3 métastatiques) [23]. Les patients étaient souvent multitraités (53 % par chimiothérapie, 75 % par radiothérapie). Avec un suivi médian de 17 mois, le taux de réponse objective à 3 mois était de 21,9 % (RC 3,1 % + RP 18,8 %), avec 43 % de stabilité et 31 % de progression. Le taux d'EI de grade 3-4 était de 40 %, contre 48 % dans l'étude avec cémiplimab, soit un chiffre plus élevé que dans le mélanome (entre 10-15 %), avec une surreprésentation des diabètes et pas de dysthyroïdie.

Cette étude, bien que montrant des résultats moins bons que l'essai ayant permis l'approbation du cémiplimab aux États-Unis (peut-être en lien avec une population plus hétérogène et multitraitée), confirme que l'immunothérapie peut être tentée en cas d'échec des IHH. Ce type d'étude se heurte à la grande difficulté de mesurer la réponse sur des tumeurs cutanées comme les CBC ou les CEC, moins évidente que les mesures RECIST obtenues par scanner dans les autres tumeurs solides.

Carcinomes neuroendocrines cutanés de Merkel

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est un carcinome neuroendocrine cutané impliquant un polyomavirus, survenant préférentiellement en zone photoexposée et chez les sujets âgés et/ou immunodéprimés. C'est une tumeur cutanée rare (< 1 %) mais son pronostic est redoutable. Les taux de réponse sous immunothérapie anti-PD1/PDL1

CBC communs	**IIA**	CBC communs mais difficiles à traiter	CBC communs, de prise en charge plus complexe que d'autres, pour des raisons : – liées à la tumeur (topographie requérant des compétences techniques, bords mal limités, récidivante) et/ou – liées au patient (mauvais état général, comorbidités, refus de prise en charge) ➔ Bons résultats et faible taux de récidive attendus avec une chirurgie, même si techniquement compliquée, quand le patient est compliant
	IIB	CBC difficiles car multiples	Très grand nombre de CBC communs (>10) ou CBC complexes multiples (> 5), qu'il s'agisse de cas sporadiques ou de syndrome de Gorlin
CBC avancés	**IIIA**	CBC localement avancés en dehors de zones critiques	Vaste tumeur et/ou destructrice en zone non critique ou sans conséquence fonctionnelle ➔ Jugé curable chirurgicalement sans mutilation fonctionnelle attendue
	IIIB	CBC localement avancés dans des zones critiques	Vaste tumeur et/ou destructrice en zone critique ou avec conséquence fonctionnelle (périorificiel, nez, etc.) ➔ Jugé curable chirurgicalement mais au prix d'une altération fonctionnelle ou mutilation inévitables
	IIIC	CBC extrêmement avancés	Tumeur géante ou très invasive en profondeur, avec extension aux tissus extracutanés (muscle, os, organes sensoriels ou vitaux) rendant la situation extrêmement critique ➔ Chirurgie jugée non curatrice, quelle qu'en soit l'étendue

Tableau III : Classification des CBC "difficiles à traiter", par ordre croissant de difficulté et de risque de récidive, d'après un consensus d'experts européens de l'EADO (European Acadamy of Dermato Oncology) [22].

au stade avancé (local ou métastatique) sont de l'ordre de 33 à 58 % suivant les études. La chimiothérapie expose à des résultats souvent peu durables, avec une mauvaise tolérance sur un terrain âgé et souvent comorbide. En France, seul l'avélumab dispose d'un remboursement dans le CCM, après échec ou contre-indication à la chimiothérapie.

Dans une étude de phase II randomisée en ouvert, 50 patients atteints de CCM avancés (non résécables, récidivants ou métastatiques) étaient randomisés en 2 bras [24] :
– bras A associant nivolumab (240 mg tous les 15 j) + dose réduite d'ipilimumab (1 mg/kg toutes les 6 semaines) ;
– bras B même traitement associé à une irradiation stéréotaxique d'au moins une lésion (24 grays en 3 fractions à la semaine 2).

L'objectif principal était le taux de réponse objective (RO). La moitié des patients étaient déjà exposés à une immunothérapie (IT), mais naïfs de chimiothérapie dans 90 % des cas. Les populations étaient globalement comparables, avec une atteinte de stade IV dans 52 % des cas. Avec un suivi médian de 14,6 mois, le taux de RO pour les patients naïfs d'ICI (24 patients sur 50) était de 100 % : 41 % de réponses complètes (RC) et 59 % de réponses partielles (RP). En cas d'exposition antérieure à une IT, le taux de RO était de 31 % (RC 15 %, RP 15 %).

La durée médiane de réponse, la médiane de SSR et de SG étaient supérieures chez les patients naïfs. Il n'y avait pas de différence chez les patients irradiés (mais effectifs réduits). La fréquence des EI de grade ≥ 3 était de 40 % dans le groupe A et de 32 % dans le groupe B. La toxicité était responsable d'un arrêt du traitement dans 16 % des cas (8/50).

Chez des patients en bon état général, l'association nivolumab + ipilimumab (schéma réduit) permet d'obtenir un fort taux de réponse chez les patients IT naïfs, au prix d'une toxicité notable pour une population généralement fragile. Même si les médianes de durée de réponse et de survie apparaissent favorables, le recul est limité. Malgré la radiosensibilité connue du CCM, l'étude ne permet pas de confirmer l'intérêt de l'association à une irradiation stéréotaxique dans la limite des effectifs réduits. Le taux de réponse de 31 % chez les patients antérieurement exposés à l'IT reste très acceptable en l'absence d'alternative dans cette situation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Garbe C, Keim U, Amaral T *et al.* Prognosis of patients with primary melanoma stage i and ii according to american joint committee on cancer version 8 validated in two independent cohorts: implications for adjuvant treatment. *J Clin Oncol*, 2022;40:3741-3749.
2. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P *et al.* Pembrolizumab *versus* placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*, 2022;399:1718-1729.
3. Long GV, Luke JJ, Khattak MA *et al.* Pembrolizumab *versus* placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022;23:1378-388.
4. Patel SP, Othus M, Chen Y *et al.* Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2023;388:813-823.
5. Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone *versus* placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet*, 2022;400:1117-1129.
6. Newell F, Johansson PA, Wilmott JS *et al.* Comparative Genomics Provides Etiologic and Biological Insight into Melanoma Subtypes. *Cancer Discov*, 2022;12:2856-2879.
7. Bhave P, Ahmed T, Lo SN *et al.* Efficacy of anti-PD-1 and ipilimumab alone or in combination in acral melanoma. *J Immunother Cancer*, 2022;10:e004668.
8. Van Not OJ, De Meza MM, Van Den Eertwegh AJM *et al.* Response to immune checkpoint inhibitors in acral melanoma: a nationwide cohort study. *Eur J Cancer*, 2022;167:70-80.
9. Lodde GC, Jansen P, Möller I *et al.* Genetic characterization of advanced conjunctival melanoma and response to systemic treatment. *Eur J Cancer*, 2022;166:60-72.
10. Nathan P, Hassel Jc, Rutkowski P *et al.* Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*, 2021;385:1196-1206.
11. Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN *et al.* Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. *Nat Med*, 2022;28:2364-2373.
12. Dummer R, Flaherty KT, Robert C *et al.* COLUMBUS 5-Year Update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib *versus* vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600–mutant melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:4178-4188.
13. Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF *et al.* Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated braf -mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): a randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J Clin Oncol*, 2023;41:212-221.
14. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B *et al.* Combination dabrafenib and trametinib *versus* combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF -mutant melanoma: the DREAMseq trial–ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*, 2023;41:186-197.
15. Garbe C, Amaral T, Peris K *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*, 2022;170:256-284.
16. Serra-Bellver P, Versluis JM, Oberoi HK *et al.* Real-world outcomes with ipilimumab and nivolumab in advanced melanoma: a multicentre retrospective study. *Eur J Cancer*, 2022;176:121-132.
17. Lee J, Ahmed T, Maurichi A *et al.* BRAF inhibitor cessation prior to disease progression in metastatic melanoma: long-term outcomes. *Eur J Cancer*, 2023;179:87-97.
18. Arance A, De La Cruz-Merino L, Petrella TM *et al.* Phase II LEAP-004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for mela-

L'Année thérapeutique

noma with confirmed progression on a programmed cell death protein-1 or programmed death ligand 1 inhibitor given as monotherapy or in combination. *J Clin Oncol*, 2023;41:75-85.

19. Sarnaik AA, Hamid O, Khushalani NI *et al.* Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2021;39: 2656-2666.
20. Rohaan MW, Borch TH, Van Den Berg JH *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022;387:2113-2125.
21. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI *et al.* Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2022;387: 1557-1568.
22. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C, Guminski A *et al.* Position statement on classification of basal cell carcinomas. Part 2: EADO proposal for new operational staging system adapted to basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:2149-2153.
23. Véron M, Chevret S, Grob JJ *et al.* Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic Hedgehog inhibitors: UNICANCER AcSé NIVOLUMAB trial. *Eur J Cancer*, 2022;177:103-111.
24. Kim S, Wuthrick E, Blakaj D *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase II trial. *The Lancet*, 2022; 400:1008-1019.

L'auteure a déclaré avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires BMS, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Novartis.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?

H. AUBERT
Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Dermatite atopique

Depuis plusieurs années maintenant, le dupilumab est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adolescent, et plus récemment de l'enfant à partir de 6 ans, en première ligne de traitement systémique. Les données d'efficacité et de tolérance sont assez semblables à celles de l'adulte dans les essais cliniques.

Une étude française s'est intéressée à l'efficacité et à la tolérance de ce traitement en vie réelle chez les enfants de 6 à 12 ans. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique [1]. 80 patients ont été inclus. Après 3 mois de traitement, une diminution significative du SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) (moyenne : 21,8 ± 13,8 *vs* 53,9 ± 18,5 ; p < 0,0001) et de l'IGA (*Investigator Global Assessment*) (1,3 ± 0,8 *vs* 3,5 ± 0,7 ; p < 0,0001) était observée. Une conjonctivite était observée chez 11,3 % des patients (n = 9/80) ; 3 patients ont présenté un érythème du visage dû au dupilumab (DFR) ; 17,5 % des patients (n = 14/80) ont signalé des réactions au site d'injection ; 6,3 % des patients (n = 5/80) ont interrompu le traitement. 61,2 % (n = 49/80) des enfants inclus dans cette cohorte n'auraient pas pu être inclus dans l'essai de phase III (d'où l'importance des études en vie réelle).

Ces données confirment en vie réelle la bonne efficacité du traitement. Il y avait un peu moins de conjonctivites que chez

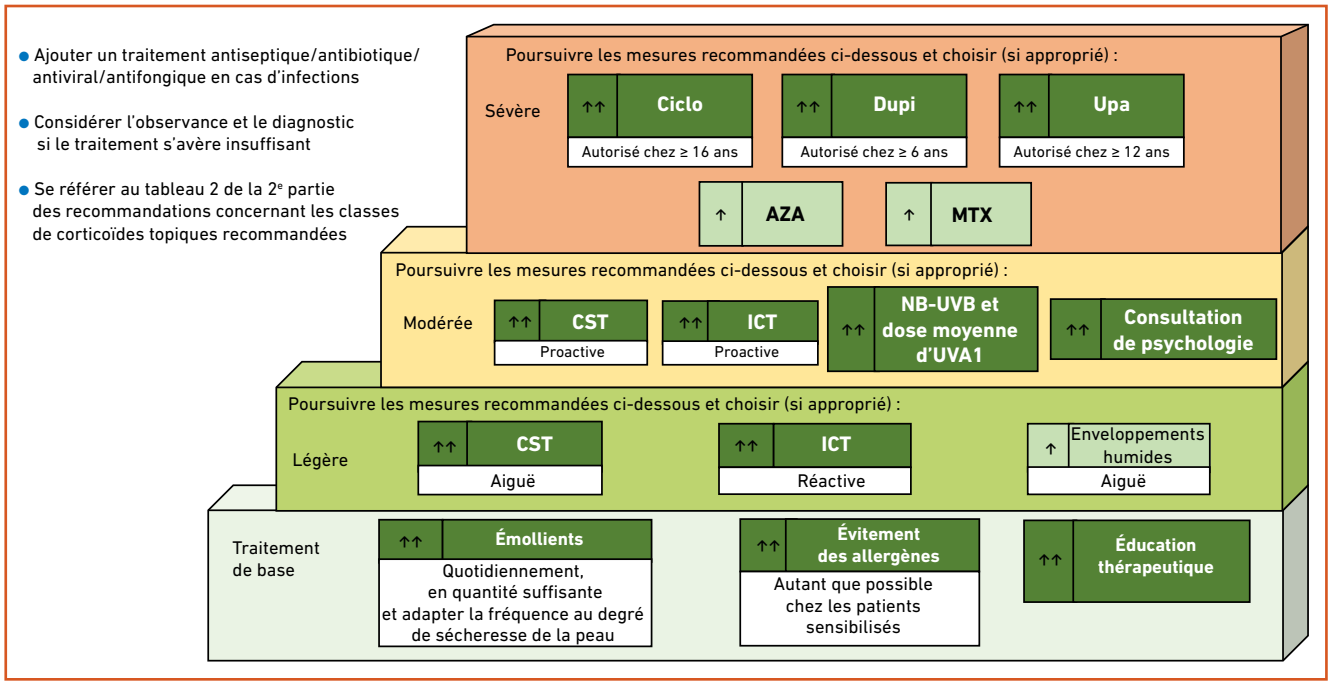


Fig. 1 : Recommandations européennes de la prise en charge de la dermatite atopique chez l'enfant. TCS : corticostéroïdes topiques ; ICT : inhibiteurs topiques de la calcineurine.

L'Année thérapeutique

l'adulte. Les douleurs au point d'injection peuvent être un problème en pratique et conduisent parfois à un arrêt du traitement. Des dispositifs d'injection sous-cutanée lente sur 20 minutes avec système de pompe peuvent être essayés.

En 2022, de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte et de l'enfant pour tous les stades de sévérité ont été publiées, élaborées par un groupe de travail européen selon la méthodologie d'Euro GuiDerm basée sur une analyse de la littérature et un consensus d'experts [2, 3]. Ces nouvelles recommandations intègrent les nouveaux traitements systémiques (***fig. 1***)

Pour les enfants de moins de 6 ans, aucun traitement systémique n'a l'AMM actuellement.

En 2022 ont été publiées les données de l'essai de phase III du dupilumab chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans [4]. 182 enfants ont été inclus ; la grande majorité avait plus de 2 ans (seuls 11 enfants avaient moins de 2 ans). À la semaine 16, significativement plus de patients dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo avaient un IGA 0-1 (23 [28 %] contre 3 [4 %] ; p < 0-0001) et un EASI 75 (44 [53 %] contre 8 [11 %] ; p < 0,0001). Dans l'ensemble, la prévalence globale des effets indésirables était similaire dans le groupe dupilumab (53 [64 %] de 83 patients) et dans le groupe placebo (58 [74 %] de 78 patients). L'incidence de la conjonctivite était plus élevée dans le groupe dupilumab (4 [5 %]) que dans le groupe placebo (aucune) (***fig. 2***). Aucun événement indésirable lié au dupilumab n'a été grave ou n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Depuis janvier 2023, le traitement par dupilumab dans cette tranche d'âge peut être proposé en autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Une revue des effets indésirables infectieux survenant chez les enfants traités par dupilumab a été réalisée récemment. Chez l'adulte, ce traitement a montré

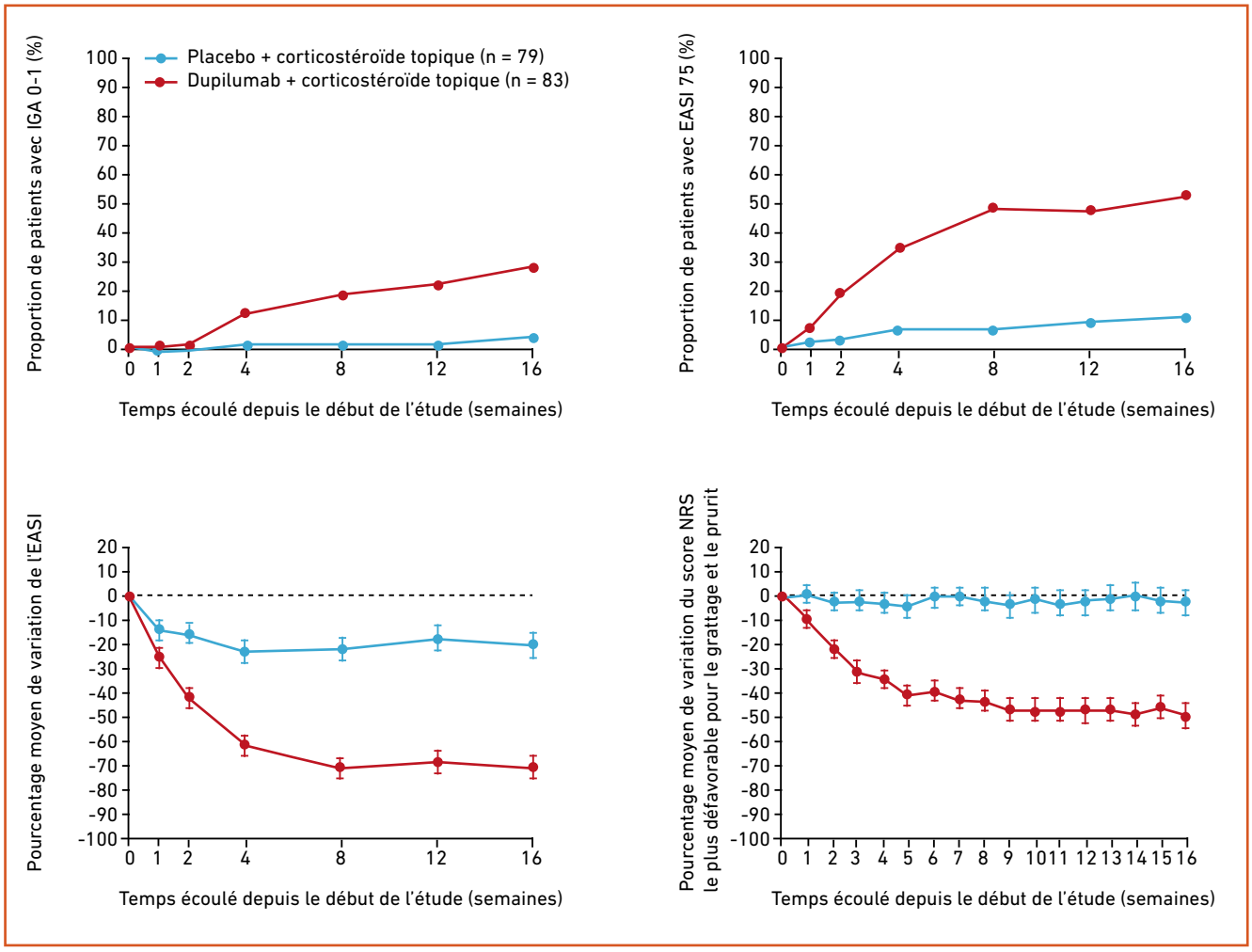


Fig. 2 : Résultats de l'essai de phase III évaluant l'efficacité du dupilumab chez l'enfant de 6 mois à 5 ans.

RETRANSMISSION EN DIRECT

La médecine collaborative au service de tous

SPEED DI

12e ÉDITION

Vous êtes invité(e)s à participer **en direct** à une édition **100 % digitale**

Mardi 23 mai 2023 de 20h30 à 21h45

COMITÉ SCIENTIFIQUE :
Édouard Begon, Inès Zaraa et François Maccari

- **Rhumatismes inflammatoires associés à la maladie de Verneuil**
  Dr Éric Lespessailles (Orléans)
- **Pityriasis lichénoïde : cette dermatose mal connue**
  Dr Édouard Begon (Pontoise)
- **Que nous apporte le dernier consensus d'experts sur le psoriasis ?**
  Dr Nathalie Beneton-Benhard (Le Mans)
- **Questions/réponses**
- **Le lupus en images**
  Dr François Chasset (Paris)
- **Lupus cutané pur : quel risque d'évolution vers un lupus systémique ?**
  Dr Lisa Frédeau (Paris)
- **Vigilance dans l'utilisation des JAK inhibiteurs : que faire en pratique ?**
  Dr Inès Zaraa (Paris)
- **Questions/réponses**

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

Avec le soutien institutionnel de Lilly et DUCRAY LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

©Betina.Rasic@shutterstock.com

L'Année thérapeutique

une réduction du nombre d'infections cutanées non herpétiques et l'absence d'augmentation d'infections sévères en général. Sont présentées dans cette étude les données à 16 semaines de 3 études (deux chez les 12-17 ans et une chez les 6-11 ans). Au total, 612 patients ont été inclus : 205 dans le bras placebo et 407 ayant reçu un traitement par dupilumab. Le nombre d'infections était inférieur avec le dupilumab par rapport au placebo. Par ailleurs, les infections cutanées étaient moins fréquentes dans le groupe dupilumab traité par rapport au placebo.

Ces données suggèrent que le traitement par dupilumab chez les enfants et les adolescents atteints de DA n'augmente pas le risque d'infection en général et est associé à des taux plus faibles d'infections cutanées par rapport au placebo [5].

Alors que de grands progrès sont réalisés concernant le traitement de la DA, des interrogations subsistent à propos de l'efficacité des stratégies de prévention primaire, notamment celle de l'application d'émollient. En effet, de nombreuses études ont été menées avec des résultats divergents.

Une revue de la littérature s'est intéressée au sujet [6]. Sur les 1 486 articles identifiés, 10 études répondaient aux critères d'inclusion. Chez les nourrissons auxquels on a administré des émollients, il n'a pas été constaté de réduction significative du développement de la DA (rapport de risque [RR] : 0,84 ; IC95 % : 0,64-1,10) par rapport au groupe témoin. Cependant, il y avait un avantage significatif des émollients prophylactiques (RR : 0,75 ; IC95 % : 0,62-1,11) dans la population à haut risque (n = 8 études).

Il existe également un bénéfice significatif (RR : 0,59 ; IC95 % : 0,43-0,81) dans les études (n = 6) où les émollients ont été utilisés de façon continue jusqu'au moment de l'apparition de la DA, mais pas lorsque le traitement était interrompu pendant un intervalle avant l'évaluation de la DA. Aucun effet protecteur sur les allergies alimentaires n'était constaté.

On retiendra de cette méta-analyse que l'application prophylactique d'émollients initiée dans la petite enfance peut prévenir la DA, en particulier chez les enfants à haut risque et avec une utilisation continue. Les auteurs pondèrent cependant ce résultat en suggérant que les émollients auraient plutôt pour effet de retarder l'apparition de la DA.

Hémangiomes et malformations vasculaires

1. Phénomène de Kasabach-Merritt

Depuis plusieurs années maintenant, le sirolimus est devenu le traitement de référence du phénomène de Kasabach-Merritt (PKM) compliquant les hémangioendothéliomes kaposiformes et angiomes en touffe. Ce traitement est très efficace en phase aiguë, dans des délais variables. En revanche, les rechutes de PKM sont fréquentes à l'arrêt du traitement et il n'existe pas de recommandations de prise en charge de ces patients ou de marqueurs de risque de rechute.

Dans cette étude, les auteurs rapportent leur expérience à propos de 12 enfants traités par sirolimus pour un PKM. Ils proposent qu'après le traitement de la phase aiguë, il convient de rechercher la dose minimale efficace afin de maintenir une bonne réponse clinique en diminuant le plus possible les effets secondaires. La durée moyenne de traitement dans l'étude était de 30,6 mois et 6 enfants étaient toujours sous traitement. Les dosages de sirolimus nécessaires sont souvent faibles dans leur expérience (0,026 mg/kg/j) avec des taux résiduels autour de 2,44 ng/mL [7].

2. Cutis marmorata

La *cutis marmorata telangiectatica congenita* (CMTC) se caractérise par des malformations capillaires à grosses mailles disposées en plaques réparties de manière asymétrique, avec parfois une atrophie cutanée associée. Les membres atteints de CMTC peuvent être hypo- ou hyperplasiques. On retrouve parfois une association aux anomalies des extrémités (ces anomalies des extrémités doivent faire évoquer un syndrome d'Adams-Oliver) mais aussi une fente palatine ou encore un glaucome. Il a été proposé récemment que la CMTC était associée à une mutation en mosaïque, notamment *GNA11*.

Cet article [8] rapporte les cas de 3 enfants atteints de CMTC due à une mutation postzygotique GNA11 c547C > T (p. Arg183Cys), documentée dans la salive (patient 1) ou dans le tissu cutané lésionnel (patients 2 et 3). Les trois individus présentaient une CMTC généralisée et asymétrique, présente depuis la naissance, qui avait pâli avec le temps. Les anomalies associées de manière variable comprenaient un glaucome, une malformation des capillaires choroïdiens et une asymétrie de membres.

Des mutations postzygotiques de *GNA11* avaient été documentées auparavant dans 2 cas de phacomatose *cesio-marmorata* et 2 cas de *nevus vascularis mixtus* qui étaient vraisemblablement des CMTC. Les auteurs soulignent néanmoins qu'il y a possiblement une hétérogénéité génétique (CMTC associées au syndrome d'Adams-Oliver lié à une mutation de la voie Notch). De plus, il arrive qu'une *cutis marmorata* soit associée à une mutation *PIK3CA* et il n'est parfois pas aisé, en cas d'hypertrophie, de distinguer un syndrome PROS (lié à *PIK3CA*) et une anomalie du spectre des anomalies vasculaires associées à *GNA11*.

3. Syndrome CM-AVM

Le syndrome CM-AVM (malformation capillaire-malformation artérioveineuse) de transmission autosomique dominante se caractérise par de petites malformations capillaires multifocales, parfois

des télangiectasies cutanées et un risque accru de malformations vasculaires à flux rapide, principalement des malformations artério-veineuses (MAV) situées dans le système nerveux central (SNC) et les tissus mous. Des variants pathogènes de *RASA1* (CM-AVM de type 1 [CM-AVM1]) et EPHB4 (CM-AVM2) sont identifiés chez environ 50 % et 25 % des patients. Le SNC est touché dans les deux cas. Ainsi, un dépistage systématique du SNC est fréquemment effectué chez des patients asymptomatiques, en particulier les enfants.

Dans cette étude rétrospective française, 68 patients atteints de syndrome CM-AVM ayant eu une IRM ont été inclus, dont 57 enfants. 30 patients avaient eu une IRM médullaire ; toutes étaient normales. 9 patients avaient des anomalies à l'IRM cérébrale (tous asymptomatiques), une malformation artérioveineuse ayant nécessité une prise en charge adaptée et 8 anomalies n'ayant pas nécessité de prise en charge (anévrysmes artériels, anomalies veineuses, hamartomes non vasculaires). Deux enfants qui avaient eu une IRM cérébrale initiale normale ont développé 4 et 10 ans plus tard une épilepsie révélant une malformation artérioveineuse [9].

Cette étude montre que le taux de détection du SNC, en particulier médullaire, chez les patients asymptomatiques semble faible. Cependant, d'autres types d'anomalies cérébrales peuvent être associés au CM-AVM et des MAV cérébrales peuvent apparaître au cours du suivi, en particulier pendant la puberté chez les enfants. Ainsi, les modalités de dépistage doivent être discutées au cas par cas. L'identification d'une période "à risque" précise de l'apparition d'une MAV du SNC aiderait à définir les meilleures modalités de dépistage.

4. Malformations capillaires et HTA

Dans une étude rétrospective, les données cliniques de 28 patients atteints de malformation capillaire étendue liée à une mutation *GNAQ/GNA11* en mosaïque (entre 9 et 56 % de la surface corporelle) ont été recueillies, notamment les données concernant la tension artérielle. Parmi ces patients, 5 avaient une hypertension artérielle (HTA) définie comme précoce, c'est-à-dire avant 55 ans. La moyenne d'âge de l'HTA au diagnostic était de 15 ans (11 à 24 ans). Les mécanismes physiopathologiques évoqués par les auteurs étaient :
– une anomalie des cellules endothéliales à l'origine d'une augmentation des résistances périphériques ;
– les protéines G ont un rôle dans le métabolisme du calcium, leur altération peut entraîner une hypercalcémie avec hypocalciurie à l'origine de calcifications (par exemple intracérébrales comme dans le syndrome de Sturge-Weber, ou dépôts rénaux de Ca) ;
– certaines mutations *GNAQ* activent la phospholipase C, qui provoque à son tour une activation de la voie NFκB et de ses propriétés pro-angiogéniques, notamment par l'activation de ANGPT2 entraînant un élargissement et une distorsion des vaisseaux ;
– les protéines GNAQ/11 interviennent également dans la réponse surrénalienne à l'angiotensine II en facilitant la libération du calcium intracellulaire.

En conclusion, la prise de la tension artérielle doit faire partie de l'examen clinique des patients, y compris enfants et adolescents, présentant une malformation capillaire étendue [10].

5. Tolérance du propranolol chez les enfants âgés de moins de 5 semaines

Le propranolol est utilisé pour traiter les hémangiomes infantiles (HI) problématiques avec un début de traitement selon l'AMM entre 5 semaines d'âge corrigé et 5 mois, mais sa sécurité chez les nourrissons de moins de 5 semaines d'âge corrigé n'a pas été établie, or il n'est pas rare de devoir débuter le traitement avant cet âge, en particulier chez les enfants prématurés.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du propranolol pour le traitement des HI chez les nourrissons de moins de 5 semaines d'âge corrigé ou 45 semaines d'âge gestationnel corrigé (AGC). Il s'agissait d'une revue rétrospective, monocentrique, des patients traités par propranolol avant l'âge de 6 mois entre 2017 et 2021. Parmi les 200 patients atteints d'HI et traités par propranolol, 24 ont commencé le traitement avant 45 semaines d'AGC (moyenne 42 semaines).

La durée moyenne du traitement était de 255 jours. Le traitement a été clairement efficace pour 22 enfants avec une dose comprise entre 1 et 3 mg/kg/j. Les effets secondaires les plus fréquents ont été des troubles du sommeil (21 %), une irritabilité (17 %) et des mains/pieds froids (13 %). Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Bien sûr, les effectifs de cette étude restent faibles [11].

6. Traitement par laser des hémangiomes infantiles non ulcérés

Le laser à colorant pulsé (LCP) peut être utile dans les prises en charge des hémangiomes infantiles. Les membres d'un groupe d'experts international sur les hémangiomes infantiles (HI) ont rapporté 117 cas d'HI traités par LCP [12]. 18/117 (15,4 %) ont bénéficié d'une intervention précoce (définie comme < 12 mois de vie) et 99/117 (84,6 %) ont eu une intervention tardive (≥ 12 mois de vie). Dans le groupe d'intervention tardive, 73,7 % (73/99) ont bénéficié d'une prise en charge médicale supplémentaire (le plus souvent propranolol) de leur HI. L'âge moyen au moment de l'initiation du LCP pour le groupe d'intervention tardive était de 46,7 ± 35,3 mois de vie (entre 12 et 172 mois). Ceux qui ont eu du propranolol avant le LCP ont reçu moins de séances. Comme attendu, l'amélioration la plus importante était notée au niveau de l'érythème et/ou des télangiectasies.

Le LCP est un outil utile dans le traitement des télangiectasies et de l'érythème

L'Année thérapeutique

résiduel des HI avec un faible risque de complications.

Génodermatoses

1. Traitements du syndrome de Netherton par biothérapies

Le syndrome de Netherton est une génodermatose rare et sévère, à l'origine d'une érythrodermie desquamative associée à des anomalies des cheveux et au développement de nombreuses allergies, liée à une mutation du gène *SPINK5* codant pour l'inhibiteur de sérine protéase LEKTI. Le défaut de LEKTI entraîne un défaut profond de la barrière cutanée par l'absence d'inhibition de l'activité des protéases liées à la kallikréine (KLK). Des études ont révélé que la voie IL17/IL36 est la voie la plus activée dans le syndrome de Netherton. Elle est associée à une signature Th2 avec activation du complément dans le sous-type ichthyosis linéaire circonflexe, et à l'activation de l'interféron et des Th9 dans la forme érythrodermique squameuse.

Plusieurs cas cliniques rapportent l'efficacité de différentes biothérapies ciblant IL17A, IL12/IL23, IL4R et IL13R, TNFα et IL1β. Les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) ont également montré leur efficacité. Par ailleurs, le traitement était bien toléré et ces études n'ont révélé aucun effet secondaire grave. Actuellement, les anti-IL17 semblent être le traitement le plus efficace, mais le nombre de cas rapportés reste limité [13]. Il existe également des résultats encourageants avec le traitement par dupilumab [14]. Enfin, d'autres pistes existent, liées notamment à l'inhibition des kallikréines 5, 7 et 14.

2. Actualités dans le traitement des ichtyoses

Des avancées ont été faites dans la prise en charge du syndrome de Netherton mais également dans d'autres ichtyoses de transmission autosomique récessive (ARCI). Cette revue de la littérature [15] rapporte les différents essais cliniques dans le domaine.

Les ichtyoses sont classées en 4 types :
– non syndromiques : ichtyose commune, ARCI (lamellaire et érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche) ;
– kératinopathiques ;
– autres (*peeling skin syndrome*) ;
– syndromiques (Netherton, KID, Sjögren-Larsson, SAM).

Les nouveaux traitements sont répartis en 4 catégories :
– les traitements topiques de remplacement d'une enzyme ou protéine défectueuse (notamment le traitement par cholestérol et lovastatine dans le syndrome CHILD) ;
– les petites molécules (inhibiteur de kallikréine dans le syndrome de Netherton) ;
– les biothérapies (anti-IL17 dans le syndrome de Netherton mais aussi dans différents types d'ichtyose et dans le SAM syndrome) ;
– la thérapie génique.

3. Nævus congénitaux

La prévalence des nævus mélanocytaires congénitaux (NMC) est estimée entre 1 et 4 % chez les nouveau-nés. Ils sont le plus souvent de taille petite ou moyenne. Les nævus congénitaux (NC) de plus grande taille sont moins fréquents, leur prévalence étant estimée à 1:20 000 à 1: 00 000 naissances.

La principale préoccupation dans la gestion des NC est le risque de développer un mélanome. Selon les études, ce risque est d'environ 5 % pour les NMC larges et géants.

Alors qu'il est mieux connu pour les NC larges et géants, ce risque est beaucoup moins bien connu pour les NC petits et moyens. Les données de la littérature montrent que le risque de mélanome augmente principalement dans les premières années de la vie pour les NC larges et géants. Il n'augmente probablement pas avant l'âge adulte chez les patients atteints de NC petits et moyens.

Les données provenant d'études de cohortes incluant les petits NC sont très rares et la durée du suivi est souvent trop courte pour recueillir des événements tardifs comme le mélanome à l'âge adulte.

L'objectif principal de cette revue de la littérature avec méta-analyse était d'évaluer la prévalence du mélanome chez les patients atteints de NC de toutes tailles [16]. La prévalence et l'incidence de la survenue des mélanomes ont été calculées dans l'ensemble de la population étudiée en fonction de la taille, du type de traitement et de la localisation du NC. Un total de 91 mélanomes a été rapporté chez 7 915 patients (1,15 % ; IC95 % : 0,93-1,41).

La densité d'incidence globale était de 0,057 % personnes-années (IC95 % : 0,044-0,071). Le rapport de risque des densités d'incidence du mélanome était de 21,9 (IC95 % : 8,55-56,3) dans les NC de grande taille à géants par rapport aux NC petits à moyens à l'âge de 15 ans. La densité d'incidence était plus élevée dans les NC situés sur le tronc ainsi que dans ceux qui n'étaient pas traités ou partiellement traités par rapport à une exérèse complète. Cette revue suggère que les patients avec des NC moyens, larges et géants sont à risque de mélanome – bien que très faible – alors que le risque reste inconnu pour les petits NC.

Un autre risque lié au NC est le risque d'atteinte neurologique. Il n'existe pas de consensus sur l'intérêt du dépistage systématique précoce d'une atteinte neurologique chez un enfant asymptomatique. Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la prise en charge des NC publié en 2021, cette option doit être discutée au cas par cas avec les familles compte tenu de l'intérêt pronostique inconstant. En effet, il est possible d'identifier des lésions cérébrales qui resteront asymptoma-

tiques et, à l'inverse, une imagerie cérébrale normale n'élimine pas le risque de survenue d'un événement neurologique ultérieur.

Deux études importantes publiées en 2022 apportent des éléments nouveaux :

>>> La première est une revue de la littérature menée par une équipe hollandaise qui a analysé les résumés de 1 287 études, dont 14 étaient éligibles et finalement seules 8 ont été incluses dans la méta-analyse. La prévalence des signes et symptômes neurologiques était de 7,04 % (IC95 % : 4,47-10,93 %) au total et 6,26 % (IC95 % : 3,85-10 %) dans un sous-groupe de patients présentant un NC > 6 cm, évalué dans 7 études. Un retard psychomoteur et des crises d'épilepsie étaient les signes et symptômes les plus fréquemment rapportés. La mélanose leptoméningée et l'hydrocéphalie étaient les anomalies IRM les plus fréquemment rapportées. Le niveau de preuve de ces études ne permet pas d'évaluer précisément le risque d'atteinte neurologique. Les auteurs soulignent la nécessité d'études prospectives multicentriques avec des critères d'évaluation standardisés [17].

>>> La seconde est une étude rétrospective américaine incluant des patients ayant eu une IRM cérébrale ou médullaire et ayant au moins un NC diagnostiqué par un dermatologue. 352 patients ont été identifiés. 46 enfants avaient un NC qui a motivé une IRM cérébrale et/ou médullaire. Parmi ces enfants, 8 (17 %) avaient de la mélanine détectée dans le SNC, et tous avaient plus de 4 NC. L'un d'entre eux a développé un mélanome cérébral. Parmi les patients sans mélanine dans le SNC, 4 avaient une imagerie préoccupante. Les patients dont l'IRM était préoccupante avaient plus de problèmes de neuro-développement, de crises d'épilepsie, de neurochirurgie et de décès que les personnes dont l'imagerie était normale. 306 patients ont eu une IRM pour d'autres raisons que leur NC ; aucun n'avait d'atteinte mélanocytaire. Enfin, aucun enfant avec seulement des petits NC multiples (n = 15) n'avait d'imagerie préoccupante.

Les auteurs concluent que l'IRM cérébrale et médullaire est utile pour détecter des anomalies pour lesquelles une prise en charge est possible chez les enfants à haut risque. L'IRM semble utile pour les enfants ayant plusieurs NC dont un au moins est de taille moyenne [18].

Dermatoses inflammatoires

1. Diagnostic des érythrodermies néonatales en 6 étapes

L'érythrodermie néonatale constitue souvent un défi diagnostique. La mortalité des enfants atteints d'érythrodermie néonatale est élevée en raison des complications de l'érythrodermie elle-même et de la maladie sous-jacente, parfois grave et potentiellement mortelle. La reconnaissance précoce et correcte de la cause sous-jacente permet d'améliorer le traitement et le pronostic. L'objectif de cette revue était de développer une approche diagnostique globale des différents diagnostics à évoquer (ichtyose syndromique et non syndromique, dysplasie ectodermique, maladie métabolique, infections, déficits immunitaires primitifs, toxidermie, autres…).

Après une recherche systématique de la littérature, 74 cas d'érythrodermie néonatale ont été identifiés et plus de 50 diagnostics ont pu être extraits. Les causes principales étaient les ichtyoses (40 %) et les déficits immunitaires primitifs (DIP) (35 %). L'érythrodermie congénitale était présente dans 64 % (47/74) des cas, principalement l'ichtyose (11/11, 100 %), le syndrome de Netherton (12/14, 86 %) et le syndrome d'Omenn (11/23, 48 %). Parmi les 74 cas identifiés, 17 patients (23 %) sont décédés dans un délai moyen de 158 jours secondaire au syndrome d'Omenn (35 %), à la maladie du greffon contre l'hôte (67 %) et au syndrome de Netherton (18 %).

Un organigramme en 6 étapes pour l'approche diagnostique de l'érythrodermie néonatale au cours du premier mois de vie est proposé (***fig. 3***) [19].

2. Biothérapies dans le psoriasis de l'enfant : résultats d'une méta-analyse

Il existe de nombreuses méta-analyses sur les biothérapies dans le psoriasis de l'adulte mais pas chez l'enfant. Les auteurs présentent ici la première méta-analyse dans ce domaine.

Cinq essais cliniques évaluant les biothérapies disponibles chez l'enfant (l'adalimumab, l'étanercept, l'ixékizumab, le sécukinumab et l'ustékinumab) ont été inclus (768 patients). L'*odd ratio* (OR) pour l'obtention du PASi 75 était de 12,37 (IC95 % : 6,23-24,55) lors de l'évaluation initiale (de 12 à 16 semaines de traitement selon les études). L'OR de tout événement indésirable était de 0,95 (IC95 % : 0,51-1,80) à S12/S16 chez les patients traités par biothérapies par rapport au placebo ou à un agent non biologique. Cette étude confirme évidemment la bonne efficacité des biothérapies dans la prise en charge du psoriasis modéré à sévère de l'enfant et leur bonne tolérance [20]. Une méta-analyse sur les résultats à long terme serait souhaitable.

3. Intertrigo périalaire de l'enfant

Le groupe de recherche de la Société française de dermatologie a rapporté des observations d'intertrigo périalaire (autour des ailes du nez) chez des enfants et des adolescents qui ne semblaient correspondre à aucune entité clinique connue. 41 patients ont été inclus (25 garçons et 16 filles, âge moyen 12,1 ans). L'intertrigo était bilatéral chez 38 patients (93 %). La majorité des patients n'avait aucun signe fonctionnel associé (54 %). Le prurit était présent dans 39 % des cas. Une fluorescence folliculaire rouge orangé était présente dans la région périalaire à l'examen à la lumière de Wood dans 78 % des cas. Les diagnostics présumés suggérés par les

L'Année thérapeutique

investigateurs étaient l'acné (24,4 %), la dermatite séborrhéique (19,5 %), la rosacée (9,8 %), le psoriasis (9,8 %) et la dermatite périorale (7,3 %). Aucun diagnostic n'a été proposé dans 22 % des cas.

En résumé, l'intertrigo périalaire survenant à la préadolescence semble être une entité clinique qui doit encore être clarifiée. Il semble être une manifestation isolée non décrite jusqu'à présent qui peut appartenir à diverses dermatoses faciales (acné, rosacée, dermatite séborrhéique et psoriasis) ou peut être un marqueur de la dysbiose cutanée liée à l'âge, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser cette entité et les traitements les plus adaptés [21].

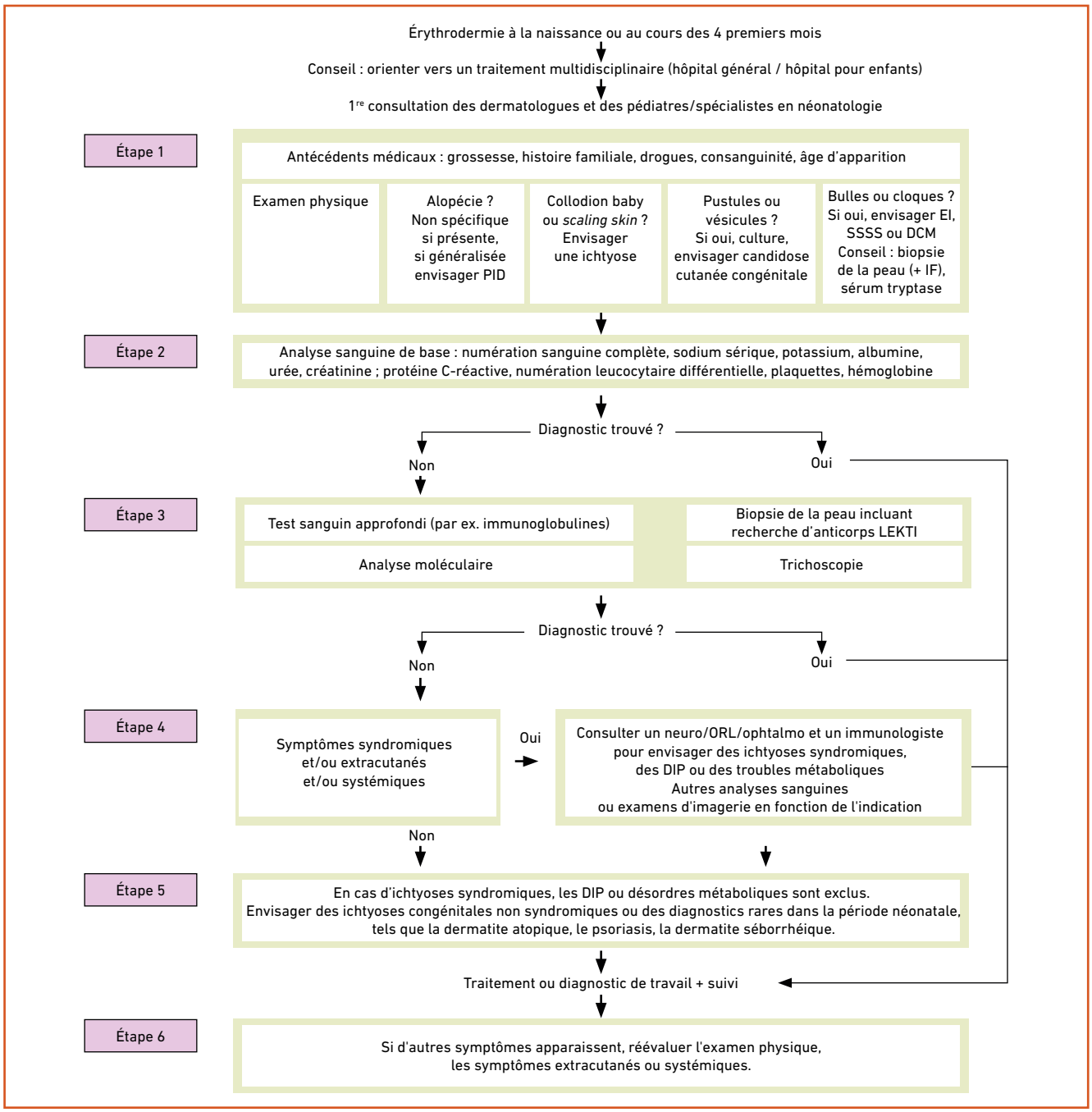


Fig. 3 : Prise en charge des érythrodermies néonatales en 6 étapes. EI : ichtyose épidermolytique ; SSS : syndrome de Lyell staphylococcique ; DCM : mastocytose cutanée diffuse ; DIP : déficit immunitaire primaire ; IF : immunofluorescence.

réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

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

Échanges sur la corticophobie à l'ère des biothérapies

Dr Claire Bernier,
Service de Dermatologie, CHU de Nantes

Dr Magali Bourrel-Bouttaz,
Service d'Allergologie et Immunologie clinique,
Hospices civils, Lyon Sud

© aleks333@shutterstock.com

https://biodermacortico.realites-dermatologiques.com
Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

L'Année thérapeutique

Lymphoprolifératives

1. Cohorte de mycosis fongoïde de début pédiatrique

Il s'agit d'une enquête rétrospective multicentrique de patients âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic et présentant un mycosis fongoïde (MF) confirmé par l'histologie. 46 patients ont été inclus (âge médian au diagnostic : 11 ans ; *sex ratio* M : F = 3:1) dont 39 (85 %) ont été suivis pendant au moins 12 mois. 39 patients (85 %) présentaient un MF de stade I. Des taches hypopigmentées ont été observées chez 48 % et un tropisme folliculaire chez 43 % des patients. L'infiltrat cutané était à prédominance CD8 + chez 17 % des patients. La prise en charge initiale comprenait une abstention chez 6/39 (15 %), un traitement topique chez 27 (69 %) et un traitement systémique chez 6 (15 %), avec une réponse clinique partielle ou complète (RP ou RC) chez 28 patients (72 %).

14/39 patients (36 %) ont rechuté après la réponse initiale. Après une période de suivi médiane de 54 mois, le statut de la maladie aux dernières nouvelles était PR ou CR, une stabilité chez 6 (15 %) et une progression chez 2 (5 %) patients. Une transformation histologique a été observée chez 3/39 (8 %). Sur les 15 patients suivis jusqu'à l'âge adulte, 13 (87 %) présentaient une persistance du MF [22].

2. CA-EBV

L'hydroa vacciniforme classique est une éruption vésiculeuse des zones photoexposées qui évolue vers des croûtes avec des cicatrices, sans signes généraux. Certains enfants présentent des hydroas vacciniformes dits atypiques car associés à des signes généraux, d'évolution souvent défavorable et pouvant se manifester au niveau cutané par des lésions nécrotiques ulcérées des zones non photoexposées ou un œdème du visage. Ces lymphoprolifératives hydroa vacciniforme-like sont liées à une réplication EBV (virus Epstein-Barr), elles sont aussi appelées CA-EBV (*chronic active EBV infection*) et sont le plus souvent rapportées en Asie ou Amérique du Sud. Les tableaux de CA-EBV sont de mieux en mieux décrits et connus même si la physiopathologie de ces infections reste partiellement comprise.

Cette série rétrospective de cas souligne que les manifestations cutanées peuvent être inaugurales, comme c'était le cas pour 6 des 32 patients de l'étude, mais dans tous les cas les enfants développent des signes généraux avec fièvre, lymphadénopathie et hépatosplénomégalie. Le pronostic de cette affection reste sombre puisque 15 des 32 enfants sont décédés dans un délai médian de 6 mois [23]. Ainsi, devant des lésions évocatrices, il convient de réaliser une PCR EBV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lasek A, Bellon N, Mallet S *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab in the treatment of atopic dermatitis in children (6-11 years): data from a French multicentre retrospective cohort in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:2423-2429.
2. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1409-1431.
3. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1904-1926.
4. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC *et al.* Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2022; 400:908-919.
5. Paller AS, Beck LA, Blauvelt A *et al.* Infections in children and adolescents treated with dupilumab in pediatric clinical trials for atopic dermatitis-A pooled analysis of trial data. *Pediatr Dermatol*, 2022;39:187-196.
6. Zhong Y, Samuel M, van Bever H *et al.* Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2022;77: 1685-1699.
7. Labonnelie A, Soupre V, Maruani A *et al.* Management of sirolimus treatment for tumours associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022; 36:e586-588.
8. Schuart C, Bassi A, Kapp F *et al.* Cutis marmorata telangiectatica congenita being caused by postzygotic GNA11 mutations. *Eur J Med Genet*, 2022;65:104472.
9. Boccara O, Mazereeuw J, Martin L *et al.* Central nervous system screening in capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: An observational study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:914-916.
10. Davies OMT, Ng AT, Tran J *et al.* Early-onset hypertension associated with extensive cutaneous capillary malformations harboring postzygotic variants in GNAQ and GNA11. *Pediatr Dermatol*, 2022;39:914-919.
11. Gatts JE, Rush MC, Check JF *et al.* Safety of propranolol for infantile hemangioma in infants less than five weeks corrected age. *Pediatr Dermatol*, 2022;39:389-393.
12. Shah SD, Mathes EF, Baselga E *et al.* Multicenter retrospective review of pulsed dye laser in nonulcerated infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:28-34.
13. Pontone M, Giovannini M, Filippeschi C *et al.* Biological treatments for pediatric Netherton syndrome. *Front Pediatr*, 2022;10:1074243.
14. Wang J, Yu L, Zhang S *et al.* Successful treatment of Netherton syndrome with dupilumab: A case report and review of the literature. *J Dermatol*, 2022; 49:165-167.
15. Joosten MDW, Clabbers JMK, Jonca N *et al.* New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*, 2022;17:269.
16. Scard C, Aubert H, Wargny M *et al.* Risk of melanoma in congenital melanocytic nevi of all sizes: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:32-39.
17. Fledderus AC, Widdershoven AL, Lapid O *et al.* Neurological signs, symptoms and MRI abnormalities in patients with congenital melanocytic naevi and evaluation of routine MRI-screening:

systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 2022;17:95.

18. Neale H, Plumptre I, Belazarian L *et al.* Central nervous system magnetic resonance imaging abnormalities and neurologic outcomes in pediatric patients with congenital nevi: A 10-year multi-institutional retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1060-1068.
19. Cuperus E, Bygum A, Boeckmann L *et al.* Proposal for a 6-step approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:973-986.
20. Sun HY, Phan K, Paller AS *et al.* Biologics for pediatric psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol*, 2022;39:42-48.
21. Sanchez A, Mahe E, Miquel J *et al.* Perialar intertrigo in children and adolescents: A multicenter prospective study of 41 cases. P*ediatr Dermatol*, 2022;39:702-707.
22. Welfringer-Morin A, Barroil M, Fraitag S *et al.* Clinical Features, Histological Characteristics, and Disease Outcomes of Mycosis Fungoides in Children and Adolescents: A Nationwide Multicentre Cohort of 46 Patients. *Dermatol Basel Switz*, 2023;239;132-139.
23. Xu W, Tan J, Cai C *et al.* Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: A retrospective study on clinicopathological characteristics of 32 cases. *Pediatr Dermatol*, 2022;39:372-375.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la maladie de Verneuil ?

P.-A. BECHEREL
Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital Privé d'ANTONY ;
Directeur scientifique de l'OMCCI (Observatoire des Maladies Cutanées Chroniques Inflammatoires).

L'hidradénite suppurée (HS) reste la dermatose inflammatoire responsable du plus lourd fardeau chez nos patients. Et pourtant, les avancées thérapeutiques sont plus lentes que pour le psoriasis, la dermatite atopique ou l'urticaire chronique. Sans doute ce constat est-il lié à la physiopathologie bien plus complexe de cette maladie. Difficile d'isoler ici une cytokine prédominante comme dans le psoriasis, une cible auto-immune bien identifiée comme les IgE dans l'urticaire. Néanmoins, l'arsenal thérapeutique s'élargit lentement, les essais cliniques ciblant d'autres molécules que les cytokines se multiplient et les espoirs sont réels dans les années qui viennent.

Une avancée importante avec l'arrivée d'une nouvelle biothérapie : mise à disposition prochaine d'un anti-IL17, le sécukinumab

Depuis 2015, une seule biothérapie est agréée par l'Agence européenne du médicament (EMA) au cours de la maladie de Verneuil, remboursée en France depuis 2021 : l'adalimumab (anti-TNF). Sept ans plus tard, le sécukinumab, anti-IL17A, déjà bien établi dans le psoriasis, présente des résultats très intéressants dans ces études de phase III (***fig. 1***) [1]. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) devrait d'ailleurs, sauf surprise, être obtenue courant 2023.

Les résultats essentiels de ces études SUNNY (deux études jumelles SUNRISE et SUNSHINE) sont les suivants :
– résultats en terme d'HiSCR (baisse de 50 % des nodules et abcès sans augmentation des fistules) : 45 % et 42 % de réponses dans les deux études à S16, ce qui est comparable aux résultats de l'étude PIONEER pour l'adalimumab (comparaison indirecte, aucune étude face/face) ;
– la significativité est atteinte surtout pour l'intervalle de 2 semaines, après phase d'induction comme dans le psoriasis, 300 mg par semaine les 5 premières semaines, puis 300 mg toutes les 2 ou 4 semaines ;
– maintien et même amélioration de la réponse jusqu'à S52 avec des taux atteignant 60 % ;
– profil de tolérance tout à fait comparable à celui connu dans le psoriasis : avant tout des céphalées (9 à 11 %) et des

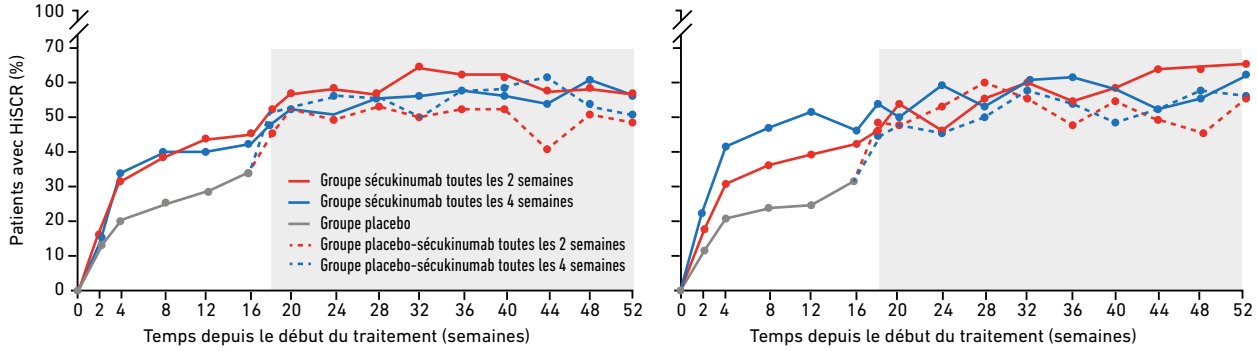


Fig. 1 : Résultats du sécukinumab en termes d'HiSCR avec deux intervalles (toutes les 2 ou 4 semaines) et jusqu'à 52 semaines au cours de l'hidradénite suppurée [1].

candidoses (entre 3 et 5 %), effet classe connu pour les anti-IL17, facilement gérables et n'ayant pas entraîné d'interruption du traitement.

Un nouvel acteur apparaît donc. Son positionnement reste à préciser, mais les résultats présentés devraient le valider en première ligne de biothérapie comme l'adalimumab après échec des traitements antibiotiques.

La discussion sur l'intervalle optimal d'injection (2 ou 4 semaines) reste aussi en suspens.

Un autre anti-IL17 en approche : le bimékizumab

Également approuvé dans le psoriasis, le bimékizumab est un anticorps monoclonal double bloqueur des isoformes A et F de l'IL17. Les résultats très intéressants de la phase II (*versus* placebo et adalimumab) sont les suivants (***fig. 2***) [2] :
– 88 patients ont reçu au moins une dose de la molécule (61 femmes [69 %], âge médian 36 ans, intervalle 18 à 69 ans). 73 ont terminé l'étude, y compris le suivi de sécurité ;
– le bimékizumab a montré un taux plus élevé d'HiSCR par rapport au placebo à la semaine 12 (57,3 % par rapport à 26,1 %) ;
– amélioration de l'IHS4 à la semaine 12 avec le bimékizumab (moyenne [SD] IHS4, 16,0 [18,0]) par rapport au placebo (moyenne [SD] IHS4, 40,2 [32,6]) ;
– à la 12e semaine, 46 % des participants traités au bimékizumab ont obtenu un HiSCR75 et 32 % un HiSCR90, tandis que 10 % seulement des patients sous placebo ont atteint le HiSCR75 et aucun n'a atteint le HiSCR90 ; chez les participants traités à l'adalimumab, 35 % ont obtenu un HiSCR75 et 15 % un HiSCR90 ;
– des événements indésirables graves sont survenus chez 2 des 46 participants traités au bimékizumab (4 %), 2 des 21 participants traités par placebo (10 %) et 1 des 21 participants traités à l'adalimumab (5 %).

Le profil d'innocuité du bimékizumab concordait avec les études dans le psoriasis, justifiant la poursuite de la phase III. Dans les données préliminaires dévoilées en décembre 2022 par le laboratoire UCB, les résultats seraient là encore très performants, mais la publication officielle reste en attente.

L'adalimumab combiné à la chirurgie est efficace et bien toléré, sans altérer le processus cicatriciel (étude SHARP)

L'HS, surtout aux stades les plus sévères, nécessite souvent une combinaison de traitements médicaux et chirurgicaux. L'adalimumab est la seule biothérapie approuvée à ce jour. Jusqu'à présent, peu d'études ont porté sur l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez les patients atteints d'HS subissant une chirurgie cutanée pour traiter leurs lésions. Une telle étude était donc très attendue.

Cette étude a porté sur des patients atteints d'une HS modérée à sévère admissibles à une chirurgie d'excision large pour traiter les lésions de l'aine ou des aisselles [3]. Ce type de chirurgie consiste à enlever toute la zone atteinte avec cicatrisation dirigée sans aucune fermeture primaire (***fig. 3***).

Au total, 103 patients atteints d'HS modérée à sévère ont été répartis par randomisation en deux groupes *versus* placebo. Tous les patients ont été opé-

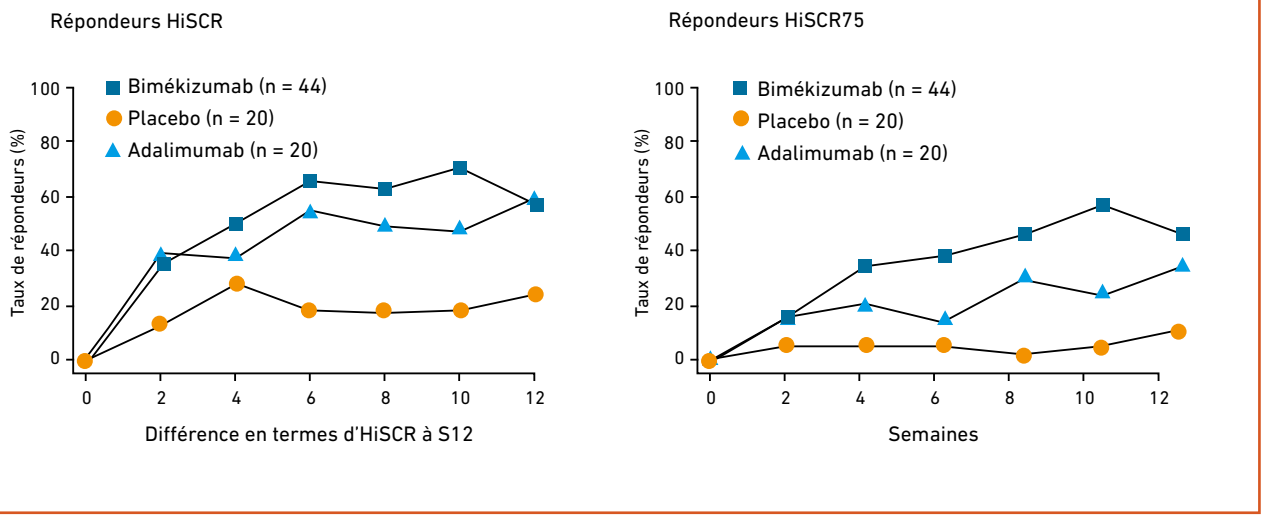


Fig. 2 : Résultats du bimékizumab en termes d'HiSCR et HiSCR 75 au cours de l'hidradénite suppurée (résultats à 12 semaines) [2].

L'Année thérapeutique

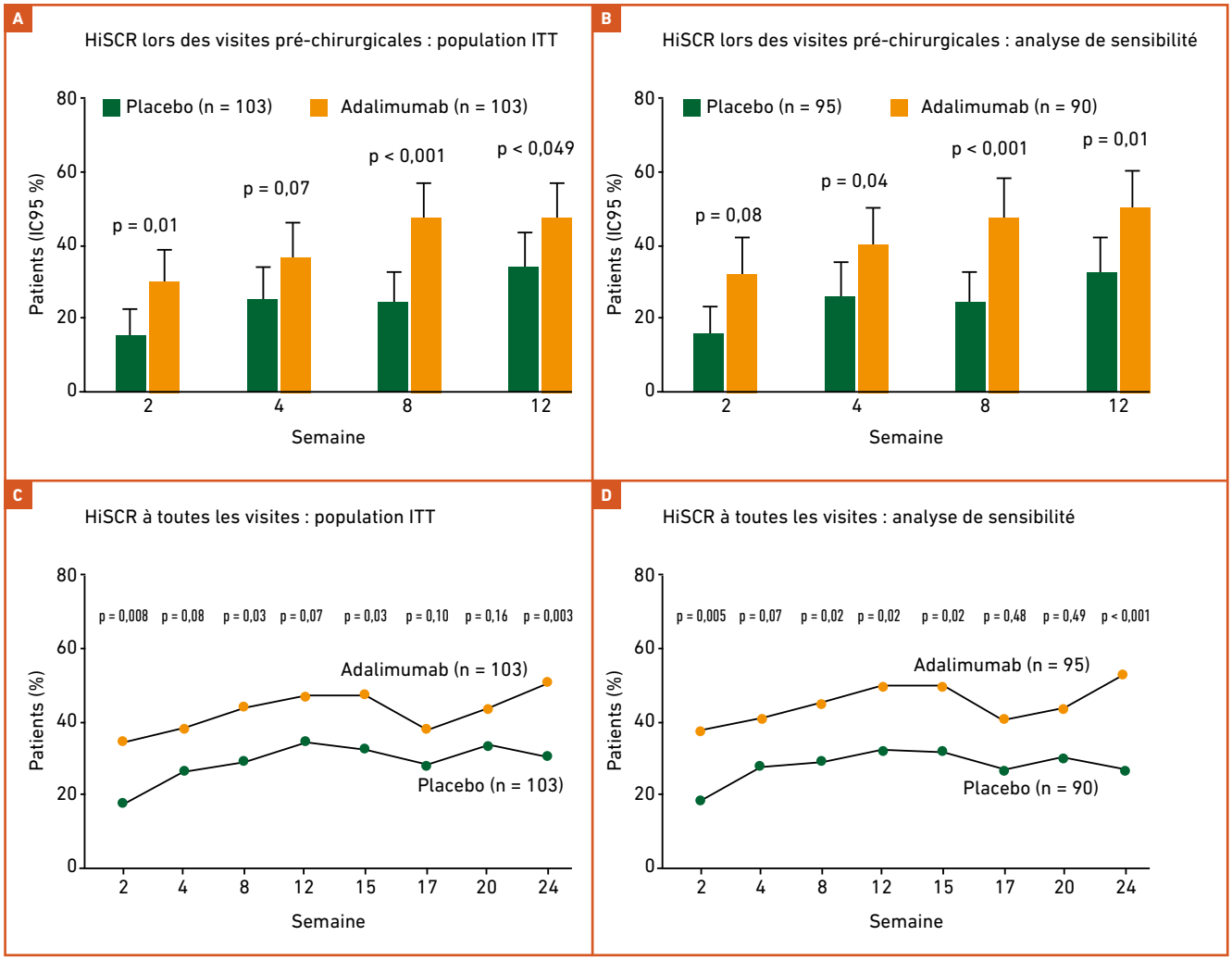


Fig. 3 : Résultats de l'étude SHARP associant chirurgie et adalimumab. Patients qui obtiennent l'HiSCR lors de visites pré-chirurgicales (**A**) et dans l'analyse de sensibilité (**B**) et patients obtenant l'HiSCR à l'exclusion du site chirurgical à toutes les visites dans la population (**C**) et dans l'analyse de sensibilité (**D**). ITT : intention de traiter.

rés. Les patients du groupe 1 ont reçu de l'adalimumab avant d'être opérés pendant 12 semaines puis ont poursuivi leur traitement pendant 12 semaines supplémentaires après l'intervention. Les patients du groupe 2 ont suivi le même protocole, mais ils ont reçu un placebo au lieu de l'adalimumab avant et après l'intervention chirurgicale.

Cette étude visait à déterminer s'il était sûr pour les patients de subir une chirurgie cutanée pendant qu'ils prenaient la biothérapie, question en effet toujours en suspens. Les résultats sont clairs : aucune augmentation du risque d'infections, de complications ou d'hémorragies après l'intervention chirurgicale dans le groupe ayant reçu de l'adalimumab comparativement au groupe placebo.

Le maintien de l'adalimumab combiné à une chirurgie d'excision large est un choix sûr et efficace pour traiter l'HS, sans surrisque particulier. En revanche, cette étude n'a pas répondu à la question suivante : l'adalimumab réduit-il le risque de récidive après chirurgie ? Le manque de standardisation des techniques chirurgicales dans cette étude n'a pas permis de répondre à cette question pourtant importante.

Une nouvelle option thérapeutique pour traiter les fistules : l'injection de sérum salé hypertonique

Une complication courante de l'hidradénite suppurée est le développement de tunnels (ou fistules) persistants. Ces tunnels causent souvent des douleurs et sont associés à des écoulements malodorants. Les traitements habituels sont généralement incapables d'assécher ces tunnels. Par conséquent, des interventions chirurgicales sont souvent requises, avec des excisions larges, ou des procédures de "deroofing".

Fig. 4 : Amélioration clinique des fistules injectées par du sérum salé hypertonique [4].

Le sérum salé hypertonique est utilisé pour traiter les varices des membres inférieurs, en symphisant leurs parois. Les auteurs de cette étude ont cherché à évaluer si l'injection d'une petite quantité de solution saline hypertonique dans les tunnels dans l'HS pourrait conduire à une guérison analogue (***fig. 4***) [4].

L'étude a porté sur 17 patients ayant au moins un tunnel avec drainage. Une solution saline hypertonique était injectée dans le tunnel toutes les 2 semaines jusqu'à la fermeture de la fistule, avec un maximum de 3 injections. Il existait une amélioration significative du drainage, de la rougeur et des œdèmes après injection de solution saline hypertonique. En outre, les patients notaient une amélioration de la sévérité des tunnels et de la douleur. Ils ont également constaté une amélioration de la qualité de vie à chaque visite.

Les effets secondaires potentiels et connus en phlébologie de cette solution comprennent les douleurs au site traité pendant l'injection et les ulcères ou plaies ouvertes à la suite de l'injection. Bien que plusieurs patients aient signalé des piqûres légères pendant les injections, aucune ulcération n'a été signalée chez les patients dans la présente étude.

En résumé, l'injection de solution saline hypertonique dans les tunnels de drainage de l'HS peut améliorer la douleur et le drainage des tunnels. Bien qu'il s'agisse d'une petite étude pilote et que des études plus importantes soient nécessaires, ces résultats offrent potentiellement une solution thérapeutique bien plus simple que la chirurgie pour les fistules drainantes.

Intérêt d'un JAK inhibiteur dans le traitement de l'HS

Il était attendu tôt ou tard que les JAK inhibiteurs investissent à leur tour le champ de l'HS, tant est devenue importante leur contribution en dermatologie inflammatoire. C'est donc fait avec ces deux études, très prometteuses, multicentriques de phase II de l'inhibiteur JAK1 INCB054707 chez des patients atteints d'une HS modérée à sévère (***fig. 5***) [5].

Les patients ont reçu l'INCB054707 15 mg en ouvert une fois par jour (QD ; étude 1) ou ont été randomisés pendant 8 semaines : INCB054707 30, 60 ou 90 mg QD ou placebo (3:1 dans chaque cohorte ; étude 2). Les patients admissibles étaient âgés de 18 à 75 ans et avaient une HS modérée à sévère (maladie de Hurley de stade II/III), des lésions présentes dans au moins deux emplacements anatomiques, ainsi qu'un total d'abcès et de nodules inflammatoires > 3. L'objectif primaire pour les deux études était l'innocuité et la tolé-

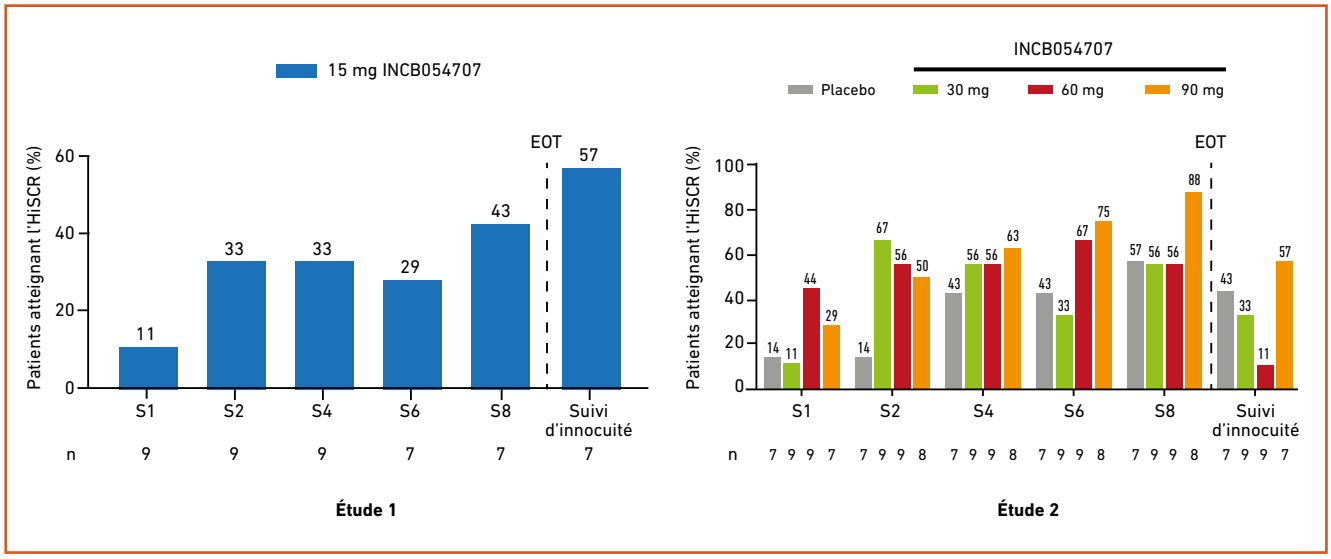


Fig. 5 : Intérêt d'un JAK inhibiteur dans le traitement de l'HS : pourcentage de patients atteignant l'HiSCR [5].

L'Année thérapeutique

rance. Les paramètres secondaires comprenaient la réponse clinique (HiSCR) et d'autres scores d'efficacité.

Résultats : 10 patients ont été inclus dans l'étude 1 (15 mg d'INCB054707) et dans l'étude 2 (INCB054707 : 30 mg, n = 9 ; 60 mg, n = 9 ; 90 mg, n = 8 ; placebo, n = 9). Dans l'ensemble, 70 % des patients des études 1 et 81 % des patients recevant l'INCB054707 de l'étude 2 ont rencontré au moins un événement indésirable lié au traitement ; 30 % et 42 % des patients, respectivement, ont connu au moins un événement indésirable lié au traitement. Parmi les patients évaluables, 3 (43 %) de l'étude 1 et 17 (65 % dans l'ensemble : 30 mg, 56 % ; 60 mg, 56 % ; 90 mg, 88 %) ayant reçu de l'INCB054707 par rapport à 4 (57 %) ayant reçu un placebo dans l'étude 2 ont atteint l'HiSCR à la semaine 8.

Conclusions : l'INCB054707 a été bien toléré, avec des réponses significatives observées chez les patients atteints d'HS modérée à sévère. Les résultats de ces études sur l'innocuité et l'efficacité démontrent la preuve de l'intérêt d'inhiber JAK1 au cours de l'HS.

D'autres résultats intéressants ont aussi été rapportés de façon rétrospective cette fois avec l'upadacitinib [6].

Passer de l'adalimumab princeps au biosimilaire : pas si simple et il existe des pertes de réponse

Nos tutelles nous incitent à juste titre à passer aux biosimilaires pour réduire les coûts de santé. La réduction des coûts est pavée de bonnes intentions, malheureusement le maintien d'efficacité n'est pas toujours au rendez-vous. Cela au fond n'est pas forcément surprenant : contrairement à un générique qui copie scrupuleusement une formule chimique et qui varie de la spécialité princeps uniquement par les excipients, un anticorps monoclonal est synthétisé par des plasmocytes dans des cultures cellulaires et la spécificité antigénique, la région hypervariable du fragment Fc peuvent varier un peu.

En effet, voici le processus qui conduit à la synthèse d'anticorps monoclonaux : des souris sont d'abord immunisées avec un antigène (ici un fragment de TNF), puis la production d'anticorps est recherchée dans leur sang. Les splénocytes produisant des anticorps sont ensuite isolés pour la production d'hybridomes *in vitro*.

Puis des cellules de myélome immortalisées sont fusionnées avec des cellules de rate pour produire un hybridome capable de croissance illimitée. Les cellules de myélome sont préparées pour la fusion.

Puis il y a fusion entre les cellules de myélome et les splénocytes isolés pour former des hybridomes en présence de polyéthylène glycol (PEG), ce qui permet la fusion des membranes cellulaires. Les clones sont criblés et sélectionnés en fonction de la spécificité de l'antigène et de la classe d'immunoglobuline. Ensuite, la production industrielle peut commencer.

On comprend donc facilement que la fraction hypervariable peut légèrement changer, même de façon infime, pour un biosimilaire, et donc son affinité avec la cible, ici un fragment de TNF. C'est en tout cas ce que semble confirmer ce registre allemand (***fig. 6***) [7].

Cette équipe a étudié l'impact du passage de l'adalimumab (ADA) à un biosimilaire, l'ABP 501, sur la gravité de la maladie et l'apparition d'événements indésirables (EI) chez les patients atteints d'HS. Les données cliniques ont été analysées sur les patients inscrits au registre allemand HS Best. Les résultats de l'évaluation ont été figés à trois moments (base de référence de l'émetteur [t0], avant le passage au biosimilaire [t1] et de 12 à 14 semaines après le changement [t2]). Au total, 94 patients ont été transférés de l'ADA à l'ABP 501. Dans l'ensemble,

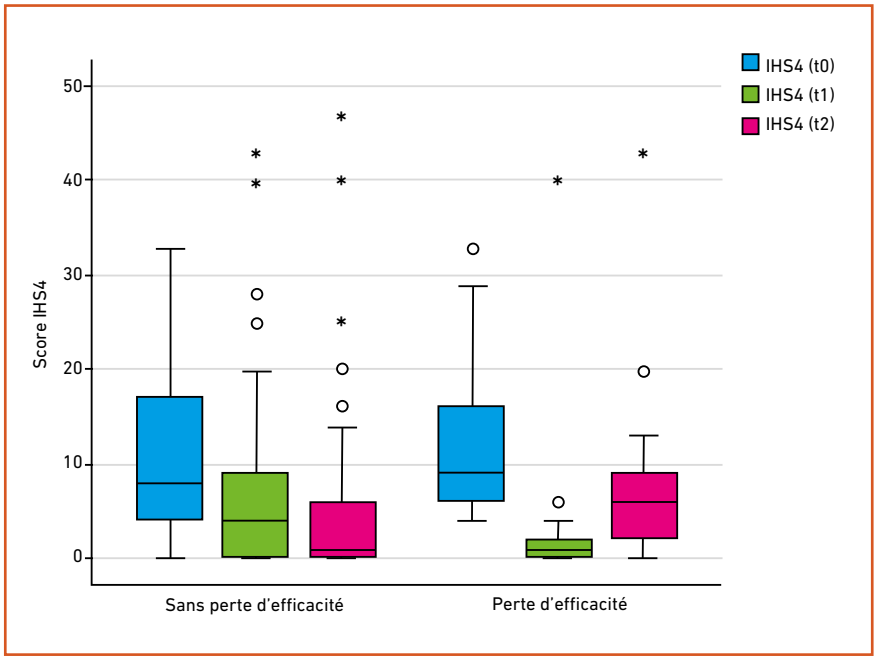


Fig. 6 : Évolution de l'IHS4 chez les patients (n = 89) sous traitement par adalimumab à trois moments : avant le début du traitement par ADA (t0), au passage à l'ABP 501 (t1) et de 12 à 14 semaines après le début de l'ABP 501 (t2) montrant une perte d'efficacité (n = 26) par rapport à des patients qui maintiennent leur réponse (n = 63) [7].

33,3 % (n = 31/94) des patients ont développé des EI et/ou une perte de réponse (LoR) dans les 12 à 14 semaines suivant la commutation. De ce nombre, 61,3 % (n = 19/31) ont affiché une perte de réponse, mais aucun EI, 22,6 % (n = 7/31) et seulement 16,1 % (n = 5/31).

Cette étude montre donc que le fait de permuter les patients HS de l'ADA vers l'ABP 501 affecte considérablement l'efficacité du traitement. Le changement d'anti-TNF chez des patients qui suivent un traitement d'entretien par ADA et parvenus à une rémission devrait être considéré de façon très circonspecte, ce qui pose un évident problème devant la recommandation d'utiliser les biosimilaires d'anti-TNF autant que possible.

Traitements de l'HS par rétinoïdes : maintien thérapeutique insuffisant en vraie vie

Aux Pays-Bas, une étude de cohorte rétrospective a été conduite sur 10 ans pour évaluer la survie de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine, et identifier les facteurs prédictifs d'arrêt/maintien (n = 98, 102 séquences thérapeutiques) [8].

Les caractéristiques de la population étaient :
– patients de sexe masculin 61 %, tabagisme 92 % ;
– comédons diffus : 52 % ;
– forme légère 49 %, modérée 31 %, sévère 21 % ;
– forme classique 38 %, *conglobata* 34 % ;
– acné *conglobata* 47 %, cellulite disséquante 4 %.

L'isotrétinoïne a été utilisée dans 65 % des cas, 35 % pour l'acitrétine, le plus souvent à 20 et 30 mg par jour. Il y avait une association antibiotique dans 21 % des cas, ou une autre molécule dans 13 % (biothérapie, corticothérapie générale). La durée médiane de traitement était de 7 mois.

Les résultats suivants ont pu être établis :
– survie du traitement à S24 : 20 % pour l'isotrétinoïne, 40 % pour l'acitrétine ;
– principaux motifs d'arrêt : perdus de vue (26 et 24 %), échec (23 et 28 %), effets secondaires (15 et 19 %) ;
– facteurs prédictifs de survie : comédons diffus et traitement concomitant pour l'isotrétinoïne, phénotype "*scarring folliculitis*" pour l'acitrétine.

Ces données confirment l'efficacité modeste des rétinoïdes au cours de l'HS et leur perte d'efficacité au cours du temps.

Les anticorps anti-IL36 récepteur sont testés actuellement dans deux essais thérapeutiques

Depuis peu utilisés dans le traitement des psoriasis pustuleux généralisés, les anti-IL36R bloquent une voie d'activation et d'accumulation des polynucléaires neutrophiles dans le derme (***fig. 7***). Deux études de phase II sont en voie d'achèvement et les résultats préliminaires semblent prometteurs pour le spésolimab et l'imsidolimab [8-10]. Les phases III sont d'ailleurs déjà prévues. Il s'agit donc potentiellement d'une voie porteuse d'avenir différente du blocage des cytokines pro-inflammatoires. La suite l'an prochain…

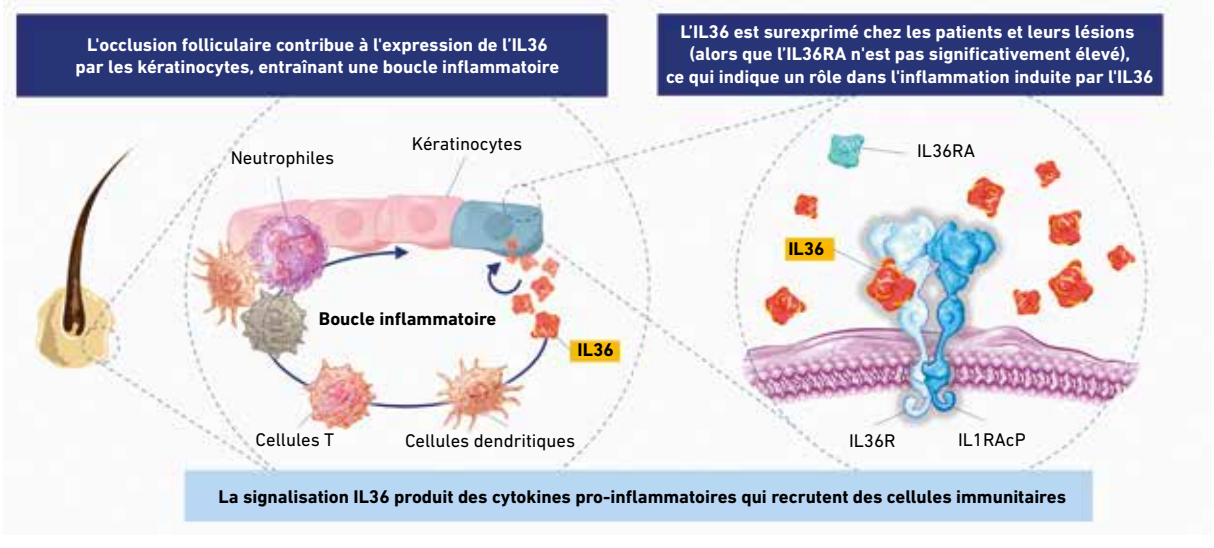


Fig. 7 : Voie de signalisation IL36 au cours de la maladie de Verneuil. L'IL36 est synthétisée par les cellules dendritiques mais aussi directement par les kératinocytes du champ inflammatoire, à l'origine d'une boucle entretenant l'activation immunitaire au sein des lésions [11].

L'Année thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

1. Kimball AB, Gemec GBE, Alavi A *et al.* Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *The Lancet*, 2023;401:747-761.
2. Glatt S, Gemec GBE, Forman S *et al.* Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:1279-1288.
3. Bechara FG, Podda M, Prens EP *et al.* Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction with Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 2021;156:1001-1009.
4. Porter M, Salian P, Rosales Santillan M *et al.* An Open-Label, Prospective, Pilot Study of Hypertonic Saline for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Surgery*, 2022;48:954-960.
5. Alavi A, Hamzavi I, Brown K *et al.* Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies*. *Br J Dermatol*, 2022;186:803-813.
6. Kozera E, Flora A, Frew JW. Real-world safety and clinical response of janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1440-1442.
7. Kirsten N, Ohm F, Gehrdau K *et al.* Switching from Adalimumab Originator to Biosimilar in Patients with Hidradenitis Suppurativa Results in Losses of Response-Data from the German HS Registry HSBest. *Life* (Basel), 2022;12:1518.
8. Boehringer Ingelheim Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Spesolimab in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. [(accessed on 16 February 2022)];2022 Clinical Trial Registration NCT04762277, ClinicalTrials.gov. Available online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04762277
9. AnaptysBio, Inc A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Subjects with Hidradenitis Suppurativa. [(accessed on 16 February 2022)];2021 Clinical Trial Registration NCT04856930, ClinicalTrials.gov. Available online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856930
10. Aarts P, Dudink K, Vossen ARJV *et al.* Clinical Implementation of Biologics and Small Molecules in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Drugs*, 2021;81:1397-1410.
11. Hayran Y *et al.* IL-36 pathway and hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res*, 2020;312:187-196.

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

21e Samedi de Sabouraud

Samedi 10 juin 2023

La 21e Journée de Sabouraud réunit tous les dermatologues francophones intéressés par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu.

Ce congrès, volontairement très clinique, permet d'analyser les progrès récents et de faire des mises au point directement utilisables sur les principales pathologies rencontrées en consultation du cuir chevelu.

Cette année, ce congrès se déroulera à l'adresse suivante :

Hôtel Crowne Plaza
Place de la république – 75011 PARIS

Renseignements et inscriptions :
www.centresabouraud.fr
ou f.boutiche@centresabouraud.fr,
ou tel. : 01 42 49 39 37.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?

P. REYGAGNE, P. ASSOULY, B. MATARD, J. SMADJA
Centre Sabouraud, PARIS.

2022 voit enfin l'arrivée des anti-JAK (JAKI) dans la pelade avec, depuis juillet 2022, une AMM pour le baricitinib (anti-JAK1 et 2) pour les pelades sévères de l'adulte mais pas encore de remboursement dans cette indication en mars 2023.
Le minoxidil *per os* à petites doses est de plus en plus utilisé aux États-Unis chez les patients tolérant mal les traitements locaux, mais également en première intention pour les alopécies androgénétiques masculines et féminines, avec plusieurs articles publiés cette année.
Le finastéride topique est commercialisé en Italie et en Espagne pour le traitement des alopécies androgénétiques mais pas en France et il existe, de toute façon, une absorption importante de ce produit qui en limite l'intérêt. Enfin, l'ANSM a rappelé aux prescripteurs par une circulaire la possibilité d'effets secondaires sexuels et de troubles de l'humeur, déjà bien connus avec le finastéride.

→ **P. REYGAGNE**

Quoi de neuf en clinique en 2022 ?

1. Alopécie et bicalutamide

Le bicalutamide est un antiandrogène utilisé par certains experts spécialistes du cuir chevelu aux États-Unis ou en Australie au cours des alopécies androgénétiques féminines (AAGF), mais avec simplement des études ouvertes ou quelques cas cliniques. Cette année, ce médicament a permis, dans un cas isolé, une certaine repousse au cours d'une alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) avec une probable AAGF sous-jacente [1]. Dans une série rétrospective, le bicalutamide a également permis de réduire l'hypertrichose faciale induite chez 35 femmes traitées par minoxidil [2].

Le bicalutamide a une AMM en France pour le traitement des cancers de la prostate évolués à la dose de 50 mg/j. Ses effets secondaires sont peu fréquents mais parfois graves et les données actuelles d'efficacité et de sécurité ne permettent pas aujourd'hui de conseiller sa prescription, ni au cours des AAGF, ni au cours des ACCCV.

Son utilisation pourrait être plus légitime en présence d'une hyperandrogénie clinique mais les patientes doivent être prévenues de la possibilité d'événements indésirables à type d'hépatite, de tension et de douleurs mammaires, d'altération de la libido, de dépression, de sensations vertigineuses et d'allongement de l'espace QT [3].

2. Traitement de l'alopécie androgénétique par le minoxidil oral à faible dose

Le minoxidil a une AMM aux États-Unis depuis 1979 pour le traitement des hypertensions artérielles (HTA) sévères réfractaires et les doses *per os* recommandées sont de 10 à 40 mg/j. En France, les comprimés de minoxidil sont dosés à 5 et 10 mg.

L'an dernier, une étude multicentrique rétrospective compilant 1 404 patients âgés de 8 à 86 ans a permis de recommander une dose de minoxidil *per os* de 0,50 à 2,5 mg/j chez les femmes ayant une AAGF et de 2,5 à 5 mg/j chez les hommes ayant une alopécie androgénétique masculine (AAGM) et tolérant mal le minoxidil topique ou ne souhaitant pas utiliser une lotion quotidienne, voire biquotidienne. Cette prescription

L'Année thérapeutique

est envisageable même en cas d'eczéma allergique documenté à la molécule [4]. Rappelons qu'en cas d'allergie au propylène glycol, il est possible d'utiliser le minoxidil en mousse qui n'en contient pas, ou des préparations magistrales avec du butylène glycol, des polysorbates (additifs controversés pour leur toxicité), du glycérol, ou encore de l'éther monoéthylique de diéthylène glycol.

Même s'il est surtout utilisé pour traiter des AAG, le minoxidil *per os* à petite dose peut également être efficace pour traiter d'autres types d'alopécies : post-chimiothérapie [5], alopécies de traction [6], alopécies cicatricielles, diffuses non androgénétiques, syndrome des cheveux anagènes caduques, *effluviums* télogènes et alopécies des sourcils [7]. Une série rétrospective de 105 adultes (80 femmes et 25 hommes) traités pendant 52 semaines ou plus a mis en évidence une repousse clinique et sur photographies standardisées dans 52 % des cas, et une stabilisation dans 43 % des cas pour des AAG et des *effluviums* télogènes [8].

Cependant, même à petites doses, le minoxidil a été associé à des hypotensions orthostatiques, des œdèmes, une tachycardie et des altérations de l'électrocardiogramme (onde T inversée). Une étude prospective a inclus 34 hommes âgés de 21 à 58 ans, en bonne santé, traités par 5 mg de minoxidil le soir au coucher, et suivis pendant 24 semaines en moyenne avec un Holter ECG et un Holter tensionnel sur 24 heures effectués avant traitement et au bout de 24 semaines [9]. Deux patients ont arrêté le traitement avant le terme des 24 semaines en raison de céphalées et un patient pour un œdème facial et des membres inférieurs. Les Holter n'ont pas mis en évidence de trouble de repolarisation ni de variation significative de la tension artérielle. Au cours du suivi, 7 patients ont développé des céphalées, 1 des vertiges, 1 une tachycardie dépistée par Holter mais sans symptomatologie, et 1 des œdèmes. Tachycardie, céphalées, vertiges et hypotension orthostatique surviennent habituellement en 1 à 5 jours, les œdèmes sont en revanche plus tardifs et les hypertrichoses encore plus, après un délai de 2 à 3 mois.

On retrouve une corrélation entre la dose de minoxidil et son efficacité appréciée par la densité capillaire ou les diamètres moyens de la fibre, mais également entre la dose de minoxidil et ses effets secondaires [10]. Une revue de la littérature utilisant des comparaisons indirectes d'efficacité (donc pas fiables à 100 %) est en faveur d'une efficacité décroissante des traitements oraux suivants dans le traitement de l'AAGM : dutastéride 0,5 mg/j, finastéride 5 mg/j, minoxidil 5 mg/j, finastéride 1 mg/j, puis minoxidil 0,25 mg/j [11]. Parmi ces schémas thérapeutiques, seul le finastéride à 1 mg/j a une AMM en France.

L'ensemble de ces nouvelles données nous permet de proposer plus confortablement le minoxidil *per os* à un dosage initial de 0,5 ou 1 mg/j chez la femme et de 1 ou 2 mg/j chez l'homme, suivi, si nécessaire, et en fonction de l'efficacité et de la tolérance d'un doublement des doses après 3 mois, puis après 6 mois, sans dépasser 2,5 mg chez la femme et 5 mg chez l'homme.

3. Finastéride *per os* : renforcement de l'information

Une étude des signalements des effets secondaires sexuels observés avec le finastéride a été menée sur VigiBase, la base de pharmacovigilance de l'OMS. Entre 2012 et aujourd'hui, probablement en raison des campagnes d'information, les effets secondaires sexuels rapportés avec le finastéride ont été multipliés par 3, ce qui est inattendu. Ils sont 2 fois plus importants avec le finastéride à 1 mg qu'avec le finastéride à 5 mg ou avec le dutastéride et 30 fois plus importants qu'avec le minoxidil [12]. Dans le même esprit, les médicaments responsables d'effets indésirables sexuels répertoriés par la FDA sont les inhibiteurs de 5-alpha réductase (finastéride et dutastéride) pour 2 823 cas (46 %) et les médicaments neuropsychiatriques pour 2 442 cas (40 %) [13].

Cette année, l'ANSM a complété, actualisé et renforcé le 30 novembre 2022 la fiche d'information destinée aux patients afin de les sensibiliser aux risques psychiatriques et/ou sexuels. Cette fiche comporte un premier QR code qui permet de consulter le dossier finastéride et un autre pour la consultation d'une vidéo, aidant à déclarer les effets indésirables.

À partir du 28 avril 2023 au plus tard, les boîtes de finastéride à 1 mg comporteront sur leur face avant un encadré rouge indiquant que ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et/ou sexuels pouvant survenir pendant ou après le traitement. Il y aura également un QR code qui, une fois flashé, renverra vers le dossier thématique "finastéride 1 mg et chute de cheveux" de l'ANSM. Ce dossier détaille les effets secondaires connus et les signes d'angiœdème. Il recommande, en cas de doute diagnostique, de réaliser un trichogramme, alerte de façon injustifiée sur le cancer du sein, développe les risques d'hypofertilité et explique de façon également injustifiée que l'association finastéride et minoxidil n'est pas recommandée. Il est nécessaire de remettre la notice d'information aux patients en prenant le temps nécessaire pour bien l'expliquer. Ces mesures vont très certainement faire baisser les prescriptions et les demandes de traitements par finastéride et seuls les patients les plus motivés et les plus impactés poursuivront leur traitement.

Les plaintes des patients en rapport avec les prescriptions de finastéride ou de dutastéride ont augmenté surtout aux États-Unis. Ces plaintes ont été déposées contre des laboratoires et/ou des médecins avec cependant aucune condamnation des médecins prescripteurs [14], ce qui est, somme toute, rassurant.

La formulation de finastéride topique, disponible en Italie mais non en France,

olumiant®
(baricitinib) comprimés

1ER ET SEUL INHIBITEUR DE JAK APPROUVÉ* DANS

LA DERMATITE ATOPIQUE

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

OLUMIANT® est un traitement systémique de deuxième intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. (2)

ET

LA PELADE *(Alopecia areata)*

OLUMIANT® est indiqué dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte. (1)

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT® 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.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur https://signalement.social-sante.gouv.fr.

Nouveau

Suite à la réévaluation de la balance bénéfices/risques des inhibiteurs de JAK, une lettre informative concernant la mise à jour des RCP des inhibiteurs de JAK avec les nouvelles recommandations et mises en garde a été communiquée aux professionnels de santé. Pour plus d'information, veuillez consulter la communication officielle sur le site de l'ANSM.

Médicament d'exception, prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT)

Conditions de prescription et de délivrance
Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en dermatologie.
Remb. Séc. Soc. à 65 % et agréé aux collectivités dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine (JORF du 31 mars 2021).
Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 17/11/2022 dans le traitement de la pelade (*Alopecia areata*) sévère de l'adulte.

* Décision d'AMM européenne en date du 19/10/2020 et du 20/06/2022 ; ** Étendre le champ des possibles.
JAK : Janus kinases ; **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.
1. Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT® ; **2.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence OLUMIANT® du 03/02/2021.

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

PP-BA-FR-0744 - 22/12/61751780/PM/008 - Décembre 2022 - © Lilly - Tous droits de reproduction réservés.

L'Année thérapeutique

ne met pas à l'abri des effets secondaires sexuels, ce qui est assez logique en raison du passage sanguin de la molécule qui a la structure d'un stéroïde et traverse donc bien la barrière cutanée.

La spironolactone a été proposée comme traitement anti androgène au cours de la maladie de Verneuil. Une petite étude rétrospective ouverte suggère que le finastéride pourrait également être une option : sur 20 femmes âgées de 34,3 ± 13,5 ans, 10 (50 %) étaient satisfaites, aucune n'a eu d'aggravation de sa maladie et une seule s'est plainte d'une détérioration de sa qualité de vie. 4 patientes ont rapporté céphalées, nausées, troubles des règles, tension des seins et/ou réduction de la libido [15].

4. Alopécie androgénétique féminine et spironolactone

La spironolactone est prescrite hors AMM pour le traitement de l'hirsutisme, de l'acné tardive de la femme et de l'alopécie androgénétique féminine (AAGF) depuis plusieurs années. Une dose de 200 mg/j semble aussi efficace que l'acétate de cyprotérone mais elle peut poser des problèmes de tolérance. La dose actuellement la plus prescrite est de 100 mg/j en une ou deux prises, avec ou sans contraception associée. Une revue de la littérature a compilé 12 articles totalisant 286 femmes traitées par spironolactone pour une AAGF, à des doses de 25 à 200 mg/j, pour une durée de 6 mois à 4 ans [16]. Leur conclusion est que la spironolactone doit être utilisée à 100 mg/j, des doses inférieures n'étant pas assez efficaces, et le temps nécessaire pour obtenir une amélioration significative est de 12 mois.

La spironolactone à la dose moyenne de 100 mg/j est un traitement du syndrome des ovaires polymicrokystiques, même sans contraception, avec cependant en l'absence de contraception estroprogestative des saignements intermenstruels fréquents (68,2 %). Les signes cutanés d'hyperandrogénie régressent chez la totalité des patientes en 2 ans et, si 30 % rechutent avant 18 mois après l'arrêt du traitement, une efficacité durable au-delà de 2 ou 3 ans est retrouvée dans 60 % des cas [17].

Des études antérieures ont démontré que la surveillance de la kaliémie était inutile chez les femmes jeunes en bonne santé, traitées pour acné. Une étude rétrospective s'est intéressée à 87 femmes âgées de plus de 65 ans et traitées par 25 à 200 mg de spironolactone pour une AAGF [18]. 42 % d'entre elles prenaient un médicament déjà hyperkaliémant. 10 % ont développé une hyperkaliémie asymptomatique avec ou sans médication favorisante. Les auteurs recommandent donc chez les femmes de plus de 65 ans de débuter la spironolactone à la dose de 25 mg/j et de surveiller la kaliémie.

Une nouvelle revue exhaustive de la littérature rassure également sur l'absence de risque carcinologique associé à la prescription de spironolactone, que ce soit pour les cancers du sein, de l'ovaire, de la vessie, du rein, de l'estomac ou encore de l'œsophage [19].

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

5. Effluvium télogène aigu post-COVID

Pendant la pandémie de COVID-19, de nombreux cas d'*effluvium* télogène aigu (ETA) ont été rapportés. Nous sommes maintenant capables de mieux les décrire [20-24] :
– leur sévérité et leur précocité sont proportionnelles à la sévérité de la COVID ;
– ils sont présents dans 20 % des cas de COVID symptomatique ;
– les femmes (70 à 80 %) sont plus touchées que les hommes (20 à 30 %) ;
– ils sont plus précoces que les autres ETA : début 15 à 100 jours après le début de la COVID avec une médiane de 45 jours à 57 jours ;
– dans les formes sévères et précoces, il existe un *effluvium* anagène dystrophique associé qui permet d'expliquer la précocité de l'*effluvium* ;
– ils durent de 15 à 100 jours avec une médiane de 50 jours ;
– l'*effluvium* télogène atteint également la pilosité corporelle ;
– il pourrait être médié par la fièvre, l'hypoxie, l'inflammation, l'orage cytokinique et certains médicaments. L'élévation de l'IL6 observée dans les COVID sévères pourrait jouer un rôle important car l'IL6 est connue pour bloquer l'élongation des tiges pilaires et la prolifération des cellules matricielles sur culture de follicule *in vitro*. L'IL1β, le TNFα et l'interféron γ pourraient également intervenir ;
– la récupération complète du volume se fait spontanément en 1 an comme pour tous les autres *effluvium* télogènes sévères.

6. Alopécie frontale fibrosante

Les nouveaux articles sur l'alopécie frontale fibrosante (AFF) sont nombreux : 87 ont été publiés en 2022 et une revue d'actualisation récente réalise une excellente mise au point [25]. La prévalence de l'AFF augmente dans les consultations spécialisées, mais également en médecine générale, et la raison pourrait être l'exposition à un facteur environnemental non encore identifié, bien que la physiopathologie ne soit pas parfaitement claire.

La discussion sur le rôle déclencheur des crèmes solaires (octocrylène ou dioxyde de titane ?) reste vive. Une méta-analyse américaine a repris 87 articles et retenu 9 études cas-témoins avec 1 248 patients et 1 459 témoins appariés [26]. Cette étude retrouve, comme d'autres, une corrélation avec l'utilisation de crèmes

solaires (OR : 2,21) et de crèmes hydratantes (OR : 2,09). Les auteurs évoquent le rôle possible de l'oxybenzone mais peut-être aussi de quaternium-15 et d'hydantoïne retrouvés comme conservateurs dans les crèmes hydratantes. Aucune conclusion définitive n'est avancée.

7. Effets secondaires de l'hydroxychloroquine au cours des alopécies cicatricielles : ne pas oublier la toxicité cardiaque

L'hydroxychloroquine est efficace au cours du lupus érythémateux du cuir chevelu et elle est beaucoup prescrite dans les autres alopécies cicatricielles lymphocytaires acquises. Rappelons que, dans notre expérience, ce traitement n'est pas efficace au cours du lichen plan pilaire. Sa toxicité ophtalmologique est bien connue, sa toxicité cardiaque moins connue, mais elle a été très médiatisée en raison de la prescription, par certains, de fortes doses pour essayer de traiter la COVID.

Une étude rétrospective a inclus 131 patients âgés de 15 à 83 ans et traités en moyenne 2,51 années avec un maximum de 30 ans pour l'un d'entre eux, pour une alopécie cicatricielle dans la consultation cuir chevelu spécialisée de Harvard (58 AFF, 57 LPP, 8 LEC, 7 ACCCV et 6 AFF + LPP). Le traitement a dû être arrêté chez 10 % des patients et le dosage réduit chez 3 % en raison d'effets secondaires, principalement des troubles gastro-intestinaux (n : 11), céphalées (n : 4), allergie cutanée (n : 4) et un épisode de tachycardie ventriculaire ayant nécessité une hospitalisation urgente en USIC chez une patiente de 71 ans, déjà traitée pour HTA et insuffisance cardiaque [27]. Aucune rétinopathie n'a été dépistée, y compris chez les 8 patients traités depuis plus de 5 ans.

Rappelons que les rétinopathies sont beaucoup plus fréquentes avec la chloroquine qu'avec l'hydroxychloroquine mais que, même si elles sont peu fréquentes, elles sont sévères car irréversibles. Au total, les auteurs alertent sur le fait que les effets secondaires les plus fréquents ne sont pas les rétinopathies et ils conseillent surtout d'être prudents chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et/ou prenant des médicaments connus pour allonger l'espace QT.

8. Lichen plan pilaire : de nouveaux traitements ?

Les publications concernant le lichen plan cutané ou le lichen muqueux, érosif ou non, sont plus fréquentes que celles concernant le lichen plan pilaire (LPP). Dans tous les cas, il s'agit d'une maladie auto-inflammatoire à médiation lymphocytaire T mettant en jeu différentes cytokines dont l'interféron γ et le TNFα. Les différentes options thérapeutiques actuelles comportent, en première intention, une corticothérapie locale forte ou très forte en crème, lotion, mousse ou shampoing, associée à une corticothérapie générale de blocage dans les formes extensives. Les rechutes sont malheureusement quasi la règle lors de la décroissance de la corticothérapie. En deuxième intention, il est possible d'utiliser la ciclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, la dapsone, la thalidomide, et de façon plus anecdotique la griséofulvine. Les antipaludéens de synthèse et les rétinoïdes sont inefficaces sur le LPP. Ces différents médicaments ont tous une efficacité inconstante, toujours moins nette sur le LPP que sur le lichen plan cutané ou muqueux et, pour les plus efficaces d'entre eux, une utilisation limitée par leur toxicité. La photothérapie a une certaine efficacité dans le lichen plan cutané mais elle n'est pas applicable dans le LPP. Il y a donc une vraie nécessité de nouveaux traitements dans cette pathologie.

L'aprémilast, en augmentant l'AMPc, active la protéine kinase A, ce qui inhibe la transcription de cytokines pro-inflammatoires, la dégranulation des neutrophiles, le chimiotactisme, mais aussi, connue de façon plus récente, la production de TNFα, d'INFγ , d'IL2, IL8 et IL12. Quelques études et cas cliniques sont en faveur de son utilisation dans le LP ou le LPP. Cette année, une étude allemande rétrospective et une étude indienne prospective ouverte sont en faveur d'une efficacité dans le lichen muqueux et dans le lichen plan [28, 29]. Dans l'étude indienne, 34 patients de plus de 18 ans ont été traités par aprémilast à 30 mg × 2/j pendant 12 semaines ; 8 ont été perdus de vue. Une amélioration nette de plus de 50 % a été observée chez 42 % des patients en auto-évaluation et chez 34 % selon l'investigateur. Des effets secondaires classiques ont été rapportés chez 6 patients (diarrhée, céphalées, douleurs abdominales). L'efficacité reste limitée et son extension dans le LPP n'est pas certaine. L'utilisation de l'aprémilast dans le LPP ne peut donc être envisagée qu'en 2e ou 3e intention et de véritables études randomisées, avec un critère principal d'efficacité pertinent, sont souhaitables [30].

Dans tous les cas, l'évaluation de l'efficacité des traitements au cours du LPP est difficile. Une biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic et il faut suivre l'évolution avec un score clinique reconnu et adapté à la pratique clinique : le LPP *Assesment index* (LPPAI) qui inclut des signes fonctionnels (prurit, brûlures, douleurs), des signes physiques (érythème diffus, érythème et hyperkératose péripilaires), un test à la traction, et le sentiment d'extension. Associé à cela, il est recommandé de prendre des photos de référence et de faire un compte de cheveux sur une zone inflammatoire et évolutive repérée par un nævus, un angiome rubis ou un micro-point de tatouage pour avoir un critère quantitatif reproductible.

Les anti-JAK peuvent être une autre option thérapeutique pour les LPP extensifs et résistants ou récidivant après corticothérapie locale et générale. Les premiers rapports rétrospectifs sur l'efficacité du tofacitinib dans le trai-

L'Année thérapeutique

tement du LPP à propos de 3 séries de 10 et de 2 cas datent de 2018 et de 2020. Une revue de la littérature, toutes variétés de lichens confondus, rapporte une efficacité partielle de tous les anti-JAK, mais une efficacité complète uniquement dans 25 % (4/16) avec le baricitinib, 10 % avec le tofacitinib (3/30), 17 % (2/12) avec le ruxolutinib, et 100 % (2/2) avec l'upadacitinib [31]. Ces variations de résultats ne sont, bien sûr, pas significatives entre elles.

Une courte série plus récente de 9 patients est en faveur de l'efficacité du tofacitinib *per os* ou topique dans le traitement du LPP [32] Une amélioration légère ou modérée est observée en 3 mois chez 3 patients/4 avec du tofacitinib en crème à 2 % matin et soir. Une amélioration modérée ou importante est observée en 3 mois pour 4 patients/6 avec le tofacitinib *per os* (5 mg × 2 à 3/j). Le nombre et les variétés des traitements antérieurs au cours de cette série mettent bien en évidence les difficultés à traiter les LPP. Le baricitinib a également été efficace dans un cas d'alopécie frontale fibrosante et dans un cas de lichen unguéal [33, 34]. Les anti-JAK peuvent donc être envisagés en traitement systémique de 2e intention des LPP évolutifs après échec d'une corticothérapie de blocage ou après récidive, mais hors AMM aujourd'hui. L'arrivée prochaine d'un anti-JAK topique pour le traitement du vitiligo pourra sans doute aider dans la prise en charge de certains LPP.

9. Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex : étude rétrospective

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) atteint quasi exclusivement les femmes adultes d'origine africaine. Il n'y a pas de maladie sous-jacente mais cette alopécie irréversible détériore la qualité de vie [35].

Contrairement à des études antérieures qui avaient trouvé une association entre ACCCV et diabète de type 2 [36], hyperlipidémie, infections bactériennes du cuir chevelu et léiomyome utérin, une étude rétrospective cas-témoins réalisée à la Nouvelle-Orléans ne met pas en évidence de comorbidité au cours cette alopécie. 153 patientes âgées de 29 à 91 ans (100 % de femmes) ont été comparées à 153 témoins appariés. Les 153 patientes et témoins étaient d'ascendance africaine et non hispaniques. Les proportions de dyslipidémie (48 et 46 %), HTA (84 et 82 %), obésité (29 et 29 %), diabète de type 2 (50 et 47 %), tabagisme (48 et 46 %), dermite séborrhéique (20 et 18 %), infections du cuir chevelu (8 et 6 %) n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. Une maladie auto-immune associée a été retrouvée chez 23 % des ACCCV *vs* 16 % des témoins et des léiomyomes utérins chez 11 % des ACCCV *vs* 5 % des témoins sans que ces différences soient significatives [37].

Au total, même s'il n'y a pas de corrélation avec l'ACCCV, les fréquences élevées d'HTA, de dyslipidémie, de diabète de type 2, d'obésité et de léiomyome utérin observées dans cette population de femmes noires adultes avec ou sans ACCCV nous incitent tout de même à vérifier TA, poids, IMC, ménométrorragies et à demander NFS, triglycérides, cholestérol et glycémie à jeun. Par ailleurs, une supplémentation systémique en vitamine D est également justifiée dans cette population [38].

10. Traitement des kératoses actiniques : un nouveau 5-FU à 4 %

Une nouvelle formulation de 5-fluorouracile à 4 % a obtenu une AMM et un avis favorable de la Commission de la Transparence pour le remboursement en date du 21 octobre 2020 [39]. Ce traitement est conseillé comme alternative à la cryothérapie en cas de kératoses actiniques multiples non hyperkératosiques et non hypertrophiques du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte, avec une seule application par jour. Les applications sont quotidiennes sur une durée moyenne de 4 semaines, en fonction de la tolérance locale qui semble meilleure que celle du 5-FU à 5 % appliqué 2 fois par jour.

Cependant, la démonstration d'une meilleure tolérance n'est pas suffisamment robuste pour apporter une amélioration du service médical rendu par rapport au 5-FU à 5 % (ASMR V). En 4 semaines, le 5-FU à 4 % fait disparaître au moins 75 % des kératoses actinique chez 80 % des patients *vs* 8 % sous placebo. Il n'y a pas de données comparatives par rapport aux autres alternatives et notamment pas de preuve formelle de non-infériorité par rapport au 5-FU à 5 % appliqué 2 fois par jour. Les avantages de cette nouvelle formule de 5-FU à 4 % sont une application quotidienne unique, une possible meilleure tolérance et une surface traitée importante autorisant le traitement de champs de cancérisation. Un suivi est nécessaire car 50 % des patients récidivent, au moins partiellement, dans les 12 mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lobon K, Pinczewski J, Bhoyrul B. Significant hair regrowth in a Middle Eastern woman with central centrifugal cicatricial alopecia. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:136-138.
2. Moussa A, Kazmi A, Bokhari L *et al.* Bicalutamide improves minoxidil-induced hypertrichosis in female pattern hair loss: a retrospective review of 35 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:488-490.
3. Carvalho RM, Santos LDN, Ramos PM *et al.* Bicalutamide and the new perspectives for female pattern hair loss treatment: what dermatologists should know. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:4171-4175.
4. Therianou A, Vincenzi C, Tosti A *et al.* How safe is prescribing oral minoxidil in patients allergic to topical minoxidil? *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:429-431.
5. Martora F, Vastarella M, Fattore D *et al.* Oral minoxidil for chemotherapy-induced alopecia. *Skin appendage disord*, 2022;8:508-510.

6. Kim SR, Craiglow BG. Treatment of traction alopecia with oral minoxidil. *JAAD Case Rep*, 2022;23:112-113.
7. Modha JD, Pathania YS. Comprehensive review of oral minoxidil in alopecia. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5527-5553.
8. Feaster B, Onamusi T, Cooley JE *et al.* Oral minoxidil use in androgenetic alopecia and telogen effluvium. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:201-205.
9. Sanabria BD, Palmegiani E, Seron AF *et al.* Prospective cardiovascular evaluation with 24-hour Holter and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in men using 5-mg oral minoxidil for androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:436-437.
10. Gupta AK, Hall DC, Talukder M *et al.* There is a positive dose-dependent association between low-dose oral minoxidil and its efficacy for androgenetic alopecia: findings from a systematic review with meta-regression analyses. *Skin Appendage Disord*, 2022;8:355-361.
11. Gupta AK, Talukder M, Williams G. Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat*, 2022;33:2946-2962.
12. Nguyen Dd, Herzog P, Cone EB *et al.* Disproportional signal of sexual dysfunction reports associated with finasteride use in young men with androgenetic alopecia: a pharmacovigilance analysis of VigiBase. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:179-181.
13. Kaplan-Marans E, Sandozi A, Martinez M *et al.* Medications most commonly associated with erectile dysfunction: evaluation of the Food and drug administration national pharmacovigilance database. *Sex Med*, 2022;10:100543.
14. Low P, Li KD, Hakam N *et al.* 5-Alpha reductase inhibitor related litigation: a legal database review. *Andrology*, 2022; 10:470-476.
15. Babbush KM, Andriano TM, Cohen SR. Antiandrogen therapy in hidradenitis suppurativa: finasteride for females. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:86-92.
16. James JF, Jamerson TA, Aguh C. Efficacy and safety profile of oral spironolactone use for androgenic alopecia: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:425-429.
17. Sabbadin C, Beggiao F, Keiko Vedolin C *et al.* Long-lasting effects of spironolactone after its withdrawal in patients with hyperandrogenic skin disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023;23:188-195.
18. Collins MS, Ali S, Wiss IP *et al.* Retrospective analysis of the risk of hyperkalaemia in women older than 65 years of age prescribed spironolactone for female-pattern hair loss. *Br J Dermatol*, 2023;188:429-447.
19. Bommareddy K, Hamade H, Lopez-Olivo MA *et al.* association of spironolactone use with risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 202;158:275-282.
20. Otsuka Y, Nakano Y, Hagiya H *et al.* Recovery from alopecia after COVID-19. *Cureus*, 2022;14:e21160.
21. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAAD Int*, 2022;7: 67-77.
22. Abrantes TF, Artounian KA, Falsey R *et al.* Time of onset and duration of post-COVID-19 acute telogen effluvium. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:975-976.
23. Miola AC, Florêncio LC, Bellini Ribeiro ME *et al.* Early-onset effluvium secondary to COVID-19: clinical and histologic characterization. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:e207-e208.
24. Wambier CG, Tosti A. Reply to early-onset effluvium secondary to COVID-19 and body hair effluvium. *J Am Acad Dermatol*, 2022 ;86:e209-e210.
25. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Constantinou A *et al.* Frontal fibrosing alopecia-update. *Hautarzt*, 2022;73: 344-352.
26. Maghfour J, Ceresnie M, Olson J *et al.* The association between frontal fibrosing alopecia, sunscreen, and moisturizers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:395-396.
27. Collins M, Ali S, Wiss IP *et al.* Retrospective review of adverse events associated with oral hydroxychloroquine use in patients with cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2023; 88:434-435.
28. Perschy L, Anzengruber F, Rappersberger K *et al.* Apremilast in oral lichen planus - a multicentric, retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022;20:343-346.
29. Viswanath V, Joshi P, Dhakne M *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of apremilast in the management of lichen planus. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022;15:2593-2600.
30. Sanz J, Lin D, Miteva M. Drugs targeting epithelial-mesenchymal transition molecules for treatment of lichen planopilaris. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:1642-1649.
31. Abduelmula A, Bagit A, Mufti A *et al.* The Use of Janus Kinase Inhibitors for Lichen Planus: An Evidence-Based Review. *J Cutan Med Surg*, 2023; 12034754231156100.
32. Moussa A, Bhoyrul B, Asfour L *et al.* Treatment of lichen planopilaris with baricitinib: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:663-666.
33. Kreuter A, Licciardi-Fernandez MJ, Burmann SN *et al.* Baricitinib for recalcitrant subacute cutaneous lupus erythematosus with concomitant frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:787-788.
34. Pünchera J, Laffitte E. Treatment of severe nail lichen planus with baricitinib. *JAMA Dermatol*, 2022;158:107-108.
35. Maranga A, Roche Fc, Alausa M *et al.* Quality of life in patients with central centrifugal cicatricial alopecia: a preliminary study. *Br J Dermatol*, 2022; 187:802-804.
36. Ali S, Collins M, Taylor SC *et al.* Type 2 diabetes mellitus and central centrifugal cicatricial alopecia severity. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1418-1419.
37. Jafari AJ, Brown C, Echuri H *et al.* Lack of association between comorbidities and central centrifugal cicatricial alopecia: a retrospective cohort study of 153 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:e101-e103.
38. Collins MS, Ali S, Wiss IP *et al.* Increased risk of vitamin D deficiency and insufficiency in Black patients with central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:689-691.
39. HAS, commission de la Transparence, avis du 21 octobre 2020.

L'auteur a déclaré être consultant ou investigateur pour les laboratoires Novartis, Lilly, Pfizer, Concert Pharmaceuticals, L'Oréal, BMS.

L'Année thérapeutique

→ **P. ASSOULY**

Quoi de neuf dans la pelade en 2022 ?

L'année a été sur ce sujet riche en publications : sur *PubMed* sont recensés plus de 500 articles, dont 76 concernent les inhibiteurs de Janus kinases. Parmi ces articles, de nombreuses répétitions, de multiples méta-analyses d'intérêt très discutable, des cas cliniques sur telle ou telle molécule, beaucoup d'études sur la qualité de vie et le fardeau de la maladie. Les conflits d'intérêts sont multiples, beaucoup d'articles sont publiés ou aidés par l'industrie du médicament. Ces articles sont davantage visibles et cités, puisqu'en accès libre, et ayant parfois bénéficié d'un règlement pour un *reviewing* et une publication accélérés.

1. COVID-19

Plusieurs articles mentionnent l'apparition d'une pelade après un épisode d'infection par SARS-CoV-2 ou après une vaccination. Il s'agit de cas cliniques, et nous ne pouvons rien conclure à partir de ce type de données : la pelade est une pathologie d'incidence importante et les cas de COVID, comme les vaccinations, ont été extrêmement nombreux [1, 2].

2. Microbiote et pelade

On ne saurait tirer des conclusions sur les études réalisées à ce jour sur le microbiote du cuir chevelu ou intestinal lorsqu'il existe une pelade [3, 4].

3. Qualité de vie (QdV)

L'impact négatif de la pelade sur la QdV n'est plus à démontrer et serait présent chez 75 % des patients, très sévère pour un tiers d'entre eux : la pelade affecte les relations familiales, professionnelles et sociales de manière générale [5]. Le rapport à l'autre est bien entendu perturbé chez les enfants et adolescents [6]. Les cohabitants d'une personne présentant une pelade sont également affectés [7]. Certaines études [8] mettent en évidence l'absence de corrélation entre surface atteinte et QdV : une personne atteinte de pelade en plaques, même de faible surface, supporterait plutôt moins bien sa condition que celle atteinte de pelade décalvante ou universelle. Dans ce dernier cas, selon l'ancienneté, un chemin a été fait : l'inquiétude et la demande thérapeutique sont moindres.

4. Traiter : selon quels critères ?

Un article personnel [9] tente d'aborder quelques questions éthiques en rapport avec la prise en charge des patients atteints d'une pelade.

Le souhait du patient serait majoritairement un choix thérapeutique avec son dermatologue [10]. Certaines options seraient alors mieux acceptées que d'autres : ne rien faire, appliquer un dermocorticoïde ou envisager des injections de corticoïde retard dans des plaques, prendre un anti-JAK oral, porter une prothèse capillaire. Tout dépend donc de notre façon de présenter les avantages et les effets secondaires potentiels des traitements [11], mais aussi de l'ancienneté, de l'âge, du genre du patient : les poils du visage chez l'homme ont davantage d'importance, les cheveux chez la femme [12].

Gardons un œil critique car comment accepter sans discussion les résultats de certaines études ou méta-analyses ? Ainsi, sous placebo, les pelades en plaques et pelades sévères présenteraient une repousse dans respectivement 6,4 % et 7,2 % des cas [13]. Le choix des dix études concernées ne peut être accepté, et inciterait à considérer que tout traitement légèrement actif serait un considérable progrès !

Les échelles de quantification et la surface de repousse à atteindre sont discutées. Certains auteurs proposent de réenvisager les échelles de gravité qui permettent de coter l'intensité d'une pelade [14] : cela semble plutôt pernicieux. Ainsi, pour certains auteurs, l'obtention d'un SALT ≤ 20 (20 % d'atteinte maximum), lorsque l'atteinte initiale est entre 50 et 100 %, serait le bon choix. Il semble que ce score soit calqué sur les résultats obtenus par certains traitements mais ne correspond pas à l'attente des patients [15].

Le coût de la maladie pour le patient et pour la société n'est pas à négliger. Pour le patient, il varie beaucoup d'un pays à l'autre. Nous sommes en France et, pour le moment, privilégiés : les médicaments sont moins onéreux et pris en charge dans leur plus grande partie. Aux États-Unis, sans assurance privée, un financement participatif (*crowdfunding*) est nécessaire pour de nombreux patients qui désirent une prothèse capillaire – y compris lors d'un cancer [16] avec de grandes variabilités de prise en charge, selon les États [17]. Pour certains auteurs, les dermatologues devraient devenir les avocats des patients dans cette cause [18].

Pour ce qui concerne la société, le poids financier des anti-JAK dans la pelade a été "grossièrement" calculé en fonction des pays [19] : cela correspondrait chaque année dans le monde à 532 milliards d'€ (au Royaume-Uni : à 20 % du budget des médicaments remboursés par le NHS, la sécurité sociale anglaise), 70 milliards si l'on envisageait uniquement les pelades décalvantes et universelles. En France, ce calcul nous amènerait à 350 millions d'€ annuels pour ces mêmes pelades.

5. Immunothérapie de contact

Chaque année, des études sont publiées sur cette méthode thérapeutique originale, simple et économique. Elle est employée dans de nombreux services prenant en charge les patients atteints de pelade. Une étude compare l'utilisation d'un traitement par diphencyprone au domicile comparé à l'hôpital et n'y trouve que des avantages [20]. Lorsque la repousse est persistante sous ce traitement pendant 2 ans, elle le reste par la suite avec, même dans cette étude, un recul de 18 ans pour certains patients [21].

6. Dupilumab

Comme cela a été montré, le dupilumab peut favoriser l'apparition de certaines pelades et en améliorer d'autres en empruntant outre la voie classique Th1, cette fois la voie Th2, et modifierait l'activité des lymphocytes Treg. Cet effet positif pourrait s'appliquer à des patients particuliers, qui présentent des dermatites atopiques anciennes, ayant un taux sanguin d'IgE élevé > 200 [22, 23].

7. Pelade et inhibiteurs de JAK

>>> Baricitinib

Nous savons que les études BRAVE AA1 et BRAVE AA2 [24] ont mis en évidence un net effet positif dans les pelades sévères (> 50 % de la surface du cuir chevelu atteinte) et moindre pour les pelades très sévères (> 90 % c'est-à-dire les pelades décalvantes et universelles). Pour les pelades dites sévères : les % de patients ayant obtenu un SALT < 20 à la 52e semaine sont respectivement pour la dose de 2 et 4 mg/j : 22,6 % et 39 %. Pour obtenir un SALT < 10 qui semble davantage adapté [15] 15,3 % et 28,9 %. Pour les pelades très sévères, à 36 semaines : respectivement 9,8 % et 21,3 % pour un SALT < 20 et 4,7 % et 13,7 % pour un SALT < 10. Dans le cas des pelades dites très sévères ces résultats restent donc malheureusement modérés, inférieurs à ceux obtenus avec l'association méthotrexate + prednisone 20 mg en 26 semaines. La tolérance est assez bonne [25] et aucun effet secondaire supplémentaire n'est apparu sur la cohorte des 1 300 patients lors de la phase d'extension de l'étude (problèmes nasopharyngés, élévation des transaminases, des CPK, acné et folliculite, infections à virus du groupe herpès)

>>> Ritlecitinib et brepocitinib

La prolongation de l'étude ALLEGRO (2b/3) chez 718 patients (SALT > 50) traités à 30 ou 50 mg/j met en évidence une amélioration entre la 14e et la 48e semaine, y compris pour cils et sourcils, sans effet toutefois sur les signes émotionnels et les limitations d'activité. Sous ritlecitinib, il n'a pas été noté d'effet indésirable supplémentaire lors des extensions de protocoles [26].

Certains patients ont bénéficié d'une extension d'étude ouverte si leur repousse était inférieure à 30 % sous ritlecitinib ou brepocitinib, en *crossover* c'est-à-dire que les traitements étaient inversés. Les 5 patients qui étaient sous brepocitinib initialement n'ont pas eu d'amélioration sous ritlecitinib ; à l'inverse une amélioration est apparue chez 16/18 patients passés sous brepocitinib, y compris parfois pour cils et sourcils.

>>> Deuruxolitinib (CTP 543)

Dérivé du ruxolitinib, le deuruxolitinib ou CTP 543 (inhibiteur Jak 1-2) a fait l'objet d'une étude en double insu dans les pelades dites sévères (> 50 % de surface atteinte du cuir chevelu). La cible discutable du SALT 20 à 24 semaines a été obtenue chez respectivement 41,7 %, 26,3 %, 14,3 %, et 7 % pour des doses de 2 × 12 mg/j, 2 × 8 mg/j, 2 × 4 mg/j, et sous placebo. Le SALT 10 a été acquis aux doses respectives chez 36 %, 16 %, 0 %, 2 % des patients [27]. Des effets indésirables classiques indépendants de la dose ont été notés : acné 16,7 %, céphalées 19,4 %, nasopharyngite 25 %, infection des voies aériennes supérieures, mais également deux effets indésirables ayant nécessité l'arrêt temporaire du traitement : une cellulite chez un patient à 2 × 12 mg/j et un asthme. Les doses de 8 et 12 mg biquotidiennes semblent les mieux adaptées, la repousse débutant respectivement à la 12e et à la 8e semaine.

8. Autres inhibiteurs de JAK

Des cas cliniques mettent en évidence des améliorations sous abrocitinib [28] ou filgotinib [29]. Une étude rétrospective de qualité médiocre [30] et un cas clinique [31] plaident en faveur de l'intérêt de l'upadacitinib. Ces publications n'ont pas la qualité suffisante pour juger de l'effet réel de ces médicaments.

9. Les inhibiteurs de JAK et la pelade : à suivre

Pour le moment, pelade et inhibiteurs de JAK apparaissent comme une série avec saisons et épisodes. Parmi les épisodes retentissants, on notera la mise en *Black Box* aux États-Unis de l'ensemble de la classe thérapeutique en septembre 2021 [32], un article de mise en garde dans le JAAD [33] suivi d'une réponse [34] ; la retentissante publication des résultats du baricitinib dans le NEJM [24] associée à un éditorial saluant les résultats mais notant l'absence de mesure de QdV dans l'étude [35] ; l'autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) du baricitinib dans la pelade "sévère (?)", sans remboursement en France par la CPAM ; les craintes puis le soulagement : il n'a pas été noté de problème particulier pendant la période de pandémie Covid-19 ; un nouveau retentissant article [36] mettant en évidence des effets secondaires graves sous inhibiteurs de JAK suivi de recommandations du PRAC (EMA) [37], le service de pharmacovigilance de l'EMA (agence européenne du médicament) : les inhibiteurs de JAK peuvent être envisagés seulement en l'absence d'alternative dans les cas suivants : patients âgés de plus de 65 ans, en cas de risque accru d'infarctus du myocarde, d'AVC, de tabagisme important actuel ou passé en cas de surrisque de cancer, de risque d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse.

L'Année thérapeutique

10. Médias, réseaux sociaux

L'attention de nombreux médias, sur l'alopécie comme sur d'autres sujets, est aussi intense qu'éphémère. Les internautes la reflètent et Google trends, qui comptabilise le nombre de connections sur tel ou tel sujet, nous montre pour le mot "alopécie" deux grands pics depuis ces 12 derniers mois, entourés d'un calme plat : l'un au décours de la 94e cérémonie des Oscars où une célébrité en a giflé une autre car elle plaisantait sur l'alopécie de sa femme, un autre lorsqu'un ancien Premier ministre a déclaré avoir une alopécie. On ne note aucun pic pour le mot "pelade" : le message passe encore assez mal [38].

D'un autre côté, les réseaux sociaux favorisent l'essor de discussions sur la pelade. Une association consacrée à l'alopécie féminine (La tresse) permet, notamment pour des personnes présentant une pelade, de discuter et de se rencontrer [39].

BIBLIOGRAPHIE

1. Christensen RE, Jafferany M. Association between alopecia areata and COVID-19: a systematic review. *JAAD Int*, 2022;7:57-61.
2. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAAD Int*, 2022;7:67-77.
3. Won E J, Jang HH, Park H *et al.* A potential predictive role of the scalp microbiome profiling in patients with alopecia areata: staphylococcus caprae, corynebacterium, and cutibacterium species. *Microorganisms*, 2022;10:864.
4. Brzychcy K, Drozdz I, Skoczylas S *et al.* Gut microbia in alopecia areata. *Postepy Dermatol Allergol*, 2022;39:1162-1170.
5. Muntyanu A, Gabrielli S, Donovan J *et al.* The burden of alopecia areata: a scoping review focusing on quality of life, mental health and work productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
6. Prendke M, Kanti-Schmidt V, Wilborn D *et al.* Quality of life in children and adolescents with alopecia areata-A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
7. Sánchez-Díaz M, Díaz-Calvillo P, Ureña-Paniego Ca *et al.* Quality of life and mood status disturbances in cohabitants of patients with alopecia areata: a cross-sectional study in a spanish population. *Int J Environ Res Public Health*, 2022;19:16323.
8. Gelhorn HL, Cutts K, Edson-Heredia E *et al.* The relationship between patient-reported severity of hair loss and health-related quality of life and treatment patterns among patients with alopecia areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022;12:989-997.
9. Assouly P. Pelade et piqûre d'éthique. *Ann Dermatol Venereol*, 2022 FMC 2: 582-585.
10. Reyes-Hadsall S, Drake L, Han JJ *et al.* shared decision-making, therapeutic choice, and decisional regret in patients with alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2022;158:1187-1191.
11. O'connor LF, Wells KM. Characterizing the willingness to undergo treatment in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol Res*, 2022;314:749-757.
12. Wall D, Rees H, Bokhari L *et al.* Signposts to the promised land in alopecia areata. *J Invest Dermatol*, 2023;143:9-10.
13. Han JJ, Desai S, Li SJ *et al.* Placebo group regrowth rate in alopecia areata clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:389-390.
14. King BA, Mesinkovska NA, Craiglow B *et al.* Development of the alopecia areata scale for clinical use: results of an academic-industry collaborative effort. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:359-364.
15. Mcsweeney SM, Rayinda T, Mcgrath JA *et al.* Two phase III trials of baricitinib for alopecia areata: a critically appraised research paper. *Br J Dermatol*, 2023;188:195-197.
16. Desai S, Manjaly P, Lee KJ *et al.* Use of crowdfunding for expenses related to medical hair loss. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:1109-1110.
17. Ezemma O, Devjani S, Lee A *et al.* Patterns of insurance coverage for wigs in patients with alopecia areata: across-sectional survey. *Int J Womens Dermatol*, 2023;9:e075.
18. Klein EJ, Shapiro J, Piraccini B *et al.* Giving a voice: dermatologists' legislative advocacy for patients with hair loss. *Br J Dermatol*, 2022;187:582-583.
19. Sinclair R. Alopecia areata: progress, but who pays? *Br J Dermatol*, 2022; 186:206-207.
20. Lekhavat C, Rattanaumpawan P, Juengsamranphong I. Economic impact of home-use versus office-use diphenylcyclopropenone in extensive alopecia areata. *Skin Appendage Disord*, 2022;8:108-117.
21. Lee, Sang-Hoon *et al.* Long-term prognosis of subclinical sensitization with diphenylcyclopropenone in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2022 (in press).
22. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J *et al.* Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients. *Allergy*, 2022;77:897-906.
23. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Reply to: "Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients". *Allergy*, 2022;77:2269-2270.
24. King B, Ohyama M, Kwon O *et al.* BRAVE-AA Investigators. Two Phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med*, 2022;386:1687-1699.
25. King B, Mostaghimi A, Shimomura Y *et al.* Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. *Br J Dermatol*, 2023;188:218-227.
26. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E *et al.* Safety and efficacy of ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: results from the crossover open-label extension of the ALLEGRO Phase 2a Trial. *JID Innov*, 2022;2:100156.
27. King B, Mesinkovska N, Mirmirani P *et al.* Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinaseinhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:306-313.
28. Bennett M, Moussa A, Sinclair R. Successful treatment of chronic severe alopecia areata with abrocitinib. *Australas J Dermatol*, 2022;63: 274-276.
29. Fagan N, Doherty GA, Meah N *et al.* Cross-specialty identification of the JAK1 inhibitor trial agent filgotinib as a potential therapy for alopecia areata, *British Journal of Dermatology*, 2023;188:442-443.
30. Flora A, Kozera E, Frew JW. Treatment of alopecia areata with the Janus Kinase Inhibitor upadacitinib: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;S0190-9622:00191-3.
31. Youssef S, Bordone LA. Effective treatment of alopecia universalis with oral upadacitinib. *JAAD Case Rep*, 2022; 31:80-82.
32. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requireswarnings-about-increased-risk-serious-heart-related-eventscancer-blood-clots-and-death

33. Murphrey M, Waldman RA, Durso T *et al.* Special editorial: when prescribing Janus kinase inhibitors for dermatologic conditions, be mindful of the Food and Drug Administration's September 1, 2021, data safety communication. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:42-43.
34. King BA, Craiglow BG. Reply to: "Special editorial: when prescribing Janus Kinase inhibitors for dermatologic conditions, be mindful of the Food and Drug Administration's September 1, 2021, data safety communication". *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:498-499.
35. Messenger A, Harries M. Baricitinib in Alopecia Areata. *N Engl J Med*, 2022; 386:1751-1752.
36. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al.* Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2022;386:316-326.
37. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic
38. https://trends.google.fr/trends/explore?q=alopecie&geo=FR
39. https://latresseassociation.com

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

→ **B. MATARD**

Quoi de neuf dans la cellulite disséquante du scalp et la folliculite décalvante en 2022 ?

1. Cellulite disséquante du scalp : les anti-TNF sont une alternative aux échecs de l'isotrétinoïne et les nodules aseptiques du scalp seraient une forme débutante de cellulite disséquante du scalp

Une étude française a confirmé l'intérêt des anti-TNF en montrant chez 26 patients atteints de cellulite disséquante (CD) du scalp en échec de l'isotrétinoïne, après un traitement par anti-TNF moyen de 19 ± 1 mois, une diminution du score PGA moyen (56 %), du nombre d'abcès (-89 %), du nombre de nodules inflammatoires (-70 %), du score NRS moyen pour la sévérité de la douleur (-68 %) et du DLQI moyen (-29 %) [1].

Une nouvelle série de nodules alopéciques aseptiques du scalp (NAAS), ainsi dénommés en 2009 par Abdennader *et al.* [2], vient nourrir la discussion sur l'individualité, ou non, de cette entité. Les auteurs, qui ont observé 26 cas de NAAS (tous masculins), plaident pour considérer cette entité comme une forme débutante peu inflammatoire de cellulite disséquante sur l'argument (convaincant) que, mis à part le degré de moindre gravité et d'étendue, le NAAS ne présente aucune caractéristique clinique, histologique ni thérapeutique distincte de la CD.

2. Folliculite décalvante : confirmation de l'existence d'une anomalie de la barrière cutanée et d'un microbiote sous-épidermique anormal, mise à disposition d'un score IGA simple et pratique d'évaluation de l'inflammation et intérêt variable des anti-TNF dans les formes résistantes aux traitements conventionnels

Nous avions montré en 2020, avec des cultures bactériennes et une technique de génomique bactérienne (PCR + spectrométrie de masse), que le microbiote sous-épidermique des patients atteints de folliculite décalvante (FD) était anormal et le restait malgré le traitement antibiotique, suggérant une anomalie de barrière épidermique [3]. Deux travaux récents viennent confirmer cette hypothèse [4, 5].

Moreno-Arrones *et al.* [4] ont comparé le microbiote folliculaire de 10 patients FD en peau atteinte et en peau non lésionnelle par séquençage du gène de l'ARN 16S et de la région ITS. Aucune différence concernant la diversité alpha (le nombre d'espèce présentes) n'a été trouvée ni pour les bactéries, ni pour les champignons. En revanche, il y avait plus d'espèces bactériennes appartenant au phylum des firmicutes (dont beaucoup sont des bactéries intestinales) dans les follicules atteints *versus* plus d'espèces bactériennes du phylum des actinobactéries (dont la famille des Corynebacteriaceae incluant *Lawsonella clevelandensis*) dans les follicules en peau non atteinte. Ces données sont donc en faveur d'une anomalie de la barrière épidermique qui rend possible la colonisation des follicules pileux par des bactéries opportunistes de la flore transitoire (dont *Staphylococcus aureus* n'est qu'un des représentants mais le plus prévalent) et dont la persistance expliquerait la chronicité de la maladie.

Par ailleurs, nous avons rapporté très récemment [5] l'association de 30 cas de FD parmi une cohorte de 125 patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (DEB). Cette association de deux maladies aussi rares ne peut être fortuite et suggère que l'anomalie moléculaire de la DEB pourrait constituer une altération spécifique de la barrière cutanée conduisant à l'envahissement de l'espace sous-épidermique par des bactéries superficielles de la flore transitoire.

Sur le plan thérapeutique, deux études ouvertes montrent une certaine efficacité des anti-TNF dans les FD résistantes aux traitements conventionnels.

Une étude pilote rétrospective monocentrique [6] bordelaise a inclus 11 patients atteints de FD résistantes aux traitements conventionnels traités par anti-TNFα.

L'Année thérapeutique

Neuf patients ont reçu de l'infliximab (5 mg/kg) toutes les 4 à 8 semaines, tandis que les deux autres ont reçu de l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines). Un patient a d'abord reçu de l'infliximab, puis de l'adalimumab 6 mois plus tard.

Un des mérites de cette étude est d'avoir constitué et validé un score d'évaluation globale de l'investigateur (IGA) simple et pratique pour évaluer l'efficacité des traitements applicable à de futures études et à la pratique courante. La réponse au traitement a été considérée comme bonne ou excellente lorsqu'un IGA ≤ 2 a été obtenu à 12 mois. Onze patients ont été inclus. Le score IGA médian à l'inclusion était de 3. Au terme du suivi, 5 patients ont été considérés répondeurs. Il n'y a pas eu d'effet secondaire majeur. Le bénéfice clinique de l'anti-TNF était obtenu après au moins 6 mois de traitement.

Une série espagnole [7] a colligé 23 patients FD résistants aux traitements conventionnels traités par adalimumab. L'adalimumab était administré en injections sous-cutanées 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 80 mg par semaine. Aucun effet secondaire n'a été rapporté, à l'exception de légers symptômes gastro-intestinaux chez 2 patients. Une amélioration était notée chez tous les patients à partir du 1er mois et maintenue pendant la durée du traitement (6 à 24 mois (médiane : 8 mois ; écart-type : 6,65 mois). Deux patients ont arrêté le traitement pour cause d'amélioration insuffisante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alzahrani M, Coste V, Konstantinou MP *et al.*; Groupe HS-France de la Société Française de Dermatologie. Treatment of dissecting cellulitis of the scalp with tumor necrosis factor inhibitors: a retrospective multicenter study. *Clin Exp Dermatol*, 2023:llad036.
2. Abdennader S, Reygagne P. Alopecic and aspetic nodules of the scalp. *Dermatology*,2009;218:86.
3. Matard B, Donay JL, Resche-Rigon M *et al.* Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal subepidermal microbiota. *Exp Dermatol*, 2020;29:295-298.
4. Moreno-Arrones OM, García-Hoz C, Del Campo R *et al.* Folliculitis decalvans has a heterogeneous microbiological signature and impaired immunological response. *Dermatology*, 2023 Jan 30.
5. Matard B, Bourrat E, Cavalié M *et al.* Folliculitis decalvans and dystrophic epidermolysis bullosa: a significant association. *Br J Dermatol*, 2022;187:1026-1028.
6. Dupont A, Eyraud A, Milpied B *et al.* Efficacy and Safety of Tumour Necrosis Factor-α Antagonists for Folliculitis Decalvans: A Retrospective Case-series Pilot Study. *J Acta Derm Venereol*, 2023;103:adv3713.
7. Iorizzo M, Starace M, Vano-Galvan S *et al.* Refractory folliculitis decalvans treated with adalimumab: a case series. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:666-669.

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

→ **J. SMADJA**

Quoi de neuf en chirurgie du cuir chevelu en 2022 ?

1. Association d'une alopécie androgénétique à une alopécie cicatricielle, le lichen plan pilaire "*Fibrosing alopecia pattern distribution*" (FAPD)

Les alopécies cicatricielles sont le plus souvent de mauvaises indications à la greffe de cheveux du fait de l'absence de thérapeutique efficace et de la chronicité de l'inflammation, détruisant le cheveu à long terme. La greffe de cheveu est rapportée comme étant souvent en échec quant à la repousse des cheveux et à leur maintien dans le temps [1].

Le lichen plan pilaire et ses variantes, comme l'alopécie frontale fibrosante, prennent une place de plus en plus importante dans le cadre des alopécies depuis quelques années, comme on le constate avec l'augmentation des publications sur le sujet depuis une dizaine d'années.

Plusieurs publications en 2022 rapportent l'apparition d'alopécies cicatricielles après une greffe de cheveux [2, 3].

Une pathologie récemment décrite, "*Fibrosing alopecia in a pattern distribution*" (FAPD), concerne l'association d'une alopécie androgénétique à une alopécie cicatricielle, le lichen plan pilaire. Cette forme fruste d'alopécie est particulièrement trompeuse et peut entraîner des échecs d'une greffe de cheveux ou même d'une thérapeutique efficace, car non ciblée sur les deux pathologies.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques associant un lichen plan pilaire à une alopécie androgénique n'est pas encore établie, mais correspond à la description de la "*Fibrosis alopecia in a pattern distribution*". L'association de ces deux alopécies qui présente des signes cliniques insidieux à développement lent oblige, avant toute greffe de cheveux, à un examen clinique et surtout trichoscopique en plusieurs points du cuir chevelu, à la recherche de signes d'inflammation et/ou de squames péripillaires associés à des aires cicatricielles sans orifice pilaire. La confirmation du diagnostic sera histologique par une biopsie centrée sur les lésions inflammatoires, repérées à l'aide de la trichoscopie. En cas de lichen confirmé, le diagnostic contre-indiquera le plus souvent l'intervention.

Plusieurs publications de cas rapportés de greffes de cheveux dans les alopécies cicatricielles, comme le lichen plan pilaire ou l'alopécie frontale fibrosante, confirment les mauvais résultats sur le long terme. Après les deux premières années post-intervention, le nombre de greffons commence à réduire drastiquement jusqu'à 60 %, puis jusqu'à disparition complète en 3 à 4 ans. Un algorithme a été proposé par Alba Gómez-Zubiaur [4] qui suggère une conduite à tenir en cas d'association lichen plan pilaire et AAG.

En cas d'inflammation persistante, il est possible de proposer un test de 400 à 500 greffons, suivi d'un monitoring du cuir chevelu. La période de suivi serait de 2 à 5 ans, avant de proposer une greffe de cheveux plus importante si l'inflammation a été stoppée. Dans l'autre cas, si l'inflammation est absente ou faible, il est possible de proposer une greffe de cheveux complète d'emblée. Cependant, quel que soit le cas de figure, le patient doit être dûment informé du risque de reprise du processus inflammatoire et d'un risque de perte des greffons. Un traitement de l'AAG et des anti-inflammatoires locaux ou systémiques seront invariablement associés.

2. Reconstruction des alopécies cicatricielles par greffe de cheveux, associée à des injections de PRP. Quid de l'efficacité ?

Dans cette publication [5], une petite série de 20 patients n'a pas permis de mettre en évidence l'efficacité des injections de PRP dans la reconstruction par greffe de cheveux des alopécies cicatricielles. Dans le groupe A, 10 patients ont bénéficié d'une greffe de cheveux par la technique d'incision folliculaire (FUE) sans addition de PRP. Dans le groupe B, 10 patients ont bénéficié d'une greffe de cheveux par FUE, associée à des injections de PRP une semaine avant l'intervention, puis tous les mois pendant 3 mois. Le suivi a été fait aux 3e, 6e et 12e mois. Le contrôle s'est fait par des mesures de la densité des unités folliculaires de repousse ainsi que par le taux de greffons ayant repoussé.

Les différences de mesures de ces paramètres entre ces deux groupes n'étaient pas significatives sur toute la période de suivi, et ne mettaient pas en évidence une efficacité supérieure du PRP dans ces cas.

3. Survenue d'une *perifolliculitis capitis abscedens* et *suffodiens* d'Hoffmann (PCAS) nommée également folliculite disséquante, après greffe de cheveux

La *Perifolliculitis capitis abscedens* et *suffodiens* d'Hoffmann (PCAS), nommée également folliculite disséquante, est une complication rare qui peut survenir après des traumatismes du cuir chevelu. Elle se caractérise par la formation d'abcès et de sinus autour des follicules pileux, pouvant entraîner une perte de cheveux définitive et des cicatrices permanentes. Les auteurs rapportent dans cette publication [6] un patient qui a développé un PCAS après avoir fait une greffe de cheveux par la technique de la bandelette ou FUT (*Follicular Unit Transplantation*). Le patient a été traité avec une combinaison d'antibiotiques et de corticostéroïdes oraux, mais a finalement nécessité une excision chirurgicale du tissu affecté. Les auteurs notent que le PCAS est une complication rare mais potentiellement grave de la greffe de cheveux, et il est important que les professionnels de santé soient conscients de cette complication, afin de la diagnostiquer et de la traiter correctement.

4. Efficacité des injections en mésothérapie du dutastéride, attention aux effets secondaires

La mésothérapie au dutastéride dans les alopécies androgéniques se pratique de plus en plus au vu des bons résultats rapportés [7], associés à une faible absorption systémique et des effets secondaires mineurs, comme la douleur lors des injections. Il n'a pas été rapporté d'effet secondaire important, d'ordre génital ou sexuel. Une publication rapporte cependant, après une séance de mésothérapie au dutastéride [8], l'apparition d'alopécie paradoxale non cicatricielle en patch, avec ou sans atrophie, chez une femme et un homme porteurs d'une AAG. La pratique des injections de mésothérapie avec dutastéride (hors AMM) se multiplie devant des résultats prometteurs sur la repousse des cheveux. Cependant, le manque de publications scientifiquement probantes incite à la prudence.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baquerizo Nole KL, Nusbaum B, Pinto GM *et al.* Lichen planopilaris in the androgenetic alopecia area: a pitfall for hair transplantation. *Skin Appendage Disord*, 2015;1:49.
2. Krejci J, Alfaro M. Lichen Planopilaris Mimicking Androgenic Alopecia: The Importance of Using a Dermatoscope. *Hair Transplant Forum International*, 2022, 32:84-86.
3. Saad S, Cavelier-Balloy B, Smadja J *et al.* Inflammatory complications after hair transplantation: report of 10 cases. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5938-5941.
4. Gomez-Zubiaur A, Valenzuela C, Andres-Lencina JJ *et al.* Algorithm proposal for hair transplantation in fibrosing alopecia pattern distributidon. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5543-5545.
5. Elariny AF, Ghozlan N, Wasief S *et al.* Evaluation of efficacy of follicular unit extraction versus follicular unit extraction with platelet rich plasma in treatment of cicatricial alopecia. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5931-5937.
6. Genco L, Cantelli M, Delfino M *et al.* Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens after follicular unit transplantation: a case report. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:73-75.
7. Saceda-Corralo D, Moustafa F, Moreno-Arrones O *et al.* Mesotherapy with dutasteride for androgenetic alopecia: a retrospective study in real clinical practice. *J Drugs Dermatol*, 2022;21:742-747.
8. Reguero Del Cura L, De Quintana Sancho A, Rubio Lombraña M *et al.* Two cases of paradoxical nonscarring alopecia after mesotherapy with dutasteride skin appendage. *Disord*, 2022;8:46-48.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie infectieuse ?

P. DEL GIUDICE
Service Infectiologie-Dermatologie
Centre Hospitalier Intercommunal,
FREJUS-SAINT-RAPHAËL.

2022, l'année de la variole du singe

À la fin des années 1980, on prédisait la fin des maladies infectieuses qui avaient menacé l'humanité durant toute son histoire. L'arrivée du SIDA a sévèrement démenti ce sentiment. En 2019, nous avons vu l'apparition et l'émergence mondiale d'une maladie infectieuse entièrement nouvelle : la COVID-19. Et l'année 2022 a aussi marqué l'histoire de la médecine et des maladies infectieuses avec l'émergence de la variole du singe. Certes, on peut objecter que la variole du singe était connue depuis longtemps en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest et qu'une épidémie limitée avait déjà sévi aux États-Unis en 2003, suite à l'importation d'animaux d'Afrique. Mais 2022 est hors norme sur plusieurs points concernant ce virus "*monkeypox*", ou "Mpox" selon la dernière dénomination [1]. À la fois la présentation clinique et les conditions de son émergence en font une authentique nouvelle maladie infectieuse. Cette infection a touché, dans 98 % des cas, des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Les cas ayant touché les femmes ou les enfants sont très rares. Cette infection s'est transmise très majoritairement pas contact étroit, le plus souvent sexuel. La présentation clinique est bien plus polymorphe que son alter ego africain. La lésion élémentaire est une papule qui forme une pustule qui s'ombilique au fil de son évolution (***fig. 1 et 2***). Majoritairement situées sur les régions génitales, ou buccales, elles se caractérisent par des douleurs intenses nécessitant l'usage d'antalgiques parfois majeurs. De nombreuses variantes cliniques ont été décrites en fonction de la localisation du nombre de pustules et de leur extension. Un érythème généralisé est possible dans 10 % des cas.

Fig. 1 : Variole du singe.

Fig. 2 : Variole du singe.

Il semble aussi que les lésions virales se compliquent facilement d'infection bactérienne. À côté des formes symptomatiques et douloureuses, des excrétions virales asymptomatiques mais contagieuses ont été décrites. L'évolution est spontanément favorable en 3 semaines en moyenne. Les formes fatales semblent exceptionnelles, mais il convient de rester vigilant. Plus de 85 000 cas ont été répertoriés à l'heure où cet article est écrit. Après une phase d'expansion l'été 2022, l'épidémie semble être contrôlée pour l'instant, possiblement grâce à la vaccination des personnes considérées comme à risque. Il convient d'être vigilant car une circulation du virus à bas bruit n'est pas exclue.

Un coin du voile levé sur la pathogénèse du rhumatisme articulaire aigu post-streptococcique

Les infections à streptocoques du groupe A, lorsqu'elles sont responsables d'angines ou d'infections cutanées, peuvent se compliquer de rhumatisme articulaire aigu (RAA) avec les complications cardiaques graves, telles que les valvulopathies que l'on connaît. Pour des raisons

inconnues, ce RAA a disparu des pays développés alors qu'il reste encore prégnant dans les pays pauvres. On a incriminé pendant longtemps la possibilité de souches de streptocoques dites "rhumatogènes", mais ces fameuses souches n'ont jamais pu réellement être caractérisées et surtout on ne s'explique pas leur "non-circulation" dans les pays riches. Les auteurs de cette étude [2] ouvrent une voie particulièrement séduisante ; ce serait la répétition des infections plutôt qu'une infection unique qui serait responsable de la survenue d'un RAA. Les auteurs de cette étude ont comparé le profil immunologique des patients ayant eu un RAA a des sujets contrôles. Il s'avère que les patients avec RAA ont eu des infections répétées avec des streptocoques A.

Les syndromes des chocs toxiques menstruels en France

On pensait que les chocs toxiques staphylococciques (mTSS) menstruels avaient disparu dans les années 1980, après le retrait du marché des tampons incriminés. Pour rappel, il s'agissait de chocs survenant au décours de la présence dans le vagin, de femmes utilisant certains tampons, de souches de staphylocoques dorés, producteurs de la toxine TSST-1, décrites majoritairement aux États-Unis. Le signe majeur intéressant les dermatologues est la présence d'un érythème généralisé accompagnant ce choc. Les auteurs de cette étude française [3] rapportent une étude de cohorte rétrospective multicentrique de patientes avec un diagnostic clinique de TSS menstruels, admises entre 2005 et 2020 en France. Au total, 102 patientes atteintes de mTSS (âge médian, 18 ans ; intervalle interquartile, 16-24 ans) ont été admises dans l'une des unités de soins intensifs participantes. Toutes les hémocultures (n = 102) étaient stériles. Un *Staphylococcus aureus*, sensible à la méticilline, était isolé d'un prélèvement vaginal. Le pronostic était favorable dans tous les cas. Cette étude française nous rappelle à l'ordre, tant sur le plan de la prévention que sur la pérennité de ce syndrome, même en France.

Un vaccin dirigé contre les protéines salivaires des tiques pourrait protéger de la maladie de Lyme

Les tiques *Ixodes scapularis* transmettent la *Borrelia burgdorferi*. La résistance acquise aux *Ixodes scapularis*, due à une exposition répétée aux tiques, a le potentiel de prévenir les maladies infectieuses transmises par ces tiques, et les protéines salivaires pourraient contribuer à ce processus. Des cobayes ont été immunisés avec un vaccin à ARNm codant pour les protéines salivaires des tiques [4]. Après vaccination, les tiques présentaient une durée d'attachement moindre et, surtout, la transmission de *Borrelia burgdorferi* chez les cobayes était perturbée.

"Disseminated febrile punctiform erythematous and petechial eruption"

Les auteurs rapportent une nouvelle éruption virale ou paravirale. Huit enfants âgés de 3 mois à 8 ans présentaient une éruption fébrile similaire micropétéchiale et/ou érythémateuse disséminée (***fig. 3***), d'évolution spontanément favorable [5]. Il s'agit probablement d'une manifestation clinique fréquente, mais non rapportée car d'évolution spontanément favorable.

Fig. 3 : Éruption fébrile micropétéchiale et érythémateuse disséminée.

Dans 4 cas, cette éruption était associée à un entérovirus dont un échovirus 16 pour 3 d'entre eux.

Pas d'effet du premier confinement sur l'incidence des infections cutanées à *Staphylococcus aureus*

On aurait pu s'attendre à ce que le premier confinement de mars, avril et mai 2020, en réponse à l'épidémie de COVID-19 et du fait de son caractère strict, ait eu, comme conséquence indirecte, une baisse des infections cutanées transmissibles, dans les mois suivant la sortie du confinement. Les auteurs de l'étude ont donc comparé les incidences des infections cutanées communautaires dans les 6 mois post-confinement avec celles des années antérieures [6]. Aucune différence n'a été observée. Cette observation va à l'encontre d'une transmission croisée des staphylocoques lors d'infections cutanées. Elle plaide plutôt pour une origine endogène de la bactérie, le patient étant déjà porteur de la bactérie, qui profite de conditions favorables, restant à déterminer, pour exercer son effet pathogène.

Première culture *ex vivo* d'acariens Demodex humains

Les Demodex sont incriminés dans de multiples dermatoses, principalement faciales, dont la rosacée. Leur caractère commensal rend difficile l'interprétation de leur présence dans une dermatose. Une difficulté majeure dans l'étude de cet ectoparasite est, comme pour les autres ectoparasites, l'absence de culture. Les auteurs semblent avoir jeté les bases pour une culture de ces ectoparasites [7]. Les Demodex ont été cultivés dans des unités pilo-sébacées d'explants de peau humaine, appelés organotypiques humains. La survie a été évaluée par microscopie optique et à fluorescence. Après 90 jours d'incubation, des acariens Demodex vivants

L'Année thérapeutique

– y compris des œufs, des larves et des nymphes – ont été détectés dans les échantillons de peau. Les auteurs ont également pu tester des molécules sur ces cultures de Demodex, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles possibilités thérapeutiques.

65 cas de dengue autochtone en 2022

La France a fait face à une situation inhabituelle de transmission de la dengue en 2022, avec 65 cas autochtones répartis sur neuf événements de transmission. Il s'agit d'une situation de transmission inédite. La présence désormais établie de l'*Aedes albopictus*, vecteur du virus sur tout le territoire, expose maintenant à un réel risque épidémique. Pour rappel, la dengue se caractérise par un érythème généralisé fébrile avec thrombopénie (***fig. 4***) [8].

Fig. 4 : Dengue.

Trichophyton indotineae, un nouveau venu

Plusieurs articles décrivent l'émergence d'une nouvelle dermatophytie due à *Trichophyton indotineae* [9]. Ces dermatophyties sont souvent rapportées comme étendues, surviennent chez des personnes provenant du sous-continent indien et des pays alentours. La particularité de cette dermatophytie est d'être résistante à la terbinafine [10]. Il est encore prématuré de dire si cette espèce est d'émergence récente, ou si elle a émergé du fait d'un mésusage des antifongiques topiques dans certains pays.

Traitement par des bactériophages d'infections cutanées disséminées à *Mycobacterium chelonae*

Il s'agit d'un nouveau succès de traitement par bactériophages d'infections cutanées disséminées, dues à des mycobactéries difficiles à traiter par les antibiothérapies conventionnelles. Les auteurs rapportent un cas d'infection cutanée disséminée réfractaire chez un patient immunodéprimé traité par bactériophage, avec une excellente réponse clinique [11]. L'utilisation des phages en pratique se déploie avec succès et semble confirmer une voie thérapeutique nouvelles pour les infections bactériennes difficiles à traiter.

Présence de virus de la rubéole dans certains granulomes chez des adultes immunocompétents

Le virus de la rubéole sauvage ainsi que la souche vaccinale ont été isolés de granulomes chez des patients présentant des déficits immunitaires mais n'avaient pas été décrits chez des adultes sains. Les auteurs rapportent quatre patients immunocompétents chez lesquels la protéine de capside virale a été détectée par immunohistochimie des granulomes cutanés [12]. La présence d'ARN RuV a été confirmée par PCR. L'analyse phylogénétique des séquences du virus a montré un virus dérivé du vaccin dans trois cas et de type sauvage dans un cas. Le RuV vivant a été récupéré de la peau chez deux participants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S *et al.* Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries April-June 2022. *N Engl J Med*, 2022;387:679-691.
2. Natalie Lorenz N, Ho TKC, Reuben Mcgregor R *et al.* Serological Profiling of Group A Streptococcus Infections in Acute Rheumatic Fever. *Clin Infect Dis*, 2021;73:2322-2325.
3. Contou D, Colin G, Travert B *et al.* Menstrual Toxic Shock Syndrome: A French Nationwide Multicenter Retrospective Study. *Clin Infect Dis*, 2022;74:246-253.
4. Sajid A, Matias J, Arora G *et al.* mRNA vaccination induces tick resistance and prevents transmission of the Lyme disease agent. *Sci Transl Med*, 2021;17;13:eabj9827.
5. Del Giudice P, Hubiche T. Disseminated febrile punctiform erythematous and petechial eruption in children - a paraviral phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:e887-e888.
6. Del Giudice P, Gillon J, Roudiere L *et al.* Impact of containment and social distancing on the number of community-acquired Staphylococcus aureus skin infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:e599-e601.
7. Clanner-Engelshofen BM, Ständer LM, Steegmüller T *et al.* First ex vivo cultivation of human Demodex mites and evaluation of different drugs on mite proliferation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:2499-2503.
8. Cochet A, Calba C, Jourdain F *et al.* Autochthonous dengue in mainland France, 2022: geographical extension and incidence increase. *Euro Surveill*, 2022;27:2200818.
9. Delliere S, Joannard B, Benderdouche M *et al.* Emergence of Difficult-to-Treat Tinea Corporis Caused by Trichophyton mentagrophytes Complex Isolates, Paris, France. *Emerg Infect Dis*, 2022;28:224-228.
10. Jabet A, Brun S, Normand AC *et al.* Extensive Dermatophytosis Caused by Terbinafine-Resistant Trichophyton indotineae, France. *Emerg Infect Dis*, 2022;28:229-233.
11. Little JS, Dedrick RM, Freeman KG *et al.* Bacteriophage treatment of disseminated cutaneous Mycobacterium chelonae infection. *Nat Commun*, 2022;13:2313.
12. Wanat KA, Perelygina L, Chen MH *et al.* Association of persistent rubella virus with idiopathic skin granulomas in clinically immunocompetent adults. *JAMA Dermatol*, 2022;158:626-633.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?

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

● La dermoscopie dans les parasitoses, les morsures et les piqûres cutanées a pris son plein essor avec l'article qui leur a été consacré cette année par Chauhan *et al.* [1] et qu'on ne saurait trop recommander.

● Des hématomes sous-unguéaux spontanés (***fig. 1***) sont apparus après l'administration du vaccin mRNA COVID-19 comme le signalent Murillo *et al.* [2].

● Il nous a paru intéressant de noter récemment que les cheveux et les ongles constituent un réservoir pour HDV (*hepatitis delta virus*) RNA. De surcroît, les ongles contiennent HBsAg, HDV RNA et l'antigène HD [3].

Fig. 1 : Hématomes sous-unguéaux post-vaccin mRNA COVID-19.

● Une conséquence inhabituelle de la thérapeutique vient d'être signalée : la fragmentation de l'ADN du sperme sous l'influence de l'hydrochloride de terbinafine par Giusti *et al.* [4] ! Alors ?

● Un travail intéressant sur l'onychotillomanie de Lee et Lipner (États-Unis) fait le point sur la question avec l'espoir de la résoudre… [5]. Mais comme disait un chansonnier bien connu, "j'ai des doutes" !

● La N-acétylcystéine a été utilisée au cours de 24 essais cliniques qui ont montré leur efficacité dans la trichotillomanie et l'onychophagie. Toutefois, des études encore plus larges et de durées plus longues seront nécessaires pour établir pleinement l'efficacité du produit lors de l'autoagression cutanée et de l'onychophagie, d'après Kashetsky *et al.* [6].

● Le docétaxel s'est avéré responsable d'une onycholyse hémorragique non signalée jusqu'ici selon Narayan [7].

● Le traitement du psoriasis des ongles est décevant par suite de la faible pénétration des topiques dans l'appareil unguéal et l'efficacité variable des traitements systémiques. Toutefois, le laser Firestone au dioxyde de carbone serait susceptible d'augmenter la pénétration du traitement topique d'un ongle psoriasique. Nous attendons confirmation avec le plus vif intérêt des travaux d'Elazim *et al.* [8].

● Récemment, des auteurs ont rapporté l'apparition d'une pustulose avec exanthème généralisé au cours d'un traitement par terbinafine [9], confirmant ainsi un travail de Carnio *et al.* [10].

● *Monaxus ruber*, un ascomycète de la famille des Monacaceae, s'est avéré responsable d'une atteinte unguéale de la région proximale du pouce de la main gauche d'une patiente espagnole. Comme à son habitude, ce champignon a disparu spontanément… C'est à la fois suffisamment rare et sympathique pour qu'on l'indique comme l'ont fait Valentin-Martín et son équipe… [11]

● Un nævus de Spitz unguéal a développé un signe de Hutchinson que nos collègues ont décrit comme une mélanonychie hétérogène inhabituelle constituée de "grains d'ébène" disposés en lignes parallèles [12].

● Une originalité unguéale s'est ajoutée au cours de la maladie de Kawasaki : une onycholyse dont la disparition s'est révélée progressive et spontanée [13].

● La chute des ongles n'est pas exceptionnelle dans la variété modérée du pemphigus vulgaire évoquée par Vander Does *et al.* [14].

● Des lésions aiguës de type pernio ont été observées chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 et plus spécialement chez les enfants à sérologie négative ! Des discussions ont porté sur la possibilité d'altérations de fins vaisseaux cutanés par libération d'interféron de type I. Dans une série de 19 cas en provenance de Grande-Bretagne, des plaques de type pernio furent observées sur les doigts (56,2 %) et les orteils (31,2 %) accompagnées d'une acrocyanose chez 12,5 % des sujets. La durée moyenne fut de 191 jours ! En revanche, la COVID des doigts et des orteils s'est avérée moins fréquente chez les sujets vaccinés d'après Wollina [15].

L'Année thérapeutique

● La prévalence des onychomycoses s'accroît chez les patients atteints de psoriasis et à son tour le psoriasis prédispose aux onychomycoses. Cette prévalence s'élève à 27,2 % des psoriasiques. L'atteinte unguéale psoriasique atteint 31,3 % des patients utilisant des traitements biologiques, 5,9 % de ceux recevant un traitement conventionnel, 31,3 % de ceux bénéficiant d'un traitement topique et 68,8 % des patients non traités [16].

● Une dermite de contact par irritation s'attaquant à l'appareil unguéal peut induire des dommages matriciels et une onychomadèse (décollement proximal de la tablette) qui peut être infraclinique, puis évidente aux ongles des mains comme des pieds. Le thiaméthoxame est un insecticide utilisé pour les plantes familières mais dont les recommandations n'indiquaient pas le risque d'effets secondaires à visée unguéale. L'examen onychoscopique permit d'observer une séparation de la tablette proximale avec une bordure érythémateuse irrégulière. L'histopathologie montrait un ongle normal avec spongiose, nécrose de cellules épidermiques et hypergranulose. La patiente traitée par corticoïdes topiques et émollients développa ensuite des ongles de coloration verte pour certains d'entre eux [17].

● L'étude de 2 512 cas de paronychie a permis à l'auteur d'observer que cette anomalie augmentait avec l'âge et la prise de poids. Toutefois, la manucurie représenterait quand même l'étiologie la plus fréquente des paronychies selon Lipner (***fig. 2***) [18].

Fig. 2 : Paronychie chronique.

● Les plaies réfractaires aux différents traitements à la suite de l'avulsion d'ongles incarnés bénéficient hautement des applications de timolol selon Abdelmaksoud *et al.* [19].

● Le diagnostic le plus probable d'ulcères croûteux hyperkératosiques de l'extrémité des doigts est celui du syndrome de Steal. Ces complications inhabituelles, au long cours, à type de fistules artério-veineuses, résultent de la mise en place de l'hémodialyse. Le diagnostic s'effectue à l'aide du cathéter angiographique [20].

● L'onycho-pachydermo-périostite psoriasique (OPPP), assez mal reconnue, a été décrite en 1989 par l'équipe de Fournié. Il s'agit d'une variante de l'arthrite psoriasique avec sa triade : onycholyse, épaississement des tissus mous et périostite visible à la radio. Bien qu'affectant typiquement le gros orteil, la terminaison des doigts comme celle des orteils peut être en baguette de tambour et s'avérer très douloureuse. Les modifications unguéales sont une autre anomalie remarquable et peuvent guider, parfois à tort, vers une onychomycose qui n'est pas rare au cours du psoriasis [21].

● Initialement décrite sous les dénominations de kératose sous-unguéale du lit en 1999, puis d'acanthome longitudinal sous-unguéal, cette anomalie, qui peut se présenter sous forme de leucoxanthonychie voire d'érythroleucoxanthonychie, mérite bien son nom d'acanthome du lit unguéal. Cette dermatose sous-unguéale bénigne à type de verrue séborrhéique histologiquement a trop longtemps été méconnue [22].

● La guérison complète clinique et mycologique d'une onychomycose des doigts et/ou des orteils fut observée lors d'une étude de 3 mois portant sur 135 patients adultes divisés en 3 groupes (le premier itraconazole pulse, le deuxième acitrétine, le dernier association d'itraconazole et d'acitrétine) dans 51,1 % des cas et 20 % dans le groupe itraconazole, 28,9 % dans le groupe acitrétine, et 80 % et 53 % dans le groupe mixte. L'acitrétine pourrait donc être un agent thérapeutique puissant dans le domaine des onychomycoses en association avec l'itraconazole [23]. Les résultats thérapeutiques paraissent très encourageants… s'ils sont confirmés [24].

● Huang estime que l'histologie peut ne pas différencier clairement les causes bénignes des formes malignes dans les mélanonychies pédiatriques [25].

● Une préparation topique à base d'hydrogel et de cyclosporine s'est avérée à la fois efficace et sans risque dans le traitement du psoriasis des ongles. Un rêve enfin réalisé par Gallo *et al.* [26] ?

● Certains auteurs éprouvent le besoin d'enrichir le vocabulaire unguéal, c'est ainsi qu'est née l'"onychodynie", ce nouveau terme définissant une sensation douloureuse de paresthésie des ongles [27]… Pourquoi pas ?

● L'ongle offre parfois des surprises… Un myopéricytome s'est présenté sous forme d'une tumeur douloureuse sous-unguéale du médius de la main gauche 5 ans auparavant et dont l'aspect était celui d'une macule foncée de 9 × 4 mm. L'avulsion de la tablette révéla une tumeur polypode émergeant de la matrice rapidement excisée. Cette très rare tumeur bénigne (moins de 200 cas publiés) représente une entité clinico-pathologique distincte parmi le spectre des néoplasmes vasculaires allant de la tumeur glomique aux hémangiopéricytomes [28].

● Un nouveau durcisseur unguéal soluble dans l'eau, contenant de l'acide hyaluronique et *Pistacia lentiscus*, a été utilisé dans le but d'améliorer certaines maladies unguéales (***fig. 3***). L'application quotidienne de ce produit peut s'effectuer en tant qu'adjuvant destiné à améliorer des atteintes unguéales telles que la fragilité ainsi que des onychomycoses avec des résultats portant

Fig. 3 : Fissures distales.

sur la qualité et l'apparence de la tablette. Aucun effet secondaire n'a été signalé et la facilité d'application ajoutée aux qualités cosmétiques du produit contribuent à l'adhérence au traitement [29].

BIBLIOGRAPHIE

1. Chauhan P, Jindal R, Errichetti E. Dermoscopy of skin parasitoses, bites and stings: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1722-1734.
2. Murillo J, Tores JR, Leal V. Subungual hematomas after mRNA Covid-19 vaccine administration. *J Travel Medecine*, 2022;29:taac014.
3. Komatsu H, Inoui A, Odmaa E *et al.* Signature of chronic hepatitis B, virus infection in nails and hair. *BMC Infec Dis*, 2022;22:431.
4. Giusti AM, Reif G, Araujo DM *et al.* Association between terbinafine hydrochloride and sperm DNA fragmentation - case report. *JBRA Assist Reprod*, 2022;26:366-370.
5. Lee DK, Lipner SR. Onychotillomania: An updated literature review. *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19:6370.
6. Kashetsky N, Wong A, Lam JM *et al.* Efficacité de la N-acetylcysteine dans la trichotillomanie, l'auto-agression cutanée et l'onychophagie. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20223;37:e73-e76.
7. Narayan RV, Subbuaj K, Mahajan R. Docetaxel induced hemorragic onycholysis. *Dermatol Therapy*, 2022; 35:e15578.
8. Essa Abd Elazim N, Mahmoud Abdelsalam A, Mohamed Awad S. Treatment of nail psoriasis. *J Cosmetic Dermatol*, 2022; 21:2808-2816.
9. Ben Azouz C, Baraoui H, Fathalla N *et al.* Terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Europ J Clin Pharmacol*, 2022;78:S125.
10. Carnio LR, Johnson Shaw ME, Schnurj *et al.* Concurent terbinafine-induced acute general exanthematous pustulosis and hepatitis. *BMJ Case Rep*, 2021; 14:e238930.
11. Valentin-Martín A, Hernández-Pérez N, Romero-Noreña A *et al.* Onychomycose d'étiologie rare. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2022;40:330-331.
12. Ruiz-Arriaga CF, Ramírez-Hobak L, del Valle DD *et al.* Ungual Spitz Nevus: Description of Dermoscopic Data. *Skin Appendage Disord*, 2022;8:346-349.
13. Otani A, Lio K, Hataya H. Onycholysis associated with Kawasaki disease. *J Dermatol*, 2022;49:e291-e292.
14. VanderDoes A, Gamret AC, Yosipovitch G. Nail loss in mild to moderate pemphigus vulgaris. *Skin Appendage Disord*, 2022;8:504-507.
15. Wollina U. Post-SARS-Cov-2 vaccination Covid toes and fingers. *Wien Med Wochenschr*, 2022:1-3.
16. Bozdemir NY, Yuksel EL, Toraman ZA *et al.* Factors affecting onychomycosis in patients with psoriasis. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15513.
17. Grover C, Saha S, Sharma S. Thiamethoxam-Induced subclinical onychomadesis. *Skin Appendage Disord*, 2022;8:407-411.
18. Lipner SR. Paronychia. *Skin Appendage Disord*, 2022.
19. Dineschchandra D, Abdelmaksoud A, Wollina U *et al.* Topical Timolol for ingrown nail post-avulsion refractory wound. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15493.
20. Millan SH, Saardi KM, Nadimi AE *et al.* A dialyse patient with subungual hyperkeratosis and ulceration of the fingertips. *JAAD Case Reports*, 2022; 22:5-7.
21. Hesni S, Khodatars D, Rees R *et al.* Psoriatic onycho-pachydermo-periostitis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*, 2022; 7:93-98.
22. Baran R, Moulonguet I, Cannata G. Acanthome du lit. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022; 36:e287-e288.
23. Nasr M, Abd-Elhamid N, Abd-Allah D *et al.* Acitretine: Could it be a new therapeutic player in the field of onychomycosis? *Mycoses*, 2022;65:402-410.
24. Nguyen B, Hawash AA, Tosti A. Oral N-acetylcysteine in the treatment of onychotillomania. *Dermatol Ther*, 2022:e15605.
25. Huang C, Bullpitt P, Nabarro M *et al.* What to do with expanding melanonychia in the pediatric setting. *Australasian J Dermatol*, 2022;63 suppl 1:124.
26. Gallo G, Mastorino L, Barilà D *et al.* Topical cyclosporine hydrogel preparation: a new therapeutic option in the treatment of nail psoriasis. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15917.
27. Starace M, Alessandrini A, Piraccini BM. Onychodynia: a new term of painful sensation and paresthesia of the nails. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022; 36:e809-e810.
28. Antunes-Duarte S, Aguado Lobo M, Espinosa Lara P *et al.* Myopericytoma presenting as a painful dark subungual discoloration. *Dermatol Online J*, 2022;28.
29. Starace M, Granger C, Carpanese MA *et al.* Review of the literature on the efficacy and safety of a new cosmetic topical treatment containing Pistacia lentiscus and hyaluronic acid for the treatment of nail plate damages. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5514-5518.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?

L'acné est une pathologie très fréquente, affectant les adolescents et les adultes, et susceptible d'avoir un retentissement psychologique important. C'est une pathologie chronique dont la physiopathogénie est complexe, les principaux acteurs étant la glande sébacée, les kératinocytes du follicule pilosébacé et le microbiome cutané, dont le déséquilibre stimule l'immunité innée. La prise en charge de l'acné continue d'évoluer avec de nouvelles molécules à l'étude et des perspectives pour valider l'utilisation de certaines thérapies.

F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

Nouveautés en physiopathogénie

1. C. acnes : son biofilm et ses vésicules

Cutibacterium acnes est une bactérie commensale cutanée jouant un rôle majeur dans la physiopathologie de l'acné. Il existe six phylotypes identifiés par typage moléculaire : IA1, IA2, IB, IC, II et III. Les *C. acnes* de phylotype IA1 sont plus souvent retrouvés dans la peau acnéique, associés à une perte de diversité microbienne. *A contrario*, une plus grande diversité phylotypique et un enrichissement en phylotype II sont retrouvés dans la peau saine. Les *C. acnes* de type III seraient retrouvés dans l'hypomélanose maculeuse.

C. acnes a aussi un effet bénéfique car il réduit la colonisation de la peau par les staphylocoques et induit l'agrégation de *S. aureus* par la production de coproporphyrines. Il a la capacité de produire un biofilm (favorisant l'adhérence et le protégeant de l'environnement extérieur) et cela est plus souvent observé chez les patients acnéiques que chez les contrôles sains. Le biofilm constitue donc un important facteur de virulence et contribue à l'échec des traitements antibiotiques [1].

Parallèlement, l'existence de vésicules extracellulaires de *C. acnes* a été récemment rapportée. Ces vésicules extracellulaires correspondent à des nanostructures sphériques de 20 à 300 nm contenant des peptides antimicrobiens. Elles sont sécrétées par les bactéries et interviennent dans la communication intercellulaire mais également dans la régulation de l'immunité de l'hôte. Initialement considérées comme des artéfacts de la croissance bactérienne, leur étude a montré qu'elles jouent un rôle important, incluant des fonctions de protection, nutrition et transfert de gènes. La composition protéique et lipidique des vésicules extracellulaires est différente en fonction du phylotype (IA1, IB et II) de *C. acnes*. Les conséquences de ces différences sont encore à clarifier mais cela pourrait expliquer les variations d'induction d'inflammation [2].

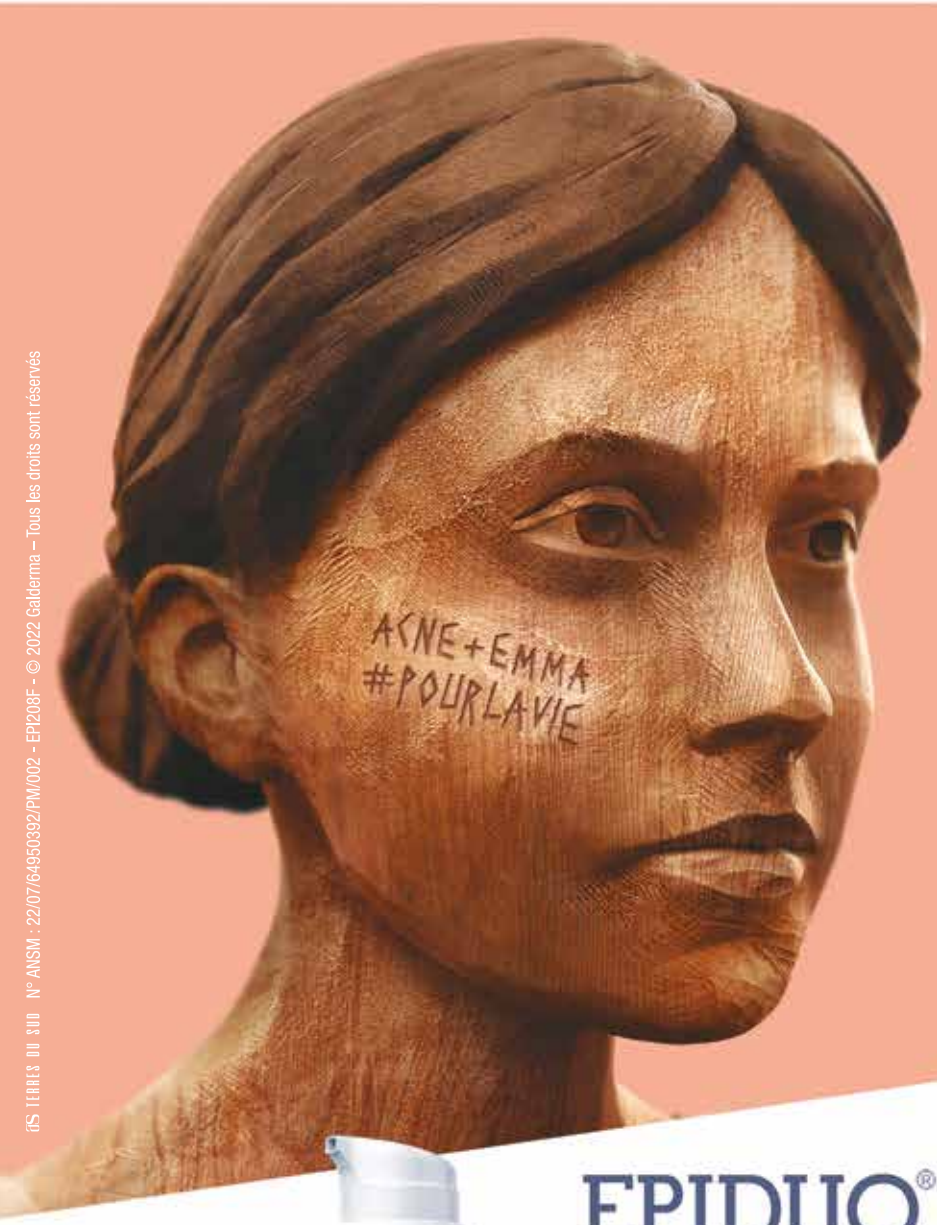
Des études sont donc nécessaires pour comprendre les interactions entre *C. acnes* et les autres micro-organismes, leur impact sur la formation du biofilm et des vésicules extracellulaires et sur la production de facteurs pro-inflammatoires par les différentes souches de *C. acnes*.

2. Microbiome cutané, dysbiose et barrière cutanée

Le microbiome cutané joue un rôle important dans le contrôle de la colonisation par les pathogènes et dans la modulation du système immunitaire. Une revue de la littérature sur 138 articles faisait le point sur le rôle de la dysfonction de la fonction barrière épidermique et de la dysbiose dans la pathogénie de l'acné et les conséquences sur la prise en charge [3].

Les sous-types de *C. acnes* ont des propriétés inflammatoires différentes et ne deviennent pathogènes que dans un certain environnement. Des facteurs spécifiques de l'hôte participent donc à la pathogénie de l'acné : chez les adolescents acnéiques, l'augmentation des *C. acnes* stimulant l'inflammation est associée à des concentrations hormo-

TRAITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE EN PRÉSENCE DE COMÉDONS ET DE NOMBREUSES PAPULES ET PUSTULES



L'ACNÉ PEUT MARQUER À VIE

FABRIQUÉ EN FRANCE

Flacon 30 g | Flacon 45 g

Liste I • Non remb. Séc Soc.• Non agrée coll.

EPIDUO® 0,3% / 2,5%, gel

adapalène / peroxyde de benzoyle

Lorsque l'ensemble du visage est atteint par de nombreuses papulopustules, un bénéfice clinique plus élevé a été observé chez les patients traités avec EPIDUO 0,3% / 2,5% gel par rapport au traitement de référence (EPIDUO 0,1 % / 2,5% gel). Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. Un dosage plus faible d'EPIDUO est disponible (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel) et ce dosage doit être envisagé chez les patients atteint d'acné vulgaire modérée.

L'utilisation d'EPIDUO 0,3% / 2,5% gel n'est pas recommandée chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulo-kystique en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.[1]

La combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyennes (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os.[2]

1. Résumé des caractéristiques du produit • 2. Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "Traitement de l'acné par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015

Pour une information complète, consultez le RCP du produit sur la base de données publique des médicaments http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

GALDERMA

dS TERRES DU SUD N° ANSM : 22/07/64950392/PM/002 - EPI208F - © 2022 Galderma – Tous les droits sont réservés

L'Année thérapeutique

nales augmentées et à une hyperséborrhée [4]. Par ailleurs, lors de la puberté, il existe une altération des lipides du *stratum corneum* induisant ou aggravant la dysfonction de la barrière épidermique. Les émollients et gels moussants adaptés participent à la restauration du microbiome cutané et de la fonction barrière et donc potentiellement à l'amélioration de l'acné [3].

Ainsi, le concept d'écobiologie est né récemment, considérant la peau comme un écosystème en constante évolution, où interagissent l'hôte humain et les micro-organismes dans un environnement particulier [5].

3. La nutrition

La nutrition est l'un des facteurs clés impliqués dans la pathogénie de l'acné. Il est actuellement reconnu que les aliments avec un index glycémique élevé peuvent aggraver l'acné. Le lait et le chocolat sont classiquement impliqués dans l'exacerbation de l'acné. En revanche, les aliments riches en acides gras oméga-3 diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires et ont donc un effet positif sur l'acné. L'acide gamma-linoléique aurait également un effet positif [6].

Nouveautés en clinique

1. Les comorbidités associées à l'acné

La prévalence de l'acné est plus élevée dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. De récentes études montrent que l'acné serait un facteur de risque d'anomalie du métabolisme glucidique et lipidique, qu'un indice de masse corporelle (*body mass index*, BMI) élevé serait un facteur de risque de sévérité de l'acné chez les adolescents et que les taux d'insuline et d'IGF1 sont augmentés chez les patients acnéiques.

Par ailleurs, les mêmes habitudes nutritionnelles sont retrouvées chez les patients acnéiques et chez les patients présentant des maladies métaboliques (aliments hypercaloriques, sucrés, riches en carbohydrate).

Enfin, l'expression de mTORC1, qui joue un rôle central dans la croissance cellulaire et l'anabolisme (et donc dans certaines pathologies métaboliques telles que l'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2), est aussi retrouvée augmentée dans les lésions d'acné. Les patients acnéiques auraient donc plus de risques de développer une insulinorésistance et un syndrome métabolique (incluant obésité abdominale, inflammation systémique chronique, altération du métabolisme glucidique et HTA) [7].

2. Acné du tronc et échelle TRASS

L'acné du tronc (poitrine, dos et/ou épaules) touche plus de 50 % des patients ayant une acné du visage, avec une légère prédominance masculine et des antécédents familiaux d'acné fréquemment retrouvés. La peau du dos est plus sujette à des stimuli mécaniques : sueur, pression, friction, occlusion et ces facteurs peuvent influencer la sévérité de l'acné (***fig. 1***) [8].

Fig. 1 : Acné du tronc.

Par ailleurs, les patients omettent souvent de mentionner leurs lésions du tronc, ce qui expose à des retards de prise en charge et des séquelles à type de cicatrices chéloïdes, atrophiques ou de troubles pigmentaires résiduels.

L'impact de l'acné du tronc est très variable d'un patient à un autre, en fonction des saisons et selon que les patients ont une acné du visage associée ou non.

L'évaluation de la sévérité et du retentissement de l'acné est parfois difficile en consultation. Cette année, une nouvelle échelle (l'échelle TRASS) a été proposée par le Groupe Expert Acné (GEA) pour évaluer très simplement l'acné du tronc en se basant sur la clinique, l'histoire familiale et la qualité de vie [9]. Une étude est en cours pour valider sa faisabilité et sa pertinence dans la décision thérapeutique.

3. Acné chez les patients atopiques sous inhibiteurs de JAK

Plusieurs études, cette année, ont rapporté la survenue d'acné au cours des traitements par inhibiteur de Janus kinase (inh JAK) spécialement chez les patients atopiques, rarement dans les autres indications. Mendes-Bastos *et al.* publient une analyse *post hoc* de trois essais de phase III randomisés en double aveugle, contre placebo, sur un total de 2 583 patients atopiques ayant reçu au moins une dose d'upadacitinib (inhJAK 1). La moyenne d'âge était de 34 ans, avec 13,3 % de moins de 18 ans.

La survenue d'une éruption acnéiforme était observée chez 9,8 % des patients traités par upadacitinib 15 mg, 15,2 % des patients traités par upadacitinib 30 mg et 2,2 % dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement de lésions du visage (96 %) avec papules inflammatoires, pustules et comédons, plus rarement une atteinte du tronc (30 %). L'intensité était faible à modérée et ne nécessitait aucun traitement dans 40 %

des cas. Un traitement anti-acnéique topique était prescrit chez 60 % des patients [10].

Les mécanismes de survenue d'éruption acnéiforme dans cette population de patients atopiques sont encore méconnus. Les facteurs de risque seraient : l'âge (survenue chez les patients plus jeunes), le sexe féminin, les patients à peau pigmentée, les antécédents d'acné, la dose de 30 mg/j, suggérant le caractère dose-dépendant. Une étude avec biopsie cutanée de ce type d'éruption permettrait de mieux caractériser cliniquement et histologiquement ces lésions acnéiformes sous upadacitinib.

4. SAPHO

Le SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite) est une pathologie auto-inflammatoire rare dont la nosologie reste controversée. Le profil des patients atteints est variable. Il n'y a pas réellement de critères diagnostiques validés. Les manifestations sont variées : manifestations rhumatologiques touchant le thorax antérieur et les sacro-iliaques et manifestations dermatologiques, plus hétérogènes, incluant pustulose palmoplantaire (PPP), acné ou éruption acnéiforme, hidradénite suppurée, dermatose neutrophilique. Pour nos collègues rhumatologues, ces signes dermatologiques ne seraient pas nécessaires au diagnostic.

Compte tenu de cette hétérogénéité clinique, le diagnostic est souvent difficile. Chen *et al.* proposent de séparer certaines entités en fonction des présentations cliniques et du profil de patients :
– la polyarthralgie diffuse de l'acné fulminans chez l'adolescent ;
– la spondylarthropathie de l'hidradénite suppurée chez le jeune adulte, associée à l'acné *conglobata* ;
– le rhumatisme psoriasique avec psoriasis pustuleux palmoplantaire ;
– l'arthropathie sterno-costo-claviculaire avec PPP chez la femme d'âge moyen ;
– le diagnostic de SAPHO étant retenu uniquement lors de la présence de deux éléments dermatologiques : *acné conglobata/fulminans* et PPP, en excluant l'acné vulgaire et le psoriasis [11].

Des critères radiologiques caractéristiques sont une aide au diagnostic.

Le SAPHO pourrait donc être considéré comme un spectre de pathologies et non comme un syndrome.

5. Acné de la femme adulte

Une revue de la littérature fait le point cette année sur les particularités cliniques et thérapeutiques de l'acné de la femme adulte (AFA) [12]. Trois sous-types sont bien identifiés : l'acné persistante, l'acné tardive et l'acné récurrente. Il s'agit le plus souvent d'une acné modérée mais réfractaire aux traitements conventionnels (***fig. 2***). Deux facteurs pathogéniques sont impliqués particulièrement dans l'AFA : des facteurs hormonaux périphériques et une stimulation chronique de l'immunité innée par des souches de *C. acnes* résistantes.

Par ailleurs, la AE-POSC Society (*Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome*) composée de plusieurs experts (endocrinologues, dermatologues, gynécologues) publie des recommandations sur la prise en charge de l'AFA d'un point de vue multidisciplinaire [13]. La prévalence d'un hirsutisme dans la population AFA varie entre 20 et 30 %. Chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), la prévalence de l'AFA est 1,6 fois plus élevée que dans la population générale féminine. Les auteurs proposent donc qu'un bilan hormonal (testostérone totale, libre et SDHEA) soit réalisé chez les patientes présentant une AFA, d'autant plus que l'acné est sévère (niveau de preuve A).

Fig. 2 : Acné de la femme adulte.

En cas d'AFA et hyperandrogénie prouvée, les auteurs proposent l'association d'œstroprogestatifs combinés aux traitements antiacnéiques topiques et systémiques, indépendamment de la sévérité de l'acné (niveau de preuve A). Tout œstroprogestatif de 2e ou 3e génération peut être prescrit (niveau de preuve B). La spironolactone peut être associée aux œstroprogestatifs dans le cas d'AFA modérée à sévère avec hyperandrogénie (niveau de preuve B). Les œstroprogestatifs peuvent être utilisés dans les AFA sans hyperandrogénie en 2e intention (niveau de preuve B).

Nouveautés en thérapeutique

1. Traitements topiques

>>> Trifarotène

Le trifarotène 50 µg/g a été approuvé aux États-Unis et en Europe en 2019 et mis sur le marché en 2020. Il est indiqué dans le traitement topique de l'acné du visage et du tronc chez les patients de plus de 9 ans. Il est considéré comme un rétinoïde de 4e génération et présente l'avantage d'être spécifique des récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) gamma exprimés dans l'épiderme. Il a des propriétés hautement comédolytiques, mais aussi anti-inflammatoires et dépigmentantes.

Deux larges études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, *versus* excipient (PERFECT 1 et PERFECT 2, sur un total de 2 420 patients ayant une acné modérée du visage + tronc) ont montré une efficacité significative sur le nombre de lésions

L'Année thérapeutique

inflammatoires et non inflammatoires après 12 semaines. Le traitement était bien toléré mais une irritation cutanée légère était décrite en début de traitement. L'application d'une crème hydratante permet de minimiser la sécheresse cutanée et l'irritation. Des études comparatives avec les rétinoïdes topiques classiques permettraient de comparer les profils de tolérance [14].

Cette année, une étude de phase III, randomisée, contre placebo, en intention de traiter évaluait la sécurité et l'efficacité de l'association trifarotène/cycline (doxycycline 100 mg/j pendant 3 mois) chez des patients présentant une acné faciale sévère (133 patients présentant plus de 20 lésions inflammatoires, de 30 à 120 lésions non inflammatoires et moins de quatre nodules) comparativement à véhicule/placebo (69 patients). Les résultats montraient une réduction très significative du nombre de lésions inflammatoires, non inflammatoires et du nombre total de lésions dès la semaine 4, avec des profils de tolérance identiques dans les deux groupes. À noter que les patients étaient informés de la nécessité d'appliquer un produit hydratant et un produit d'hygiène pendant l'étude [15].

Cette association semble donc une alternative intéressante en cas de contre-indication à l'isotrétinoïne ou en attente de sa mise en route.

>>> Clascotérone : nouvel androgène topique

La clascotérone (cortexolone 17α-propionate) est un nouvel antiandrogène topique approuvé par la Food and Drug Administration en août 2020 pour les patients de plus de 12 ans, et déjà disponible aux États-Unis depuis plusieurs mois.

Cette molécule se lie aux récepteurs aux androgènes avec une haute affinité en compétition avec la dihydrotestostérone endogène. Des études *in vitro* montrent qu'elle diminue la transcription de gènes régulés par les androgènes. De ce fait, elle diminue la production de lipides et donc de sébum et réduit la production de cytokines pro-inflammatoires. Les estérases présentes dans la peau et le plasma hydrolysent la clascotérone en forme inactive, ce qui explique son effet uniquement local. Les concentrations plasmatiques sont indétectables.

Deux études de phase III randomisées, contre véhicule, ont testé la crème à 1 % de clascotérone appliquée 2 fois par jour sur le visage pendant 12 semaines. 1 440 patients (âge moyen 18 ans, plus de 50 % de femmes) présentant une acné modérée étaient inclus dans les deux études. Les résultats montraient une diminution significative du nombre de lésions rétentionnelles et inflammatoires [16].

Ce traitement apparaît prometteur et nous espérons qu'il sera prochainement disponible en France. Sa place par rapport aux autres traitements topiques reste à préciser.

>>> Acide azélaïque

L'acide azélaïque est un acide dicarboxylique naturellement trouvé dans les graines de céréales. Il est utilisé en monothérapie ou en combinaison dans le traitement de la rosacée, de l'acné (à la fois inflammatoire et rétentionnelle) et dans les troubles pigmentaires (mélasma et hyperpigmentations post-inflammatoires). Une revue de la littérature souligne cette année son intérêt dans le traitement de l'acné grâce à ses propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et son action sur la prolifération kératinocytaire.

Il est recommandé en monothérapie ou en combinaison dans les acnés minimes à modérées à prédominance inflammatoire. Les effets secondaires tels que le prurit, l'érythème ou la sécheresse sont minimes mais plus fréquents à deux applications par jour [17]. Dans les études, il est noté une amélioration significative du DLQI et une réduction des hyperpigmentations post-inflammatoires, ce qui le rend intéressant en première intention dans les acnés de la femme adulte [18].

>>> Calcipotriol

La vitamine D3, comme les rétinoïdes, régule la prolifération et la différentiation des kératinocytes. Cette année, Abdel-Wahab *et al*. publient une étude prospective, en double aveugle et en split-face, sur 40 patients acnéiques (5 hommes, 35 femmes, âge moyen 23 ans), comparant l'efficacité du calcipotriol 0,005 % crème par rapport à l'adapalène 0,1 % gel appliqué pendant 2 mois. L'évaluation était clinique, photographique et des biopsies cutanées de 2 mm étaient réalisées à l'inclusion et à 2 mois sur chaque hémiface.

Après 2 mois de traitement, cliniquement, le nombre de comédons, de lésions inflammatoires et le nombre total de lésions avaient diminué de façon significative sur chaque hémiface mais sans différence significative entre les deux hémifaces. Histologiquement, la densité de l'infiltrat inflammatoire était diminuée de façon significativement plus marquée du côté traité par calcipotriol [19]. Cela suggère le rôle anti-inflammatoire du calcipotriol dans le traitement de l'acné. Par ailleurs, alors que l'adapalène peut créer des irritations, le calcipotriol était très bien toléré.

>>> Acide tranexamique

L'acide tranexamique (TXA) a une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il a également des effets anti-inflammatoires et est utilisé localement dans la rosacée (pour son action sur la vasodilatation et l'angiogenèse) et *per os* dans le traitement du mélasma.

Une étude randomisée, en double aveugle contre placebo, en split-face, était publiée cette année, sur un petit échantillon de 18 patients ayant une

AKLIEF®

(trifarotene) 0,005%, Crème

LA PRÉCISION

LÀ OÙ ÇA COMPTE

©2022 Galderma - Tous les droits sont réservés - 22/01/63631908/PM/001 - AKL026F

AKLIEF est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire du visage et/ou du tronc en présence de nombreux comédons, papules et pustules chez les patients âgés de 12 ans et plus

- Puissant agoniste RAR-γ avec spécificité élevée [1] à ce récepteur de l'acide rétinoïque le plus présent au niveau de la peau [2]
- Double action : anti-inflammatoire et anti-rétentionnelle [1]

Le succès demande de la précision

Liste I • Non remb.Sec.Soc. Non agréé coll.

Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : l'utilisation du peroxyde de benzoyle ou d'un rétinoïde local est recommandée pour les acnés très légères (grade 1), la combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyenne (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os [3]

Pour une information complète, consultez le RCP du produit sur la base de données publique du médicament http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Aklief 0,005% • 2. Fisher GJ, et al. J Biol Chem 1994 ; 269 (32) : 20629-35
3. Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "traitement par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015.

GALDERMA

L'Année thérapeutique

acné minime à modérée. Les patients appliquaient pendant 8 semaines le sérum 10 % TXA sur une hémiface et un placebo sur l'autre hémiface. Les résultats montraient une réduction significative du nombre de papules et pustules dès la semaine 4.

Par ailleurs, il était noté également une réduction de l'érythème post-inflammatoire et des hyperpigmentations post-inflammatoires [20]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de TXA 10 % topique dans l'acné.

>>> CBD

Les patients sont de plus en plus intéressés par les phytothérapies comme alternative aux traitements conventionnels ou en association. Le cannabidiol (CBD) est une substance naturellement présente dans la plante de cannabis (ou chanvre). Son utilisation à visée thérapeutique est déjà rapportée dans de nombreuses pathologies : cancérologie, neurodégénérescence, pathologies immunologiques. Le CBD a des propriétés anti-inflammatoires et diminue la production de cytokines inflammatoires (notamment le TNFα, IL1β, IL6). Par ailleurs, il est sébostatique et entraînerait une inhibition dose-dépendante de la lipogenèse.

Peyravian *et al.* suggèrent son utilisation dans l'acné. Dans leur étude, l'application deux fois par jour d'une crème contenant 3 % de CBD réduit significativement l'érythème cutané après 2 semaines d'application [21]. Cela ouvre de nouvelles perspectives sur l'utilisation du CBD comme traitement anti-inflammatoire d'appoint dans l'acné.

2. Spironolactone

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone et un inhibiteur de la 5α réductase. Elle est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement de l'acné de la femme adulte avec une bonne efficacité mais n'a toujours pas l'AMM. Deux essais sont en cours d'analyse pour confirmer l'efficacité de ce traitement :
– l'étude FASCE randomisée en double aveugle, comparant spironolactone 150 mg/j et doxycycline 100 mg/j 3 mois puis placebo pendant 3 mois ;
– l'étude anglaise SAFA randomisée en double aveugle contre placebo utilisant spironolactone 50 mg/j pendant 6 semaines puis augmentation jusqu'à 100 mg/j en fonction de la tolérance.

Par ailleurs, une étude rétrospective menée sur 195 femmes présentant une pathologie dermatologique (acné, alopécie androgénogénétique ou hidradénite suppurée) a été publiée cette année sur l'intérêt ou non d'une surveillance de la kaliémie lors du traitement par spironolactone. L'âge moyen des patientes était de 36,8 ans, 51 (25 %) avaient plus de 45 ans et 19 avaient plus de 60 ans. Dans cette étude étaient exclues les patientes présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, maladie rénale, cirrhose, hyperaldostéronisme primaire. Cinq cas d'hyperkaliémie étaient observés au cours du suivi, dont 3 attribués à la spironolactone. Ces résultats confirment que le contrôle régulier du potassium n'est pas nécessaire chez des patientes ayant une fonction cardiaque et rénale normale. Aucun autre effet secondaire de la spironolactone n'avait été signalé dans cette étude [22].

Une méta-analyse avait pour but de déterminer la survenue de cancer, notamment de cancer du sein et de la prostate, chez les patients (> 18 ans) sous spironolactone. Un total de 4 528 332 patients était analysé (âge moyen 62,6-72 ans). Aucune association significative n'est observée entre l'utilisation de spironolactone et la survenue de cancer du sein, ovaires, vessie, rein, gastrique ou œsophagien. Une association était notée entre spironolactone et diminution du risque de cancer de la prostate. Cependant, des études sont nécessaires pour confirmer ce résultat sur des populations plus jeunes et présentant une acné ou un hirsutisme [23].

3. Isotrétinoïne

>>> Isotrétinoïne et risques psychiatriques

L'association entre isotrétinoïne (ISO) et troubles psychiatriques reste débattue car l'acné par elle-même peut constituer un facteur de risque de pathologies psychiatriques. Cette année, une étude américaine rétrospective utilisant les données numérisées sur plus de 12 millions de patients acnéiques, de 12 à 27 ans, avait pour objectif d'évaluer la prévalence de troubles neuropsychiatriques sous ISO, comparativement aux autres traitement anti-acnéiques reçus (antibiothérapie orale, traitement local seul) ou à l'absence de traitement.

Les résultats confirment que l'acné, tous traitements confondus, est associée à un surrisque psychiatrique comparé à la population contrôle (*odd ratio* 1,46). Cependant, le risque (*odd ratio*) de survenue d'effets secondaires psychiatriques était de 0,80 sous ISO par comparaison aux antibiotiques, de 0,94 par comparaison aux traitements locaux et 1,06 par comparaison à l'absence de traitement. Il était noté moins d'anxiété, de dépression, de troubles du sommeil et de tentatives de suicide dans le groupe ISO par rapport au groupe antibiotiques oraux. Les patients avec une acné moins sévère traitée localement avaient moins de risques de tentative de suicide que les patients avec une acné plus sévère traitée par antibiotiques. Ces résultats rassurants confirment que le risque de dépression est faible lorsqu'un traitement adapté à la sévérité de l'acné est proposé [24].

>>> ISO et risque de maladies inflammatoires du tube digestif (MICI)

Une première méta-analyse en 2016 n'avait pas confirmé l'association entre traitement par ISO et déclenchement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). En 2021, l'étude de Wright *et al.* confirmait ce résultat.

Cette année, une étude transversale évaluait le risque de poussée de MICI chez des patients ayant un antécédent connu de MICI et une acné, pour laquelle un traitement par ISO était proposé. L'étude était réalisée par le Mass General Brigham Hospitals à partir de données dermatologiques et gastro-entérologiques, entre 2006 et 2020. 19 patients étaient inclus (âge moyen 35 ans ; rectocolite hémorragique [RCH] 42 % ; Crohn 37 % ; forme de chevauchement 21 %).

Le diagnostic de poussée de MICI sous ISO était retenu si la poussée survenait pendant ou dans les 3 mois après la cure.

L'activité de la MICI et la notion de poussée de MICI avant l'instauration de l'ISO permettaient de séparer les patients en deux groupes :

- Antécédents de poussée dans les 2 ans avant ISO (9 patients) :
– 4 patients n'ont pas fait de poussée sous ISO ;
– 5 patients ont fait une poussée de MICI sous ISO.

- Pas d'antécédent de poussée dans les 2 ans avant la cure d'ISO (10 patients) :
– 7 patients n'ont pas fait de poussée de MICI ;
– 3 patients ont fait une poussée.

Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,76) entre les deux groupes. Par ailleurs, il n'était pas noté de différence significative entre présence ou non d'un traitement de maintenance de la MICI et survenue d'une poussée sous ISO [25]. Même si l'échantillon est faible, cette étude est rassurante et montre une association faible entre isotrétinoïne et risque d'aggravation de la MICI, et ce d'autant plus qu'il n'y a pas eu de poussée de MICI dans les deux années précédentes.

>>> ISO petites doses

L'isotrétinoïne peut être utilisée, hors AMM, dans les acnés minimes à modérées ne répondant pas aux traitements conventionnels. Mais cela doit être réfléchi au cas par cas. En effet, dans une méta-analyse incluant 320 articles, il apparaît clairement que l'utilisation de doses conventionnelles d'ISO (0,5 à 1 mg/kg/j pour une dose cumulée de 120-150 mg/kg) permet une rémission prolongée chez les patients présentant une acné minime à modérée alors que l'utilisation de faible dose ou de pulse expose à la survenue d'une récidive plus rapide [26].

>>> Choix de la contraception sous ISO

Selon les dernières recommandations, la contraception recommandée dans le cadre d'un traitement par ISO est :
– soit un dispositif intra-utérin (stérilet en cuivre ou hormonal, à la progestérone) ou un implant progestatif ;
– soit une contraception orale (œstro-progestative ou progestative) mais nécessitant impérativement une deuxième méthode de contraception complémentaire (préservatif) et la prescription de la contraception d'urgence.

Cette année, une étude de cohorte rétrospective évaluait le lien entre l'utilisation de stérilet hormonal et l'apparition de pathologies dermatologiques (acné, rosacée, alopécie androgénétique [AAG], hirsutisme) dans l'année qui suit la mise en place du stérilet. Ces informations étaient extraites d'une base informatique de données-patients du University of Iowa Hospital, en utilisant les codes CIM-10. 1 124 femmes de 18 à 60 ans utilisant un stérilet hormonal étaient incluses et comparées à un groupe témoin de femmes utilisant un stérilet au cuivre et développant les mêmes pathologies dermatologiques. Les résultats montrent une association positive délétère entre stérilet à la progestérone et acné (OR = 2,514 ; IC95 %, : 1,865-3,388 ; p < 0,0001). Ce risque apparaît inversement proportionnel à l'âge des patientes. En revanche, une association négative avec la rosacée, l'hirsutisme ou l'AAG était retrouvée.

Cela peut donc nous faire réfléchir au choix de ce type de contraception, hautement efficace lors de traitement par isotrétinoïne mais exposant peut-être à un risque de récidive d'acné après la cure, et ce d'autant plus que la patiente est jeune [27].

4. Autres traitements *per os*

>>> Montélukast

Les sébocytes peuvent exprimer des enzymes (lipoxygénase, cyclooxygénase) capables de catalyser la synthèse de leucotriènes et prostaglandines. Leucotriène B4, produit à partir de l'acide arachidonique, entraîne la production d'acides gras libres, de radicaux superoxydes et de médiateurs inflammatoires pouvant participer à la formation de lésions inflammatoires d'acné. Ainsi, la baisse d'activité de leucotriène B4 pourrait conduire à la diminution des lésions inflammatoires d'acné.

Le montélukast est un inhibiteur du récepteur aux leucotriènes utilisé dans l'asthme et la rhinite allergique. Sur ces bases, l'étude randomisée, en double aveugle, de Haghighi *et al.* évaluait l'intérêt du montélukast 10 mg associé à la doxycycline 100 mg/j pendant 3 mois chez 55 patients acnéiques en comparaison à doxycycline 100 mg/j + placebo chez 53 patients. À 3 mois, la réduction du nombre de lésions inflammatoires et de l'IGA était significativement plus marquée dans le groupe montélukast + cyclines [28].

Le montélukast étant un traitement bien toléré, une étude plus large serait intéressante pour confirmer ces résultats dans l'acné inflammatoire.

>>> Aprémilast

L'aprémilast inhibe la production de TNFα, IL8 et l'infiltration par les polynucléaires neutrophiles, qui sont augmentés dans l'acné inflammatoire. Une équipe espagnole rapporte cette année, dans une lettre à l'éditeur, le cas d'un

L'Année thérapeutique

adolescent de 15 ans en surpoids présentant une acné *fulminans* induite par l'isotrétinoïne. L'isotrétinoïne était rapidement stoppée avec mise en route d'une corticothérapie générale 1 mg/kg/j. Devant l'amélioration, la corticothérapie était diminuée progressivement et l'isotrétinoïne redébutée à dose progressive. L'atteinte du visage et les symptômes systémiques s'amélioraient mais le patient présentait toujours des poussées inflammatoires sur le tronc.

Devant cette réponse dissociée, l'aprémilast était mis en route, à dose progressive comme dans le psoriasis. Une amélioration rapide (en 6 semaines) était observée. L'isotrétinoïne et la corticothérapie étaient donc stoppées et la rémission était obtenue sous aprémilast seul. Le traitement était maintenu 10 mois avec une bonne tolérance, exceptée une prise de poids modérée [29].

Cette observation intéressante fait discuter une nouvelle option thérapeutique dans les cas d'acné *fulminans* réfractaire et peut-être dans les acnés sévères.

5. Cicatrices

La formation des cicatrices d'acné est liée à la rupture du mur folliculaire dans les lésions inflammatoires, conduisant à la formation d'abcès périfolliculaire s'étendant en profondeur et prolongeant l'inflammation. La variabilité de profondeur et d'intensité de l'inflammation explique le spectre des cicatrices d'acné.

Il a été observé que le profil inflammatoire des lésions précoces d'acné est différent chez les patients présentant ou non des cicatrices : les patients acnéiques sans cicatrice ont une réponse immunitaire innée non spécifique très intense, alors que les patients avec cicatrices ont une réponse immunitaire innée spécifique prédominante, et qui persiste malgré la résolution des lésions d'acné.

À côté des cicatrices atrophiques (***fig. 3***), hypertrophiques et chéloïdes (***fig. 4***), les

Fig. 3 : Cicatrices atrophiques.

Fig. 4 : Cicatrices chéloïdes du tronc.

cicatrices papuleuses ont été récemment reconnues comme une nouvelle variété. Il s'agit de petites papules hypopigmentées ou couleur peau normale, ayant les caractéristiques de cicatrices chéloïdes. Elles sont, le plus souvent, retrouvées sur les zones mandibulaires et pectorales.

Au niveau thérapeutique, les rétinoïdes topiques seuls ou en combinaison sont proposés en première intention. L'adapalène 0,3 % réduit significativement l'apparence des cicatrices atrophiques. Le *microneedling* peut être intéressant et efficace même sur les phototypes foncés. Il s'utilise seul ou en combinaison avec la radiofréquence, les injections, les peelings ou le plasma riche en plaquettes (PRP).

La plupart de ces traitements ne sont pas pris en charge et seuls 60 % des patients poursuivent les soins [30].

6. Les conséquences de l'acné : fardeau et désinformation

Dans une étude internationale, qualitative, très originale, 60 patients acnéiques (30 avec une acné active du visage et du tronc et 30 présentant des cicatrices d'acné) étaient invités à écrire à leur acné ou à leurs cicatrices dans une lettre commençant par "Chère acné" ou "chères cicatrices d'acné" comme s'il s'agissait d'une personne. Les résultats montrent que les patients (60 % de femmes) ont considéré l'acné comme un intrus, un indésirable, responsable d'une moins bonne estime de soi et d'une fragilité émotionnelle. En cas de cicatrices, la lutte pour l'acceptation de soi est soulignée.

Même si l'étude porte sur un petit échantillon, ces résultats, obtenus par la libre expression du patient, confirment des données connues. Cette méthode "Lettre à ma maladie" a un double intérêt : aider les dermatologues à comprendre les préoccupations des patients et aider les patients à reprendre le contrôle de leurs émotions et à développer des capacités d'adaptation [31].

Le fardeau de l'acné impacte grandement les adolescents, qui passent beaucoup de temps sur internet à la recherche d'informations sur les causes et les traitements de l'acné. Cela les rend plus vulnérables aux *fake news* et à la désinformation. Les traitements conventionnels (antibiotiques et isotrétinoïne) sont lourdement critiqués dans de nombreux posts et les patients se tournent vers des traitements alternatifs coûteux et parfois tout à fait saugrenus : dentifrice, jus de citron, ail, régime végan ou compléments nutritionnels type diindolylmethane (DIM, molécule naturelle qui se trouve au cœur des crucifères, brocolis et autres choux-fleurs ayant pour but de détoxifier le foie et d'améliorer l'équilibre hormonal entre androgènes, œstrogènes et progestérone). Le dermatologue doit avoir connaissance des informations véhiculées *on line*. Un temps d'écoute et d'explications est indispensable pour combattre ces idées reçues et permettre une meilleure adhésion aux traitements médicaux prescrits [32].

Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques sont : restaurer l'intégrité de la barrière cutanée, rééquilibrer le microbiome cutané, réguler la sécrétion de sébum, tout en limitant les risques d'induction de résistance bactérienne. L'arrivée de nouvelles molécules permettra d'envisager des prises en charge personnalisées, adaptées à chaque patient.

D'autres futures perspectives (bactériophages, peptides antimicrobiens, probiotiques) permettront de cibler spécifiquement les axes pathogéniques de l'acné [33].

BIBLIOGRAPHIE

1. Coenye T, Spittaels KJ, Achermann Y. The role of biofilm formation in the pathogenesis and antimicrobial susceptibily of Cutibacterium acnes. *Biofilm*, 2021;4:100063.
2. Chudzik A, Migdal P, Pasciak M. Different cutibacterium acnes phylotypes release distinct extracellular vesicules. *Int J Mol Sci*, 2002;23:5797.
3. Marson J, Bhatia N, Graber E *et al.* The role of epidermal barrier dysfonction and cutaneous microbiome dysbiosis in the pathogenesis and management of acne vulgaris and rosacea. *J Drugs Dermatol*, 2022;21:SF3502915-SF35029114.
4. Cavallo I, Sivori F, Truglio M *et al.* Skin dysbioses and cutibacterium acnes biofilm in inflammatory acne lesions of adolescents. *Sci Rep*, 2022;12:21104.
5. Callejon S, Giraud F, Larue F *et al.* Respect of Skin Microbiome with Different Types of Leave-on Skincare Products, an Ecobiological Approach. Preprints.org, 2020:2020050500.
6. Conforti C, Agozzino M, Emendato G *et al.* Acne and diet: a review. *Int J Dermatol*, 2022;61:930-934.
7. Wang Y, Zhu M, Wu S *et al.* Acne comorbidities. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022;15:2415-2420.
8. Woo YR, Kim HS. Truncal acne: an overview. *J Clin Med*, 2022;11:3660.
9. Auffret N, Nguyen JM, Leccia MT *et al.* TRASS: a global approach to assess the severity of truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:897-904.
10. Mendes-Bastos P, Ladizinski B, Guttman-Yassky E *et al.* Characterisation of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a post-hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:784-791.
11. Chen W, Ito T, Lin SH *et al.* Does SAPHO syndrome exist in dermatology? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1501-1506.
12. Branisteanu DE, Toader MP, Porumb EA *et al.* Adult female acne: clinical and therapeutic particularities (review). *Exp Ther Med*, 2022;23:151.
13. Camina E, Dreno B, Lucky A *et al.* Female adult acne and androgen excess: a report from the multidisciplinary androgene excess ans PCOS Committee. *J Endoc Soc*, 2022;6:bvac003.
14. Naik PP. Trifarotene: a novel therapeutic option for acne. *Dermatol Res Pract*, 2022;2022:1504303.
15. Del Rosso JQ, Marchese Johnson S, Sclesinger T *et al.* A randomized, controlled trial of trifarotene plus doxycycline for severe acne vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol, 2022;15:E53-E59.
16. Burma NE, Woo TE, Parsons L. Topical clascoterone for acne vulgaris. *Skin Therapy Lett*, 2022;27:1-3.
17. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatol Treat*, 2022;33:722-732.
18. Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC *et al.* Adult female acne: a guide to clinical pratice. *An Bras Dermatol*, 2019;94:62-75.
19. Abdel-Wahab HM, Ali AK, Ragaie MH. Calcipotriol: a novel tool in treatment of acne vulgaris. *Dermatol Ther*, 2022:35:e15690.
20. Charoenwattanayothin A, Saiwichai T, Chaichalotornkul S. Adjunctive treatment for acne vulgaris by tranexamic acid. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:4515-4522.
21. Peyravian N, Deo S, Daunert S *et al.* The anti-inflammatory effects of cannabidiol (CBD) on acne. *J Inflammation Research*, 2022;15:2795-2801.
22. Plante J, Robinson I, Elston D. The need for potassium monitoring in women on spironolactone for dermatologic conditions. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1097-1099.
23. Bommareddy K, Hamade H Lopez-Olivo MA *et al.* Association of spironolactone use with risk of cancer: a systemic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:275-282.
24. Paljarvi T, Mcpherson Tess, Luciano S *et al.* Isotretinoin and adverse neuropsychiatric outcomes: retrospective cohort study using routine data. *Br J Dermatol*, 2022;187:64-72.
25. Lopez CG, Kwak R, McCormack L *et al.* Impact of isotretinoin on inflammatory bowel disease flare in patients with preexisting inflammatory bowel disease diagnosis: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1399-1400.
26. Al Muqarrab FA, Almohssen A. Low dose oral isotretinoin for the treatment of adult patients with mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2022;35:e153111.
27. Munjal A. Correlations between hormonal IUDs and androgenic skin conditions: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1112-1114.
28. Haghighi NF, Dastgheib L, Saki N *et al.* Montelukast as an effective adjuvant in the treatment of moderate acne vulgaris. *Dermatol Ther*, 2022;e15770.
29. Sánchez-Velázquez A, Falkenhain-López D, Arroyo-Andres J *et al.* Apremilast: a novel adjuvant treatment for refractory isotretinoin-induced acne fulminans. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15637.
30. Jennings T, McLarney M, Renzi M *et al.* Acne scarring-pathophysiology, diagnosis, prevention and education - Part 1. *J Am Acad Dermatol*, 2022 Jul 2:S0190-9622(22)00677-6.
31. Tan J, Chavda R, Leclerc M *et al.* Projective Personification Approach to the Experience of People With Acne and Acne Scarring-Expressing the Unspoken. *JAMA Dermatol*, 2022;158:1005-1012.
32. O'Connor C, O'Grady C, Murphy M. Spotting fake news: a qualitative review of misinformation and conspiracy theories in acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:1707-1711.
33. Auffret N, Claudel JP, Leccia MT *et al.* Novel and emerging treatment options for acne vulgaris. *Eur J Dermatol*, 2022;32:451-458.

L'auteure a déclaré faire partie du GEA (Groupe Expert Acné du laboratoire Galderma).

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?

P. FOULC
Centre de la Femme, NANTES.

Les exosomes, aussi nommés "nanoparticules lipidiques de la nature", suscitent un intérêt débordant par leur capacité à transporter des messages biologiques (protéines fonctionnelles, acides nucléiques ou autre biomolécules appelées "cargos") entre les cellules.

S'ils passionnent la recherche fondamentale, la recherche appliquée, tant en termes de diagnostic que de thérapeutique, n'en est pas moins friande.

À l'aide de l'analyse d'articles récents, et notamment ceux publiés en 2022, je vais vous expliquer :
– ce qu'est un exosome ;
– son rôle dans les cellules saines et pathologiques ;
– ses applications en dermatologie, principalement en dermatologie esthétique et correctrice pour la cicatrisation et l'"anti-*aging*".

Certes, c'est un "Quoi de neuf ? " un peu particulier, ardu, nécessitant une remise à niveau en biologie cellulaire, mais que je crois nécessaire à la compréhension de ce qui sera un acteur de la médecine de demain.

Les exosomes sont de petites vésicules endosomales. Avec les microvésicules (également appelées ectosomes) et les corps apoptotiques, ils font partie du **groupe des vésicules extracellulaires.**

Ils sont entourés d'une bicouche de phospholipides membranaires et sont sécrétés par la majorité des cellules eucaryotes. Ils ont pour rôle de transporter des molécules bioactives et d'être un des acteurs majeurs de la communication intercellulaire.

La première publication remonte à 1946 (Erwin Chargaff et Rodolph West) ; on les appelait alors "poussière de plaquettes" car les auteurs montrèrent que du plasma pouvait se comporter comme les plaquettes sur la coagulation sanguine. Il existait donc dans ce plasma des substances ayant des effets sur la coagulation, similaires à celles des plaquettes [1].

Réellement découverts et nommés dans les années 1980, notamment par l'équipe de Johnstone en 1987 [2], les exosomes attirent l'attention depuis des dizaines d'années et les publications scientifiques sur le sujet s'accélèrent [3].

Initialement considérées comme un mode de relargage des déchets cellulaires dans l'espace extracellulaire, on sait aujourd'hui que ces nanovésicules représentent surtout un mode de communication intercellulaire. Les exosomes jouent également un rôle important dans la réponse immunitaire, l'inflammation, l'angiogenèse et la survie cellulaire. Ils ont des fonctionnalités différentes en fonction de leur cellule eucaryote d'origine ; on comprend donc que leur mise en évidence, ou leur quantification, puissent avoir une valeur diagnostique et pronostique pour des pathologies inflammatoires, tumorales, mais aussi neurodégénératives, cardiodégénératives et dysmétaboliques.

La biogénèse des exosomes

Les exosomes font partie du groupe des vésicules extracellulaires (VEC). On en distingue aujourd'hui trois principaux sous-types : exosomes, microvésicules et corps apoptotiques.

La cellule parent fabrique un endosome dont la membrane est faite d'une bicouche lipidique semblable à la sienne. Du matériel intracellulaire du cytosol s'intègre dans cet endosome pour former un corps multivésiculaire.

L'exosome naît d'un bourgeonnement endoluminal à l'intérieur d'un corps multivésiculaire.

L'exosome est, par conséquent, un corps microvésiculaire constitué d'une bicouche lipidique et de protéines de surface identiques à la cellule parent (***fig. 1***). Son contenu est fait de protéines, de carbohydrates, de lipides et d'acides nucléiques (ADN, ARNm, Micro-ARN, ARN circulaires). L'ensemble des molécules présentes dans l'exosome constitue les "cargos", c'est-à-dire sa cargaison, qu'il va aller apporter aux cellules cibles.

PROFHILO®

IBSA

UNE APPROCHE INNOVANTE POUR LA PRISE EN CHARGE DU VISAGE ET DU COU

PROFHILO® apporte une solution anti-âge innovante pour les peaux jeunes et permet d'améliorer le relâchement cutané pour les peaux matures.

REMODELAGE DES TISSUS ET AMÉLIORATION DU RELÂCHEMENT CUTANÉ[1]

CHAQUE PERSONNE EST UNE ŒUVRE D'ART.

IBSA Derma, 19 rue Marbeuf 75008 Paris - Tél : 0801 908 038 (appel gratuit) - Mail : ibsaderma.fr@ibsagroup.com - ibsaderma.fr - Instagram : ibsa_derma_france

1. Notice Profhilo®
Profhilo® intervient dans le processus physiologique du vieillissement cutané et de réparation des tissus dermiques, en cas de cicatrices résultant d'un traumatisme cutané superficiel. Lire attentivement la notice avant utilisation. Dispositif médical de classe III. Marquage CE 0477. Fabricant : IBSA Farmaceutici Italia Srl. Pas de prise en charge LPPR. Date d'édition du document : Décembre 2022. Numéro de référencement interne : 22-12-IBSA-PM-001.

L'Année thérapeutique

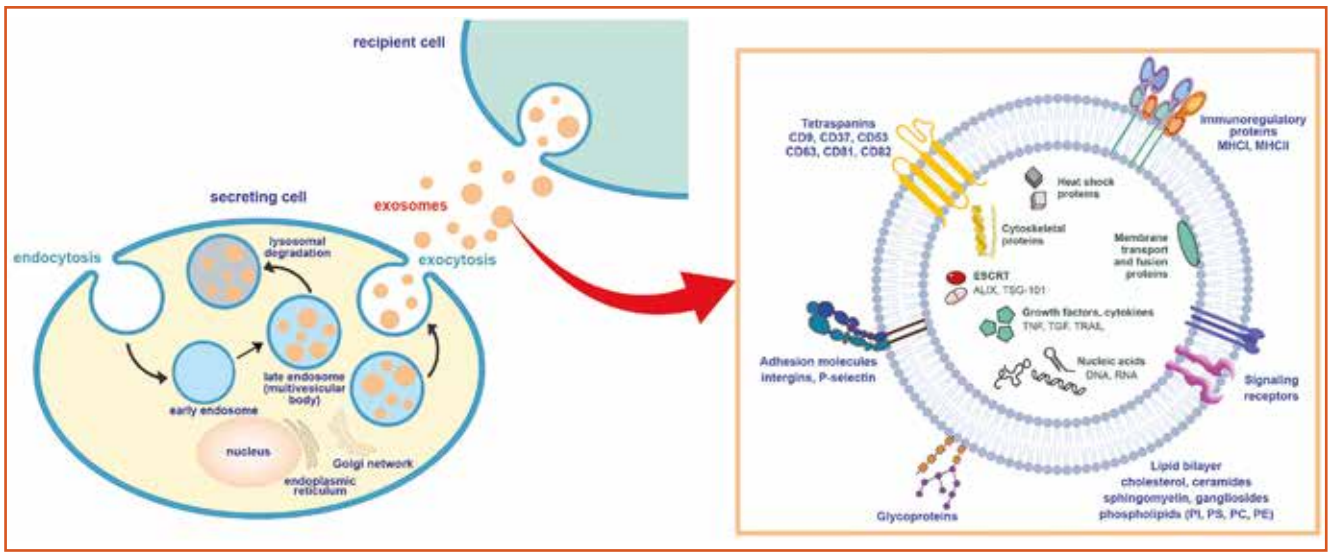


Fig. 1 : Extrait de ACS Nano 2022.

La libération des exosomes se fait par fusion des corps multivésiculaires avec la membrane plasmique de la cellule parent. Une fois libérés dans l'espace intercellulaire, ils vont agir comme messagers. Plusieurs mécanismes sont possibles pour que les cargos des exosomes agissent sur leur cellule cible :
– fusion de l'exosome avec la cellule cible par la voie des protéines transmembranaires SNAREs (*soluble nethylmaleimide-sensitive factor attachement protein receptor*) ;
– endocytose de l'exosome avec sa cellule cible par la voie du complexe ESCRT (*endosomal sorting complex required for transport*) ;
– libération du contenu de l'exosome dans le milieu intercellulaire (notamment métalloprotéases et facteurs de croissance).

Les sources d'exosomes

Les exosomes peuvent être isolés à partir de tous les fluides corporels : sang, salive, urine, lait maternel, LCR, lymphe. On peut les trouver dans le surnageant de cultures cellulaires.

En médecine régénérative esthétique (*skin aging et hair restoration*) on utilise principalement des exosomes issus des cellules souches mésenchymateuses de type adipocytaire car leur extraction est simple et abondante et qu'elles produisent beaucoup de facteurs de croissance. L'utilisation de thérapies cellulaires en médecine esthétique et régénérative est très réglementée et souvent non "*FDA approved*".

Les exosomes issus de cellules souches mésenchymateuses ont des caractéristiques similaires à leurs cellules donneuses, sans les inconvénients liés à la présence de matériel cellulaire :
– pas de difficulté de survie, contrairement aux cultures cellulaires ;
– pas de rejet immunologique ;
– pas d'instabilité ;
– pas de différentiation erronée ;
– pas de tumorogénicité.

Anatomie de l'exosome

Les exosomes sont des vésicules sphériques de diamètre variable entre 30 et 200 nanomètres. Nous avons vu que leur membrane est une bicouche lipidique dérivée de leur cellule d'origine, leur conférant ainsi une haute résistance aux stress osmotique, thermique et mécanique, et attaques enzymatiques. Ils ont donc **une longue stabilité, gardant leur contenu intègre.** On notera toutefois qu'ils peuvent, selon leur cellule origine, être sensibles aux variations de pH.

Leur contenu biologiquement actif est composé de protéines spécifiques, de lipides, de carbohydrates, de facteurs de transcription, de récepteurs, de métabolites, d'enzymes (GAPDH, ATPase, Pgk1), de protéines rentrant dans la composition des protéines présentatrices d'antigène ou dans la composition des complexes majeur d'histocompatibilité (CMH 1 et 2), et d'acides nucléiques (ADN, ARN messager, ARN circulaire et microARN). Les micro-ARN ou miR sont de petits ARN non codants ; ce sont des régulateurs post-transcriptionnels qui contrôlent l'expression génique. On notera que les ARNm contenus dans les exosomes ont la capacité d'être traduits en polypeptides par la cellule cible.

Les exosomes expriment des biomarqueurs nécessaires à l'endocytose :
– les tetraspanins (CD9, CD63, CD81 et CD82) jouent un rôle dans la fusion et la pénétration ;
– les *heat shock protein* HSP60, HSP 70 et HSP 90) jouent un rôle de liaison et dans la présentation d'antigène ;

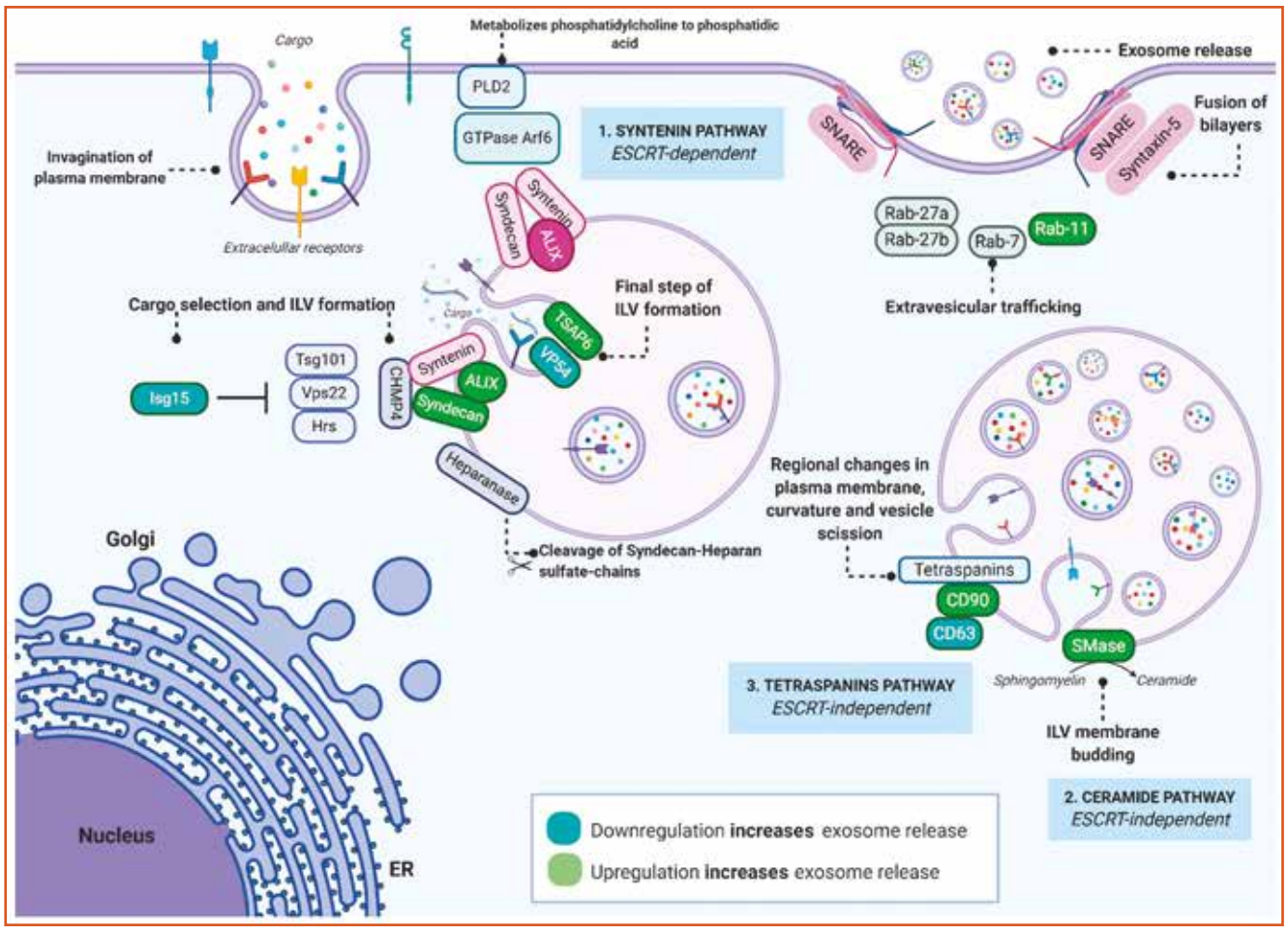


Fig. 2 : Voie de biogenèse des exosomes. *J Clin Med,* 2020.

– les protéines du complexe ESCRT (= *endosomal sorting complex required for transport*), ALIX et TSG101 [4] (***fig. 2***). Les exosomes contiennent aussi des molécules du cytosquelette (actine et tubuline).

Les lipides entrant dans la composition des exosomes sont variés : ceramides, phosphtidyl serine, acide phosphatidique, cholestérol, sphingomyéline, acide arachidonique, prostaglandines, leucotriènes. Certains sont des constituants de la bicouche lipidique qui détermine leur forme, d'autres sont contenus à l'intérieur de l'exosome et participent à leur bio-activité (acide arachidonique nécessaire à la fabrication des leucotriènes et prostaglandines).

Techniques de détection et de purification des exosomes

Les exosomes sont caractérisés par leur taille, leur morphologie, leur densité, leur vitesse de sédimentation, leur hydrophilie, et leur marqueurs (Alix, TSG101, flotillin 1, HSP70 et CD9). Ils sont isolés à partir de cultures cellulaires ou de fluides corporels.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées, basées sur des critères physiques (taille morphologie, densité, charge) et sur leurs biomarqueurs : **l'ultracentrifugation** à très haute vitesse serait la meilleure technique pour purifier des exosomes issus de cultures cellulaires spécifiques mais serait moins performante pour purifier des exosomes issus de fluides corporels, en raison de la co-sédimentation d'autres protéines.

Après filtration, centrifugation, ou chromatographie d'exclusion pour séparer les exosomes de protéines contaminantes, la cytométrie de flux (caractérise les exosomes par leur taille et leur morphologie), l'immunofluorescence, les techniques Western Blot et ELISA permettent de caractériser leurs biomarqueurs (protéines de surface) et les techniques de PCR de caractériser les acides nucléiques qu'ils véhiculent.

Ces techniques ont des rendements et des coûts différents. Elles sont plus ou moins précises en termes de pureté. On choisira

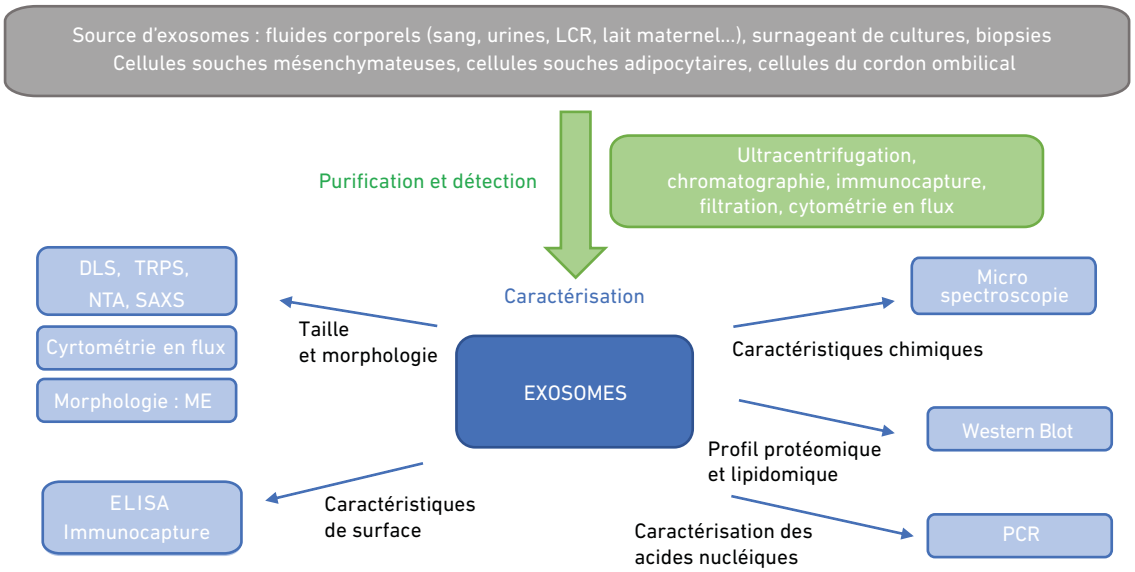
L'Année thérapeutique

Isolation methods	Principle	Purity	Yield	Ease of use	Subtyping	Advantages	Disadvantages
Density gradient centrifugation	Density, size	Low	Low	+	No	Low cost Low contamination risk Potential for large volume preparations	Time consuming Low accuracy Contamination with media proteins Expensive specialized equipement
Ultrafiltration	Size	Moderate	Low	+++	No	Save cost No chemical reagent contamination	Time consuming Large sample size Mixed with other particles of similar size Disruption or washing off of exosomes
Size-exclusion chromatography	Size	High	Low	++	No	Fast	Expensive May not distinguish exosomes from other vesicles
Precipitation	Solubility	Low	High	+++	No	High separation	Low purification rate Long cycle Susceptible to contamination
Immunoaffinity	Antigen-antibody specific reaction	High	High	++++	Yes	Low primary volume Highly specificity Ease	Affected by pH and salt concentration Expensive
Microfluidic separation	Density and size	High	High	+	Yes	Simple and efficient Small volume High accuracy	Costly Small single separation
Commercial reagents	Chemical reagent	High	High	++	Yes	Fast Low primary volume	Mixed accuracy

Tableau I : Techniques disolement des exosomes. *Regen med,* 2023.

Isolation methods	Information	Advantages	Disadvantages
Electron microscopy	Morphology	Scanning electron microscopy detects surface and transmission electron microscopy observes internal structure and size	Time consuming Labor-intensive Not suitable for large samples
Dynamic light scattering	Size	Can measure small sizes (to 10 nm)	Not suitable for lager samples Low specificity due to contamination from proteins
Nanoparticle tracking analysis	Size and concentration	Fast speed High resolution	Labor-intensive Low specificity due to contamination from proteins
Western Blot	Biomarkers	Qualitative and quantitative analysis	Time consuming Labor-intensive Not for biologic fluids
Enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA)	Biomarkers	High-throughput Fast speed High specificity Qualitative and quantitative analysis	Time consuming Labor-intensive Variable factors
Flow cytometry	Biomarkers	High-throughput Fast speed Low sample concentration	Time consuming Labor-intensive Exosomes too small for measurement Low accuracy and resolution of exosomes due to optic signals

Tableau II : Technique de detection des exosomes. *Regen med*, 2023.



DLS = *Dynamic light scattering* ; NTA = *Nanoparticle Tracking Analysis* (diffusion de la lumière) ; TRPS = *Tunable Resistive Pulse Sensing* (resistance électrique) ; SAXR : *Small Angle X ray Scattering*

Fig. 3 : Schéma purification caractérisation exosomes.

la ou les associations de techniques en fonction du liquide à partir duquel on veut les purifier, en fonction du type d'exosome qu'on cherche à analyser, quantifier ou purifier (***tableaux I et II***) (***fig. 3***).

Rôles des exosomes en situation physiologique et pathologique

Les exosomes régulent les processus de la transcription des gènes, de la survie cellulaire, de la prolifération cellulaire, de la différenciation cellulaire, de la migration cellulaire, de la sénescence cellulaire, de la réponse au stress cellulaire. Ils jouent également un rôle dans la régulation de l'inflammation de l'angiogenèse, de la néocollagénèse, de la réparation tissulaire (***tableau III***).

Les exosomes comme méthode diagnostique et pronostique

Les exosomes sont des marqueurs biologiques facilement accessibles puisque

Exosome role	Details and reference
Cell-to-cell communication	Exosomes can participate in autocrine, paracrine, or endocrine communication, reaching their target cells via systemic or local circulation. They play a vital role in cell migration, proliferation, and senescence.
Immune response	The cells of the immune system (e.g., dendritic cells and macrophages) are known to release exosomes. Exosomes act to mediate immune modulation, including both immunosuppression and immunostimulation.
Signal transduction	Exosomes mediate intercellular communication among several types of cells, regulating gene expressions and cellular signaling pathways of recipient cells by delivering their components, such as specific lipids, proteins, and RNAs.
Material (cargo) transport	Exosomes transport their constituents (e.g., proteins, nucleic acids, lipids, and metabolites) between cells. This can occur not only in close vicinity of the parent cell, but also at distant sites in the body via biofluids. This material transport can trigger a variety of responses in the recipient cell, such as modifying gene expression and cellular function.
Pathogenesis	Viruses are known to make use of exosome biogenesis pathways to release a variety of pathogenic factors. Exosomes also play multiple roles in the progression of cancer via autocrine, paracrine, and endocrine communications. They can manipulate both the local tumor environment and the systemic environment to support tumor cell growth, dissemination, and metastasis. Exosomes are more frequently released by tumor cells than by healthy ones, facilitating communication within the tumor microenvironment.
Blood-to-brain communication	Studies have shown that exosomes are able to cross the BBB in both directions - from the brain to the bloodstream and from the blood to the central nervous system (CNS). Moreover, exosomes can interact with the BBB leading to changes in the properties of the barrier.
Target cell delivery	The delivery of cargo such as bioactive RNAs, proteins, metabolites, and/or lipids makes the capture of exosomes by target cells of vital importance in a variety of key biological processes such as angiogenesis, bone development, and cell migration.

Tableau III : Rôles des exosomes. *ACS Nano,* 2022.

L'Année thérapeutique

circulant dans les fluides corporels (intérêt notamment par rapport aux pathologies cérébrales puisqu'ils passent la barrière hématoméningée), ils ont une haute sensibilité et spécificité (pouvant être extrêmement précis sur la pathologie). Les variations d'expression de leurs marqueurs de surface en font un outil pronostique et de surveillance. Surveillance de l'évolution spontanée de la maladie, ou surveillance de la réponse au traitement.

Quelques exemples :
– des exosomes portant le marquage CD63 sont retrouvés dans plusieurs cancers, dont le mélanome ;
– le CD81 semble associé à la fibrose et l'inflammation, présentes dans les hépatites C ;
– l'EGFRvIII, porté par les exosomes, est un bon marqueur diagnostique de glioblastomes ;
– les peptides amyloïdes des exosomes issus des plaques cérébrales sont un marqueur de maladie d'Alzheimer ;
– la fetuin-A présente sur les exosomes dans les urines traduit une souffrance rénale aiguë.

Les exemples sont multiples et variés et les études nombreuses.

Les biomarqueurs conçus à partir d'acide nucléique exosomal suscitent un intérêt croissant car ayant, pour certains, un rôle complexe dans la régulation de l'environnement tumoral (angiogenèse, prolifération cellulaire et pouvoir métastatique), leur détection a une valeur pronostique. Il existe aujourd'hui plusieurs bases de données répertoriant ces différents marqueurs : *Exo Carta, Vesiclepedia*, par exemple [3].

1. Les exosomes en thérapeutique

La recherche thérapeutique par les exosomes est la plus développée en cancérologie (***fig. 4***). Les exosomes agissent comme un agent biologique susceptible d'induire une reprogrammation des cellules tumorales. Il a été montré que certains exosomes pouvaient transférer aux cellules tumorales des ARN ou des protéines inhibant la croissance tumorale [5]. Plusieurs études de 2021 font état de l'efficacité de la libération de miRNAs par des exosomes pour inhiber la prolifération de cellules cancéreuses, la migration et l'invasion tumorale dans des cancers colorectaux [6], vésicaux ou du sein.

Comparés aux cultures cellulaires, les traitements à partir d'exosomes (ou autres vésicules extracellulaires) permettent une production en grande quantité (réduction des coûts et élargissement des indications), une homogénéité du traitement délivré (qualification fonctionnelle standardisée des lots), une absence d'immunogénicité, une stabilité prolongée sans perte d'efficacité.

Plusieurs approches thérapeutiques, notamment en cancérologie, consistent

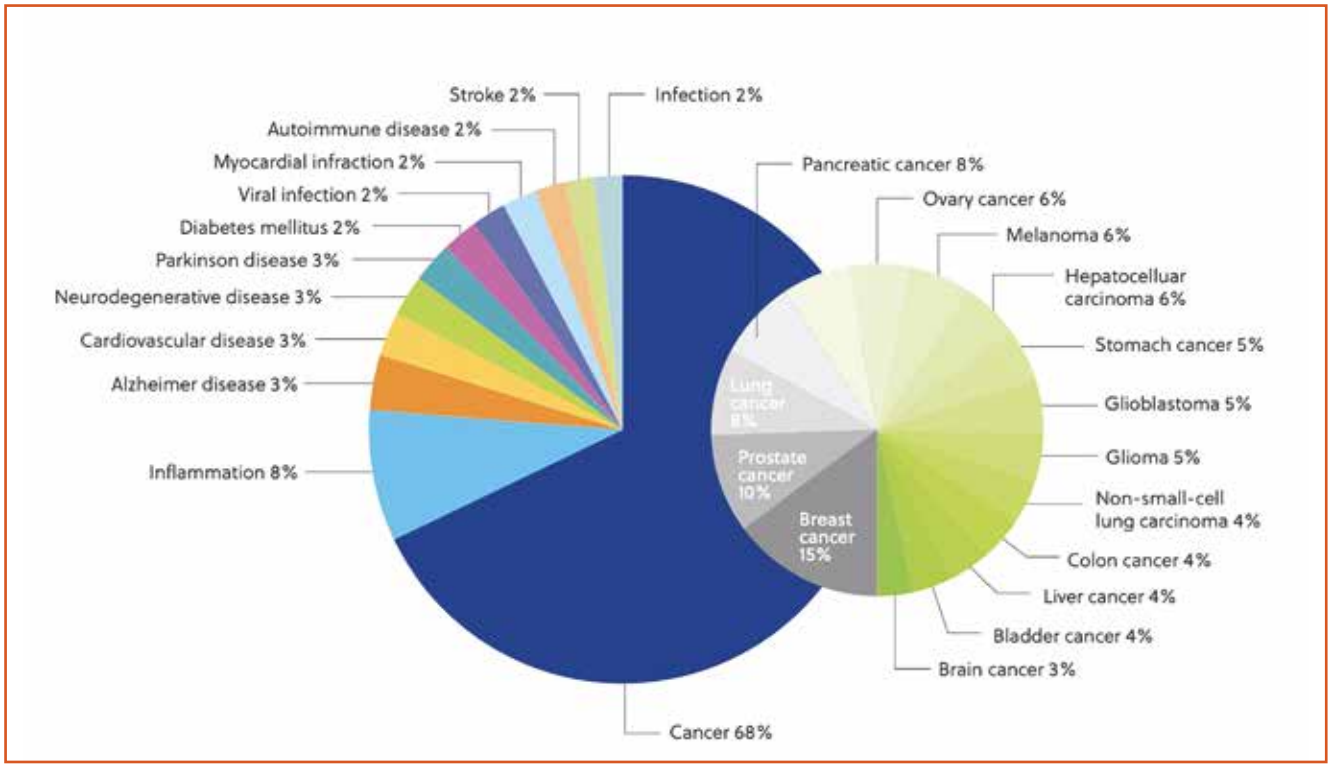


Fig. 4 : Répartition des publications en recherche thérapeutique ou diagnostique. *ACS Nano*, 2022.

à agir sur les exosomes en réduisant leur production ou leur circulation pour limiter la croissance tumorale.

On peut :
– diminuer la formation d'exosome en inhibant les voies de leur biogenèse (par la voie de l'ESCRT, mais aussi la voie des céramides ou des tétraspanines), ou en ciblant la voie de signalisation des Ras ;
– inhiber le relargage des exosomes ;
– inhiber leur absorption par les cellules cibles ;
– supprimer des exosomes circulant par hémofiltration (par exemple en ciblant spécifiquement les exosomes exprimant HER2).

On observe ainsi les différents modes d'action thérapeutique ciblés selon la pathologie à traiter. En raison de leur capacité à passer la barrière hémato-encéphalique, les exosomes sont une approche thérapeutique majeure en pathologie neurologique : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, AVC [7]. Dans les pathologies cardiovasculaires, notamment ischémiques, des essais *in vivo* et sur modèles animaux ont montré une réduction de la taille de la nécrose myocardique après perfusion d'exosomes dérivés de cellules souches cardiaques : leur action cible l'angiogenèse, la protection cellulaire et l'apoptose.

2. Les exosomes en dermatologie

L'article de Osman Kose dans le JDC de mai 2022 [8] résume, dans un schéma clair, l'origine des cellules souches les plus adaptées, selon la pathologie dermatologique ciblée (***fig. 5***).

Ainsi, en cancérologie cutanée, les cellules souches utilisées pour la production d'exosomes sont les cellules dendritiques. On sait maintenant que les exosomes sécrétés par les cellules tumorales (TDEs = *tumor derived exosome*) favorisent la progression tumorale en stimulant la croissance de la tumeur au sein du tissu atteint (altéra-

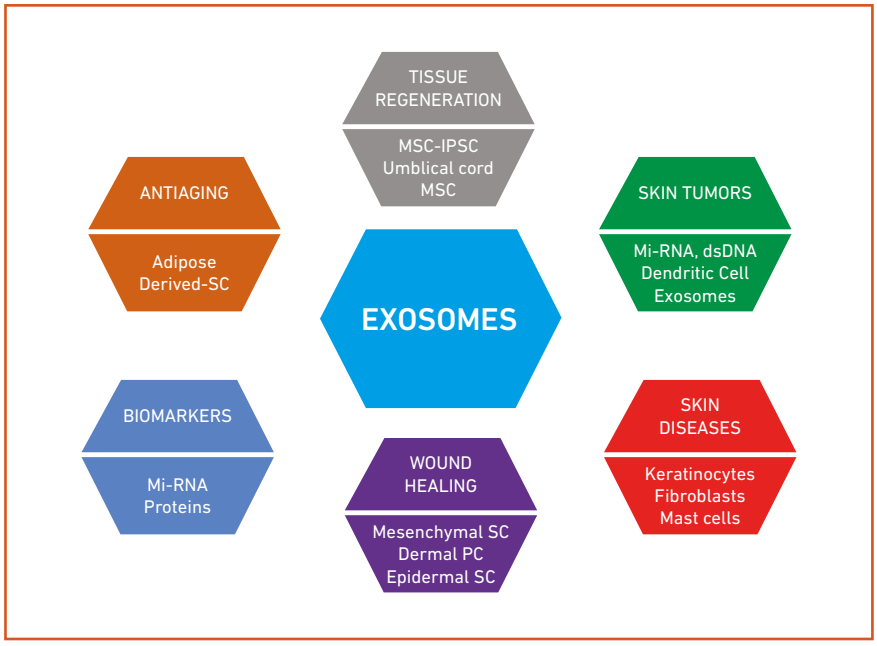


Fig. 5 : Origine des exosomes en pathologie dermatologique, d'après [8].

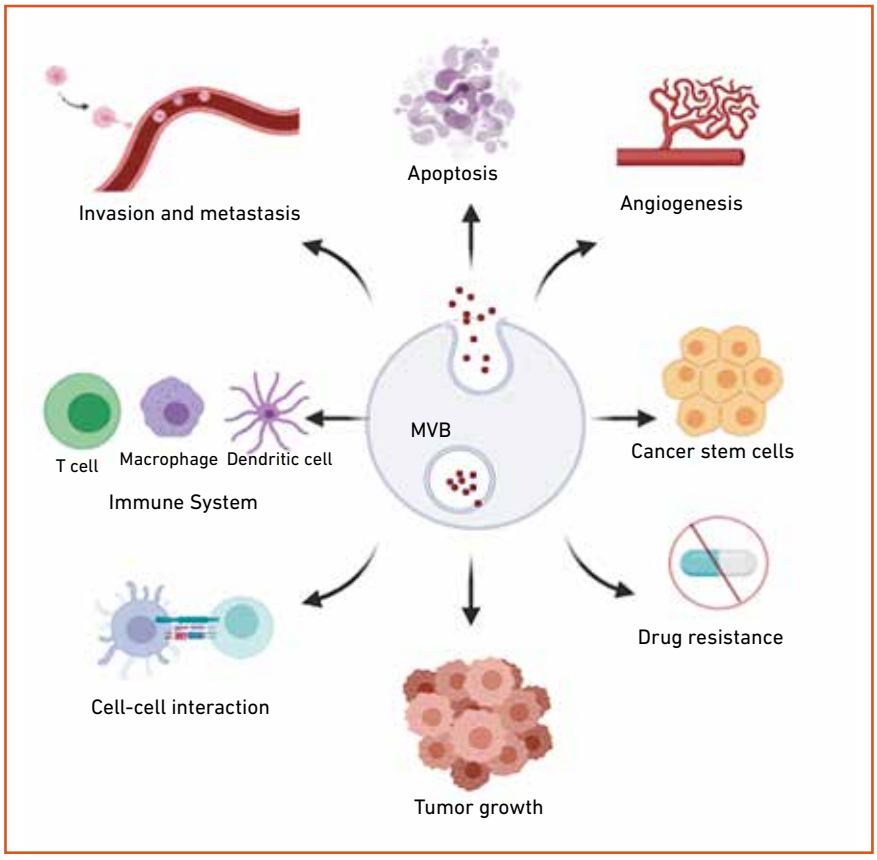


Fig. 6 : Rôle des exosomes en cancérologie cutanée. *Int J Mol Sci,* 2020.

L'Année thérapeutique

tion de la matrice extracellulaire permettant le déplacement des cellules cancéreuses, néovascularisation), en diminuant la réponse immunitaire (inhibition des lymphocytes T et réduction de la cytotoxicité des NK (*natural killer*) mais aussi en favorisant la formation de métastases (augmentation de la porosité des barrières endothéliales, activation des cellules stromales, immunosuppression et inflammation). Mais ce n'est pas si simple, les TDEs jouent aussi un rôle dans l'immunité antitumorale : activation des NK par le biais de la production de HSP70 (*heat shock proteine*), induction de l'apoptose, augmentation de la sécrétion de TNF alpha et d'IL8 (***fig. 6***).

Le rôle thérapeutique des exosomes sur le spectre large de la pathologie dermatologique est immense allant de la pathologie inflammatoire (dermatite atopique, psoriasis), en passant par la pathologie dysimmunitaire (vitiligo, sclérodermie), la cicatrisation et la croissance capillaire, jusqu'aux troubles pigmentaires (***fig. 7***).

Dans le domaine de la cicatrisation, ce sont les exosomes dérivés de cellules souches mésenchymateuses qui ont montré le plus gros potentiel. Les exosomes dérivés des cellules souches mésenchymateuses adipocytaires et de cellules de liquide amniotique jouent un rôle majeur dans la prolifération et la migration fibroblastique et l'inhibition des myofibroblastes.

3. Les exosomes dans les cosmétiques

Les exosomes obtenus à partir de cellules souches mésenchymateuses adipocytaires semblent aussi particulièrement adaptés pour être utiles en cosmétologie : cicatrisation des plaies, limitation du vieillissement cutané, prévention des anomalies de cicatrisation, par augmentation de la production de collagène I et III dans les fibroblastes.

Il semble également y avoir un intérêt dans les troubles pigmentaires.

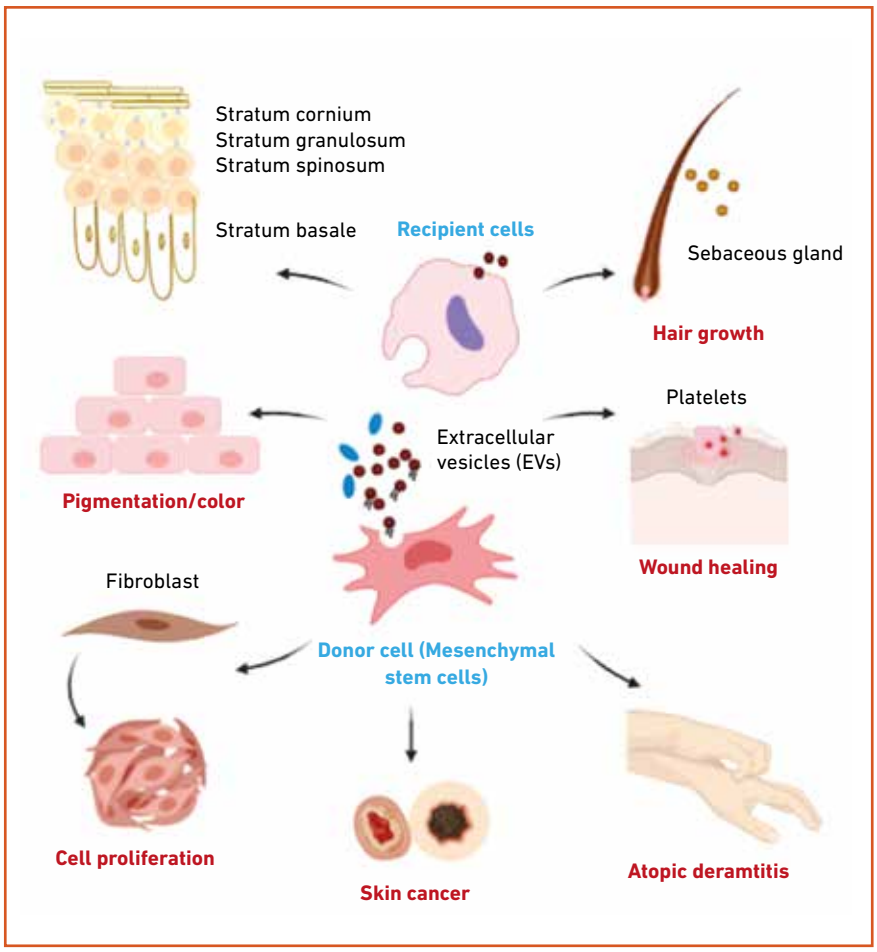


Fig. 7 : Rôle therapeutique des exosomes en dermatologie. *Int J Mol sci,* 2020.

4. Les exosomes dans l'anti-aging

Le vieillissement cutané, sous l'influence de facteurs intrinsèques et extrinsèques, se traduit au niveau histologique et physiopathologique par un amincissement de l'épiderme et du derme et une diminution de la capacité des fibroblastes à se régénérer et à produire du collagène, de l'élastine et de la fibronectine. La matrice extracellulaire, la fonctionnalité du collagène et l'homéostasie dermique sont altérées. Le collagène de type I diminue, les métalloprotéases (MMPs) augmentent, les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMPs) diminuent, la production de radicaux libres augmente ; l'ensemble de ces modifications aboutit à une inflammation dermique.

Les études portant sur l'apport des exosomes dans la prévention du vieillissement portent sur la réduction du stress oxydatif par la voie du *nuclear factor E2 related factor 2* (NRF2) [9].

Les MSC exosomes (issus de cellules mésenchymateuses), les UC-MSC exosomes (issus de cellules mésenchymateuses de cordon ombilical), les ADSC-exosomes (issus de cellules souches adipocytaires), ont un rôle positif sur :
– la diminution des altérations histologiques après exposition aux UV [10] et à la radiothérapie [11] ;
– la prolifération fibroblastique ;
– la restauration de la matrice extracellulaire ;
– l'angiogenèse ;

– la production de collagène ;
– la limitation de l'inflammation ;
– la réduction de l'apoptose.

Plusieurs études mettent en évidence le bénéfice de différents micro-ARN portés par les exosomes. Le miR-125a semble avoir une importance majeure sur l'angiogenèse (en activant la voie de signalisation Notch).

L'article de Nina Hartman publié dans *Dermatol Surg* 2022 [12] et celui de Vyas publié dans *Regen Med* début 2023 [13], sont des revues de la littérature sur le rôle des exosomes dans la médecine régénérative. Ils ne rapportent au total que deux études *in vivo* sur l'humain, toutes les autres sont des études *in vitro* ou sur des modèles murins. Celle de Proffer sur l'amélioration clinique après 6 semaines d'application d'un sérum à base d'exosomes issus de plaquettes (*intensive repair serum rion aesthetics*, Rochester, MN) sur 56 sujets : amélioration clinique variable et sécurité d'utilisation (le délai de suivi semble court pour se prononcer) [14]. Et celle de Kwon [15] plus qualitative sur le bénéfice d'une solution d'exosomes dérivés de cellules souches adipocytaires, délivrée *vs* gel contrôle (étude prospective randomisée double aveugle en *split* face contre placebo sur 25 patients de phototype II et IV). Cette étude met en évidence un raccourcissement de la durée de cicatrisation après laser et un effet synergétique des deux thérapies conjointes.

On notera qu'à ce jour aucune thérapeutique par les exosomes n'est encore approuvée par la FDA dans le domaine du rajeunissement et que les études publiées *in vivo* sont rares. On trouve pourtant déjà sur le marché cosmétique et esthétique des sérums à appliquer sur la peau ou à utiliser en *microneedling*.

5. Les exosomes dans la chute de cheveux

Les exosomes pourraient jouer un rôle important dans la prise en charge de l'alopécie. Deux types de cellules souches sont impliqués dans la régénération du cheveu : les cellules souches du follicule pileux (*hair follicle stem cells* = HFSCs) dérivant des cellules souches épithéliales et les cellules souches de la papille dermique (*dermal papilla cell* = DPCs) dérivant des cellules souches mésenchymateuses fibroblastiques. Une part importante y est faite à la restauration capillaire. Les exosomes issus des DPCs augmentent la prolifération et la différentiation des HFSCs [16]. La plupart des études rapportées sont des études précliniques sur la souris. Les indications retenues sont l'alopécie androgénique et les alopécies induites par des désordres immunologiques.

Conclusion

Les exosomes sont en plein essor. Le nombre de centres de recherche ou de firmes pharmaceutiques travaillant sur ce sujet est énorme, à la mesure du potentiel thérapeutique offert par cette découverte. Les États-Unis, la Chine, la Corée et le Japon sont les principaux pays qui cherchent et publient sur le sujet.

Les évolutions attendues et souhaitées pour pouvoir utiliser les exosomes à plus haute échelle en thérapeutique sont :
– la standardisation des méthodes d'isolement. L'association de plusieurs techniques semble être la solution la plus performante aujourd'hui. Il est nécessaire de développer des guides de préparation industrielle qui respectent l'exosome et son "cargo" ;
– une meilleure compréhension des mécanismes de sécrétion et de fusion des exosomes ;
– l'incorporation des "cargos" (protéines, transporteur, acide nucléique, enzyme, etc.) dans les exosomes se fait elle de manière spécifique ou au hasard ?
– enfin on notera que la conservation et le transport des exosomes doivent se faire à -80 °C, ce qui, bien entendu, risque d'être un frein financier. Des études sur une méthode de lyophilisation au tréhalose (un disaccharide utilisé en cosmétologie, en cuisine et dans l'industrie pharmaceutique pour lutter contre les effets de la dessication sur les membranes et les protéines) sont en cours.

Nous voici donc devant un sujet bien prometteur dans le domaine de l'esthétique mais ne nous précipitons pas.

On notera au passage que le genre de "exosome" semble mal défini. Les dictionnaires de langue française parlent d'un nom féminin (comme une microvésicule) alors que tous les textes et toutes les présentations orales sur le sujet en font un nom masculin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chargaff E, West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J Biol Chem*, 1946;166:189-97.
2. Johnstone RM, Adam M, Hammond JR *et al.* Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem*, 1987; 262:9412-9420.
3. Tenchov R, Sasso JM, Wang X *et al.* Exosomes-nature's lipid nanoparticles, a rising star in drug delivery and diagnostics. *ACS Nano*, 2022;16:17802-46.
4. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci*, 2019;9:19.
5. Nicolini A, Ferrari P, Biava PM. Exosomes and cell communication: from tumour-derived exosomes and their role in tumour progression to the use of exosomal cargo for cancer treatment. *Cancers*, 2021;13:822.
6. Liu D, Chen C, Cui M *et al.* miR-140-3p inhibits colorectal cancer progression and its liver metastasis by targeting BCL9 and BCL2. *Cancer Med*, 2021;10: 3358-3372.
7. Nakano M, Fujimiya M. Potential effects of mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles and exosomal miRNAs in neurological disorders. *Neural Regen Res*, 2021;16:2359.
8. Kose O, Botsali A, Caliskan E. Role of exosomes in skin diseases. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:3219-3225.

L'Année thérapeutique

9. Wang T, Jian Z, Baskys A *et al.* MSC-derived exosomes protect against oxidative stress-induced skin injury *via* adaptive regulation of the NRF2 defense system. *Biomaterials*, 2020; 257:120264.
10. Choi JS, Cho WL, Choi YJ *et al.* Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*, 2019; 8:1565885.
11. Pu X, Ma S, Gao Y *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes: Biological Function and Their Therapeutic Potential in Radiation Damage. *Cells*, 2020;10:42.
12. Hartman N, Loyal J, Fabi S. Update on exosomes in aesthetics. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*, 2022;48:862-865.
13. Vyas KS, Kaufman J, Munavalli GS *et al.* Exosomes: the latest in regenerative aesthetics. *Regen Med*, 2023;18:181-194.
14. Proffer SL, Paradise CR, Degrazia E *et al.* Efficacy and Tolerability of Topical Platelet Exosomes for Skin Rejuvenation: Six-Week Results. *Aesthet Surg J*, 2022;42:1185-1193.
15. Kwon HH, Yang SH, Lee J *et al.* Combination treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosomes and fractional CO2 laser for acne scars: a 12-week prospective, double-blind, randomized, split-face study. *Acta Derm Venereol*, 2020; 100:adv00310.
16. Le Riche A, Aberdam E, Marchand L *et al.* Extracellular vesicles from activated dermal fibroblasts stimulate hair follicle growth through dermal papilla-secreted Norrin. *Stem cells*, 2019; 37:1166-1175.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

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

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

Date d'expiration : ⌊⌊⌊⌊ Cryptogramme : ⌊⌊⌊

Signature :

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en lasers ?

J.-M. MAZER, I. DOUKHAN
Centre Laser International de la Peau de Paris (CLIPP), PARIS.

Les années précédentes, nous avions l'habitude de regretter que le nombre de lasers et autres techniques (ultrasons, radiofréquences fractionnées et non fractionnées, cryolipolyse, micro-ondes courtes, photobiomodulation par LED) apparaissant sur le marché soit toujours plus important, alors que le nombre d'études cliniques de qualité ne suivait pas la même progression. Disons-le clairement, l'année 2022 est bien meilleure et apporte beaucoup de réponses aux questions que l'on pouvait se poser sur l'intérêt réel des lasers et des techniques apparentées proposées dans de nombreuses dermatoses. Bref, nous progressons !

Non seulement la qualité globale, sur un plan méthodologique, s'est nettement améliorée ces dernières années, non seulement le nombre d'études cliniques a augmenté, mais on peut également observer une multiplication des méta-analyses critiques, de type Cochrane, ainsi que des réunions de consensus de type Delphy, c'est-à-dire faisant collaborer des experts reconnus dans un domaine, afin d'élaborer des règles de traitement précises, et validées par la bibliographie et par leur propre expérience.

Nous disposons ainsi aujourd'hui de preuves cliniques et de réunions de consensus suffisantes dans de nombreuses affections telles que les angiomes plans de l'adulte et de l'enfant, la rosacée, les cicatrices faciales et extrafaciales, les radiodermites aiguës et chroniques, entre autres. Parmi les nombreuses publications, insistons sur les suivantes, qui reposent sur un maximum de preuves cliniques.

Rosacées

Pour commencer cette revue bibliographique de l'année, je ne peux que conseiller à chaque lecteur de lire l'article qu'a publié Bernard Cribier dans les *Annales de dermatologie* [1]. Cette publication propose une mise au point remarquable sur les traitements actuels de la rosacée et surtout permet de mieux comprendre sa stratégie thérapeutique. En effet, il est clair que la rosacée est une pathologie multifactorielle, de nombreuses anomalies étant impliquées dans sa physiopathologie. En pratique, cela signifie qu'aucun traitement ne peut prétendre, à lui seul, être suffisant pour contrôler à court terme, et surtout à long terme, l'évolution d'une rosacée.

La rosacée est dominée par des anomalies vasculaires qui s'intriquent dans les phénomènes inflammatoires associant des anomalies de la flore cutanée bactérienne et acarienne, et probablement l'immunité innée. Les lasers vasculaires peuvent clairement prendre en charge les anomalies d'ordre vasculaire, les télangiectasies. Ils ont une place incontournable dans le traitement de la rosacée, même si on peut remarquer avec étonnement qu'aucune grande étude, au moins sur le plan de sa qualité, n'a jamais été publiée. Mais il est des évidences qui s'imposent…

Cela dit, si le laser vasculaire doit être facilement proposé, cela n'empêche pas qu'il faut agir sur les autres facteurs impliqués dans la pathogénie de la rosacée. Sinon, on peut craindre un mauvais résultat clinique et aussi, et surtout, des récidives rapides. Ainsi, les traitements médicamenteux, locaux ou par voie générale (tétracyclines, antiacariens, type métronidazole et ivermectine), le choix d'une cosmétologie adaptée à ces peaux hyperréactives et, enfin, la recommandation d'une protection solaire de qualité et de bonnes règles hygiéno-diététiques doivent compléter le traitement laser. Il n'existe aucun traitement définitif de la rosacée, et la prise en charge va donc s'effectuer dans un cadre plus global et à long terme [2].

Une question est souvent posée : quel est le meilleur laser pour traiter une rosacée ? Aujourd'hui, nous disposons de lasers KTP, de qualité très variable, de lasers à colorant pulsé et de lasers ND:Yag. Le laser ND:Yag a certes fait la preuve de son efficacité dans l'épilation sur les peaux pigmentées et sur les varicosités, mais il doit être utilisé avec la plus extrême prudence sur le visage. Si l'on ne traite pas des cibles de grande taille, telles que des télangiectasies dilatées, comme on le voit parfois au niveau du nez, surtout chez l'homme, on s'expose à un risque de cicatrices varicelliformes, qui ne sont pas rares aujourd'hui et sont probablement sous-estimées en incidence.

En d'autres termes, il faut absolument privilégier les lasers KTP et à colorant

L'Année thérapeutique

pulsé. Les lumières intenses pulsées, du moins celles de bonne qualité, représentent une alternative possible. Cela dit, la véritable question est de savoir si l'on doit proposer au patient la technique de photo-thermolyse sélective, plus efficace sur les vaisseaux fins mais source de purpura, ou plutôt la technique de photocoagulation sélective. Encore une fois, ces deux techniques ne doivent pas être considérées comme concurrentielles mais complémentaires, en fonction du type de rosacée, soit érythrose, soit télangiectasies.

L'année dernière nous avions évoqué l'interaction entre la toxine botulinique et les dilatations vasculaires de l'érythrose faciale. Devant la constatation, au niveau de points d'injection de toxine botulinique à visée esthétique, de la persistance de macules non vasculaires traduisant un blocage de la vasodilatation, lors de la survenue de flush, certains avaient envisagé son utilisation de façon plus large et plus homogène sur le visage afin d'agir sur ces flushs. Aujourd'hui, le moins que l'on puisse dire est que cet espoir perd beaucoup de sa valeur, en particulier au vu de l'étude de Tong *et al.* [3].

L'intérêt de cette étude est qu'elle était randomisée, contrôlée, comparative hémiface contre hémiface. Une hémiface recevait de multiples points d'injection de toxine botulinique, alors que l'autre ne recevait que l'excipient, à savoir du sérum physiologique. Ni le patient ni le médecin évaluateur ne connaissaient le côté ayant été traité par toxine. Les résultats sont édifiants puisque à 2 mois, il n'y a aucune différence entre les côtés traité et non traité.

Au final, on retiendra plutôt que lorsque l'on pratique la toxine botulinique chez un patient présentant des flushs à l'effort, il faudra faire attention au fait que l'on risque de provoquer l'apparition, en cas de flush, de macules arrondies, qui restent pseudo-achromiques, dans la mesure où autour du point d'injection la toxine empêche pendant environ 2 mois la vasodilatation caractéristique des flushs. On voit donc qu'il s'agit finalement plus d'un potentiel problème que d'un progrès dans le traitement de la rosacée…

Hémangiomes [4]

Depuis l'avènement des bétabloquants, la place du laser à colorant pulsé est devenue très faible dans la prise en charge des hémangiomes. Toutefois, la question de ses indications reste posée. Certes, lorsque se développe sur le visage ou sur le corps un hémangiome touchant une surface relativement importante, l'indication des bêtabloquants est évidente. Toutefois, dans certains cas, il paraît discutable de les proposer. Pour ces petits hémangiomes, la discussion va plutôt porter soit sur l'abstention thérapeutique, soit sur le laser à colorant pulsé. À partir du moment où l'hémangiome ne présente pas de critère de gravité pour l'avenir, l'abstention peut être envisagée. Il faut néanmoins rappeler que seuls 80 % des hémangiomes régressent réellement, donc 20 % persistent, et que leur régression est souvent très lente, étalée sur plusieurs années.

On peut par conséquent se demander si, dans certains cas, lorsque l'hémangiome est petit mais qu'il siège au niveau du visage, l'indication du colorant pulsé ne peut être posée afin d'éviter à l'enfant de présenter pendant des années une lésion visible, plus ou moins affichante, sur le visage. Or, le traitement par laser à colorant pulsé est très simple : quelques secondes de laser, précédées évidemment par l'application d'une crème anesthésique type lidocaïne 5 %. Cela est à discuter avec les parents qui *in fine* décideront.

Une autre discussion concernant la place des lasers porte sur le traitement des hémangiomes ulcérés. Ces derniers constituent une véritable urgence car ils peuvent être extrêmement douloureux. Depuis maintenant une trentaine d'années, le laser à colorant pulsé a fait la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance pour ces indications précises. Les bêtabloquants sont également efficaces dans cette indication. Dans ce cas, que faut-il proposer ? Les bêtabloquants *per os* ont pour eux leur simplicité, leur bonne tolérance, mais ils doivent être utilisés pendant plusieurs mois, ce qui pose un problème et peut être considéré comme anxiogène pour les parents. Le laser à colorant pulsé nécessite en général une moyenne de 2 séances pour être efficace et épargne le suivi cardiologique qu'impliquent les bêtabloquants.

Une autre possibilité de traitement semble être la prescription de timolol par voie topique comme le montre une étude réalisée en Chine, comparant laser à colorant pulsé et timolol topique. Cette étude a porté sur 20 nourrissons : 10 traités par laser, 10 par timolol topique. Les résultats sont très comparables. Au final, on peut penser que la décision sera prise avec les parents après avoir donné une information complète sur ces trois possibilités thérapeutiques.

Angiomes plans de l'enfant et de l'adulte [5-11]

Une publication de R. Geronemus *et al.* vise à définir un consensus sur le traitement des angiomes plans chez le nourrisson [5]. Elle confirme les données connues, à savoir que le traitement repose avant tout sur l'utilisation du laser à colorant pulsé tant que l'enfant est âgé de moins de 12 ans, toujours en mode purpurique, c'est-à-dire avec des durées d'impulsion courtes, comprises entre 1 et 6 ms, un écart optimal entre les séances de l'ordre de 2 à 3 mois. Sur le plan de l'anesthésie, on observe plutôt un retour en arrière, à savoir que l'anesthésie générale est loin d'être proposée systématiquement, et on favorisera la simple utilisation de crèmes à 5 % de xylocaïne.

Il n'y a pas de grands progrès avec les lasers eux-mêmes, mais on cherche tou-

jours plus de molécules présentant une activité de type antiangiogenèse. Sur le plan matériel, on assiste à l'apparition de lasers KTP présentant des puissances élevées, autorisant le choix de durées d'impulsion très courtes, la possibilité d'obtenir de larges impacts et équipés d'un système de refroidissement épidermique de qualité. Ces nouveaux lasers KTP se rapprochent des lasers à colorant pulsé et pourraient éventuellement être envisagés pour traiter les angiomes plans de l'enfant. Le traitement du nourrisson reste toutefois, en l'absence d'autres études, l'apanage du laser à colorant pulsé.

L'essentiel des nouveautés tient toujours dans la recherche de molécules réduisant la néoangiogenèse qui apparaît dans les semaines qui suivent les traitements. Il est logique de penser que plus elle est importante, plus l'efficacité du traitement laser sera réduite. *A contrario*, si on peut la réduire en proposant un traitement médicamenteux bien toléré, on devrait en améliorer l'efficacité. De même, le nombre de résistances au laser pourrait diminuer. Parmi ces nouvelles molécules, signalons le tivozanib, molécule utilisée en cancérologie ayant démontré un puissant effet de type anti-néoangiogenèse.

Plus surprenant, des auteurs chinois rapportent des résultats positifs sur le blocage de la néoangiogenèse secondaire au laser à colorant pulsé avec une molécule bien connue en diabétologie : la metformine utilisée par voie topique. Toutefois, il s'agit d'une étude réalisée exclusivement chez l'animal.

Un autre progrès pourrait être l'utilisation de système d'imagerie cutanée telle que l'OCT pour visualiser la lésion angiomateuse et adapter ainsi les paramètres du laser afin qu'ils soient optimaux. L'OCT permet de préciser la profondeur relative, la densité et le diamètre des vaisseaux dysplasiques. Ce type d'appareil pourrait se démocratiser d'ici quelques années, c'est-à-dire devenir financièrement accessible, mais l'intérêt pratique de leur utilisation en cas du traitement des angiomes plans reste à démontrer.

Toutefois, une étude de Kelly *et al.* précise que les angiomes plans faciaux, dont la réponse au traitement est très variable, semblaient mieux répondre lorsque les vaisseaux sont superficiels, suivant les données de l'OCT, et répondaient moins bien lorsqu'ils étaient plus profonds, ce qui correspond à la région centro-faciale, comparés au front et aux joues. Cela ne fait que confirmer les données cliniques que nous avions, à savoir que les angiomes centro-faciaux demandent généralement, mais pas toujours, un nombre plus important de séances pour obtenir des résultats satisfaisants.

Radiodermites [12, 13]

Depuis quelques années, nous observons un phénomène qui peut paraître paradoxal, à savoir l'augmentation de l'incidence des radiodermites chroniques après un cancer du sein. En réalité, cela ne fait que traduire les très importants progrès qui ont été réalisés dans la prise en charge du cancer du sein, lesquels permettent maintenant un taux de survie à plus de 5 ans très important. À partir du moment où l'on sait que les radiodermites chroniques apparaissent rarement avant un délai de 5 années, on comprend mieux pourquoi leur incidence augmente…

Le traitement est désormais parfaitement codifié et une réunion de consensus à laquelle plusieurs parmi nous en France ont participé a permis d'établir des règles de traitement. Le traitement des radiodermites chroniques par laser vasculaire, à colorant pulsé ou éventuellement par KTP, est aujourd'hui parfaitement validé. Afin d'optimiser la tolérance, l'utilisation de durées d'impulsion relativement courtes, en tout cas < 10 ms, est recommandée. Éventuellement cela provoque du purpura, mais comme pour les angiomes plans du nourrisson, celui-ci s'évacuera en quelques jours et reste le garant d'une tolérance optimale. Les séances peuvent être répétées tous les 2 à 3 mois et en général, du moins avec le laser à colorant pulsé, 2 à 4 séances permettent d'obtenir un résultat excellent. La tolérance est tout aussi rassurante.

Il est aussi établi que les cicatrices secondaires à la chirurgie peuvent être traitées par lasers fractionnés ablatifs, avec une densité relativement modérée, ou non ablatifs.

Rappelons également qu'il est de tradition que les points de marquage de la radiothérapie puissent être enlevés à titre gracieux chez les patients qui le demandent. La séance ne dure que quelques secondes et il est toujours très gratifiant de rendre service à nos patients !

Le consensus est pour le moins plus fragile concernant le traitement des radiodermites aiguës. La place de la photobiomodulation par LED reste discutée, avec ses défenseurs mais aussi ses détracteurs, qui doutent de son intérêt réel, même si évidemment on ne peut pas considérer qu'il s'agisse d'un traitement agressif. Si l'on souhaite les utiliser, on se tournera plutôt vers les LED rouges

Cicatrices [14-24]

S'il est aujourd'hui évident que les techniques laser ont bouleversé le traitement des cicatrices d'acné, une discussion continue afin de préciser quel est le schéma thérapeutique optimal entre les différentes sources d'énergie utilisées : lasers fractionnés ablatifs, lasers non fractionnés ablatifs, radiofréquences délivrées par micro-aiguilles. D'une façon générale, les lasers non ablatifs ont une bonne tolérance, leur utilisation est possible sur tous les types de peau, quel que soit de phototype, et sur toutes les régions du corps. Certains lasers non

L'Année thérapeutique

ablatifs offrent en plus la possibilité d'agir profondément, au-delà de 1 mm de profondeur. Les lasers fractionnés ablatifs apportent un surcroît d'efficacité mais les suites sont plus compliquées et leur tolérance sur les régions extrafaciales est plus discutable.

De plus en plus, le médecin insiste sur la synergie entre ces différents types de lasers, à savoir les lasers non ablatifs pour agir en profondeur, les lasers ablatifs pour agir moins profondément et avec une densité un peu plus faible, mais avec plus d'effet en surface. Toutefois, les études se multiplient et de nouvelles technologies nous sont proposées, telles les radiofréquences délivrées par *microneedling*. Celles-ci permettent de traiter les régions extrafaciales et tous les phototypes.

En conclusion, si personne ne discute plus aujourd'hui l'intérêt des lasers et des radiofréquences dans le traitement des cicatrices d'acné, reste encore une discussion pour savoir quel est le schéma de traitement optimal, quel laser choisir en première intention, tout en sachant que, très probablement, la meilleure technique est celle que l'on maîtrise le mieux, comme d'habitude…

Les cicatrices extrafaciales bénéficient également des progrès des lasers. Concernant les cicatrices hypertrophiques, il existe un consensus quant au traitement par laser vasculaire dans un premier temps, suivi par l'utilisation de laser fractionnés, ablatifs ou non ablatifs, éventuellement associée, lorsque l'hypertrophie est importante, à des injections de triamcinolone topique.

À l'inverse, la place des lasers dans le traitement des cicatrices chéloïdiennes reste toujours très discutée. Certains proposent la délivrance de la triamcinolone à travers les petites perforations créées par des lasers CO_2 fractionnés. Le moins que l'on puisse dire, c'est que cette approche n'a pas convaincu tous les praticiens et que nombre d'entre eux préfèrent rester aux classiques injections de triamcinolone intralésionnelles, sentiment enrichi par une étude allant dans ce sens… Alors que ces techniques laser sont bien plus compliquées et onéreuses que la simple injection de triamcinolone intralésionnelle avec une aiguille 30 G !

Les cicatrices post-chirurgicales, post-traumatiques situées dans les régions extrafaciales sont parfois atrophiques et peuvent alors bénéficier des traitements par lasers fractionnés ablatif ou non ablatif. On rappellera que, dès que l'on quitte la région faciale, l'utilisation d'un laser fractionné ablatif impose une diminution de la densité. En effet, le caractère d'agressivité de ce laser dépend alors beaucoup plus du choix de la densité que de celui de la profondeur d'action, donc de la puissance choisie. D'une façon générale les lasers fractionnés non ablatifs bénéficient d'une tolérance optimisée par rapport aux ablatifs, en particulier sur les peaux pigmentées.

Détatouage laser [25-28]

Depuis bientôt une dizaine d'années, nous avons vu apparaître une nouvelle génération de lasers Q-Switched caractérisée par des durées d'impulsion beaucoup plus courtes, dorénavant exprimées non plus en nanosecondes, mais en picosecondes. Pour rappel la picoseconde correspond au millième de la nanoseconde, qui elle-même correspond à 1 milliardième de seconde. Le but de cette réduction de la durée d'impulsion est que plus celle-ci est courte, plus l'impact photomécanique (donc l'efficacité) est important, et plus l'effet thermique est faible, et donc la tolérance est optimisée. Un débat s'est cependant instauré pour préciser l'apport réel, en pratique, des lasers picosecondes par rapport aux lasers nanosecondes, lesquels sont moins onéreux que les précédents.

De nombreuses publications permettent de mieux définir l'intérêt de cette avancée technologique bien que la discussion soit compliquée par le fait que ces lasers sont très différents d'une marque à l'autre et surtout que l'apport est considéré comme très variable suivant les longueurs d'onde. En effet, en matière de détatouage, nous utilisons essentiellement trois longueurs d'onde : l'une apportée par le laser KTP, l'autre par le laser Alexandrite, la dernière par le laser ND:Yag. Or, les lasers Q-Switched classiques utilisaient déjà des durées d'impulsion très courtes, de l'ordre de 4 à 5 nanosecondes, tandis que les lasers Alexandrite plafonnaient à des durées d'impulsion de l'ordre de 70 à 80 nanosecondes. On comprend donc bien que l'apport des picosecondes se révèle forcément plus important pour les lasers Alexandrite par rapport aux lasers ND:Yag et KTP.

Or, si l'on veut traiter un tatouage comportant plusieurs couleurs, ces trois longueurs d'onde sont nécessaires car les lasers KTP et ND:Yag ne sont pas efficaces sur les teintes verte et bleu clair. Il n'y a pas de sens à tenter d'effacer un tatouage multicolore (du genre bouquet de fleurs ou perroquet) si on enlève la plupart des couleurs mais qu'on ne peut pas être efficace sur le vert et le bleu… La première conclusion est que c'est surtout avec la longueur d'onde délivrée par les lasers Alexandrite (755 nm) que les picolasers se révèlent le plus intéressants.

Un autre élément de la discussion est que cette durée d'impulsion raccourcie est d'autant plus intéressante, car plus efficace, que les particules que l'on traite sont fines. Or, les microgouttelettes des pigments utilisés en tatouage deviennent, au fur et à mesure des séances, de plus en plus fines. Si l'on considère que les lasers picosecondes sont surtout intéressants pour de très petites particules, on comprend donc que leur intérêt est surtout manifeste lorsque les premières séances ont déjà été réalisées avec un laser Q-Switched et que nous nous trouvons face à des particules de très petite taille.

Par conséquent, des études comparatives entre un laser nanoseconde et un laser picoseconde ne pourront pas montrer de différence importante lors d'une première séance de détatouage sur un tatouage jamais traité. En revanche, il est probable – et c'est ce que nous observons – qu'il existe une véritable différence d'efficacité dès lors que le tatouage a commencé à bien vieillir et que les tailles des particules sont très réduites.

En conclusion, les deux types de technologies peuvent être complémentaires, si l'on peut bien sûr avoir à sa disposition les deux lasers. Lorsque l'on ne dispose d'aucun laser, il semble aujourd'hui probable que le laser picoseconde sera malgré tout très intéressant, à condition d'oublier qu'il revient beaucoup plus cher à l'utilisation et que, nécessairement, il faut pouvoir disposer des trois longueurs d'onde pour être cohérent si l'on veut pratiquer une détatouage de couleur.

Traitement de l'hyperhidrose axillaire [29-30]

L'hyperhidrose axillaire bénéficie, depuis bientôt 10 ans, d'un traitement particulièrement efficace et qui se révèle définitif (les glandes sudorales eccrines détruites ne se reforment pas, contrairement aux autres annexes cutanées) : les micro-ondes courtes MiraDry. Le traitement est toutefois assez long et fastidieux (2 heures au total), mais on rappellera qu'une seule séance suffit le plus souvent pour obtenir un résultat complet et définitif, et qu'une seconde séance n'est nécessaire que dans environ 20 % des cas.

Afin d'être encore plus efficaces, certains ont proposé de réaliser au cours de la séance, non pas un, mais deux passages successifs. Cette proposition ne fait pas l'unanimité et doit être oubliée car il semblerait que la tolérance, qui était excellente avec la méthode classique, est aujourd'hui moins rassurante, des cas de brûlure ayant été récemment décrits. Or, pourquoi vouloir augmenter la durée du traitement et le compliquer en faisant courir des risques au patient alors qu'en un seul passage, ce traitement se révèle déjà remarquablement efficace ? Il faut donc revenir au traitement classique tel que nous le pratiquions ces dernières années.

Risques oculaires des lasers

Nous utilisons de plus en plus souvent des lasers, ce qui implique que de plus en plus de médecins et de patients sont exposés aux éventuels risques oculaires des lasers… Or, il ne faut surtout pas ignorer cette problématique. En effet, alors que nous disposons des moyens suffisants pour éviter tout risque oculaire, il n'en demeure pas moins que nous assistons parfois à des accidents. Une étude américaine a démontré que ces accidents, même s'ils restent globalement rares, ne sont pas exceptionnels, d'autant plus qu'ils sont probablement sous-estimés car ils ne sont pas systématiquement déclarés.

Point intéressant, environ les 3/4 des accidents sont liés à l'absence de port des coques oculaires que nous sommes censés utiliser systématiquement. Les auteurs de cette étude établissaient également un lien entre la fréquence de ces accidents et le fait que le traitement laser soit réalisé soit par un médecin, soit par une profession non médicale. Cela dit, nous devrions pouvoir systématiquement éviter ces accidents en respectant des règles simples.

Ainsi, à partir du moment où le laser est allumé, toute personne présente dans une salle de laser doit porter des lunettes (spécifiques à chaque laser) et le patient doit avoir les yeux protégés, soit par le même type de lunettes si l'on doit traiter à distance des yeux, soit par des coques oculaires spécifiques au traitement laser. Ces coques seront bien sûr extraoculaires la plupart du temps, mais dans certains cas, si l'on souhaite traiter la partie libre des paupières, il n'y a pas d'autre solution que d'utiliser des coques intraoculaires, ce qui est un geste très simple même s'il est parfois un peu impressionnant.

Par conséquent, tout médecin souhaitant traiter cette région fragile doit être capable de poser ces coques oculaires. Si ce n'est pas le cas, nous vous renvoyons au site de la Société française des lasers en dermatologie (SFLD), où vous pourrez trouver deux vidéos pédagogiques. Rappelons également que ces coques protègent de l'ensemble des lasers, à l'exception du laser ND:Yag, du moins si l'on veut traiter la paupière libre. En effet, la très forte pénétration du laser ND:Yag fait que le rayon laser atteint, après avoir traversé la paupière, la coque métallique. Et il va chauffer cette coque, ce qui peut être responsable d'un accident de type thermique au niveau de la cornée. Autrement dit, on ne peut pas traiter la partie libre de la paupière avec un laser ND:Yag, quelle que soit la façon de protéger les yeux…

Si vous souhaitez en savoir plus, reportez-vous à la synthèse bibliographique du mois de novembre de la SFLD réalisée par Corinne Jouanique, "Examen des lésions oculaires associées au traitement dermatologique au laser". Il s'agit de l'une des nombreuses publications analysées et commentées par des membres de la SFLD, ancien groupe thématique laser de la SFD. Ces analyses peuvent être consultées sur le site internet de la SFLD et sont regroupées au sein d'un recueil annuel grâce au soutien du laboratoire A-DERMA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cribier B. Rosacea: Treatment targets based on new physiopathology data. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2022;149:99-107.
2. Sharma A, Kroumpouzos G, Kassir M *et al.* Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:1895-1904.

L'Année thérapeutique

3. Tong Y, Luo W, Gao Y *et al.* A randomized, controlled, split-face study of botulinum toxin and broadband light for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15395.
4. Guedes Neto HJ, Kuramoto DAB, Correia RM *et al.* What do Cochrane systematic reviews say about congenital vascular anomalies and hemangiomas? A narrative review. *Sao Paulo Med J*, 2022;140:320-327.
5. LederhandlerMH,PomerantzH,OrbuchD *et al.* Treating pediatric port-wine stains in aesthetics. *Clin Dermatol*, 2022;40:11-18.
6. Poliner A, Fernandez Faith E, Blieden L *et al.* Port-wine birthmarks: update on diagnosis, risk assessment for sturge-weber syndrome, and management. *Pediatr Rev*, 2022;43:507-516.
7. Wang JV, Mehrabi JN, Abrouk M *et al.* Analysis of port-wine birthmark vascular characteristics by location: Utility of optical coherence tomography *mapping. Lasers Surg Med*, 2022;54:98-104.
8. Wang M, Lin Y, Shi W *et al.* Topical metformin suppresses angiogenesis pathways induced by pulsed dye laser irradiation in animal models. *Exp Dermatol*, 2022;31:393-397.
9. Wang B, Zhang Y, Lou Y *et al.* Initial research on the effect and mechanism of Tivozanib on pulsed dye laser induced angiogenesis. *Lasers Surg Med*, 2022;54:1157-1166.
10. Yu W, Chen Y, Cen Q *et al.* Can 595-nm pulsed dye laser in conjunction with an optical clearing agent improve the treatment of port-wine stains? *Dermatol Surg*, 2022;48:534-538.
11. Snast I, Moshe Lapidoth M, Mimouni D *et al.* Does interval time between pulsed dye laser treatments for port-wine stains influence outcome? A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2021;36:1909-1916.
12. Wilson BN, Shah R, Menzer C *et al.* Consensus on the Clinical Management of Chronic Radiation Dermatitis and Radiation Fibrosis: A Delphi Survey. *Br J Dermatol*, 2022;187:1054-1056.
13. Finkelstein S, Kanee L, Behroozian T *et al.* Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review. *Support Care Cancer*, 2022;30:4663-4674.
14. TawaranurakN,PliensiriP,TawaranurakK. Combination of fractional carbon dioxide laser and topical triamcinolone *vs* intralesional triamcinolone for keloid treatment: A randomised clinical trial. *Int Wound J*, 2022;19:1729-1735.
15. Truong K , Prasidha I , Wain T. A systematic review of randomised controlled trials investigating laser assisted drug delivery for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Lasers Med Sci*, 2022;37:47-59.
16. Leszczynski R, Da Silva CA, Pinto ACPN *et al.* Laser therapy for treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;9:CD011642.
17. Salameh F, Shumaker PR, Goodman GJ *et al.* Energy-based devices for the treatment of acne scars: 2022 International consensus recommendations. *Lasers Surg Med*, 2022;54:10-26.
18. Shen S, Cai Y, Song X *et al.* The efficacy of fractional carbon dioxide laser in surgical scars treatment: a system review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*, 2023;47:340-350.
19. Lin L, Liao G, Chen J *et al.* A systematic review and meta-analysis on the effects of the ultra-pulse CO2 fractional laser in the treatment of depressed acne scars. *Ann Palliat Med*, 2022;11:743-755.
20. Samargandy S, Raggio BS. Skin resurfacing chemical peels. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
21. Chilicka K, Rusztowicz M, Szyguła R *et al.* Methods for the improvement of acne scars used in dermatology and cosmetology: a review. *J Clin Med*, 2022;11:2744.
22. Baletic N, Dabek RJ, Riesel JN *et al.* Inflammatory and infectious complications of laser therapy in treatment of hypertrophic burn scars: correlations in literature review & case reports. 2022;48:1026-1034.
23. Choi C, Mukovozov I, Jazdarehee A *et al.* Management of hypertrophic scars in adults: a systematic review and meta-analysis. *Australas J Dermatol*, 2022;63:172-189.
24. Eubanks SW, Solomon JA. Safety and efficacy of fractional radiofrequency for the treatment and reduction of acne scarring: A prospective study. *Lasers Surg Med*, 2022;54:74-81.
25. Henley JK, Zurfley F, Ramsey ML. Laser Tattoo Removal. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
26. Hernandez L, Mohsin N, Frech FS *et al.* Laser tattoo removal: laser principles and an updated guide for clinicians. *Lasers Med Sci*, 2022;37:2581-2587.
27. Qu Y, Feng X, Liang J *et al.* The Picosecond Laser Effects on Tattoo Removal and Metabolic Pathways. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021;14:1343-1350.
28. Gurnani P, Williams N, Al-Hetheli G *et al.* Comparing the efficacy and safety of laser treatments in tattoo removal: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:103-109.
29. Lin MJ, Dubin DP, Genece J *et al.* A survey of long-term results with microwave energy device for treating axillary hyperhidrosis. *J Cosmet Laser Ther*, 2021;23:49-51.
30. Gupta AK, Venkataraman M, Joshi LT *et al.* Potential use of microwave technology in dermatology. *J Dermatolog Treat*, 2022;33:2899-2910.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?

R. PRUD'HOMME
Dermatologue, Centre Médical Beaurepaire, SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS ;
CHU Ambroise Paré, BOULOGNE-BILLANCOURT.

Cette année, une attention particulière a été portée à la sélection des articles les plus pragmatiques. Tout comme l'année précédente, ce "Quoi de neuf ? " a été articulé autour des observations et études originales, reconstructions et trucs et astuces en dermatologie chirurgicale qui pourront être utiles à tous, quel que soit le niveau de pratique chirurgicale. Bonne lecture !

Observations

1. Nodules sous-cutanés après chirurgie du ganglion sentinelle : penser à ce syndrome [1]

Les procédures de ganglion sentinelle dans les mélanomes ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Parmi eux, le syndrome du cordon axillaire décrit dans cet article chez une patiente de 40 ans ayant bénéficié d'une exérèse du ganglion sentinelle dans le cadre d'un mélanome du bras et qui, 3 semaines après la procédure, voyait apparaître des nodules sous-cutanés adjacents à la cicatrice, associés à un cordon rétractile limitant le mouvement d'abduction (***fig. 1***).

Fig. 1 : Syndrome du cordon axillaire.

Une biopsie de ces nodules sous-cutanés montrait des vaisseaux lymphatiques dilatés et thrombosés avec de l'œdème et de la fibrose récente faisant évoquer le diagnostic de syndrome du cordon axillaire. Ce dernier est fréquemment rapporté en complication des ganglions sentinelles des néoplasies mammaires et rarement décrit dans le mélanome. Il apparaît environ 12 semaines après le geste et se manifeste le plus souvent par un cordon fin partant de l'aisselle et pouvant s'étendre à tout le bras et avant-bras avec restriction des mouvements et parfois par des nodules sous-cutanés mobiles indolores. Les diagnostics différentiels à évoquer sont des métastases sous-cutanées, une tumeur de Masson, des pseudo-anévrysmes de l'artère brachiale. Le traitement repose sur la kinésithérapie avec massages luttant contre le cordon rétractile.

2. Attention aux patients voyageurs porteurs de pansements à base d'argent ! [2]

Cet article américain met en garde les chirurgiens utilisant des pansements à base de sulfate d'argent chez leurs patients voyageurs. Il relate la mésaventure d'un patient ayant bénéficié d'une chirurgie micrographique de Mohs et ayant eu un pansement composé de 1,2 g/cm^2 de sulfate d'argent (Mepilex Argent interface 10 x 10cm). Ce dernier a déclenché le détecteur de métal de l'aéroport, motivant une fouille rapprochée.

Études

1. Intérêt de la biopsie du signe de Hutchinson dans les mélanomes sous-unguéaux

Le signe de Hutchinson (HS) est facilement accessible à la biopsie cutanée, mais cette dernière peut-elle remplacer la biopsie matricielle dans la prise en charge diagnostique du mélanome ? Une étude rétrospective coréenne a évalué chez 12 patients ayant eu un mélanome sous-unguéal (MSU) *in situ*, confirmé par biopsie matricielle, l'intérêt de la biopsie du signe de Hutchinson présent pour 11 d'entre eux dans l'hyponychium et un proche de la cuticule. Les biopsies cutanées concordaient avec les biopsies matricielles en montrant des mélanocytes atypiques irrégulièrement dispersés avec noyaux hyperchromatiques évoquant le diagnostic de mélanome sous-unguéal *in situ*.

La biopsie du signe de Hutchinson paraît donc être un moyen utile et facilement accessible en consultation pour étayer un diagnostic de mélanome sous-unguéal mais ne doit pas remplacer une biopsie matricielle au risque de sous-estimer le stade de la maladie.

L'Année thérapeutique

2. Évaluation du point d'ancrage *vs* injection intralésionnelle peropératoire de triamcinolone dans la prévention de l'effet coussinage des lambeaux de transposition bilobés du nez [4]

L'effet "coussinage" ou effet "boule" est une complication fréquente des lambeaux de transposition bilobés pour des réparations de perte de substance distale du nez. Elle affecte le plus souvent le lobe primaire du lambeau et est en lien avec une contraction différentielle du lambeau par rapport au lit de la perte de substance. Plusieurs moyens peuvent être mis en œuvre pour prévenir cette complication comme un lambeau de taille suffisante, un décollement suffisant, des sutures d'ancrage (***fig. 2***) englobant le plan musculaire ou l'injection de triamcinolone (TAC) précoce, mais aucune étude n'a comparé ces techniques entre elles.

Cette étude anglaise a donc comparé la suture d'ancrage *versus* l'injection de TAC. Une étude rétrospective sur 342 patients ayant eu un lambeau bilobé nasal a donc été réalisée. 37 d'entre eux ont eu une suture d'ancrage, 42 des injections peropératoires de TAC (20 mg/mL, volume moyen 0,3 mL) et 263 n'ont reçu aucune intervention. Au total, 93 d'entre eux (27,2 %) ont eu un effet coussinage à J35, 30,8 % dans le groupe sans intervention, 23,8 % dans le groupe TAC et 5,5 % dans le groupe suture d'ancrage. La réduction de l'incidence de cet effet secondaire était non significative dans le groupe TAC ($p = 0,358$) tandis qu'elle l'était dans le groupe suture d'ancrage ($p < 0,001$).

Le point d'ancrage doit donc faire partie intégrante des lambeaux bilobés pour la prévention de l'effet coussinage, mais aussi de l'effet valve et pour recréer les reliefs de la pyramide nasale.

3. Intérêt de la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de mauvais pronostic d'exérèse complète [5]

Le rôle de la radiothérapie adjuvante pour les carcinomes épidermoïdes (CE) à haut risque reste flou. Le guide de bonnes pratiques du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) préconise une radiothérapie adjuvante pour les carcinomes épidermoïdes avec invasion périnerveuse et ceux d'exérèse non saine [6]. Pour autant, l'utilité réelle de la radiothérapie adjuvante pour les CE à haut risque d'exérèse complète reste floue, aboutissant à des pratiques différentes d'un centre à l'autre.

Pour tenter d'éclaircir tout cela, une méta-analyse a été réalisée sur 33 études portant sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante sur un total de 3 867 CE à haut risque d'exérèse complète. Il n'a pas été constaté de différence significative sur la récidive locale, les métastases régionales, les métastases à distance et les décès entre le groupe chirurgie en marges saines et le groupe chirurgie en marges saines associée à de la radiothérapie. Cette méta-analyse confirme donc le faible intérêt de la radiothérapie adjuvante à l'exérèse de CE à haut risque en marges saines.

4. Intérêt du timolol topique dans la réépidermisation des plaies chirurgicales à la partie distale des membres inférieurs des sujets âgés avec facteurs de risque de mauvaise cicatrisation [7]

Le timolol 0,5 % topique est un antagoniste non sélectif des récepteurs ß-adrénergiques, utilisé dans le traitement des glaucomes chroniques notamment. En dermatologie, il a un effet sur la cicatrisation en améliorant la migration kératinocytaire. Une étude américaine a donc évalué son intérêt sur la cicatrisation des pertes de substance (PDS) chirurgicales de la partie distale des membres inférieurs des sujets de plus de 65 ans avec facteurs de risque de mauvaise cicatrisation (diabète, HTA, œdème, tabagisme actif, maladies vasculaires périphériques). Cette dernière peut parfois prendre un temps considérable. Les auteurs ont pour cela réalisé une étude rétrospective monocentrique en comparant un groupe de 25 patients âgés avec facteurs de risque de mauvaise cicatrisation recevant des soins standard sans application de timolol topique *versus* un groupe de 20 patients âgés avec facteurs de risque de mauvaise cicatrisation recevant en plus une application de timolol topique *versus* un

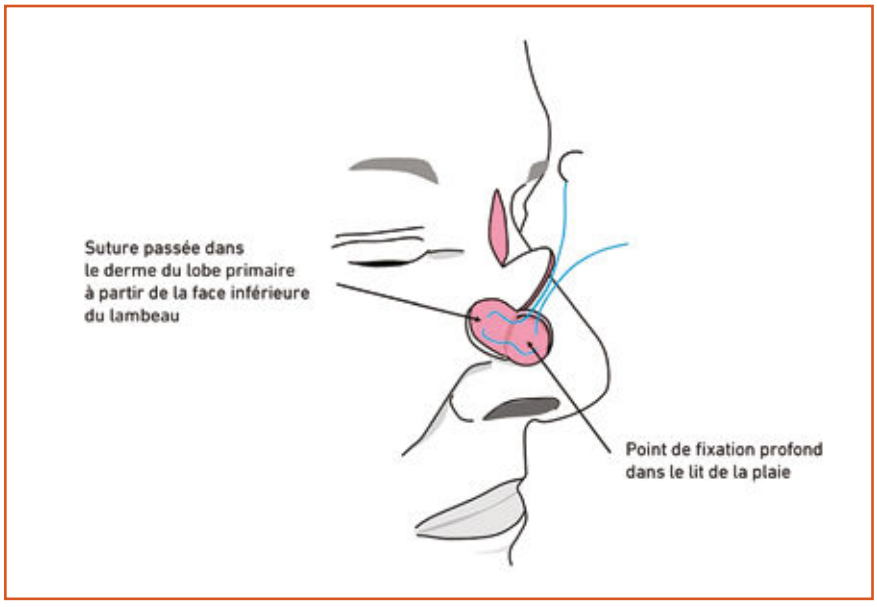


Fig. 2 : Suture d'ancrage.

3e groupe de 32 patients âgés sans facteur de risque recevant des soins standard sans timolol topique (***fig. 3***).

Le protocole était le suivant : application d'une goutte par jour de timolol topique pour des plaies < 2 cm^2 et de 2 gouttes par jour de timolol topique pour des plaies ≥ 2 cm^2. Le temps de réépidermisation du groupe ayant des facteurs de risque avec timolol était équivalent au groupe sans facteur de risque et bien inférieur au groupe ayant des facteurs de risque sans timolol topique (***fig. 4***).

Le timolol topique aide donc à une meilleure cicatrisation des plaies chirurgicales des membres inférieurs de sujets âgés avec facteurs de risque de mauvaise cicatrisation.

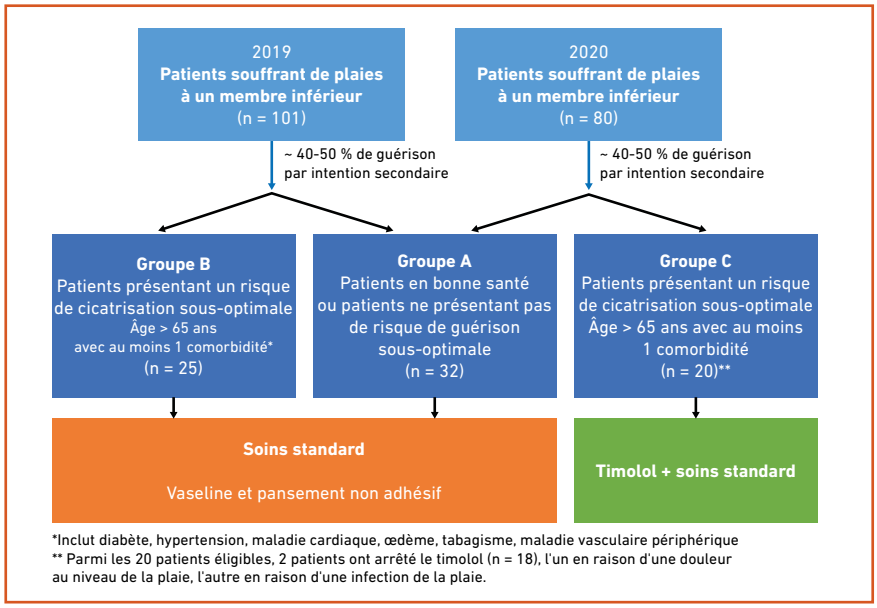


Fig. 3 : Design de l'étude.

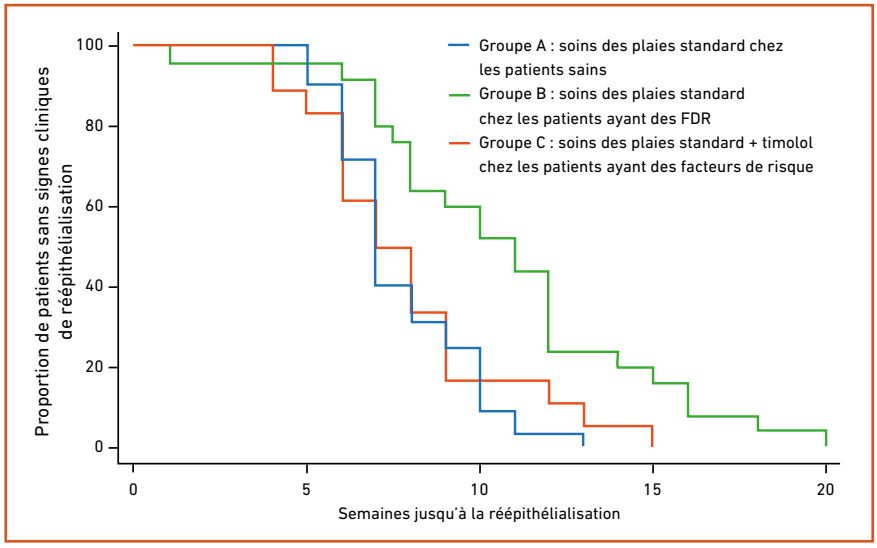


Fig. 4 : Temps de cicatrisation. FDR : facteurs de risque.

Réparations

1. Le lambeau en tête de taureau [8]

Les pertes de substance médio-labiales supérieures sont compliquées à réparer du fait de la nécessité de maintien du relief des crêtes philtrales ou de la pilosité chez les hommes. Une équipe chinoise a donc mis au point un lambeau original dit "en tête de taureau" pour réparer efficacement des PDS médio-labiales. Pour cela, la partie supérieure de la lèvre blanche est libérée de la base du nez puis est descendue comme un îlot pour rejoindre la lèvre rouge à l'aide d'un décollement suffisant pour combler la PDS primaire. La PDS secondaire créée à la base du nez est ensuite comblée par un double lambeau de transposition

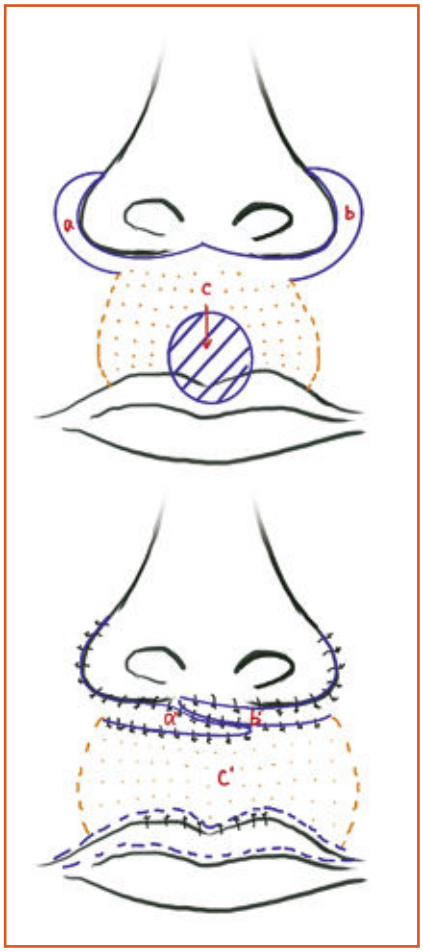


Fig. 5 : Schématisation du lambeau.

L'Année thérapeutique

Fig. 6 : Exécution et résultats postopératoires.

périalaire (***fig. 5***). Le résultat postopératoire est très satisfaisant avec une conservation du philtrum (***fig. 6***).

2. Reconstruction originale d'une perte de substance étendue du canthus interne [9]

Les pertes de substance du canthus interne (***fig. 7***) de grande taille peuvent difficilement être éligibles aux réparations conventionnelles de la zone telles que la cicatrisation dirigée ou la greffe de peau totale du fait du risque de rétraction cicatricielle. Cet article présente une réparation originale de la zone en utilisant un double lambeau de transposition à pédicule latéral (***fig. 8***), recrutant de la peau palpébrale et jugale. L'avantage de ce lambeau est l'apport d'une peau de texture équivalente à celle présente avant la PDS, la recréation d'une concavité grâce à des points périostés fixant le lambeau et l'absence de déformation des bords libres grâce à l'apport d'une laxité suffisante sur la zone (***fig. 9***).

Fig. 7 : Perte de substance du canthus interne.

Fig. 8 : Dessin du lambeau.

Fig. 9 : Résultat à 6 mois.

3. Guide pratique des réparations palpébrales [10]

La chirurgie palpébrale à visée carcinologique est importante à maîtriser car 10 % des cancers de peau sont localisés en périorbitaire. Cette chirurgie peut être à portée de tout chirurgien micrographique de Mohs, dermatologues chirurgiens compris, à condition d'avoir les instruments adaptés et la bonne technique de réparation en fonction de la PDS rencontrée.

Cet article, issu d'une revue de la littérature, est d'une bonne aide pour les reconstructions palpébrales. Il aborde tout d'abord les instruments nécessaires à la pratique comme les ciseaux à ressort Westcott ou de Castroviejo, le porte-aiguilles Castroviejo, les gouttes ophtalmiques de proparacaïne, les lentilles de protection oculaire, la povidone iodée ophtalmique.

Il détermine ensuite, *via* un arbre décisionnel (***fig. 10***), la technique de réparation adaptée selon le type de perte de substance en fonction de l'épaisseur de la PDS, de l'importance et de la localisation de la PDS sur la paupière et du type de paupière concernée (supérieure ou inférieure). Les principaux lambeaux (Tenzel, Banner, Cutler-Beard, Hughes, VY, d'avancement, de rotation, de transposition) ainsi que les principes de cantholyse et canthotomie y sont abordés pour appréhender la reconstruction palpébrale de la meilleure des manières.

4. Une alternative au lambeau de Mustardé : le lambeau de rotation inférieure avec arrimage périosté pour des PDS jugales [11]

Les PDS jugales importantes, non éligibles à une suture directe, peuvent être réparées par des lambeaux de rotation avancement à pédicule latéral (lambeau de Mustardé) le plus souvent. Cependant, la perte de substance secondaire préauriculaire créée par ce lambeau peut

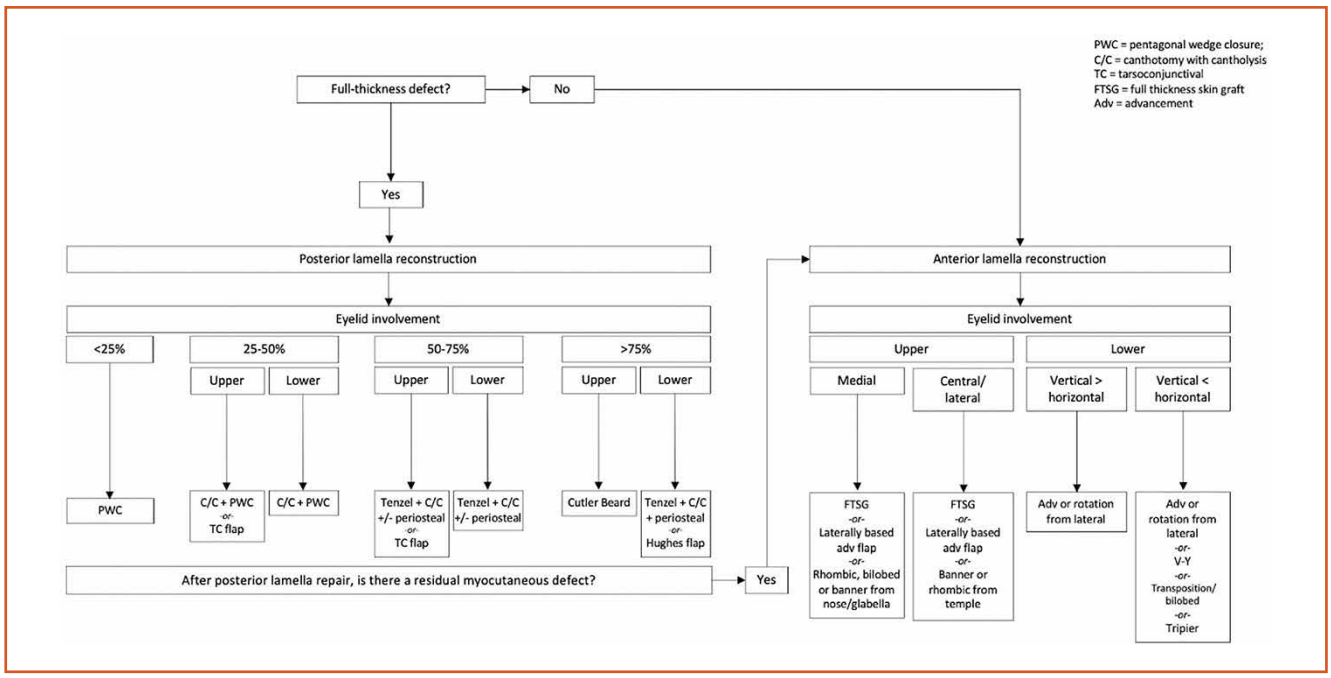


Fig. 10 : Arbre décisionnel pour aider au choix d'une chirurgie palpébrale adaptée à la PDS.

être difficile à refermer, nécessitant une greffe de peau. Une variante à pédicule inférieur de ce lambeau peut alors être utile dans ce contexte où la laxité jugale peut être plus importante, notamment avec le relâchement cutané. Pour ce faire, une première incision est effectuée à partir du pôle inféro-médial de la PDS puis poursuivie le long du sillon nasofacial, nasogénien et parfois sous la commissure labiale pour éviter la traction labiale. S'ensuit un décollement jugal hypodermique profond sus-aponévrotique pour lever le lambeau sans compromettre le pédicule vasculaire. Le mouvement de rotation avancement vers le haut va créer une oreille au point de pivot qu'il faudra

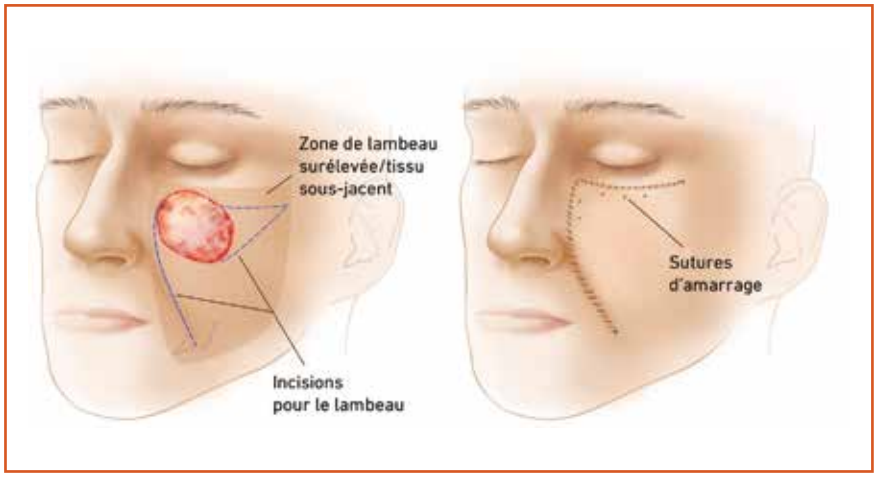


Fig. 11 : Lambeau de rotation avancement à pédicule inférieur.

Fig. 12 : Résultat à 20 mois postopératoire.

L'Année thérapeutique

corriger par une incision masquée dans le pli sous-orbitaire et poursuivie dans la patte d'oie. Un arrimage périosté sur l'os maxillaire et zygomatique est effectué pour fixer le lambeau de façon à ce que la paupière inférieure soit remontée de 5 mm par rapport à la paupière controlatérale afin d'éviter tout ectropion post-opératoire (***fig. 11***).

Cet article s'est donc intéressé à cette reconstruction chez 65 patients, entre février 2010 et décembre 2018, dans le cadre d'une étude rétrospective. Les PDS mesuraient en moyenne 4,8 cm^2. Seuls 7 ectropions ont été constatés et la rançon cicatricielle était jugée satisfaisante par 2 dermatologues indépendants sur échelle visuelle analogique (***fig. 12***). Ce lambeau paraît donc adapté pour réparer des PDS jugales plus larges que hautes pouvant aller jusqu'à 5,5 cm de grand axe.

5. Lambeaux pédiculés accessibles en ambulatoire pour des réparations narinaires

Le lambeau pédiculé à sevrage secondaire (LPSS) le plus connu du visage est le lambeau fronto-nasal pour réparer des PDS importantes du nez. De réalisation complexe et difficilement faisable sous anesthésie locale, ce dernier est souvent réservé aux plasticiens et effectué en milieu hospitalier. Le lambeau jugo-nasal à pédicule supérieur est un autre LPSS à pédicule fiable, de réalisation plus simple, qui peut être utilisé pour des réparations nasales inférieures du fait de la similitude de texture des peaux et de la facilité à camoufler la cicatrice dans le sillon labiogénien. Deux articles parus en 2022 montrent son champ d'utilisation.

>>> Réparation d'une PDS columellaire

Dans cet article, ce lambeau pédiculé a été utilisé chez ce patient de 40 ans présentant cette PDS d'une partie de la pointe nasale et columellaire post-exérèse de kératoacanthome (***fig. 13***) [12]. Un lambeau jugo-nasal est alors levé le long du sillon labiogénien jusqu'à 1 cm au-dessus du rebord mandibulaire. Puis l'apex du lambeau est suturé à la pointe narinaire et la face médiale de la narine controlatérale, et à la base de la columelle (***fig. 14***). Un tulle gras enveloppe la partie sous-cutanée du lambeau non suturée.

Trois semaines plus tard, le lambeau a été aminci avant sa suture sur toute la partie nasale homolatérale du lambeau (pointe, face narinaire médiale et base columellaire). Trois semaines plus tard encore, le lambeau était sevré et les derniers points de suture étaient placés. Le résultat à 9 mois est très satisfaisant (***fig. 15***).

Fig. 13 : PDS columellaire.

Fig. 14 : Première étape du lambeau.

Fig. 15 : Résultat à 9 mois.

>>> Réparation de PDS transfixiantes du bord libre narinaire [13]

Dans cet article, le lambeau jugo-nasal a été utilisé pour réparer une PDS transfixiante de l'aile narinaire post-exérèse de CBC (***fig. 16***). Ce dernier est alors de 1,5 cm de large en distalité puis aminci en laissant 1 mm de tissu sous-cutané pour pouvoir être replié autour d'une greffe cartilagineuse prélevée au niveau de l'anthélix (***fig. 17***). Un sevrage du lam-

Fig. 16 : PDS transfixiante nasale.

Fig. 17 : Lambeau jugo-nasal replié avant et après greffe cartilagineuse.

Fig. 18 : Résultat à 6 mois.

beau a été réalisé 3 semaines plus tard. Le résultat à 6 mois était excellent (***fig. 18***).

6. Le jigsaw puzzle pour des PDS du tragus [14]

Le lambeau *jigsaw puzzle* est un lambeau d'avancement horizontalisé ayant pour avantage de placer les excédents tissulaires dans des plis naturels du visage. Initialement décrit pour réparer des PDS de l'aile narinaire ou de l'hémilèvre supérieure [15], il peut également être réalisé pour des PDS du tragus (***fig. 19***) de l'antitragus et de l'hélix (***fig. 20***), en corrigeant les excédents tissulaires dans des plis naturels à proximité (***fig. 20***).

Trucs et astuces

1. Utilisation d'une solution saline hypertonique comme agent sclérosant des fistules dans la maladie de Verneuil [16]

Les fistules de la maladie de Verneuil (MV) répondent peu aux traitements médicamenteux standards. Ces dernières sont tapissées d'un épithélium pavimenteux stratifié, drainent le pus aseptique et conditionnent la qualité de vie du patient.

Seul le *deroofing* peut avoir un intérêt mais aux dépens d'une sanction chirurgicale parfois lourde.

La solution saline hypertonique (SHH) agit comme un agent sclérosant des veines *via* une dénaturation des protéines de surface endothéliales entraînant un collapsus veineux. Elle peut également avoir le même effet sur l'épithélium de la fistule.

Une étude non randomisée a donc évalué l'efficacité de la SSH pour les fistules de MV chez 21 patients qui ont bénéficié d'injections toutes les 2 semaines (avec un maximum de 3 injections) jusqu'à sclérose des fistules suivies d'une visite de contrôle 4 semaines après la dernière injection. Chaque fistule a été injectée par la SSH jusqu'à ce qu'une quantité totale injectée de 0,4 mL soit atteinte et/ou que le patient ressente une douleur et/ou picotement et/ou qu'une contre-pression soit ressentie par l'injecteur. Un pansement compressif est alors réalisé et maintenu en place 25 h. À la visite de contrôle, une amélioration significative de la maladie dans sa globalité, du drainage, de l'érythème, de l'œdème, ainsi que de la qualité de vie a été constatée (***fig. 21***). La SSH paraît donc être un moyen alternatif efficace, peu invasif et peu coûteux dans la prise en charge des fistules de la MV.

2. Le ballon de baudruche en post-opératoire [17]

Les plaies inguinales sont difficiles à panser, surtout chez les personnes

Fig. 19 : *Jigsaw puzzle* pour une PDS pré-auriculaire. **A :** demi-hélix ; **B :** hélix antérieur ; **C :** tragus ; **D :** anti-tragus.

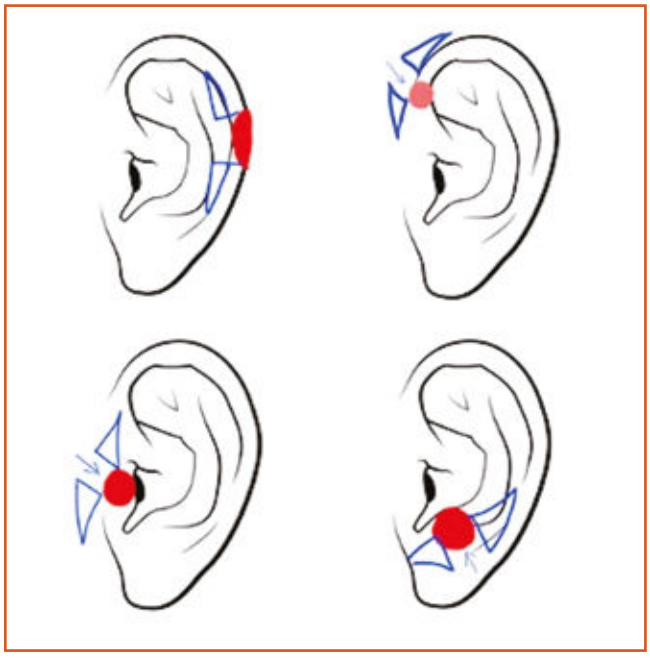


Fig. 20 : Autres zones d'application auriculaire du lambeau *jigsaw puzzle*.

L'Année thérapeutique

Fig. 21 : Amélioration clinique des fistules après injection de SSH.

Fig. 22.

obèses. Lorsque les plaies chirurgicales sont à risque hémorragique ou qu'il faut maintenir une greffe de peau en place, un pansement compressif est le bienvenu. Une équipe américaine a eu l'idée d'utiliser un gant non stérile comme ballon de baudruche et de le placer au fond du pli inguinal pour maintenir en place un pansement qui avait du mal à coller à cause des poils et du sébum de la zone (***fig. 22***).

3. Vacuum maison pour les pansements de greffe [18]

Les greffes de peau totale sont habituellement maintenues sur le lit de la plaie par un bourdonnet. Ce type de pansement a pour inconvénients d'être parfois difficile et long à réaliser et ne permet pas au patient de prendre une douche sereinement par peur de mouiller le pansement. Une équipe brésilienne a donc eu l'idée de créer un vacuum à la place du bourdonnet pour maintenir une greffe en place. Pour cela, une gaze grasse est placée sur la greffe suivie d'une compresse, le tout recouvert d'un pansement transparent type Tegaderm par exemple (***fig. 23***). Une aiguille reliée à une seringue est insérée à l'extérieur du pansement sous la peau pour atteindre l'intérieur du pansement sans le traverser (***fig. 24***). Une fois dedans, une aspiration est effectuée avec la seringue pour mettre sous vide le pansement. Ainsi, la greffe est bien plaquée et le pansement est étanche à l'eau.

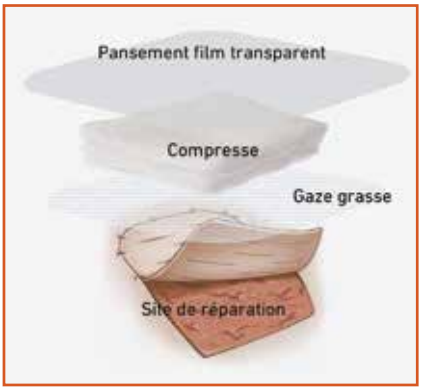


Fig. 23 : Schéma du dispositif.

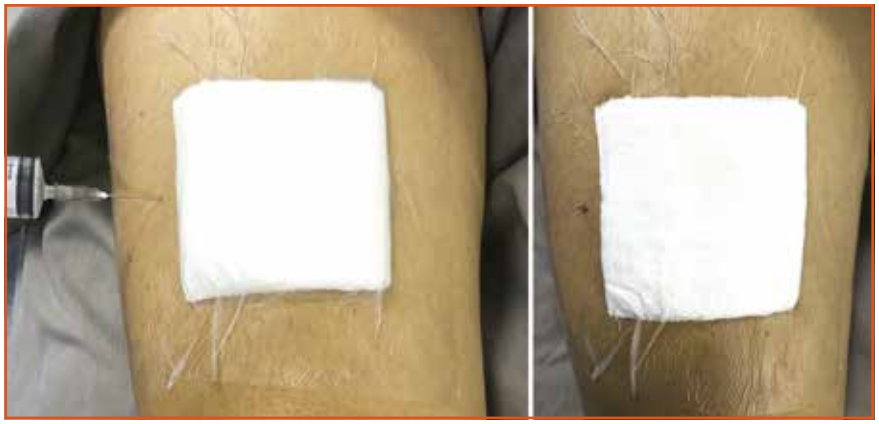


Fig. 24 : Insertion de l'aiguille.

4. La hyaluronidase pour le traitement des microstomies induites par les sclérodermies [19]

La sclérodermie est une maladie auto-immune chronique du tissu conjonctif caractérisée par une production excessive de matrice extracellulaire telle que des glycosaminoglycanes comprenant l'acide hyaluronique. La microstomie est la manifestation orofaciale la plus courante de la maladie, atteignant 30 % des malades. Elle est définie par une distance inter-incisive (DII) < 50 mm entraînant une gêne fonctionnelle. Les traitements systémiques ont une action dérisoire sur les manifestations cutanées de la maladie [20].

La hyaluronidase pourrait être une option thérapeutique pour cette gêne comme le montre ce *case report* d'une patiente de 30 ans atteinte d'une sclérodermie systémique diffuse et ayant bénéficié d'injections de 150 UI de hyaluronidase humaine recombinante à 0,5 cm au-dessus de la lèvre rouge en épargnant les commissures à raison d'injections rétrogrades de 0,1 mL avec une aiguille de 30 G améliorant de 11 % l'ouverture buccale à 3 mois. Une 2e injection équivalente a eu lieu 6 mois plus tard avec un maintien de l'efficacité. D'autres *cases reports*, moins détaillés sur les modalités thérapeutiques, ont montré un intérêt de la hyaluronidase dans cette situation [19, 21].

D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la hyaluronidase dans la microstomie induite par la sclérodermie et établir un schéma thérapeutique précis.

5. Comment casser une ampoule sans se blesser ? [22]

Qui n'a jamais appréhendé l'ouverture d'une ampoule de lidocaïne ou de Kenacort et utilisé une série de compresses pour ne pas se blesser ? Cette situation risque bien d'être un lointain souvenir grâce à cette astuce venue tout droit de Chine consistant à utiliser le corps d'une seringue pour ouvrir une ampoule sans se blesser. Pour cela, il vous faut une seringue de 2,5 mL pour des ampoules de 1 mL et une seringue de 5 mL pour des ampoules de 5 mL (***fig. 25***). Désadaptez la partie mâle et femelle de la seringue, récupérez cette dernière et insérez-y la tête de l'ampoule pour pouvoir la casser sans se blesser.

6. Technique de retrait de bourdonnet de façon non invasive [23]

Les greffes de peau totales sont recouvertes d'un bourdonnet composé d'une gaze grasse ayant pour but de plaquer le greffon contre son lit receveur et de le maintenir dans un milieu gras. Cependant, ce bourdonnet peut parfois être adhérent au greffon *via* des croûtes sèches et son extraction peut alors compromettre la viabilité de ce dernier. Une technique simple et non traumatique pour éviter cela consiste à injecter latéralement dans le bourdonnet, *via* une seringue et une aiguille, une solution isotonique ou de l'anesthésiant pour

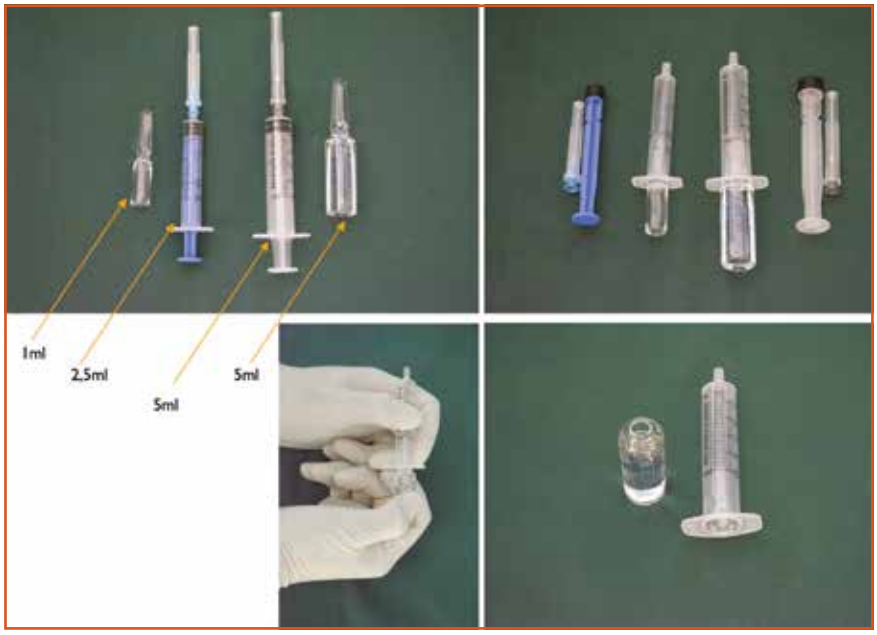


Fig. 25 : Comment casser une ampoule sans se blesser ?

L'Année thérapeutique

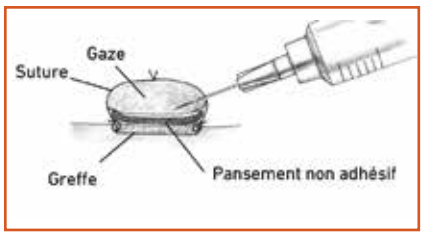


Fig. 26 : Technique d'extraction de bourdonnet.

saturer ce dernier et l'extraire facilement (***fig. 26***).

BIBLIOGRAPHIE

1. Sandoval-Clavijo A, Albero-González R, Toll A. Sudden Development of Indurated Subcutaneous Nodules in a Patient With a Recent Melanoma Surgical Procedure. *JAMA Dermatol*, 2022;158:318-319.
2. Kesaria S, Armenta AM, Gleghorn K *et al.* Use Caution When Traveling and Wearing Medical Dressings: Foam Dressings Containing Silver May Set Off Metal Detectors. *Dermatol Surg*, 2022;48:256-257.
3. Oh, SJ, Lee J, Park S *et al.* Hutchinson Sign: Biopsy May Assist in Diagnosis of Subungual Melanoma *in situ*. *Dermatol Surg*, 2022;48:28-31.
4. Boylan CT, Salmon PJM, Mortimer NJ. Evaluation of Intraoperative Triamcinolone Injection or Primary Lobe Tacking (Pexing) Sutures for Preventing Pincushioning in Bilobed Transposition Flaps. *Dermatol Surg*, 2022;48:191-194.
5. Kim Y, Lehrer EJ, Wirth PJ *et al.* Adjuvant radiotherapy may not significantly change outcomes in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas with clear surgical margins: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:1246-1257.
6. Label conjoint INCa-HAS - Carcinome épidermoïde cutané : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/c_966362/fr/label-conjoint-inca-has-carcinome-epidermoide-cutane-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique.
7. Manci R, Nazir ZH, Dusza S *et al.* Topical timolol enhances surgical wound healing in the lower portion of the leg in older patients with comorbidities: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:661-663.
8. Shi XX, Tan XF. A novel strategy for repairing middle upper lip defects: Bullhead flap. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:e101-e102.
9. Hooper PB, Au JH, Somani AK. Reconstruction of Medial Canthus Defect Involving Nasal Root, Nasal Sidewall, and Upper and Lower Eyelids. *Dermatol Surg*, 2022;48:997-999.
10. Blumenthal SR, Swick M, Bayan CA *et al.* Complex Eyelid Reconstruction: A Practical Guide for the Mohs Surgeon. *Dermatol Surg*, 2022;48:916-923.
11. Donigan JM, Taylor O, Greif C *et al.* Inferiorly Based Rotation Flaps for Infraorbital Cheek Defects. *Dermatol Surg*, 2022;48:61-66.
12. García-Herraiz A, Márquez-Cañada JM, Tejerina-Botella C. Reconstruction of a Large Columellar Defect. *Dermatol Surg*, 2022;48:993-995.
13. Lee N, Brian Jiang SI. Reconstruction of a Full-Thickness Multisubunit Nasal Defect. *Dermatol Surg*, 2022;48:1235-1237.
14. Dong J, Verne S, Herbst J. Use of the 'Jigsaw Puzzle' Advancement Flap for Repair of Auricular Defects. *Dermatol Surg*, 2022;48:364-365.
15. Prud'homme R, Lacombe M, Delauménie S *et al.* [An original reconstruction technique for double upper white lip defect]. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:658-661.
16. Porter ML, Salian P, Rosales Santillan M *et al.* An Open-Label, Prospective, Pilot Study of Hypertonic Saline for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Surg*, 2022;48:954-960.
17. Nguyen JK, Buethe M, Siegel DM. 'Balloon Glove' Technique: An Easy Alternative to Pressure Dressing for Postoperative Hemostasis. *Dermatol Surg*, 2022;48:582-583.
18. Simão TS. Simple vacuum compression dressing for skin graft. *J Am Acad Dermatol Venereol*, 2022;86:e263-e264.
19. Chopra D, Brehm JE, Morrison B. Hyaluronidase as a Successful Treatment Modality for Scleroderma-Induced Microstomia. *Dermatol Surg*, 2022;48:1014-1015.
20. Gonzalez CD, Pamatmat JJ, Hutto JC *et al.* Review of the Current Medical and Surgical Treatment Options for Microstomia in Patients With Scleroderma. *Dermatol Surg*, 2021;47:780-784.
21. Kumar MH, Kumar MS, Kumar SH *et al.* A neoteric multidrug combination: novel approach to limited cutaneous systemic scleroderma involving the face. *BMJ Case Rep*, 2016;2016, bcr2015212787.
22. Zhang W, Gu L, Zhang Y *et al.* Syringe tube as ampoule opener: A safe, simple, and effective tool in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:e101-e102.
23. Om A, Demetrius R, Bennett RG. Technique for Fast Nontraumatic Skin Graft Bolster Removal. *Dermatol Surg*, 2022;48:1258.

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

Retenez dès aujourd'hui les dates des

18es JRD

NOUVEAU LIEU

CNIT Forest
Paris-La Défense

Jeudi 19 octobre 2023

Cancérologie cutanée

Présidente : Pr Caroline Robert

Vendredi 20 octobre 2023

Allergies cutanées et environnement

Présidente : Pr Annick Barbaud

www.realites-dermatologiques.com

taltz® (ixékizumab) injectable

PSORIASIS EN PLAQUES

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

Place dans la stratégie thérapeutique :

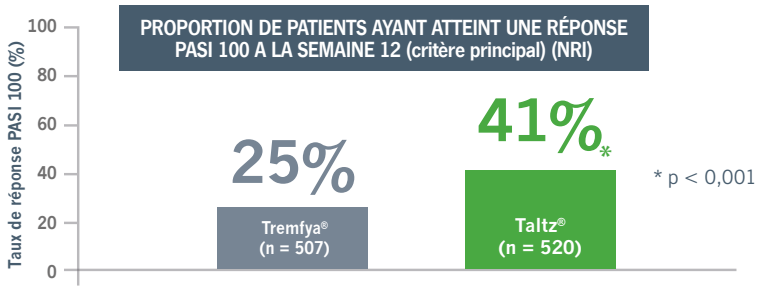
La Commission considère que TALTZ® (ixekizumab) est un traitement systémique de 2e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1re ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. [2]

FORMULATION SANS CITRATE DISPONIBLE

ÉTUDE IXORA-R

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

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



MÉTHODOLOGIE [3]

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

TOLÉRANCE À LA SEMAINE 24 [4]

Effets indésirables (EI), n (%)	Tremfya® (n = 506)	Taltz® (n = 519)
EI	286 (57)	323 (62)
• Légers	166 (33)	181 (35)
• Modérés	99 (20)	124 (24)
• Sévères[a]	21 (4)	18 (3)
EI ayant entrainé un arrêt de traitement	8 (2)	15 (3)
EI graves	16 (3)	18 (3)
Décès	0	0
EI fréquents (≥ 3%)		
• Infection des voies respiratoires supérieures	41 (8)	40 (8)
• Rhinopharyngites	27 (5)	34 (7)
• Réactions au site d'injection[b]	6 (1)	49 (9)
• Céphalées	15 (3)	22 (4)
• Diarrhées	17 (3)	16 (3)
EI d'intérêt particulier		
• Neutropénies	2 (0,4)	2 (0,4)
• Infections	143 (28)	162 (31)
– Sévères	2 (0,4)	2 (0,4)

Effets indésirables (EI), n (%)	Tremfya® (n = 506)	Taltz® (n = 519)
EI d'intérêt particulier *(suite)*		
– Opportunistes	1 (0,2)	5 (1)
> *Candidoses mucocutanées*	0	3 (0,6)
> *Herpès zoster*	1 (0,2)	2 (0,4)
> *Tuberculose réactivée*	0	0
• Dépression	7 (1)	5 (1)
• Cancers	3 (0,6)	4 (0,8)
• Réactions allergiques	13 (3)	19 (4)
– Anaphylaxie potentielle[c]	1 (0,2)	0
• Réactions au site d'injection[d]	19 (4)	67 (13)
– Sévères[a]	0	0
• MACE[e]	2 (0,4)	4 (0,8)
• Evènements cérébrocardiovasculaires[e]	4 (0,8)	7 (1)
• Maladie inflammatoire chronique de l'intestin[e]	0	1 (0,2)
– Maladie de Crohn[e]	0	1 (0,2)
– Rectocolite hémorragique[f]	0	0
• Evènements hépatiques[g]	8 (2)	7 (1)

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

PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ® [1]

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

Les effets indésirables rapportes de manière fréquente (≥ 1/100 à < 1/10) ont été les infections fongiques à dermatophytes, l'herpès simplex (mucocutané), les douleurs oro-pharyngées, et les nausées.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consulter le ***RCP***

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

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur https://signalement.social-sante.gouv.fr/

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

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

MACE : *Major Adverse Cardiac Events* ; **MedDRA :** *Medical Dictionary for Regulatory Activities* ; **NRI :** *Non-Responder Imputation* ; **PASI :** *Psoriasis Area Severity Index* ; **sPGA :** *static Physician's Global Assessment*

1. Résumé des caractéristiques du produit Taltz®. **2.** Taltz® : Avis de la Commission de la Transparence du 11 juillet 2022. **3.** Blauvelt A, *et al.* A head-to-head comparison of ixekizumab *versus* guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety, and speed of response from a randomized, double-blinded trial. 2019. doi: 10.1111/BJD.18851. **4.** Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, *et al.* A Head-to-Head Comparison of Ixekizumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 24-Week Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-Blinded Trial. *Br J Dermatol* 2020.doi: 10.1111/bjd.19509.

Lilly France 24 boulevard Vital Bouhot
CS 50004 - 92521 Neuilly sur Seine Cedex
Tél. : 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
Information Médicale : 0 800 00 36 36 Service & appel gratuits ou 01 55 49 32 51

VIVACTIS INNOVATIONS - Visa n° 22/07/61077659/PM/003_V2 - PP-IX-FR-0919 - Février 2023 - © Lilly. Tous droits de reproduction réservés.