Mensuel
Octobre 2023
Cahier 1

réalités

n° 324

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

La dermatite atopique du petit enfant

Maladie de Paget extramammaire

Actualités thérapeutiques dans la pemphigoïde bulleuse

Ulcères rebelles des membres inférieurs : que faire ?

Vitiligo et JAK inhibiteurs

Prise en charge de l'angiœdème bradykinique

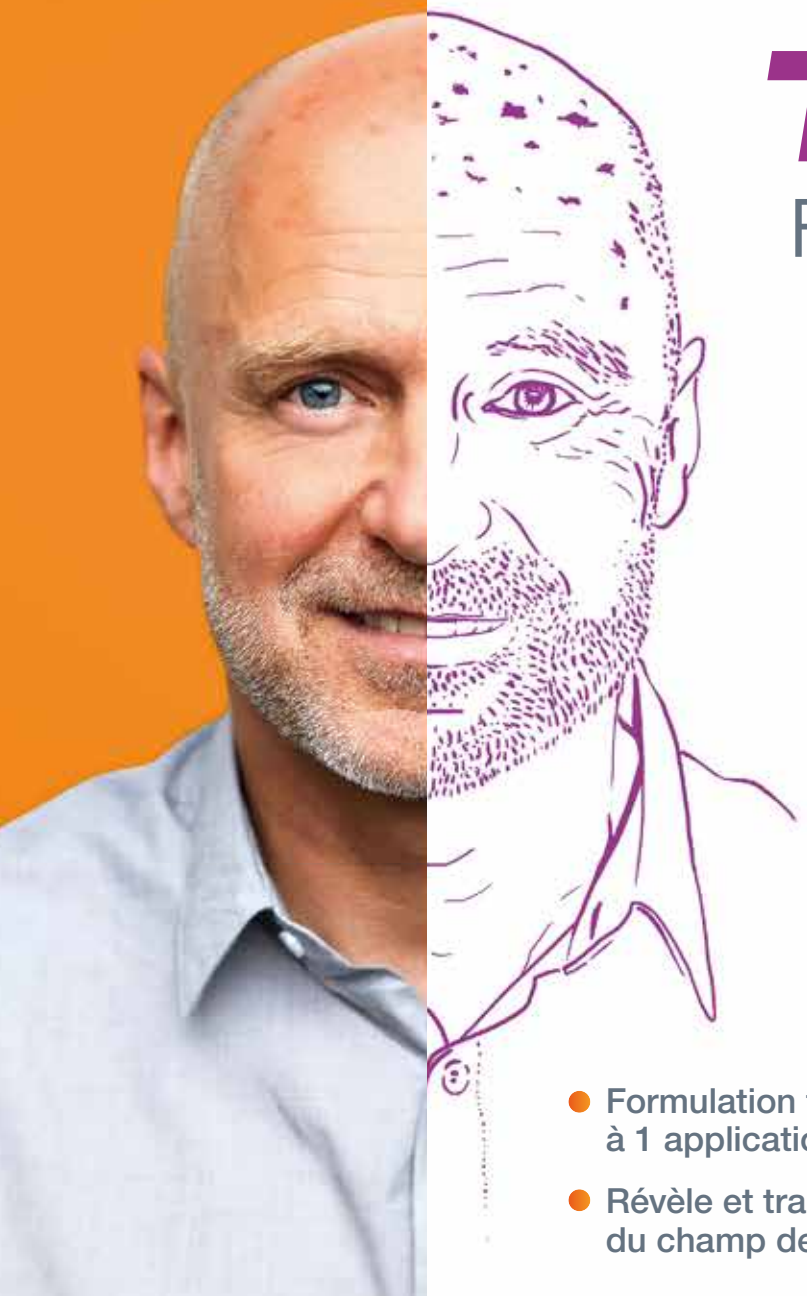
Prise en charge des cicatrices d'acné

www.realites-dermatologiques.com

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

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

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



TOLAK® 4%

Fluorouracile Crème

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

TRAITER TÔT, AU-DELÀ DES LÉSIONS VISIBLES

- Formulation topique du 5-FU à 1 application par jour
- Révèle et traite les lésions non visibles du champ de cancérisation[2]

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le répertoire des spécialités pharmaceutiques en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

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

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

260 561 -10/22 - 22/10/63350430/PM/002 - Getty Images

Pierre Fabre DERMATOLOGIE | L'EXPERTISE DANS LA PEAU

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. Abiached, 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

A. Oudry, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau,
92100 Boulogne-Billancourt
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4e trimestre 2023

Sommaire

Octobre 2023

n° 324

Cahier 1

Revues générales

4 **La dermatite atopique du petit enfant**
H. Aubert

19 **Maladie de Paget extramammaire : à propos de trois observations traitées par photothérapie dynamique ou radiothérapie**
F. Lebas, A. Palladini, J. Fareau, I. Liolios, C. Khoury Et J.J. Morand

24 **Actualités thérapeutiques dans la pemphigoïde bulleuse**
M. Alexandre

32 **Ulcères rebelles des membres inférieurs : que faire ?**
D. Kottler

40 **Vitiligo et JAK inhibiteurs : vers un traitement efficace pour nos patients ?**
P.A. Becherel

46 **Prise en charge de l'angiœdème bradykinique**
D. Gobert, O. Fain

52 **Prise en charge des cicatrices d'acné**
A. Toubel

Un cahier 2 "Quelle prise en charge pour nos patients souffrant de pelade ?" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 23.

Image de couverture :
©Evgeny Gubenko@shutterstock.com

Revues générales

La dermatite atopique du petit enfant

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) touche 16 % des enfants en France. Un enfant sur dix a une forme sévère. Les aspects cliniques peuvent être variables et certains diagnostics différentiels sont spécifiques à cette tranche d'âge.

Il est maintenant bien établi que la DA a un retentissement important sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage. De plus, il a été mis en évidence qu'elle est associée à une plus grande fréquence des difficultés d'apprentissage, liées à la sévérité de la DA, indépendamment des caractéristiques socioéconomiques et des autres comorbidités atopiques.

De nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés ces dernières années dans le domaine. Le traitement de première intention reste la corticothérapie locale. Avant d'envisager un traitement systémique, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance et de la bonne réalisation des soins locaux. Seul le dupilumab a l'AMM chez les enfants de moins de douze ans, à partir de six ans. Ce traitement est maintenant disponible en accès précoce à partir de six mois.

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

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire fréquente, touchant les nourrissons et les enfants. Elle peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur le sommeil et sur la qualité de vie de l'enfant, mais aussi sur celle de son entourage. La prise en charge de la DA a fait ces dernières années un bond en avant considérable, avec l'apparition de nouveaux traitements systémiques qui ont pu rapidement être développés chez l'enfant.

Épidémiologie

Alors que la prévalence des maladies allergiques a beaucoup augmenté au siècle dernier, la prévalence de la DA semble plutôt se stabiliser ces dernières années. Son évaluation reste difficile sur de larges échantillons, car basée sur des critères déclaratifs des patients et variables selon les zones géographiques. Néanmoins, des méthodologies précises permettent d'identifier de manière assez fiable les patients atteints de DA.

Dans une étude mondiale de grande envergure menée de 2018 à 2019, la prévalence de la DA était estimée entre 2,3 % en Israël et 20,1 % au Brésil chez les enfants de six mois à dix-huit ans. En France, la prévalence était de 16 % (***fig. 1***), contre 8 % en Allemagne et 15 % en Angleterre. Elle était globalement statistiquement plus importante en milieu urbain que rural. En France, elle était estimée à 18,1 % en milieu urbain *versus* 10,1 % en milieu rural. La sévérité de la DA était autoévaluée par les patients (autoscore POEM, auto-PGA), 11 % des enfants avec DA avaient une DA sévère dans la tranche d'âge six mois-six ans [1].

Physiopathologie

Des avancées dans la connaissance de la physiopathologie de la DA ont été réalisées ces dernières années, permettant les innovations thérapeutiques que nous connaissons. Il apparaît également qu'il s'agit d'une pathologie hétérogène avec des phénotypes différents.

BIENTÔT DISPONIBLE

SPEVIGO® EST INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES DANS LE TRAITEMENT DES POUSSÉES DE PSORIASIS PUSTULEUX GÉNÉRALISÉ (PPG) EN MONOTHÉRAPIE.

Contrôlez enfin les poussées de PPG

22-0902 – 23/01/68300246/PM/002 – 01/2023 – Boehringer Ingelheim France

AMM conditionnelle dans l'attente de données d'efficacité et de sécurité complémentaires dans le traitement des poussées récurrentes de PPG chez l'adulte.

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie.

Non remboursé Séc. Soc. et non agréé aux collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).
Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-1 du Code de la Sécurité Sociale au titre de l'autorisation d'accès précoce accordée par la HAS le 16 Mars 2023.

Spevigo®
(spésolimab)

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR Code.

Boehringer Ingelheim

Revues générales

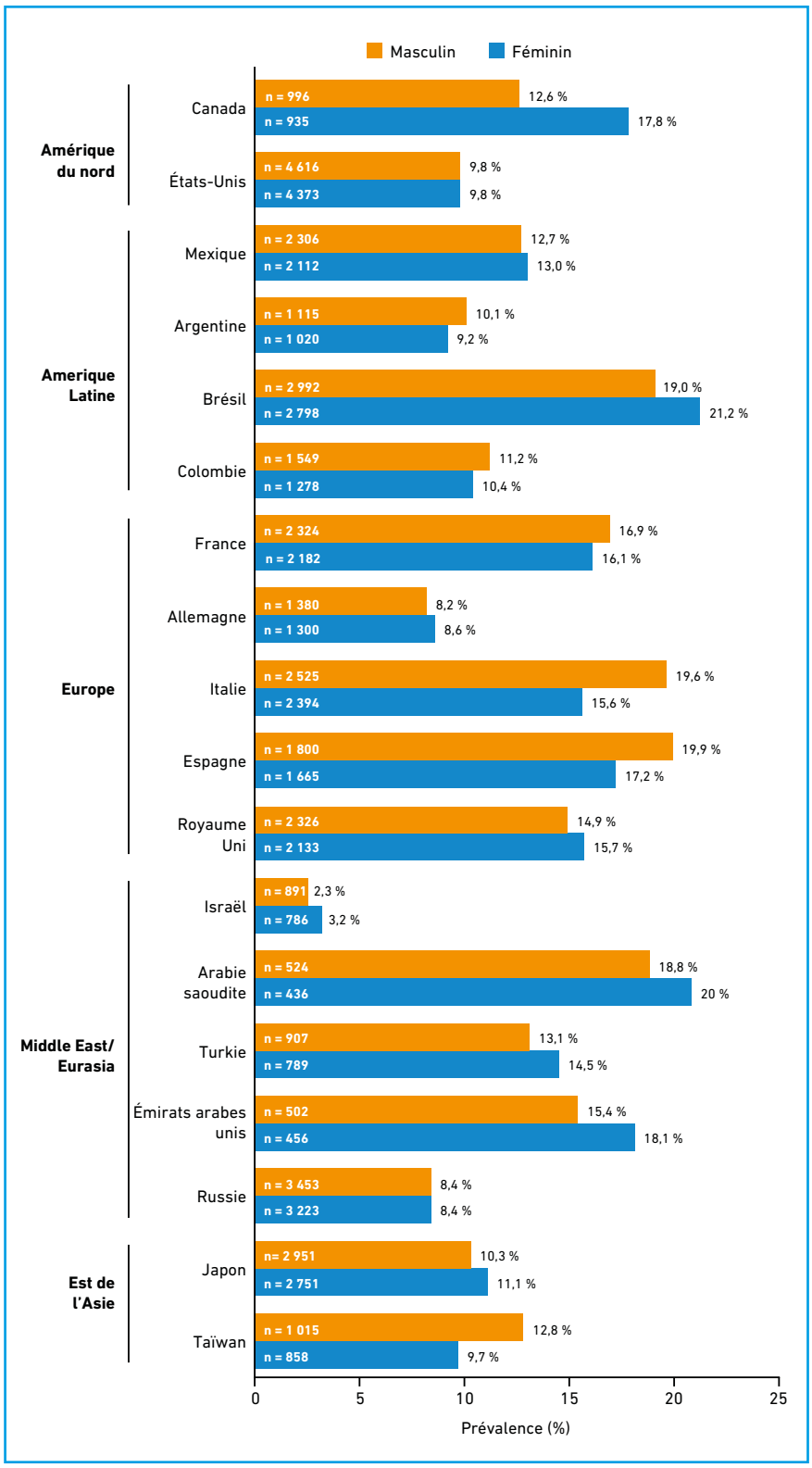


Fig. 1 : Épidémiologie de la DA de l'enfant dans le monde.

La DA est une maladie multifactorielle due à l'association de facteurs génétiques et environnementaux. En effet, sa physiopathologie fait intervenir plusieurs mécanismes, dont une altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée, le développement d'une réaction inflammatoire cutanée faisant intervenir l'immunité innée et adaptative, l'action de facteurs environnementaux incomplètement connus et des anomalies de diversité des microbiomes digestif et cutané (***fig. 2***).

Sur le plan génétique, il s'agit d'une maladie polygénique complexe. Des études pangénomiques ont permis d'identifier deux groupes majeurs de gènes impliqués dans la DA : des gènes codant pour des protéines structurales de l'épiderme comme la filaggrine, et des gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative [2]. La concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes est de 77 % *vs* 15 % chez les jumeaux dizygotes [3] et environ 70 % des patients atteints de DA ont un antécédent familial d'atopie [4].

1. Anomalie de la barrière cutanée

La plupart des patients atteints de DA ont une barrière cutanée défectueuse en peau lésée et non lésée [5-7]. Ce défaut se traduit par une diminution du taux de céramides dans la peau et par une augmentation de la quantité d'eau perdue à travers la peau : cette valeur, qui est mesurable, s'appelle la perte transépidermique en eau (*transepidermal water loss*, TEWL).

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme ayant un rôle essentiel dans le maintien de la qualité de la fonction barrière de l'épiderme, en empêchant la pénétration d'allergènes et en maintenant un niveau d'hydratation cutanée optimal. Une double mutation inactivatrice du gène de la filaggrine est à l'origine de l'ichtyose vulgaire, avec un aspect d'hyperlinéarité palmaire caractéristique. Les sujets atteints de DA ayant

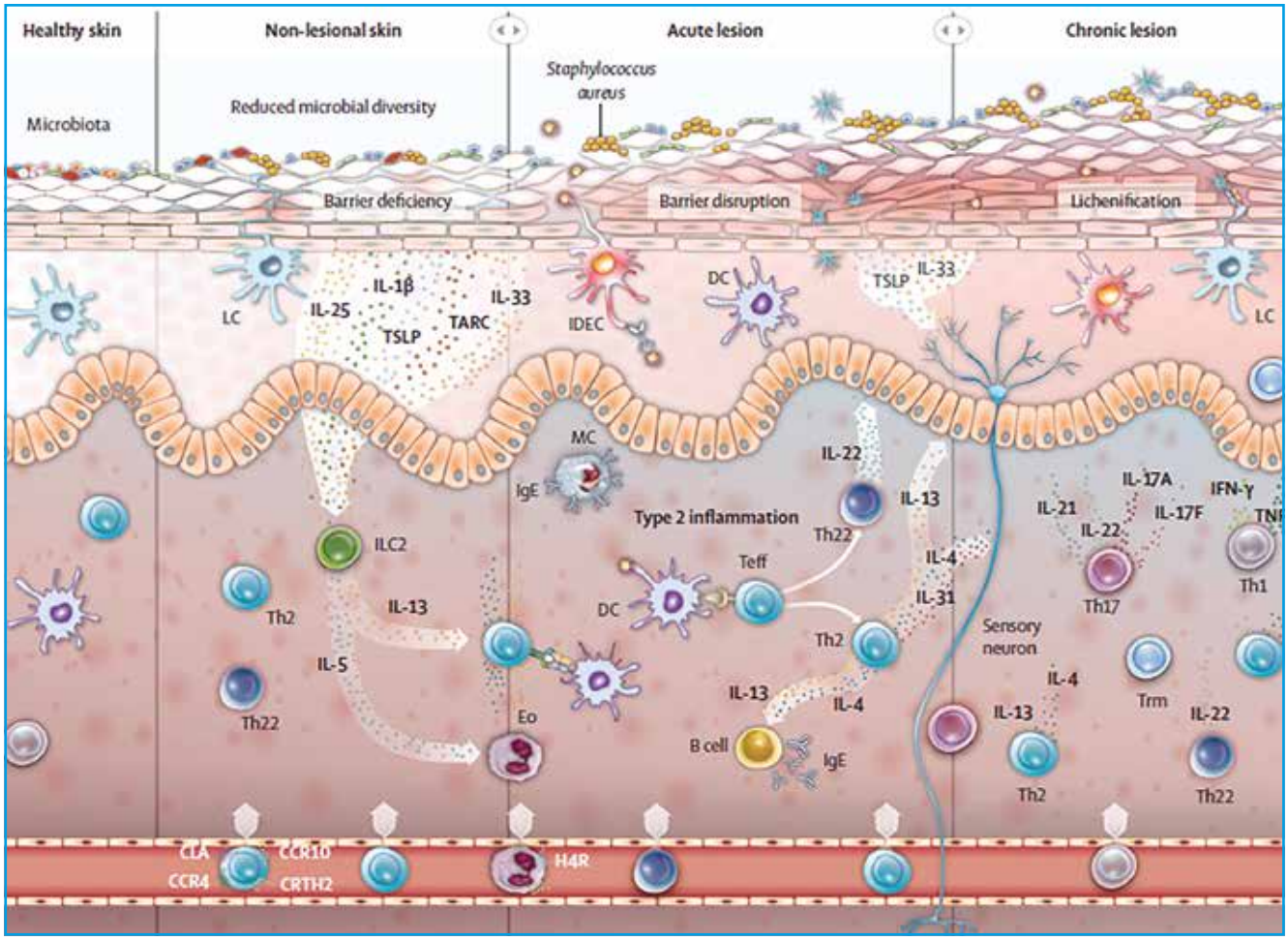


Fig. 2 : Physiopathologie de la DA, Langan *et al. Lancet*, 2020.

une mutation hétérozygote du gène de la filaggrine ont également une hyperlinéarité palmaire et plus volontiers une DA précoce et sévère, par rapport aux patients DA sans mutation.

Depuis 2006, des études ont établi que des mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine, fréquentes dans la population générale (10 %), étaient responsables d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et multipliaient par trois le risque de développer une DA [8]. Ces anomalies de la barrière cutanée favorisent la pénétration des allergènes à travers la peau, ce qui déclenche une réponse Th2 et parfois une sensibilisation médiée par les immunoglobulines E (IgE) à certains aliments et allergènes environnementaux (risque d'allergie de contact au nickel x 2, arachide x 5) [9-14]. Ces anomalies de la filaggrine n'expliquent cependant pas l'ensemble des mécanismes de la DA, car elles n'existent que chez un tiers des sujets atteints.

D'autres anomalies fonctionnelles innées de la barrière cutanée existent, probablement dues à une diminution de l'expression d'autres protéines épidermiques (loricrine, involucrine, cornéodesmosine, etc.) [15]. Enfin, il a été mis en évidence des anomalies d'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (*tight junctions*) interkératinocytaires chez les sujets atteints de DA [16]. Les jonctions serrées constituent une seconde barrière épidermique située sous le *stratum corneum*, dans le *stratum granulosum*.

Il existe une interaction entre l'inflammation cutanée et la fonction barrière épidermique. Ainsi, un déficit en filaggrine est susceptible d'induire une inflammation cutanée. À l'inverse, l'inflammation cutanée médiée par plusieurs cytokines pro-inflammatoires (interleukines [IL] 4, IL13, interféron [IFN] et IL25) tend à réduire l'expression de la filaggrine dans la peau, même chez les patients sans mutation du gène de la filaggrine [17]. De même, les traitements topiques anti-inflammatoires stimulent l'expression de la filaggrine et améliorent la fonction barrière cutanée.

Revues générales

2. Mécanismes de la réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse

La pénétration dans la peau d'allergènes de haut poids moléculaire ou de facteurs irritants chimiques externes, dont le passage transcutané est rendu possible par le défaut de la barrière cutané cité précédemment, a un rôle crucial dans la phase de stimulation de l'inflammation. Des anomalies fonctionnelles de l'immunité adaptative interviennent également à ce stade et contribuent à initier le processus inflammatoire.

À la phase aiguë, l'activation des cellules de Langerhans, en partie induite par le contact avec les allergènes, tend à polariser l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 (associé à la production d'IL4, 5, 9, 13 et 31) et Th22 (associé à la production d'IL22) [18]. À la phase chronique, une activation lymphocytaire T de type Th1 (associée à la production d'IFNγ, de GM-CSF et d'IL12) s'associe à une activation Th2. Le grattage de la peau aggrave le processus inflammatoire, en provoquant des dommages kératinocytaires. Des études récentes montrent une activation Th17 plus importante chez l'enfant que chez l'adulte [19].

Cependant, les mécanismes immunologiques en jeu chez les patients atopiques semblent varier selon les patients. On distingue ainsi plusieurs profils de patients ou "endotypes" en fonction de l'âge de début de la maladie, de la réponse aux allergènes, de la sévérité, de la présence d'IgE autoréactives et des comorbidités (asthme, rhinite allergique, allergies alimentaires et infections) [20].

3. Environnement et DA

Les études épidémiologiques ont précisé les facteurs associés à un risque plus faible de DA : le mode de vie rural, le mode de garde en crèche, la vie dans une ferme avec des animaux pendant la grossesse et les infections parasitaires dans l'enfance. L'utilisation répétée d'antibiotiques à large spectre dans l'enfance et la présence d'un chat à domicile augmentent le risque de DA. Cependant, les infections bactériennes et virales précoces, les mesures d'éviction des acariens, l'allaitement au sein et la diversification alimentaire retardée ne modifient pas le risque de survenue de la DA [21, 22].

Cette diminution du risque d'atopie en milieu rural peut s'expliquer par le fait qu'une plus grande biodiversité environnementale en milieu rural est très significativement associée à une plus grande diversité des bactéries commensales digestives et probablement cutanées. Le modèle de la théorie de l'hygiène a donc été précisé ces dernières années : les facteurs environnementaux modifient la diversité des microbiomes digestifs et cutanés, et cette diversité semble jouer un rôle majeur dans le développement de l'atopie.

4. Rôle de la flore bactérienne cutanée

En dehors des poussées, on observe dans la DA une grande diversité de souches bactériennes commensales à la surface de la peau. Cette diversité décroît au cours des poussées de la maladie, au profit des souches de staphylocoques (dorés et *epidermidis*) [23]. Les sujets atopiques ont un microbiome cutané avec davantage de staphylocoques dorés et moins de bactéries à Gram négatif [24, 25] .

La diversité du microbiome cutané et la prolifération du staphylocoque doré sont régulées en partie par le système immunitaire inné et l'expression des peptides antimicrobiens (AMP), qui sont d'importants régulateurs de la prolifération bactérienne. La colonisation de la peau par le staphylocoque doré est très fréquente au cours de la DA (90 % *vs* 5 % des sujets sains), ainsi que les surinfections à staphylocoque doré. Un déficit de l'immunité innée et une diminution de l'expression des AMP dans la peau semblent en partie en cause [26, 27].

La déviation Th2 du système immunitaire empêche l'augmentation de l'expression des AMP, entraînant une augmentation du staphylocoque doré et une diminution de la diversité du microbiome cutané en peau lésée. Par ailleurs, la déviation Th2 du système immunitaire entraîne la diminution de la production d'IL10 par les cellules dendritiques, qui est une cytokine anti-inflammatoire, favorisant ainsi la chronicité de l'inflammation.

Aspects cliniques

L'eczéma apparaît le plus souvent entre trois et six mois, et 60 % des enfants atteints de DA ont été symptomatiques avant l'âge d'un an. Chez le nourrisson, l'eczéma touche les convexités (joues, membres, tronc), mais l'atteinte des plis plus classique chez l'enfant plus âgé peut également être présente chez le nourrisson [28] (***fig. 3 et 4***). Habituellement, la zone des langes est épargnée, il n'est pas rare néanmoins qu'il y ait un peu d'eczéma au niveau pubien ou testiculaire chez le garçon, sans pour autant suspecter une allergie de contact aux couches ou aux produits d'hygiène utilisés lors du change. L'atteinte des mains est clas-

Fig. 3 : DA du petit enfant ; atteinte des convexités (joues, front, tronc).

sique chez l'enfant de deux à quatre ans, peut être douloureuse en raison des fissures et se surinfecter (***fig. 5***).

Fig. 4 : DA atteinte des plis.

Fig. 5: DA atteinte des extrémités.

Le prurit, critère nécessaire au diagnostic de DA, est difficile à évaluer chez le tout-petit. Il se manifeste alors par un inconfort, des pleurs, un "tortillement" ou des réveils nocturnes. Un peu plus grand, vers six mois, l'enfant commence à se gratter de manière ciblée.

Comme chez l'adulte, il existe chez le petit enfant plusieurs phénotypes de DA. Certains enfants ont une atteinte de la face d'extension des plis (coudes, genoux), souvent associée à une forme nummulaire de DA, qui peut être prise à tort pour un psoriasis. Ce phénotype est plus fréquent chez les phototypes foncés, de même que l'aspect d'eczéma folliculaire du tronc (***fig. 6 et 7***). La DA nummulaire de l'enfant est associée à une plus grande résistance aux traitements topiques (***fig. 8***). Certains enfants présentent un prurigo associé à la DA.

Fig. 6 : DA : atteinte nummulaire, atteinte des faces d'extension coudes et genoux.

Fig. 7 : DA : atteinte nummulaire, atteinte des faces d'extension coudes et genoux.

Fig. 8 : DA nummulaire.

Revues générales

L'allergie de contact est assez rare chez le petit enfant. Des patch-tests pourront être demandés en cas de forme localisée faisant suspecter une allergie de contact. La plus fréquente concerne les antiseptiques (chlorhexidine), mais aussi les filtres solaires (octocrylène), les patchs d'EMLA (allergie à la lidocaïne) ou les lecteurs de glycémie chez les enfants diabétiques (Freestyle).

Les diagnostics différentiels à évoquer sont détaillés dans le ***tableau I*** et dans les ***figures 9 à 14***.

Fig. 9 : Gale.

Fig. 10 : Impetigo.

Fig. 11 : DA impétiginisée.

Diagnostic	Âge/fréquence	Aspect	Autres caractéristiques
Impétigo	Fréquent, tout âge	Lésions croûteuses, parfois vésiculobulleuses, évolution récente	Aggravation rapide Peut compliquer un eczéma
Dermatophytie	Fréquent, tout âge	Erythématosquameux, évolution centrifuge, parfois pustuleux	Inefficacité des dermocorticoïdes
Eczéma de contact	Peu fréquent, tout âge	Eczéma localisé, absence de terrain atopique possible	Antiseptiques, filtres solaires
Gale	Fréquent, tout âge	Rechercher des sillons au niveau de la plante des mains et pieds	Eczématisation associée fréquente
Dermite séborrhéique	Fréquent, avant 1 an	Lésions erythématosquameuses du cuir chevelu et du siège Atteinte des grands plis	Touche le petit enfant dès un mois, pas ou peu de prurit, évolution possible vers DA ou psoriasis
Lymphome cutané T épidermotrope	Rare	Lésions erythématosquameuses limitées, pas d'atopie, prurit modéré, hypopigmentation	Progression lente
Dermatite herpétiforme	Rare	Vésicules face d'extension coudes, genoux, fesses Excoriations secondaires	Résistance à la corticothérapie locale, association à la maladie cœliaque
Lichen	Rare	Atteinte face antérieure des avant-bras, prurit ++, stries de Wickham, non croûteux, évolution plus récente ou modification de l'aspect de la DA habituelle	Diagnostic différentiel avec DA nummulaire parfois difficile
Psoriasis	Fréquent	Atteinte du cuir chevelu, en goutte diffuse, face d'extension des membres, peut être également prurigineux	Dans les formes de psoriasis localisées de l'enfant au CC et rétro-auriculaires, le diagnostic différentiel avec la DA est difficile, l'évolution permet le plus souvent de trancher

Tableau I : Diagnostics différentiels.

Fig. 12 : Dermatophytie.

Fig. 13 : Lichen plan associé à une DA et un eczéma des mains.

Fig. 14 : Dermatite herpétiforme.

1. Quand rechercher un déficit immunitaire primitif ?

L'eczéma peut être un symptôme associé à un déficit immunitaire primitif chez l'enfant : syndrome IPEX, syndrome de Netherton, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome hyper-IgE autosomique récessif et dominant.

Un déficit immunitaire doit être évoqué devant des signes d'appel : éruption précoce avant 3 mois, IgE > 10 fois la normale supérieure pour l'âge, érythrodermie, infections bactériennes (à staphylocoques dorés pour le syndrome hyper-IgE autosomique dominant lié à une mutation STAT3 avec abcès, furoncles), infections bactériennes profondes, mais aussi infection virale notamment herpétique à répétition (syndrome hyper-IgE autosomique récessif lié à *DOCK8*), purpura pétéchial (syndrome de Wiskott-Aldrich), diarrhée entéropathie (IPEX), dysmorphie faciale (*STAT3*), anomalie des cheveux (syndrome Netherton). Cette liste n'est pas exhaustive.

2. Fardeau de la DA : prurit/douleur

La DA est une dermatose inflammatoire chronique qui a un impact majeur sur le sommeil et sur la qualité de vie de l'enfant, mais aussi de l'entourage. Elle s'accompagne d'un prurit, intense, souvent au déshabillage chez le nourrisson, avec excoriations. Ce prurit peut être nocturne. Il est évalué chez l'enfant plus grand et chez l'adulte par une échelle visuelle analogique entre 0 et 10. Chez le petit enfant, l'intensité du prurit est plus difficile à évaluer par les parents, qui évalueront la fréquence des démangeaisons et l'inconfort de l'enfant. Il peut être exacerbé par la chaleur, la transpiration, les contrariétés.

La douleur peut également accompagner une DA sévère. Ce signe associé n'est pas assez pris en compte. Les patients rapportent souvent, au moment des poussées, une peau "qui brûle" ou "qui fait mal". Parfois, cette douleur rend tout contact avec la peau, le bain ou la douche insupportable. Une prise en charge antalgique doit alors être associée.

Le prurit et la douleur chroniques peuvent avoir un retentissement sur le sommeil : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, avec fatigabilité et irritabilité de l'enfant, et donc des parents.

Revues générales

3. Complications infectieuses

L'eczéma de l'enfant peut se compliquer de surinfection à staphylocoque doré (aspect suintant, extension rapide et modifications de l'aspect des lésions, douleurs, érythème périlésionnel, fièvre), motivant la prescription d'une antibiothérapie locale ou générale selon l'intensité des symptômes. Comme expliqué dans la partie physiopathologie, la présence de staphylocoque doré sur les lésions d'eczéma en poussée n'est pas synonyme de surinfection : il n'est donc pas utile de réaliser des prélèvements bactériologiques superficiels. L'indication d'une antibiothérapie se fait sur des arguments cliniques. Il n'est pas nécessaire d'arrêter la corticothérapie locale en cas d'impétiginisation, celle-ci peut être poursuivie si le traitement par antibiotique est débuté [29].

Les surinfections herpétiques peuvent compliquer une DA (syndrome de Kaposi-Juliusberg ; ***fig. 15***). On observe alors des lésions vésiculeuses puis croûteuses, d'extension rapide, monomorphe, avec une fièvre inconstante. Dans ce cas, un prélèvement cutané par écouvillon pour PCR HSV est utile pour confirmer le résultat. Une hospitalisation est souvent nécessaire pour le traitement antiviral et la gestion de la douleur. Il faut se méfier des kératites herpétiques associées (manuportage), qui doivent être systématiquement recherchées en cas de lésions du visage.

Une complication infectieuse plus spécifique chez le petit enfant est l'eczéma

Fig. 15 : Syndrome de Kaposi Juliusberg.

Fig. 16 : Eczéma coxsackium.

coxsackium, une surinfection à entérovirus coxsackie A6 chez l'enfant atopique (***fig. 16***). Les lésions sont souvent diffuses, vésiculeuses, croûteuses, mais moins nécrotiques que les virus du groupe herpès, avec atteintes des plis et du siège. L'atteinte muqueuse buccale et palmoplantaire est souvent absente. Le diagnostic peut être confirmé par un prélèvement cutané superficiel (PCR entérovirus).

4. Comorbidités

>>> Allergie alimentaire (AA)

Il apparaît dans les études que plus la DA est sévère, plus le risque d'AA associée est important. Néanmoins, le lien physiopathologique entre AA IgE médiée et sévérité de la DA reste peu clair, et l'intérêt des tests à la recherche d'une AA dans la DA sévère reste débattu. Selon les recommandations européennes [29], un bilan à la recherche d'une allergie alimentaire est indiqué en cas de réactions allergiques immédiates ou en cas de réactions allergiques immédiates et retardées associées, mais reste discuté en cas de réactions retardées seules.

Il faut éviter les régimes stricts d'éviction, sans lait de vache par exemple, chez le nourrisson. Il est fréquent de voir en consultation des nourrissons avec des régimes d'éviction stricts, qui ne sont pas traités correctement pour leur DA. La question d'une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) ne devra être évoquée qu'en cas de DA sévère malgré un traitement local bien réalisé, de signes d'AA immédiate ou de cassure de la courbe de croissance. L'évaluation du régime d'éviction doit se faire avant une durée de trois mois. Après un régime d'éviction strict de plus de trois mois, la réintroduction des PLV nécessite un avis spécialisé.

La sensibilisation aux allergènes alimentaires se fait en partie à travers la peau. Une étude prospective a montré qu'un traitement efficace et proactif de la DA réduit la prévalence de l'allergie à l'œuf chez l'enfant, par rapport à un traitement réactif classique [30].

>>> Asthme

L'association entre asthme et DA est bien établie : la prévalence de l'asthme est de 25 % chez les patients avec DA [31]. L'asthme est plus fréquent pour les patients avec DA sévère *vs* DA légère à modérée. Par ailleurs, la présence d'un asthme à sept ou treize ans est en faveur d'une persistance de la DA chez l'adulte [32].

>>> Troubles des apprentissages

L'association entre DA et troubles des apprentissages est un concept récent, actuellement plutôt bien démontré par une étude transversale au sein de la cohorte PEER (*Pediatric Eczema Elective Registry*), une cohorte de 2 074 enfants américains de 2 à 17 ans atteints de DA.

L'âge médian de début de la DA était de 9 mois. Parmi ces enfants, 13,8 % avaient un trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH), 10,7 % des troubles du sommeil, 7,5 % une dépression, 11 % une anxiété et 8,2 % des difficultés d'apprentissage. Les troubles de l'apprentissage sont associés à la sévérité de la DA indépendamment des caractéristiques socioéconomiques, des autres comorbidités atopiques et des autres troubles neuropsychiatriques. Les troubles du sommeil et le prurit peuvent expliquer ces difficultés d'apprentissage par la fatigue et les difficultés de concen-

Ask NAOS Pro

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

Jeudi 16 Novembre 2023
20 h 00 – 21 h 15

Impacts dermatologiques et psychologiques des nouveaux traitements anticancéreux

- Toxicités dermatologiques des nouveaux traitements anticancéreux
  Dr Vincent Sibaud, Onco-dermatologue, IUCT-Oncopole, Toulouse
- Impacts psychologiques des toxicités cutanées & retentissement sur la qualité de vie
  Audrey Allain, Psychologue clinicien & coordinatrice du département de psychologie, Institut Rafael, Levallois-Perret
- Q&A

Crédit photo : © FatCamera@gettyimages.fr

https://biodermatoxicite.realites-dermatologiques.com

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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé.

Revues générales

tration. D'autres mécanismes sont possiblement mis en jeu [33].

Une revue systématique a montré par ailleurs chez l'adolescent une association entre DA et dépression [34].

>>> Troubles du sommeil

Le prurit associé à la DA entraîne très fréquemment des troubles du sommeil : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes. Une étude de cohorte longitudinale portant sur 13 988 enfants du Royaume-Uni âgés de deux à seize ans a révélé que ceux atteints de toute forme de DA, même légère, présentaient des risques statistiquement plus élevés de mauvaise qualité du sommeil et que ceux atteints de DA active étaient près de 50 % plus susceptibles de voir leur sommeil perturbé tout au long de l'enfance [35].

Il est important d'évaluer ces troubles du sommeil en consultation (EVA de 0 à 10 par exemple).

>>> Retentissement sur la famille/l'entourage

La DA du petit enfant a un retentissement important sur la famille lié :
– aux troubles du sommeil de l'enfant ;
– à leur rôle de soignant : ce sont les parents qui réalisent les soins plus ou moins conflictuels ;
– à la nécessité d'adapter l'environnement à la DA de l'enfant : achats de produits d'hygiène adaptés, de vêtements adaptés (coton), organisation pour la réalisation des soins dans les familles séparées, lavage répété des draps salis par le prurit nocturne…

L'intensité du retentissement sur la famille est corrélée à la sévérité de la DA [36].

Prise en charge de la DA du petit enfant

En 2022, de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la DA 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'Euroguiderm, basée sur une analyse de la littérature et un consensus d'experts [29, 37]. Ces nouvelles recommandations intègrent les nouveaux traitements systémiques (***fig. 17***).

Dans la grande majorité des cas, une prise en charge associant une corticothérapie locale, des émollients et des soins d'hygiène adaptés permettent un bon contrôle de l'eczéma. Des consultations d'éducation thérapeutique, si besoin avec démonstration des soins, peuvent être utiles pour s'assurer de la

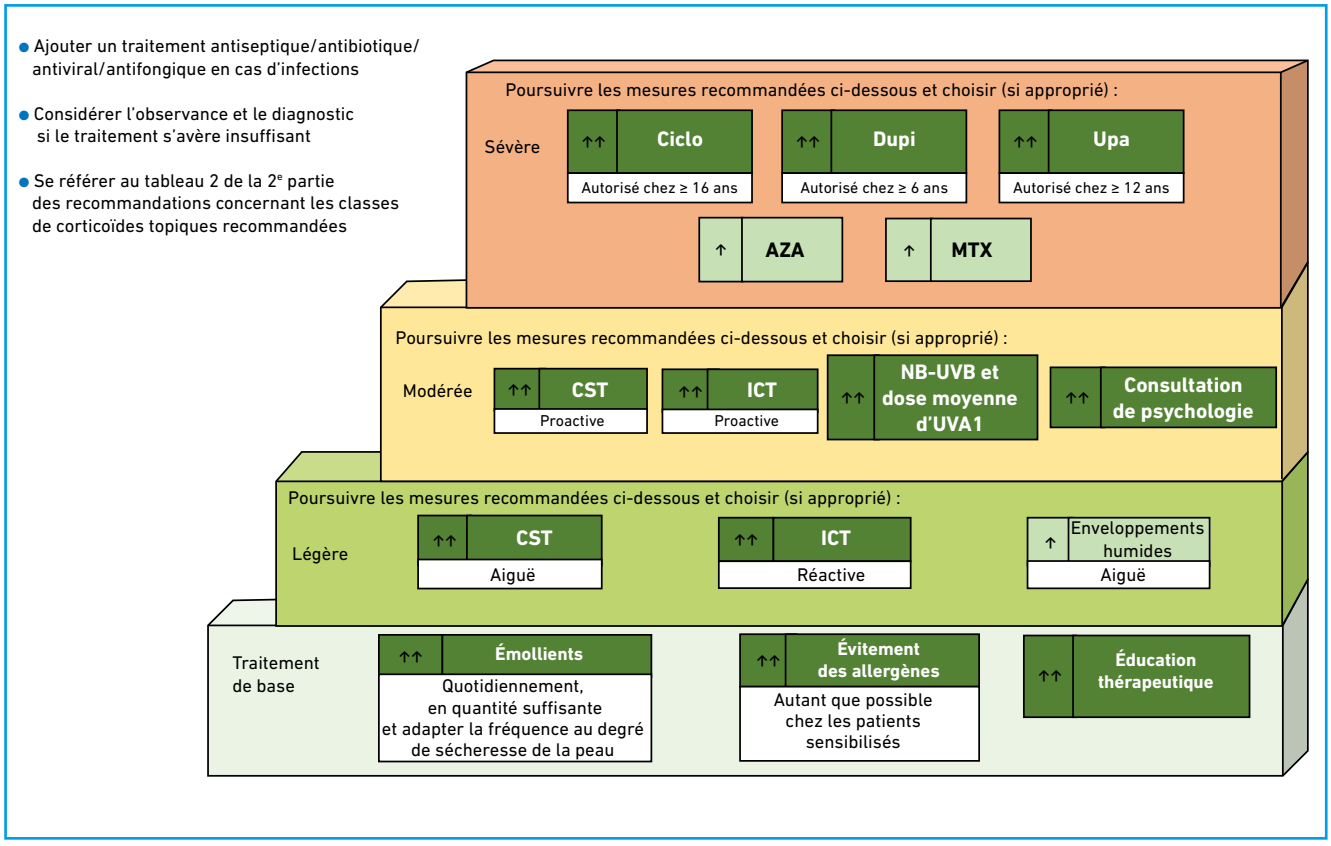


Fig. 17: Prise en charge de la DA de l'enfant, ETFAD, Wollenberg *et al*, JEADV 2022.

POINTS **FORTS**

- La dermatite atopique touche 16 % des enfants en France.
- La DA de l'enfant est associée à une plus grande fréquence des difficultés d'apprentissage.
- Avant d'envisager un traitement systémique, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance et de la bonne réalisation des soins locaux.
- Seul le dupilumab a l'AMM chez les enfants de moins de douze ans, à partir de six ans. Ce traitement est maintenant disponible en accès précoce à partir de six mois.

bonne compréhension des soins. Un plan d'action pourra être rédigé et remis aux parents.

1. Soins d'hygiène

Il n'y a pas de contre-indication au bain ou à la douche quotidienne chez l'enfant atopique si un produit adapté aux peaux atopiques est utilisé : savon surgras, syndet, huile de douche, sans parfum. L'eau ne doit pas être trop chaude.

2. Émollients

Alors que de grands progrès sont réalisés concernant le traitement de la DA, des interrogations subsistent concernant l'efficacité des stratégies de prévention primaires et notamment l'efficacité 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, retenant dix études [38]. Chez les nourrissons à qui l'on a administré des émollients, il n'a pas été constaté de réduction significative du développement de la DA par rapport au groupe témoin. Cependant, il y avait un avantage significatif des émollients prophylactiques dans la population à haut risque. Il existe également un bénéfice significatif dans les études 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.

3. Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont depuis de nombreuses années le traitement de première intention dans la DA. La puissance et la galénique seront adaptées à la zone à traiter et à l'âge de l'enfant. Une application par jour est le plus souvent suffisante.

Pour les nourrissons, les dermocorticoïdes modérés et forts sont le plus souvent suffisants. Les dermocorticoïdes très forts peuvent être utilisés notamment pour le traitement des extrémités à partir de deux ans. La galénique en crème est le plus souvent utilisée. Si l'enfant décrit que la crème "pique" ou "fait mal", la galénique pommade pourra être proposée, mais est plus difficile d'utilisation sur des lésions suintantes.

Le dermocorticoïde doit être appliqué dès l'apparition des premiers signes d'eczéma et jusqu'à leur disparition. En cas de lésion récidivante, un traitement proactif avec deux à trois applications par semaine sur les zones d'eczéma est proposé. Il n'y a pas d'intérêt en pratique à la décroissance progressive de la corticothérapie locale. En cas de mauvaise adhésion au traitement, il est essentiel de rechercher une corticophobie des parents, qui peut être évoquée d'emblée par ceux-ci ou parfois plus difficile à déceler avec des stratégies de réduction de doses [39, 40].

Les préparations de dermocorticoïdes diluées avec un émollient peuvent être utiles dans de rares situations où la surface cutanée à traiter est étendue.

Le tacrolimus topique n'est pas remboursé chez l'enfant. Il est utile en pratique dans cette tranche d'âge pour les lésions du visage en traitement d'entretien (paupières, chéilites). Les données à dix ans de la cohorte APPLES montrent la sécurité d'utilisation de ce traitement [41].

4. Traitements systémiques dans la DA de l'enfant

Avant de prescrire un traitement systémique, il faut toujours s'assurer de la bonne réalisation du traitement local. La mauvaise adhésion est une cause majeure d'échec thérapeutique.

>>> Depuis plusieurs années maintenant, le dupilumab est indiqué dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adolescent et plus récemment de l'enfant à partir de six ans, en première ligne de traitement systémique [42]. Pour les enfants de moins de six ans, aucun traitement systémique n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) actuellement. Les données d'efficacité et de tolérance dans les essais cliniques sont assez semblables à celles de l'adulte.

Une étude française s'est intéressée à l'efficacité et à la tolérance de ce traitement en vie réelle chez les enfants de six à douze ans (80 enfants) avec une bonne efficacité [43] : après trois mois de traitement, une diminution significative du SCORAD de 21 points était observée. Une conjonctivite était observée chez

Revues générales

11,3 % des patients, trois ont présenté un érythème du visage dû au dupilumab et 17,5 % ont signalé des réactions au site d'injection.

Ces données confirment en vie réelle la bonne efficacité du traitement. Il y a un peu moins de conjonctivites que chez 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 vingt minutes avec système de pompe peuvent être essayés.

En 2022 ont été publiées les données de l'essai de phase 3 du dupilumab chez les enfants âgés de six mois à cinq ans [44]. 182 enfants ont été inclus, la grande majorité avait plus de deux ans (seuls onze enfants avaient moins de deux ans).

En 2022 ont été publiées les données de l'essai de phase 3 du dupilumab chez 182 enfants âgés de six mois à cinq ans [44], la grande majorité ayant plus de deux ans (onze enfants de moins de deux ans). 83 patients ont été inclus dans le groupe dupilumab et 78 dans le groupe placebo. À la semaine 16, significativement plus de patients du groupe dupilumab avaient un IGA 0-1 (23, soit 28 %) que dans le groupe placebo (3, soit 4 % ; p < 0-0001) et un EASI-75 (44 soit 53 %, contre 8 soit 11 % ; p < 0-0001). Dans l'ensemble, la prévalence globale des effets indésirables était similaire dans le groupe dupilumab (53 soit 64 %) que dans le groupe placebo (58 soit 74 %). Quatre cas de conjonctivite ont été observés dans le groupe dupilumab (aucun dans le groupe placebo ; ***fig. 18***). 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 accès précoce (200 mg/mois pour l'enfant de moins de 15 kg et 300 mg/mois pour l'enfant de plus de 15 kg). La revue des effets indésirables à 16 semaines des essais

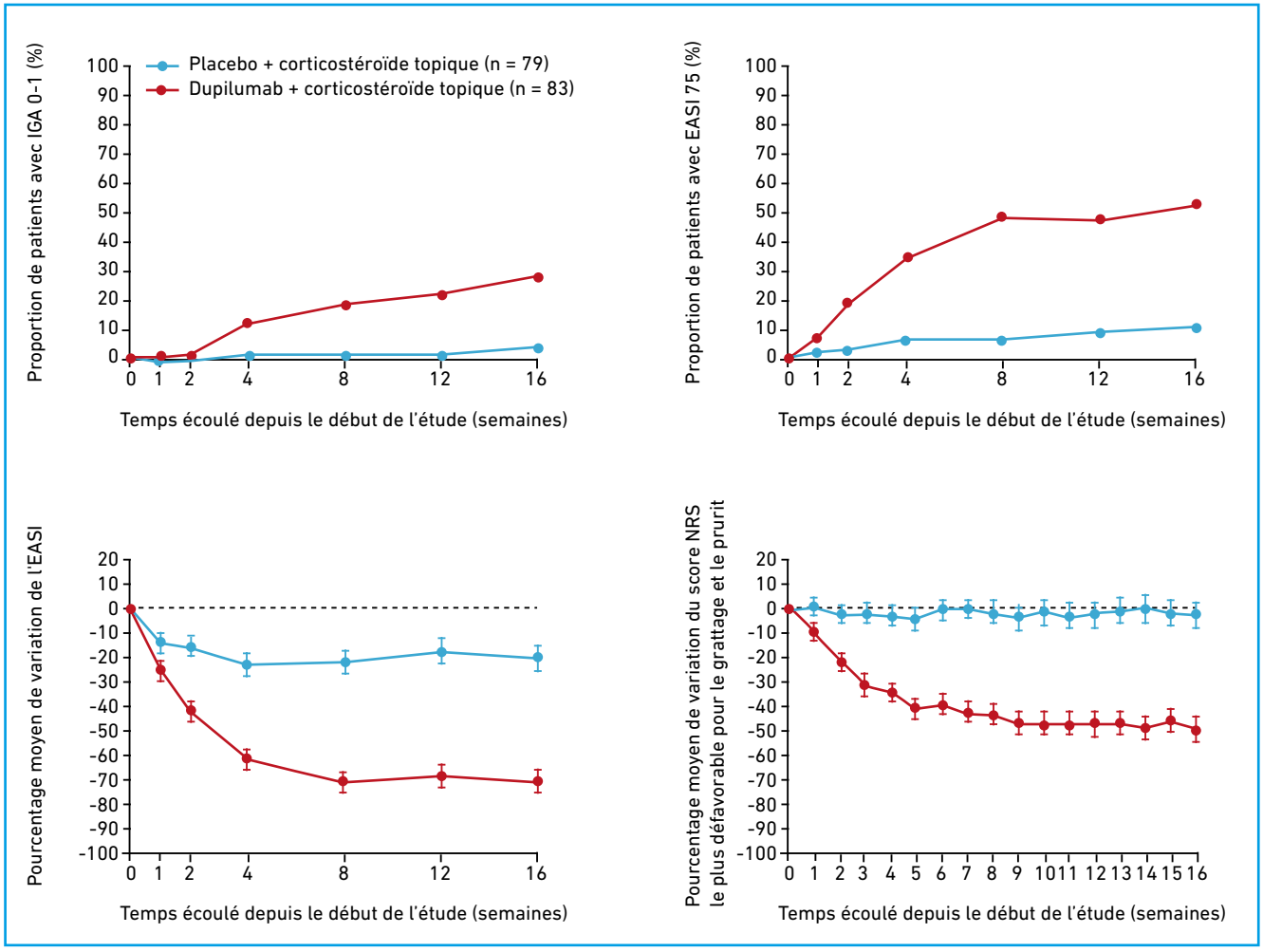


Fig. 18 : Résultats de l'efficacité à 16 semaines du Dupilumab chez l'enfant âgé de 6 mois-5 ans atteint de DA.

pédiatriques montre 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 [45].

>>> Le tralokinumab n'a pas d'indication pédiatrique pour le moment. Des études de phase 3 pour le tralokinumab et le lebrikizumab ont été menées ou vont être réalisées prochainement. Concernant la classe des inhibiteurs de JAK, l'upadacitinib n'a l'AMM qu'à partir de douze ans. Des données des études pédiatriques de l'upadacitinib et du baricitinib seront présentées prochainement. Le méthotrexate et la ciclosporine n'ont pas d'AMM chez l'enfant, mais ont été très largement utilisés pendant des années avec de bons résultats. La place de ces traitements devra être revue avec l'apparition des nouveaux traitements systémiques. La ciclosporine à la posologie de 3 à 5 mg/kg/j en deux prises sous forme de sirop est un traitement d'efficacité rapide dans la DA. Néanmoins, ce traitement doit être proposé sur une courte période, et nécessite un bilan préthérapeutique et un suivi clinique et biologique régulier. Le méthotrexate est un traitement de la DA de l'enfant à la posologie de 0,3 à 0,4 mg/kg/semaine. L'efficacité est plus lente. La tolérance, notamment digestive, et l'asthénie doivent être évaluées. Une surveillance biologique est également nécessaire. La corticothérapie générale n'a pas sa place dans la prise en charge de la DA de l'enfant.

Conclusion

La DA touche 16 % des enfants en France. Parmi eux, un sur dix a une DA sévère. La prise en charge de la DA est actuellement révolutionnée par l'apparition de nombreux nouveaux traitements systémiques et notamment le dupilumab chez l'enfant. Toutefois, il faut garder à l'esprit qu'avant de prescrire un traitement systémique chez l'enfant, il est essentiel d'évaluer l'efficacité et l'observance du traitement local.

BIBLIOGRAPHIE

1. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A *et al.* Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021;126: 417-428.e2.
2. Brown SJ. What have we learned from GWAS for atopic dermatitis? *J Invest Dermatol*, 2021;141:19-22.
3. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*, 1993;28:719-723.
4. Wen HJ, Chen PC, Chiang TL *et al.* Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*, 2009;161: 1166-1172.
5. Hata M, Tokura Y, Takigawa M *et al.* Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis. Lab Investig *J Tech Methods Pathol*, 2002; 82:1451-1461.
6. Jakasa I, Verberk MM, Esposito M *et al.* Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*, 2007;127:129-134.
7. Jakasa I, de Jongh CM, Verberk MM *et al.* Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects. *Br J Dermatol*, 2006;155:104-109.
8. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006;38:441-446.
9. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A *et al.* Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1538-1546.e6.
10. Böhme M, Söderhäll C, Kull I *et al.* Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1153-1155.
11. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2011;365:1315-1327.
12. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C *et al.* Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*, 2008;63:205-210.
13. Van den Oord RAHM, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009;339:b2433.
14. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ *et al.* Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:661-667.
15. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:350-358.e1.
16. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY *et al.* Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:773-786.e1-7.
17. Howell MD, Kim BE, Gao P *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:150-155.
18. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M *et al.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1344-1354.
19. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S *et al.* Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatr Drugs*, 2022;24:293?305.
20. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW *et al.* Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1347-1358.
21. Ege MJ, Mayer M, Normand AC *et al.* Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*, 2011;364:701-709.
22. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*, 2011;41:1-34.
23. Kong HH, Oh J, Deming C *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*, 2012;22:850-859.
24. Myles IA, Williams KW, Reckhow JD *et al.* Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight*, 2016;1.

Revues générales

25. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N *et al.* Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012;109:8334-8339.
26. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A *et al.* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131: 266-278.
27. Laborel-Préneron E, Bianchi P, Boralevi F *et al.* Effects of the Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4+ T cell activation. *PloS One*, 2015;10:e0141067.
28. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2020;396: 345-360.
29. 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.
30. Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Mikami M *et al.* Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;152:126-135.
31. Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G *et al.* Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:471-478.
32. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A *et al.* American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:1335-1336.e18.
33. Wan J, Mitra N, Hooper SR *et al.* Association of atopic dermatitis severity with learning disability in children. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:1-7.
34. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR *et al.* Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:448-456.e30.
35. Ramirez FD, Chen S, Langan SM *et al.* Association of atopic dermatitis with sleep quality in children. *JAMA Pediatr*, 2019;173:e190025.
36. Barbarot S, Silverberg JI, Gadkari A *et al.* The family impact of atopic dermatitis in the pediatric population: results from an international cross-sectional study. *J Pediatrics*, 2022;246:220-226.e5.
37. 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.
38. 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.
39. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A *et al.* Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*, 2011;165:808-814.
40. Moret L, Anthoine E, Aubert-Wastiaux H *et al.* TOPICOP©: a new scale evaluating topical corticosteroid phobia among atopic dermatitis outpatients and their parents. *PloS One*. 2013;8:e76493.
41. Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC *et al.* No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:375-381.
42. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1282-1293.
43. 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.
44. 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.
45. 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. *Pediatric Dermatol*, 2022;39:187-196.

Liens d'intérêts : orateur ou conseil pour Sanofi, LEO Pharma et AbbVie.

Revues générales

Maladie de Paget extramammaire : à propos de trois observations traitées par photothérapie dynamique ou radiothérapie

RÉSUMÉ : La maladie de Paget extramammaire (MPEM) est une prolifération intra-épidermique de cellules non apparentées aux kératinocytes dans des régions riches en glandes sudorales apocrines telles que la vulve, les organes génitaux externes masculins, la région périanale ou axillaire. Cliniquement, elle se manifeste par une plaque érythémateuse érosive, suintante, aux bords bien limités, souvent prurigineuse ou douloureuse. La MPEM peut être primaire ou secondaire à l'envahissement épidermique d'une tumeur sous-jacente. Le diagnostic est confirmé par la biopsie cutanée retrouvant une infiltration par des cellules de Paget. Les facteurs de mauvais pronostic sont essentiellement la survenue d'une invasion profonde pouvant conduire à des métastases ganglionnaires et la présence d'une néoplasie sous-jacente. Le traitement de la MPEM est complexe et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Outre la chirurgie qui peut être délabrante, des traitements conservateurs tels que la radiothérapie, la photothérapie dynamique, le laser et l'Imiquimod peuvent être proposés. Nous rapportons le cas de trois patients présentant une MPEM avec atteinte respective vulvaire, inguinoscrotale et périanale et traités par PDT ou radiothérapie, avec une réponse partielle et une efficacité sur les symptômes.

F. LEBAS [1], A. PALLADINI[1], J. FAREAU [1], I. LIOLIOS[2], C. KHOURY[3] ET J.J. MORAND[1]
[1] Service de Dermatologie, Hôpital Sainte-Anne, TOULON.
[2] Laboratoire d'Anatomopathologie, CERBAPATH, NICE.
[3] Service de Radiothérapie Saint-Louis, TOULON.

La maladie de Paget extramammaire (MPEM) est une prolifération intra-épidermique de cellules non apparentées aux kératinocytes dans des régions riches en glandes sudorales apocrines. Elle constitue 6 % de l'ensemble des maladies de Paget, celle du sein étant largement prédominante [1]. C'est une pathologie rare puisque son incidence globale est de 0,11 pour 100 000 personnes par an. Elle intéresse surtout les femmes âgées et atteint fréquemment la vulve (65 %), la région périanale (20 %), les organes génitaux externes masculins (14 %) ou d'autres régions comme la zone axillaire [2]. Elle peut être uni ou multifocale.

Cliniquement, elle se manifeste par une plaque érythémateuse érosive, suintante, aux bords bien limités. Elle peut parfois revêtir un aspect eczématiforme, lichénifié ou végétant qui peut être trompeur, d'où un retard diagnostique d'environ 2 ans [3]. Les patients sont parfois traités pour une infection fongique ou un psoriasis qui sont les principaux diagnostics différentiels. Ils sont souvent symptomatiques et rapportent des sensations de prurit ou de brûlure.

Il faut distinguer la MPEM primaire, correspondant à un adénocarcinome primitivement cutané, et la MPEM secondaire liée à l'envahissement de l'épiderme par une tumeur sous-jacente.

Le diagnostic est confirmé histologiquement par la présence dans l'épiderme de cellules de Paget qui sont de grandes cellules rondes au noyau volumineux

Revues générales

atypique et au cytoplasme clair et abondant pouvant être isolées ou regroupées en thèques. Il existe fréquemment une invasion des annexes pilosébacées ou sudorales en profondeur. La coloration bleu Alcian retrouve une sécrétion de mucine. L'immunohistochimie est essentielle au diagnostic en montrant la positivité des marqueurs CK7, ACE et PAS et en permettant d'éliminer des diagnostics différentiels [4]. Elle a également un intérêt majeur dans le diagnostic étiologique en permettant tout d'abord de distinguer les MPEM primaires qui seront CK20 – et GCDFP15 +, des MPEM secondaires qui seront CK20 + et GCDFDP15 – [5]. D'autres marqueurs ont prouvé leur intérêt dans le diagnostic de néoplasies sous-jacentes, tels que le CDX2 + et le HER2 – dans les cancers colorectaux et l'uroplakine III dans les carcinomes urothéliaux [6]. Enfin, le HER2, le p53, CXCR4 et CXCR7 semblent volontiers de mauvais pronostic, tandis que MUC5AC est surexprimé en cas de respect de la membrane basale [7-10].

La prévalence des néoplasies dans les MPEM est variable selon les études mais peut aller jusqu'à 30 %. Certains auteurs ont proposé des critères en faveur d'une association vraie, tels qu'un délai < à 5 ans entre Paget et cancer, la corrélation anatomique et la positivité du CK20 [11]. En cas d'atteinte vulvaire, il semble exister un risque accru de cancer des voies urinaires, de l'utérus, des ovaires et du sein. En cas d'atteinte périanale, on recherchera en priorité un cancer du tube digestif et de la prostate. En cas d'atteinte génitale masculine, on recherchera un cancer des voies urinaires et de la prostate.

Les facteurs de mauvais pronostic sont essentiellement la survenue d'une invasion profonde pouvant conduire à des métastases ganglionnaires et la présence d'une néoplasie sous-jacente. Dans la majorité des cas de MPEM primaire, le pronostic est bon avec un taux de mortalité similaire à celui de la population générale [12].

Le traitement de la MPEM est complexe et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Jusque dans les années 1990, le traitement de référence reposait uniquement sur une chirurgie étendue avec des marges de 2 à 5 cm en latéralité et emportant l'hypoderme et les annexes en profondeur. Du fait la fréquence de marges non saines, la cartographie biopsique et la chirurgie micrographique de Mohs étaient proposées afin d'obtenir un taux de récidive moins élevé.

Observations

Nous rapportons les cas de trois patients ayant consulté dans le service de dermatologie de l'Hôpital Sainte-Anne à Toulon. Tous étaient en retard de diagnostic et en échec de multiples traitements, notamment par antifongique local et dermocorticoïdes.

La première patiente (***fig. 1A***) était une femme de 74 ans ayant un antécédent de cancer du sein droit traité en 2021 par chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie et qui présentait des lésions vulvaires érythémateuses bilatérales prurigineuses depuis 3 ans. La biopsie cutanée retrouvait un infiltrat de cellules de Paget avec expression de CK7. La recherche de récepteurs hormonaux était négative sur la biopsie cutanée. Nous avons réalisé un bilan biologique avec recherche des marqueurs tumoraux négative et un bilan d'extension par mammographie et échographie mammaire normales, TEP-TDM normal et coloscopie normale.

Le deuxième patient (***fig. 1B***) était un homme de 85 ans ayant des antécédents de cancer de la prostate traité par chirurgie en 2009 et de coronaropathie stentée. Il présentait des lésions érythémateuses ayant débuté dans le pli inguinal gauche il y a 1 an et s'étendant désormais à l'ensemble du scrotum avec des lésions ulcérées par endroit. La biopsie cutanée retrouvait la présence de cellules de Paget avec expression de CK7 et ACE. La

Fig. 1 : Lésions cliniques initiales des trois patients.

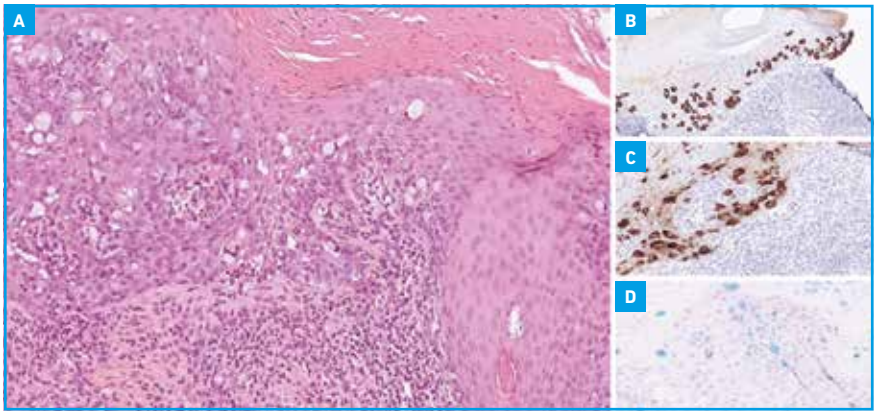


Fig. 2 : Coupes histologiques et immunohistochimiques d'une patiente présentant une MPEM avec atteinte périanale. A : HES x200 ; B : CCK20 + ; C : ACE + ; D : Bleu alcian.

OUVREZ LE CHAMP DES POSSIBLES

PLUS DE 500 000 PATIENTS TRAITÉS PAR DUPIXENT® DANS LE MONDE [1].

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

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

Praticité pour les professionnels de santé et les patients.
» **Facilité d'administration** grâce au stylo injecteur (≥ 12 ans).
» **Simple à prescrire, simple à initier.**

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

Chez l'adulte : *DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine [3].*
Chez l'adolescent (12-17 ans) : *DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention en échec des traitements topiques [4].*
Chez l'enfant (6-11 ans) : *DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde [5].*

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

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

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

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

Chez l'enfant (6-11 ans) :
– Seringue préremplie : remboursé par la Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités.
– Stylo prérempli : non remboursable et non agréé aux collectivités.

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

22/07/64627916/PM/003 – 7000038584 - 10/2022

sanofi

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

DUPIXENT® (dupilumab) Injectable
200mg · 300mg

Revues générales

recherche de CK20 et CDX2 était négative. Le bilan biologique retrouvait un PSA négatif. Le bilan d'extension par TEP-TDM et coloscopie était sans anomalie.

La troisième patiente (***fig. 1C***) était une femme de 84 ans ayant des antécédents de cancer du sein traité en 1977 par chirurgie et radiothérapie et de polypose colique. Elle avait consulté pour des lésions érythémateuses circonférentielles périanales douloureuses évoluant depuis 1 an. La biopsie cutanée retrouvait une infiltration de cellules de Paget avec expression de CK20 et ACE (***fig. 2***). Le bilan biologique retrouvait également des marqueurs tumoraux négatifs. Le bilan d'extension par TEP-TDM, mammographie, FOGD et cystoscopie était négatif et la coloscopie a retrouvé uniquement un adénome villeux de dysplasie de bas grade.

Au vu de leur gêne et de l'étendue des lésions contre-indiquant une chirurgie, nous avons traité les deux premiers patients par trois séances de photothérapie dynamique (PDT) toutes les trois semaines avec obtention d'une réponse partielle et d'une nette amélioration des symptômes (***fig. 3***) et la troisième par radiothérapie superficielle avec une rémission apparemment complète.

Fig. 3 : 1er et 2e patients après traitement.

POINTS **FORTS**

- La maladie de Paget extra-mammaire est une pathologie rare intéressant surtout les femmes âgées et se caractérise par un retard diagnostique d'environ 2 ans.
- La prévalence des néoplasies dans les MPEM est d'environ 30 %.
- La MPEM est une affection dermatologique souvent symptomatique à l'origine d'une gêne majeure chez des patients souvent âgés et ayant des comorbidités.
- Le traitement de la MPEM est complexe et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- En pratique, il faut souvent temporiser, éviter des chirurgies délabrantes, apporter un confort temporaire par la PDT puis, dans les formes plus invasives ou plus à risque, opter pour la radiothérapie.

Discussion

La MPEM est une affection dermatologique souvent symptomatique, à l'origine d'une gêne majeure chez des patients souvent âgés et ayant des comorbidités. Le traitement de référence est la chirurgie consistant en une excision large à l'origine de nombreuses séquelles esthétiques et fonctionnelles du fait des localisations de MPEM. De plus, les lésions histologiques de Paget s'étendent volontiers au-delà des marges cliniques et sont à l'origine d'un taux élevé de récidives, d'où le développement de la chirurgie micrographique de Mohs. Récemment, des traitements conservateurs tels que la PDT, le laser, la radiothérapie ont été proposés comme alternatives thérapeutiques dans ces situations compliquées.

La PDT est un traitement non invasif reposant sur l'interaction entre un agent photosensibilisant (protoporphyrine IX) et une source lumineuse de longueur d'onde sélective. Cette interaction est à l'origine d'une cascade de réactions cytotoxiques permettant une destruction locale. Elle est utilisée en dermatologie depuis une quinzaine d'années dans le traitement des lésions précancéreuses ou cancéreuses, telles que les kératoses actiniques non hyperkératosiques du visage et du cuir chevelu, les carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou et les carcinomes intra-épidermiques non pigmentés en cas de contre-indication à la chirurgie chez les sujets immunocompétents [13]. Elle est simple d'utilisation en milieu hospitalier ou libéral mais est souvent douloureuse pour le patient. Les effets indésirables sont essentiellement locaux avec un risque d'œdème, érythème, pigmentation et pustules au moment ou dans les suites de la séance.

Dans la MPEM, la PDT semble avoir une efficacité partielle ou complète chez la plupart des patients avec une nette diminution des symptômes à type de prurit et brûlures. En revanche, il existe très peu de données sur la durabilité de la réponse thérapeutique. Il a été suggéré que son efficacité dépend de plusieurs facteurs tels que la localisation de la lésion, la présence d'un carcinome sous-

jacent et le phototype du patient [14]. Compte-tenu du faible niveau de preuve disponible concernant le traitement de la MPEM par PDT dans la littérature, il est difficile de la positionner dans l'arsenal thérapeutique. Néanmoins, en raison de la morbidité chirurgicale et du risque de récidive élevé, cette thérapeutique semble prometteuse.

Parmi les autres traitements conservateurs, le laser CO2 ainsi que la radiothérapie réalisée à des doses minimum de 50 à 60 Gray avec des marges de 2 à 5 cm peuvent être proposés avec néanmoins un taux de récidive élevé. Un traitement local par Imiquimod appliqué 3 fois par semaine pendant 4 à 17 semaines peut être proposé en situation néoadjuvante avant une chirurgie ou en cas de contre-indication à la chirurgie.

Conclusion

Le traitement de la MP reste difficile. Un algorithme thérapeutique a été proposé par exérèse chirurgicale en première intention ou par traitement conservateur (laser, radiothérapie, PDT) en cas de contre-indication à la chirurgie.

En pratique, il faut souvent temporiser, éviter des chirurgies délabrantes, apporter un confort temporaire par la PDT puis, dans les formes plus invasives ou plus à risque, opter pour la radiothérapie mais avec des énergies superficielles associant souvent photons et électrons.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007;21:581-590.
2. Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: summary of current knowledge. *Dermatol Clin*, 2010;28:807-826.
3. Mcdaniel B, Brown F, Crane JS. Extramammary paget disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493224/
4. Smith KJ, Tuur S, Corvette D *et al.* Cytokeratin 7 staining in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*, 1997;10:1069-1074.
5. Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*, 2000;142:243-247.
6. Brown HM, Wilkinson EJ. Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol*, 2002;33:545-548.
7. Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D *et al.* HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol*, 2009;36:729-733.
8. Zhang C, Zhang P, Sung CJ, Lawrence WD. Overexpression of p53 is correlated with stromal invasion in extramammary Paget's disease of the vulva. *Hum Pathol*, 2003;34:880-885.
9. Yoshii N, Kitajima S, Yonezawa S *et al.* Expression of mucin core proteins in extramammary Paget's disease. *Pathol Int*, 2002;52:390-399.
10. Chang K, Li Gx, Kong YY *et al.* Chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 are associated with tumor aggressiveness and prognosis in extramammary Paget disease. *J Cancer*, 2017;8:2471-2477.
11. Lee SJ, Choe YS, Jung HD *et al.* A multicenter study on extramammary Paget's disease in Korea. *Int J Dermatol*, 2011;50:508-515.
12. Sopracordevole F, Di Giuseppe J, De Piero G *et al.* Surgical treatment of Paget disease of the vulva: prognostic significance of stromal invasion and surgical margin status. *J Low Genit Tract Dis*, 2016;20:184-188.
13. Queirós C, Garrido Pm, Maia Silva J *et al.* Photodynamic therapy in dermatology: beyond current indications. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13997.
14. Li Q, Gao T, Jiao B *et al.* Long-term follow-up of *in situ* extramammary Paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol*, 2010;90:159-164.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau,
92100 Boulogne-Billancourt
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 :

Revues générales

Actualités thérapeutiques dans la pemphigoïde bulleuse

RÉSUMÉ : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente en France. Son diagnostic repose sur l'IFD associée à des critères cliniques (critères de Vaillant). Son traitement doit faire face à une double exigence d'efficacité et de tolérance car les malades sont souvent âgés et atteints de comorbidités. Grâce au dynamisme de la recherche clinique, des stratégies alternatives au traitement de référence, constitué par la corticothérapie locale forte, peuvent maintenant être proposées. Ainsi, les recommandations françaises (PNDS) ont été récemment modifiées intégrant de nouvelles options de 1re intention : corticothérapie générale, cyclines, méthotrexate et de seconde intention, notamment l'omalizumab.

M. ALEXANDRE
CRMR Maladies Bulleuses Auto-Immunes (MALIBUL), Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

La pemphigoïde bulleuse (PB) est une maladie du sujet âgé (entre 75 et 81 ans). L'association à des maladies neurodégénératives est fréquente (démence, AVC, maladie de Parkinson).

C'est la moins rare des maladies bulleuses auto-immunes (MBAI), avec actuellement une incidence de 21 nouveaux cas/an/million d'habitants dans la population générale. Si l'on ne considère que la population des plus de 80 ans, ce n'est alors plus une maladie rare avec 150 à 180 nouveaux cas/an/million d'habitants. Son incidence a considérablement augmenté (multipliée par 3 en France) durant ces dix dernières années [1], vraisemblablement du fait du vieillissement de la population mais aussi de l'augmentation de fréquence des maladies neurologiques et de l'usage plus répandu de médicaments inducteurs (diurétiques, psychotropes, gliptines, anti-PD1 et PDL1).

Son diagnostic pose rarement problème : survenue, chez le sujet âgé (plus de 70 ans), de bulles spontanées de grande taille, tendues, se développant sur une base érythémateuse, associées à des lésions urticariennes ou eczématiformes, siégeant de façon bilatérale et symétrique

Fig. 1 : Aspect clinique typique de PB avec bulles tendues, érosions post bulleuses sur placards urticariens.

sur les faces de flexion des membres, les plis inguinaux et axillaires, la partie basse de l'abdomen (***fig. 1***).

L'histologie permet de confirmer le diagnostic de maladie bulleuse de la jonction en montrant une bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires neutrophiles et/ou surtout éosinophiles. Elle permet, en outre, d'identifier un éventuel infiltrat inflammatoire associé et de le caractériser : le plus souvent infiltrat dermique inflammatoire riche en éosinophiles, ou margination des

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

Revues générales

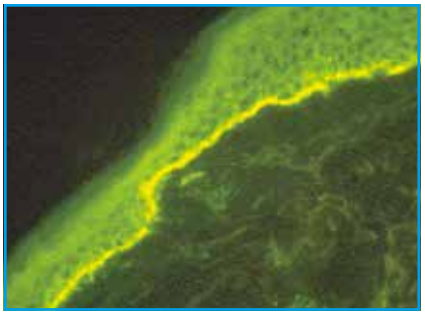


Fig. 2 : IFD au cours d'une PB montrant des dépôts immuns linéaires à la JDE.

polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique (JDE).

L'IFD permet d'affirmer son caractère auto-immun en montrant des dépôts immuns linéaires à la JDE d'IgG et/ou C3. **Cet examen est indispensable au diagnostic de PB** (***fig. 2***).

L'âge élevé des malades et, par voie de conséquence, l'importance des associations pathologiques (neurologiques, cardiovasculaires, néoplasiques, métaboliques, respiratoires…) rendent la prise en charge thérapeutique particulièrement délicate. La corticothérapie locale intensive a montré sa supériorité en termes de iatrogénicité par rapport à la corticothérapie générale [2] mais de nouvelles options ont récemment été évaluées ce qui a conduit à la mise à jour publiée en 2022 des recommandations françaises de prise en charge [3].

La corticothérapie locale forte reste le traitement recommandé en 1re intention mais il s'agit d'une spécificité très française. Ce traitement, ainsi que tous les autres figurant dans ces PNDS, sont hors AMM, à l'exception de la corticothérapie générale.

Traitement classique : la corticothérapie locale forte

1. Traitement d'attaque

Propionate de clobétasol crème : 20 à 40 g/j soit 2 à 4 tubes/j selon la corpulence du patient et le nombre de bulles, appliqué sur tout le corps y compris les érosions en épargnant que le visage, les organes génitaux et les plis. Les doses du traitement d'attaque peuvent être diminuées 15 jours après le contrôle de la maladie (i. e absence de nouvelle bulle), le traitement de consolidation peut alors être débuté et doit être poursuivi pendant 6 à 12 mois.

Aux DC doivent être associés :
– des soins locaux : toilette antiseptique si surinfection, perçage et assèchement des bulles avec du nitrate d'argent en solution aqueuse, pansements gras ou siliconés sur les érosions en s'abstenant d'utiliser des pansements adhésifs du fait de la grande fragilité cutanée ;
– des mesures générales : prévention des complications de décubitus, lutte contre la dénutrition, compensation des pertes hydro-électrolytiques, éradication des foyers infectieux, mise à jour vaccinale… Doivent s'y associer la surveillance et le dépistage d'effets secondaires éventuels de la corticothérapie locale ou générale au long cours (diabète, hypertension artérielle, insuffisance surrénale, ostéoporose…).

Par ailleurs, la qualité des soins locaux est indispensable à l'évolution favorable de la maladie. Une collaboration étroite entre le dermatologue, le médecin traitant et le personnel soignant est donc nécessaire (***fig. 3***). Des documents d'aide à la prise en charge (guide d'information sur la PB, aux soins locaux à l'usage des personnels soignants et un carnet de suivi permettant de suivre l'application et l'efficacité du traitement) ont été réalisés par les centres de référence et sont disponibles sur leur site internet [4].

2. Traitement de consolidation

Il débute 15 jours après le contrôle de la maladie. En cas de traitement par DC, le nombre de tubes de propionate de clobétasol défini au départ reste le même mais la fréquence des applications diminue progressivement. De quotidiennes elles passent à :
– 1 jour/2 pendant 1 mois ;
– puis 2 fois/semaine pendant 1 mois ;
– puis 1 fois/semaine pour une durée totale de 6 à 12 mois.

>>> Arrêt du traitement

Il peut être décidé à l'issu du traitement de consolidation. La négativation de l'ELISA BP180 NC-16A et de l'IFD en peau antérieurement lésée minimiserait le risque de rechute à l'arrêt [5]. Un test au synacthène est recommandé en fin de traitement.

IDE (à domicile si besoin) pour application de **clobétasol crème :**

- **1 application par jour** pendant **1 mois.**
- **Compter** quotidiennement les bulles (et noter sur le carnet de suivi).
- **Percer** et affaisser les bulles avec une aiguille stérile.
- Puis **tamponner au nitrate d'argent** (solution aqueuse) les nouvelles bulles.
- Appliquer la quantité de crème nécessaire à recouvrir tout le corps (sauf le visage, le fond des plis et les organes génitaux), c'est à dire **entre deux et quatre tubes selon l'ordonnance** *en réchauffant un peu auparavant la crème entre vos gants.*
- Les plaques rouges, les érosions post-bulleuses sont à traiter également. Si certaines érosions sont trop vastes pour rester à l'air libre, il faut les recouvrir d'une compresse grasse ou siliconée, préalablement enduite de crème cortisonée.
- Pour le pansement secondaire vous pouvez utiliser des compresses et une petite bande en prenant bien soin de ne pas mettre d'adhésif à même la peau (scotcher la bande sur elle-même).
- L'étalement de la crème doit être doux car la peau déjà affinée par l'âge est encore plus fragilisée par ce traitement.
- Un purpura ou des hématomes multiples sont fréquents mais la peau ne doit pas non plus être fragilisée au point de se détacher à la friction douce. Ne pas appliquer sur une peau infectée (nous appeler ou le médecin traitant).

Fig. 3 : Ordonnance type soins locaux de la pemphigoïde bulleuse (traitement d'attaque).

>>> Si insuffisant

En cas de corticorésistance (très rare) ou de rechutes itératives (fréquentes), il est possible de passer à une CcT générale, d'ajouter des immunosuppresseurs (méthotrexate, mycophénolate mofétil ou aziathioprine) et/ou des tétracyclines.

La corticothérapie générale à doses modérées (0,5 mg/kg/j de prednisone)

Si la iatrogénicité de la corticothérapie générale forte dose (1 mg/kg/j) est bien établie, les choses sont moins claires concernant la CcT générale à dose plus faible (0,5 mg/kg/j), volontiers utilisée par nos voisins européens arguant là qu'il s'agit d'une option simple, peu coûteuse, efficace et raisonnablement iatrogène. Une étude européenne [6] a donc évalué cette stratégie au cours d'une étude observationnelle menée sur 200 PB. L'efficacité de cette option apparaît très différente selon qu'il s'agit de PB multi-bulleuse (> 10 bulles/j) ou pauci-bulleuse (< de 10 bulles/j).

PB multi-bulleuse (> 10 bulles/j) : seuls 45 % des patients ayant une PB multi-bulleuse ont pu être contrôlés par la prednisone 0,5 mg/kg/jour et 71 % ont dû finalement être placés sous un autre traitement en cours de suivi, là où la corticothérapie locale forte permet un contrôle des lésions chez plus de 90 % des patients atteints de formes multi-bulleuses [2].

PB pauci-bulleuse (< 10 bulles/j) : contrairement aux formes multi-bulleuses, la corticothérapie générale à dose moyenne (prednisone 0,5 mg/kg/j) a montré une efficacité similaire à la corticothérapie locale forte dose en traitement d'attaque : 95 % et 75 % de contrôle à J 21 dans l'étude randomisée *vs* corticothérapie locale [2] et dans l'étude de l'EADV [6] respectivement. Ainsi, en l'absence de contre-indication, la corticothérapie orale à dose moyenne (prednisone 0,5 mg/kg/j) peut donc être une alternative à la corticothérapie locale chez les patients atteints de formes pauci-bulleuses. Son intérêt majeur est sa simplicité d'utilisation, notamment chez les patients institutionnalisés où l'observance de la corticothérapie locale forte est parfois problématique.

Le méthotrexate (MTX) en 1re intention

On savait cette molécule utile en traitement de recours pour les PB corticorésistantes ou corticodépendantes, elle a maintenant été évaluée en 1re intention au cours d'un essai du groupe bulles français dont les résultats devraient être prochainement publiés. Cet essai, ayant inclus 300 patient.es, comparait la CcT locale classique poursuivie 9 mois à une CcT locale courte de 4 à 6 semaines, associée à du méthotrexate (MTX) à faible dose (10 à 12,5 mg/sem). Les inclusions ont été longues, du fait de nombreux patients non éligibles à un traitement par MTX, ce qui d'emblée positionne le MTX comme une molécule qui ne pourra pas être utilisée chez tous. Néanmoins, pour les patients éligibles, il ressort de cet essai que le MTX en 1re intention dans la PB permet un contrôle similaire à celui de la CcT locale forte (98 % dans le bras MTX à S4 *vs* 91 % dans le bras CcT locale forte), un taux de rechutes diminué (25 % *vs* 42,5 %) et donc plus de patients en rémissions à M9 (75,4 % *vs* 57 %). Il pose néanmoins des problèmes de tolérance avec 35 % d'effets indésirables graves dans le bras MTX *vs* 23,7 % pour la CcT locale forte qui devront le faire réserver à des patients en bon état général, n'ayant pas de contre-indications au MTX et des facultés cognitives intactes.

Les tétracyclines en 1re intention

En 2017 ont été publiés dans le *Lancet* les résultats d'un essai randomisé sans insu sur les tétracyclines en 1re intention dans la PB, mené au Royaume Uni et en Allemagne, comparant chez 256 PB la CcT générale (0,5 mg/kg/j) à la doxycycline (200 mg/j) avec autorisation d'une CcT locale de classe III jusqu'à 30 g/semaine [7]. Le succès était évalué à 6 semaines, défini de manière peu stricte par la présence de moins de trois bulles/j. Ainsi, il apparaît que l'efficacité de la doxycycline à S6 était de 74 % contre 91 % dans le groupe CcT générale. Surtout, à 1 an, il y avait deux fois moins de mortalité dans le groupe doxycycline (18 %) que dans le CcT générale (36 %), ce qui a permis aux auteurs de conclure à une non-infériorité de la doxycycline 200 mg/j en association avec une corticothérapie locale. Cependant, le design de l'étude autorisant le *switch* vers une corticothérapie générale, la discordance entre les résultats obtenus dans le bras prednisolone entre cette étude et l'étude européenne EADV [6] et enfin le taux faible de patients inclus (17 % des patients initialement éligibles) dont exclusion des patients atteints de troubles neurocognitifs, conduisent à ne recommander ce schéma qu'en cas de contre-indication au MTX et à la CcT générale, de corticodépendance ou bien en cas d'impossibilité de réaliser une corticothérapie locale au long cours (atrophie cutanée majeure, mauvaise compréhension de l'entourage, absence d'infirmière…). Ainsi, la place des tétracyclines est limitée mais du fait de leur faible iatrogénicité, elles peuvent probablement être utiles chez les patients très fragiles.

L'omalizumab dans les formes corticorésistantes

L'omalizumab (OMZ) est un Ac monoclonal anti-IgE ayant l'AMM dans l'asthme et l'urticaire chronique. La pathogénicité des IgE, notamment dirigée contre la partie NC-16A de la BP 180 au cours de la PB a été démontrée sur des modèles murins mais aussi chez des patients [8-10]. Cette molécule a donc été essayée, hors AMM, dans la PB. On retrouve désormais dans la littérature une quarantaine de cas rapportant une

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La PB est une maladie bulleuse auto-immune dont l'incidence augmente rapidement.
- Son pronostic souvent médiocre dépend essentiellement du terrain.
- Son traitement est un difficile exercice d'équilibriste entre efficacité et iatrogénicité.
- Si le traitement de référence reste la corticothérapie locale forte, il existe désormais d'autres options thérapeutiques, pas seulement en recours mais aussi en 1re intention.
- Les nouvelles recommandations de traitement, publiées en 2022, sont présentées de manière synthétique sur les ***fig. 4 et 5***.

bonne efficacité de l'OMZ sous forme de cases reports ou de petites séries [11, 12].

Une première grande série rétrospective de 100 patients traités par OMZ va prochainement être publiée par le groupe Bulles français. Dans tous les cas, l'OMZ a été utilisé en situation de corticorésistance, parfois après échec de plusieurs lignes thérapeutiques. Il a permis un contrôle rapide (absence de nouvelles bulles) chez 84 % des patients dans un délai moyen de 10 jours et une rémission clinique complète dans 77 % des cas, avec une bonne tolérance (un seul effet indésirable grave à type de paralysie d'un nerf oculomoteur régressive). Les rechutes ont été peu fréquentes (14 %) avec un recul moyen de 18 mois. La dose asthme (adaptée au poids et au taux d'IgE totales) permettait d'obtenir un contrôle plus rapide que la dose urticaire. Seul le taux d'IgE spécifique anti BP 180NC-16A semblait prédictif d'une bonne réponse à l'OMZ sans influence du phénotype urticarien, du taux d'IgE total ou de l'éosinophilie. Ainsi l'OMZ, à l'intérêt d'une efficacité rapide dans les PB en situation de corticorésistance, là où le délai d'action des IS rend parfois les choses difficilement tenables. Il présente, par ailleurs, un très bon profil de tolérance, y compris dans la population des plus de 65 ans, du fait de sa sélectivité anti-IgE qui n'induit pas d'immunodépression, particulièrement utile chez les patients fragiles. Il doit maintenant être étudié dans un essai contrôlé (à venir). Pour l'instant, les recommandations françaises le positionnent comme traitement de 2nde intention, en cas d'inefficacité ou de contre-indication à la CcT orale et/ou aux immunosupresseurs.

Le dupilumab, un traitement d'avenir ?

L'autre biologique d'avenir pour la PB est le dupilumab, AC monoclonal anti-IL4 et anti-IL13 ayant l'AMM dans l'asthme, la polypose nasale et la dermatite atopique. Son efficacité s'explique par son action ciblée sur les cytokines clés de la voie Th2 fortement impliquées dans la PB [13]. Une première série multicentrique (n = 13 dont 12 cas de corticorésistance et 1 de contre-indication aux immunosuppresseurs) rapporte une réponse complète chez sept patients et

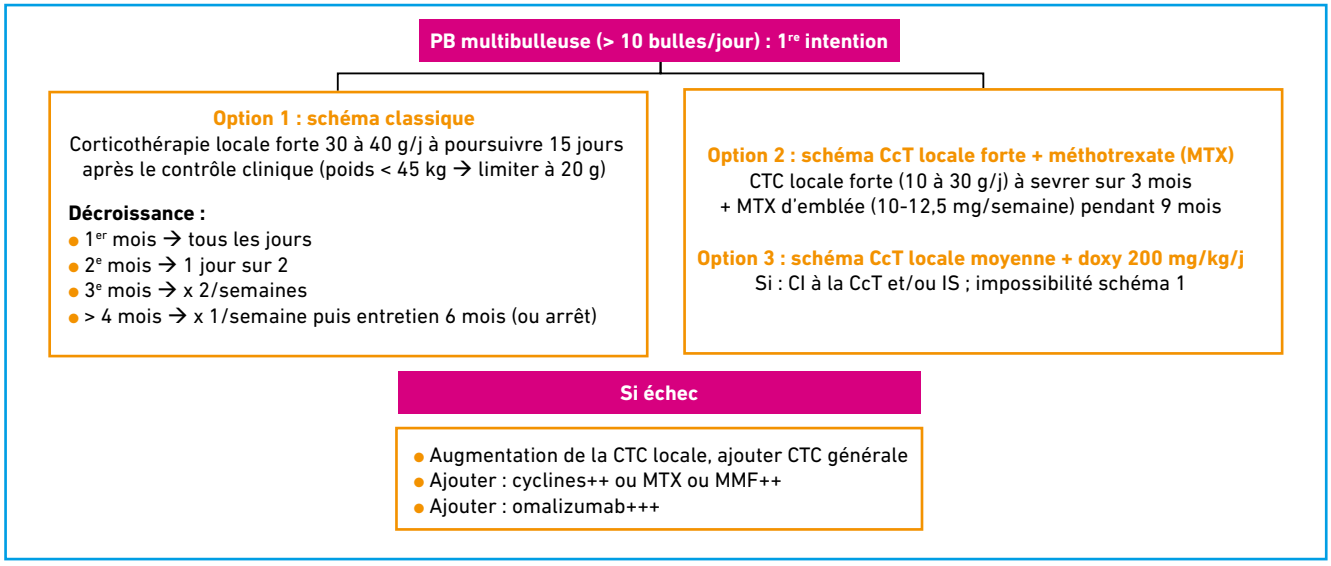


Fig. 4 : Résumé des PNDS actualisés pour les PB multibulleuses. D'après Castel M *et al. Ann Dermatol Venereol*, 2022;149:81-91.

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le Laboratoire **Lilly**, en partenariat avec **Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie**, a le plaisir de vous inviter **EN DIRECT** à la webconférence

Pelade, vers une nouvelle ère ?

Mardi 14 novembre 2023
de 12 h 45 à 13 h 30

Animée par :

Pr Thierry PASSERON
Nice

Dr Ziad REGUIAÏ
Reims

Cette retransmission sera accessible sur le site :
https://lillypelade2.realites-dermatologiques.com
La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien technique de Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

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

LILLY France S.A.S. 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 - Société par Actions Simplifiée – R.C.S. Nanterre B 609 849 153

PP-LI-FR-0911 - Juin 2023 © Lilly France 2023 - Tous droits de reproduction réservés.

© Betsie Van der Meer@gettyimages.fr

Revues générales

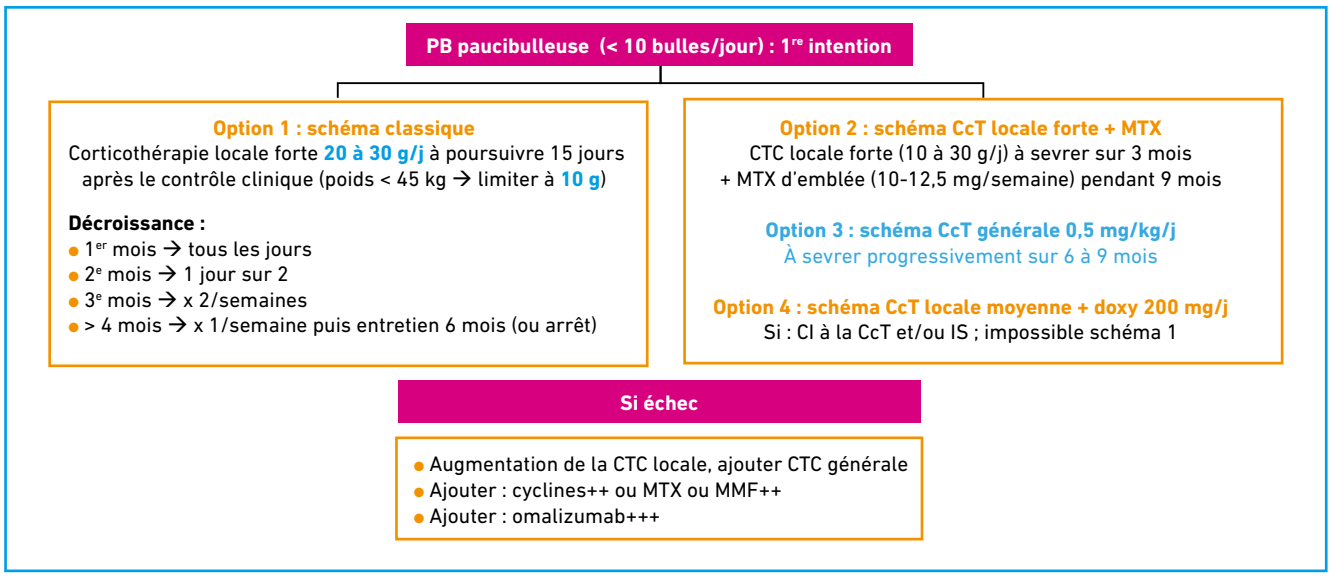


Fig. 5 : Résumé des PNDS actualisés pour les PB paucibulleuses. D'après Castel M *et al. Ann Dermatol Venereol*, 2022;149:81-91.

partielle pour cinq, avec une bonne tolérance. Le délai médian de succès était de 2 mois, le prurit était amélioré dans 85 % des cas et on constatait l'absence de nouvelle bulle dans 77 % des cas [14]. Une 2e étude rétrospective, monocentrique, a comparé seize patients traités par une stratégie dite "classique" CCT générale + azathioprine à huit patients traités par le même schéma + dupilumab, montrant un bénéfice du dupilumab sur le délai médian de contrôle de la maladie et le délai médian de rémission complète ainsi que sur l'épargne cortisonique [15]. Le groupe Bulle de la SFD vient par ailleurs de rapporter une série rétrospective de 36 patients atteints de PB en échec ou impasse thérapeutique traités par dupilumab en association avec d'autres traitements permettant d'obtenir une rémission complète ou partielle pour 88 % des patients à M6, sans effet indésirable grave, l'action était rapide avec 69 % des patients contrôlés [16] dans les 4 premières semaines. Un essai industriel de phase II-III multicentrique, randomisé, en double aveugle contre placebo, est en cours (LIBERTY-BP), testant l'option CcT générale + placebo *vs* CcT générale + dupilumab. De nombreux centres de référence et de compétence sont investigateurs en France. Les résultats devraient être disponibles en 2025.

Ces travaux devraient permettre de préciser la place de cette molécule qui semble très prometteuse dans l'arsenal thérapeutique de la PB, sa faible iatrogénicité la rendant particulièrement intéressante dans cette population âgée et fragile.

Le rituximab

L'état actuel des connaissances et de la littérature ne permet pas de recommander ce traitement (hors impasse thérapeutique) du fait de sa iatrogénicité dans la population particulière touchée par la PB.

Conclusion

L'arsenal thérapeutique au cours de la PB s'enrichit. Les PNDS ont été récemment révisés incluant de nouvelles options plus adaptées à différents profils de patients. La CcT locale forte reste le traitement de référence mais on peut désormais proposer :
– l'association d'emblée du MTX à une CcT locale forte, dispensée à posologie plus faible et moins longtemps, envisageable chez des patients en bon état général, sans comorbidités ;
– la CcT générale à 0,5 mg/kg/j dégressive pour les PB paucibulleuses, notamment pour des patients institutionnalisés ou lorsque la CcT locale ne peut être correctement réalisée ;
– la combinaison CcT locale moyenne et doxycycline, d'efficacité moindre mais utile pour les sujets très âgés aux comorbidités multiples et en mauvais état général ;
– l'OMZ pour les PB corticorésistantes.

Par ailleurs, le dupilumab pourrait bien ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Joly P, Baricault S, Sparsa A *et al.* Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1998-2004.
2. Joly P, Roujeau JC, Benichou J *et al.* A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*, 2002;346:321-327.
3. Castel M, Alexandre M, Jelti L *et al.* Updated French guidelines for the

therapeutic management of bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*, 2021;S0151-9638:00088-0.

4. Centre de référence national sur les maladies bulleuses auto-immunes. Outils pratiques pour la prise en charge des pemphigoïdes bulleuses [Internet], 2016 : http://www.chu-rouen.fr/crnmba/pemphigoide_bulleuse.html
5. Bernard P, Reguiai Z, Tancrede-Bohin E *et al.* Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol*, 2009;145:537-542.
6. Hébert V, Bastos S, Drenovska K *et al.* International multicentre observational study to assess the efficacy and safety of a 0·5 mg kg-1 per day starting dose of oral corticosteroids to treat bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2021;185:1232-1239.
7. Williams Hc, Wojnarowska F, Kirtschig G *et al.* Doxycycline *versus* prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017;389:1630-1638.
8. Amber Kt, Maglie R, Solimani F *et al.* Targeted therapies for autoimmune bullous diseases: current status. *Drugs*, 2018;78:1527-1548.
9. Saniklidou Ah, Tighe Pj, Fairclough LC *et al.* IgE autoantibodies and their association with the disease activity and phenotype in bullous pemphigoid: a systematic review. *Arch Dermatol Res*, 2018;310:11-28.
10. Messingham Kn, Crowe Tp, Fairley JA. The intersection of IgE autoantibodies and eosinophilia in the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Front Immunol*, 2019;10:2331.
11. Lonowski S, Sachsman S, Patel N *et al.* Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep*, 2020;6:228-233.
12. Alexandre M, Bohelay G, Gille T *et al.* Rapid disease control in first-line therapy-resistant mucous membrane pemphigoid and bullous pemphigoid with omalizumab as add-on therapy: a case series of 13 patients. *Front Immunol*, 2022;13:874108.
13. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells. *J Invest Dermatol*, 2001;117:1097-1102.
14. Abdat R, Waldman Ra, De Bedout V *et al.* Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case series. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:46-52.
15. Zhang Y, Xu Q, Chen L *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Front Immunol*, 2021;12:738907.
16. Moghadam P, Tancrede E, Bouaziz JD *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in bullous pemphigoid: a retrospective multicentric study of 36 patients. *Br J Dermal*, 2023;ljad136.

L'auteure a déclaré les intérêts suivant: investigatrice dans l'essai "Liberty PB" (Sanofi).

Revues générales

Ulcères rebelles des membres inférieurs : que faire ?

RÉSUMÉ : La chronicité et la récurrence des ulcères de jambes sont des problèmatiques fréquentes en cicatrisation avec un impact socio-économique non négligeable. Il convient de vérifier régulièrement que le diagnostic étiologique et donc la thérapeutique ont été correctement établis. La recherche répétée des complications et notamment une transformation carcinomateuse sera primordiale ainsi que la prise en charge de l'ensemble des facteurs aggravants (eczématisation, anémie, dénutrition, immobilité…) communs à tous les retards de cicatrisation. Certains dispositifs médicaux et prises en charge chirurgicales peuvent être proposés dans le cadre d'une prise en charge globale pluridisciplinaire. Enfin, il est nécessaire de connaître les facteurs pronostiques de cicatrisation afin de pouvoir donner des objectifs raisonnables au patient et à son entourage.

D. KOTTLER
Service de dermatologie, CHU de CAEN.

Définition

Le terme d'ulcère de jambe indique une origine vasculaire sous-jacente éliminant *a priori* les autres causes de plaies chroniques. Les données épidémiologiques intéressent principalement les ulcères d'origine veineuse qui représentent 50 à 70 % des causes d'ulcère de jambe [1]. Quoique de qualité variable et de résultats hétérogènes (incidences, prévalence, définitions de la chronicité…) les études épidémiologiques s'accordent toutes à noter une augmentation de la problématique des ulcères de jambe depuis 10 ans. L'incidence pour les ulcères d'origine veineuse est estimée entre 1 à 3,12 pour 1 000 habitants dans les pays occidentaux et le taux de récurrences à 0,91 pour 1 000 personnes-année [2, 3]. Les ulcères d'origine mixte (artério-veineux) sont aussi en augmentation, secondairement à l'augmentation des pathologies cardio-vasculaire et du vieillissement de la population [4].

On considère qu'environ 60 % des ulcères veineux seront cicatrisés à 6 mois d'un traitement bien conduit, 80 % à 2 ans et 92 % à 5 ans [5].

Il n'y a pas de consensus clair sur la définition d'un ulcère rebelle (ou en anglais *recalcitrant* ou *hard-to-heal* ou *nonhealing*), notamment sur la durée d'évolution (de 6 à 24 mois selon les études) ou le pourcentage de réduction de taille de l'ulcère limite. De la même manière, il est souvent inclus dans ces études les ulcères récidivants ou sans observance des protocoles de soin. **On retiendra dans cet article qu'un ulcère de jambes est dit rebelle en cas d'absence d'amélioration (réduction de 50 %) ou de guérison à 6 mois d'un traitement étiologique bien conduit.**

Les ulcères rebelles constitueraient de 5 à 20 % selon les séries [6] des patients porteurs d'ulcères ce qui représente concrètement une part non négligeable de nos patientèles libérales ou hospitalières.

Les plaies chroniques ont un impact significatif sur la santé et la qualité de vie des patients et de leur famille entraînant douleur, perte de mobilité, dépres-

sion, isolement social, perte financière, séjours hospitaliers prolongés et morbidité chronique, voire décès [7]. L'impact économique et sociétal des ulcères de jambe serait responsable de 2 à 3 % des dépenses de santé dans les pays industrialisés. Réduire le délai de cicatrisation de 20 % conduirait à une économie annuelle de 66 M€ par type de plaies.

Quels ulcères vont devenir rebelles ?

La prise en charge des facteurs de risque modifiables de passage à la chronicité a fait l'objet de nombreuses études. En 2004, Margolis *et al.* ont proposé un model prédictif de cicatrisation à 20-24 semaines, tenant compte uniquement de la taille (surface ≥ 10 cm^2) et de l'ancienneté de l'ulcère (durée ≥ 12 mois) (***tableau I***) soulignant ***l'importance d'une prise en charge précoce des ulcères de jambes***.

Les facteurs de risque de non-cicatrisation des ulcères de jambes retrouvés par plusieurs études [8-14] sont regroupés ***tableau II***. Les résultats de ces études concernent principalement les ulcères veineux et sont parfois contradictoires (facteurs retrouvés en étude univariée mais pas multivariée) mais ont le mérite de pointer aux cliniciens les actions prioritaires dans la prise en charge du patient. Les variables les plus retrouvées sont la taille de l'ulcère, sa durée d'évolution, l'association avec la maladie artérielle, présence de séquelle veineuse post-thrombotique, notamment de siège poplité et **tout atteinte au retour mécanique veineux (faible mobilité, atrophie musculaire notamment des muscles du mollet, ankylose de cheville, immobilisation, etc.).**

Système de points sur deux variables : – 1 point si surface de l'ulcère > 10 cm^2 – 1 point si évolution > 12 mois	
Score	% patients guéris à 20-24 semaines
0	66 %
1	50 %
2	33 %

Tableau I : Critères de Margolis [30].

Facteur vasculaire	• **Artérite des membres associée (ulcère mixte)** [8] • Atteinte du réseau veineux profond [8, 11] • **Séquelle post-thrombotique de la veine poplitée** [8]
Facteurs liés au patient	• Âge avancé [11] • **Diminution de la mobilité** [8] • Obésité [12] • Dénutrition [12] • Anlylose de cheville [8] • Lipodermatosclérose [8] • Dépression [13] • Origine ethnique [13]
Caractéristiques de l'ulcère	• Surface > 10 cm^2 [8, 11] • Durée > 6 mois [8, 11] • **Ulcère récidivant** [8] • Douloureux [8] • Profondeur de la plaie > 2 cm [14] • Fibrine présente sur plus de 50 % de la surface de la plaie [14] • Infections bactériennes • Eczématisation
Facteurs thérapeutiques	• Non-compliance au traitement (ou diminution < 3 cm du diamètre du mollet sous compression) • Non-port de contention à haut niveau (pour les ulcères veineux purs) • Antécédents de prise en charge chirurgicale

Tableau II : Facteurs de risque de non-cicatrisation d'un ulcère de jambe.

Que faire devant un ulcère rebelle : tout d'abord se remettre en question !

1. Est-ce le bon diagnostic étiologique ?

Comme pour toute maladie chronique en échec thérapeutique, **la bonne pratique est de vérifier que le diagnostic posé est le bon.** En effet, la sémiologie des ulcères de jambes oriente mal vers leur étiologie. Les étiologies responsables de plaies chroniques peuvent aussi être associées. Tous les **facteurs aggravants et les complications** devront avoir été méthodiquement identifiés et, si possible, pris en charge. Cette prise en charge globale nécessite souvent une **équipe pluridisciplinaire, médicochirurgicale et sociale.** La conduite à tenir est résumée dans la ***fig. 1*** et détaillée dans l'article du Dr Monfort [15].

En pratique, tout patient devra avoir de façon récente :

>>> **Un écho-Doppler veineux** assis et, si possible, debout avec cartographie veineuse dans le but de rechercher une insuffisance veineuse superficielle et/ou profonde et de déterminer les possibilités de traitement vasculaire de celle-ci.

>>> **Un écho-Doppler artériel systématique avec mesure de l'IPS** afin de rechercher une atteinte artérielle associée. La part ischémique des ulcères est souvent négligée, ou non diagnostiquée car l'IPS peut être faussement rassurant chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux et les personnes âgées en raison de la médiacalcose. En pratique, on propose systématiquement en cas d'ulcère rebelle ou risque d'IPS non interprétable ou non réalisable une tension transcutanée en oxygène (TCPO2) ou la pression distale au gros orteil qui permettent de démasquer l'atteinte artérielle. On retrouve très souvent une part artérielle non suspectée notamment chez les femmes âgées, indépendamment d'éventuels facteurs de risque cardio-vasculaires. Les explorations angiographiques (angioscanner

Revues générales

Ulcère rebelle

Je confirme l'origine macrovasculaire : ulcère veineux, artériel ou mixte ?

- **Écho-Doppler artériel** des membres inférieurs avec recherche de sténose, mediacalcose et analyse des flux distaux
- Index de pression systolique (IPS)
- **Pression systolique d'orteil, tension transcutanée en oxygène (TCP02)**
- **Écho-Doppler veineux** des membres inférieurs avec recherche insuffisance veineuse symptomatique (varices, obstruction, reflux veineux)

Discussion avec médecin vasculaire et ou chirurgien vasculaire pour assoir le diagnostic et discuter d'un traitement spécifique vasculaire

J'élimine une cause non macrovasculaire mais possiblement associée :
angiodermite nécrotique, *pyoderma gangrenosum*, vascularites, néoplasies solides ou lymphomateuses, infections/ostéites, neuropathie, compression/obstruction veino-lymphatique)

Je recherche facteurs retardant la cicatrisation :

- loco-régionaux : eczématisation, infection/biofilm, soins locaux inadapté, œdème, immobilisation/ankylose de cheville, compression inadaptée ;
- généraux : dénutrition, carence vitaminique, anémie, médicaments immunosuppresseur, neuropathie périphérique. œdème des membres inférieurs de cause cardiaque, rénale ou hépatique ;
- sociaux : non-observance, non compliance au traitement, isolement, dépression, difficulté d'accès au soins.

Fig. 1 : Conduite à tenir devant un ulcère de jambe.

ou angiographie par résonance magnétique, voire artériographie) seront discutées dans un second temps en vue d'une revascularisation.

>>> La recherche d'une transformation carcinomateuse par des biopsies profondes au bistouri en bordures d'ulcère ou sur toute zone suspecte de transformation (hyper bourgeonnement, douleur, saignement…) et de façon répétée [16].

>>> L'élimination des autres étiologies de plaies chroniques qui peuvent aussi être associées à la pathologie vasculaire et parfois ne pas être évidentes initialement, notamment l'angiodermite nécrotique. La sémiologie de la plaie et éventuellement l'histologie peuvent aider à redresser le diagnostic. Le diagnostic de *pyoderma gangrenosum*, notamment chez les patients âgés présentant une hémopathie le plus souvent myéloïde [17], doit être facilement évoqué. Les étiologies de plaies non vasculaires sont détaillées dans l'article du Dr Tella [18] et quelques exemples proposés ci-dessous (***fig. 2***).

2. Je recherche facteurs associés ou complications retardant la cicatrisation

Le processus de cicatrisation est un processus complexe qui peut être ralenti par de nombreux facteurs en lien avec la maladie vasculaire ou en lien avec les caractéristiques du patient.

Ces facteurs peuvent être suffisamment importants pour avoir un impact pronostique sur la cicatrisation et être responsables de la chronicité d'un ulcère

Fig. 2 : Exemples de plaies chroniques non vasculaires (Coll. Dr Kottler).

La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION EN DIRECT

RESO, en partenariat avec
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
vous invite à la retransmission
EN DIRECT de la réunion scientifique
de la 8e édition de

Soirée d'automne

Mardi 7 novembre 2023

De 20 h 30 à 21 h 45

8e édition

COMITÉ SCIENTIFIQUE
Dr Édouard Begon
Dr François Maccari

Le programme

- **Introduction**
  Dr Édouard Begon, Pontoise
- **Psoriasis sévère : attention à la cicatrice mémorielle !**
  Pr Jean-Luc Perrot, Saint-Etienne
- **DA sévère de la tête et du cou : biothérapie ou JAKi en première intention ?**
  Dr Nathalie Beneton Benhard, Le Mans
- **Psoriasis : biothérapies, conception et grossesse, sommes-nous trop prudents ?**
  Dr François Maccari, La Varenne Saint-Hilaire
- **Questions/réponses**

Pendant toute la durée de la retransmission,
vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts.

https://soireeautomne1.realites-dermatologiques.com

Cette diffusion est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de NOVARTIS **et** DUCRAY LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Revues générales

de jambe. Certains sont modifiables et doivent être recherchés et traités. Ils sont énumérés dans la ***figure 1***.

Les facteurs associés les plus fréquents en pratique sont :

>>> Baisse du retour veineux "mécanique" des membres inférieurs par diminution de la pompe veineuse plantaire et la pompe musculaire du mollet. Les causes sont variées :
– ankylose de cheville ;
– trouble de la marche d'origine neurologique, orthopédique ou podologique ;
– amyotrophie, sédentarité, etc. [9].

Toute dysfonction de la pompe veineuse entraîne une hyperpression veineuse à l'origine de modifications cutanées et d'œdème qui vont aggraver la plaie indépendamment de son origine initiale [10]. Malheureusement, les plaies chroniques entraînent une baisse de mobilisation chez des patients souvent âgés, à l'origine d'un vrai cercle vicieux. **La prescription de kinésithérapie mobilisatrice, d'activité physique quotidienne, mais aussi de soins de podologie et de chaussage adéquat, sont primordiaux.**

>>> Une biologie sera nécessaire pour la prise en charge des **facteurs nutritionnels** et carentiels (vitamines C et D) [19], tout comme un diabète déséquilibré corrigé. L'anémie par carence martiale et inflammatoire, conséquence de la plaie chronique, doit être corrigée. D'autres explorations pourront aussi être proposées en fonction du terrain et des données de l'examen clinique (TSH, électrophorèse des protéines en cas de suspicion d'hémopathie, etc.).

>>> Éliminer un eczéma de contact qui est la cause la plus fréquente de dermite péri-ulcéreuse (***fig. 3***) et probablement sous-estimée dans la pratique courante alors qu'une étude française retrouve près de 73 % de patients avec au moins un patch-test positif dans une cohorte prospective de 423 patients porteurs d'ulcère de jambe, avec une augmentation des poly-sensibilisations selon la durée de l'ulcère [20]. La réalisation de tests épicutanés avec des batteries standards et spécifiques aux pansements, permet de confirmer le diagnostic et de rechercher une sensibilisation à l'un ou plusieurs des constituants des traitements locaux topiques appliqués au patient, allant du savon à la contention.

>>> Le biofilm ou la colonisation bactérienne critique arrêtent le processus de cicatrisation par une atteinte locale inflammatoire du tissu de granulation. Ils doivent être traités par détersion mécanique ou chimique [21]. La larvothérapie et d'autres dispositifs médicaux peuvent accélérer la détersion et relancer le processus de cicatrisation [22].

>>> Vérifier la prescription et l'observance du traitement est probablement le point le plus difficile de la prise en charge des ulcères (***fig. 4***). En effet, il y a une véritable méconnaissance des règles de prescription de compression alors qu'il s'agit de la pierre angulaire du traitement des ulcères veineux purs et ulcères mixtes qui représentent plus de 75 % des étiologie d'ulcères de jambe. Elle doit être établie par un professionnel selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé [4, 5, 10]. Or il y a un nombre non négligeable de patients adressés pour ulcère rebelle qui ne répondent pas à la définition car le traitement optimal médical n'a pas été mis en place, allongeant le délai de prise en charge et donc la possibilité d'une cicatrisation. La présence d'un œdème autour de la plaie ou de la jambe témoigne d'une insuffisance de compression.

3. Je travaille en équipe

L'ulcère de jambe est une pathologie chronique, transversale et complexe touchant une population souvent âgée et/ou socialement défavorisée. La prise en

Fig. 3 : Eczéma de contact à l'interface siliconée.

Fig. 4 : Exemple de mauvaise utilisation d'un système de compression veineuse bi-bande à usage unique. La pose de la première bande (blanche, allongement court) doit se faire à partir des orteils jusqu'à 2 cm sous le genou en respectant l'étalonnage et le recouvrement de moitié à chaque tour. La pose de la deuxième bande (beige, cohésive et à allongement long) doit se faire de la même manière. Un mésusage des systèmes de compression est fréquent et à l'origine de complications parfois graves (garrot, plaies au niveau des saillies osseuses, etc.). Coll. Dr KOTTLER.

charge des ulcères rebelles peut nécessiter une structure multidisciplinaire afin de permettre cette prise en charge globale. Une courte hospitalisation dans un service spécialisé peut permettre de confirmer l'étiologie, rechercher tous les facteurs aggravants, réaliser des tests épicutanés en cas de suspicion d'allergie à un topique et débuter une prise en charge nutritionnelle, gériatrique et parfois sociale. Quelques jours en position déclive permettront d'améliorer l'œdème et de vérifier la tolérance de la compression et des pansements et ainsi d'en améliorer l'observance. L'éducation thérapeutique du patient et des aidants pourra aussi se faire à ce moment, aussi bien sur la compression que sur l'exercice physique et l'alimentation. Le suivi étroit en consultation ou télémédecine permettront de soutenir ce long processus.

POINTS **FORTS**

- La prise en charge initiale rapide et complète des patients porteurs d'ulcère de jambe conditionne en partie leur passage dans la chronicité.
- La première étape devant un ulcère rebelle est de répéter les examens à visée étiologique et rechercher les complications et facteurs compromettant la cicatrisation et notamment la cancérisation.
- Une prise en charge globale et multidisciplinaire du patient est indispensable. La stimulation de la cicatrisation par les greffes cutanées autologues, lipostructures et autres traitements topiques tels que le VAC peuvent être proposés au sein de structures spécialisées.
- Les possibilités chirurgicales vasculaires doivent être plus fréquemment discutées.
- Il est nécessaire de connaître les facteurs pronostiques de cicatrisation d'un ulcère de jambe afin de donner des objectifs raisonnables au patient et son entourage.

Quelles thérapeutiques proposer ?

Discuter une prise en charge interventionnelle ?

La mise en évidence d'une maladie vasculaire chronique veineuse et/ou artérielle doit faire discuter la possibilité d'une intervention sur les axes vasculaires déficients. Le but est de promouvoir la cicatrisation et d'éviter la récidive. Les techniques endovasculaires permettent d'élargir les indications de traitement aux patients plus fragiles.

- ***Ulcère veineux pur***

>>> **Le traitement de l'insuffisance veineuse superficielle,** associé à la compression, en cas de reflux superficiel isolé, ou associé à un reflux profond segmentaire est recommandé de façon précoce, c'est-à-dire avant la cicatrisation de l'ulcère par plusieurs études randomisées [23, 24] permettant aussi une baisse du taux de récurrence à 1 an (étude ESCHAR) [5]. Le développement des techniques endovasculaires peu invasives d'ablation de varices par procédé chimique (sclérothérapie échoguidée) ou thermique (laser ou radiofréquence) permettent le traitement des patients les plus fragiles. Les techniques chirurgicales (éveinages) sont actuellement moins employées.

>>> **Le traitement chirurgical** ou par pose de stent de **l'insuffisance veineuse profonde** est affaire de spécialiste, car de résultat plus incertain [25].

- ***Ulcère mixte***

Une re-canalisation doit être discutée, même en l'absence d'artériopathie sévère afin de pouvoir permettre une compression optimale pour traiter l'atteinte veineuse [4].

- ***D'autres techniques chirurgicales***

Elles sont proposées par certaines équipes afin d'obtenir un tissu de granulation sain et espérer une cicatrisation :

>>> **Débridement chirurgical de l'ulcère** chez des patient dont la phase de détersion est arrêtée (patient immunodéprimé, biofilm/colonisation critique, corps étranger, ulcère de grande taille)

>>> **L'excision tangentielle** (*shave therapy*) de l'ulcère associée à la fasciotomie paratibiale (ouverture du fascia) ou fasciectomie (exérèse du fascia) et/ou l'excision des tissus dévitalisés (tendons, muscles, etc.) sont proposées par certaines équipes allemandes avec des résultats encourageants chez des patients sélectionnés et traités de leur atteinte veineuse [26].

Ces techniques sont suivies de greffes cutanées autologues avec parfois utilisation de la Thérapie par Pression Négative (TPN). Les techniques chirurgicales utilisant une couverture par lambeau libre (*Free Flap reconstruction*) n'ont pas montré d'avantages suffisants, en regard de la complexité chirurgicale [27].

>>> **Une nouvelle technique *Tibial Cortex Transverse Transport*,** permettant l'apport de cellules souches médullaires tibiales au niveau de la plaie, paraît

Revues générales

prometteuse pour les sujets jeunes mais très invasive [28].

● ***Optimiser le traitement médical***

>>> Aucun traitement médical systémique (phlébotoniques, aspirine) n'a démontré de bénéfice dans les revues de la littérature Cochrane en termes de cicatrisation des ulcères veineux [29]. Seules la pentoxifylline et la fraction flavonoïde purifiée micronisée ont montré une certaine efficacité comme adjuvant à la compression dans le traitement des ulcères veineux [19]. Il faudra discuter la modification d'un traitement immunosuppresseur ou chimiothérapie orale (notamment le méthotrexate et les anti-VEGF) qui peuvent expliquer parfois à eux seuls la non-cicatrisation.

>>> Des traitements médicaux topiques, autres que pansement, pourront être proposés dans le but de stimuler la phase altérée de cicatrisation (détersion, bourgeonnement, épidermisation). Leur faible niveau de preuve dans l'indication des ulcères de jambes rend difficile leur généralisation. Un article dans *Réalités thérapeutiques* leur a été dédié [22].

Les plus utilisés dans les ulcères rebelles sont :
– Thérapie à pression négative (TPN) classique, dont l'indication définie par l'HAS en 2010 est celle de l'ulcère rebelle (cas réfractaires aux traitements locaux classiques bien conduits pendant au moins 3 à 6 mois et après traitement étiologique) mais jamais en première intention. Elle permet de stimuler le bourgeonnement et comblement de la perte de substance par l'aspiration des exsudats, l'oxygénation de la plaie, l'élimination des facteurs cytotoxiques, la diminution de la colonisation bactérienne et la stimulation de la perfusion sanguine dermique. La TPN avec instillation (V.A.C) est intéressante pour la détersion des plaies chroniques fibrineuses ou comportant une zone de nécrose importante. La TPN est recommandée avant un geste de couverture (greffe cutanée) ;

Fig. 5 : Exemples d'autogreffe cutanée en pastille (A) et de peau mince (B) chez des patientes ayant des ulcères veineux purs, après prise en charge des facteurs aggravants (renutrition, reprise de la marche) et amélioration de l'insuffisance veineuse par compression adaptée.

– l'autogreffe cutanée en pastille (***fig. 5A***), ou de peau mince (***fig. 5B***) ou semi-épaisse pouvant être agrandie en résille) est un moyen accessible à tous pour traiter les ulcères de surface supérieure à 10 cm² (recommandation de la HAS) et dans les plaies douloureuses ischémiques, telles que l'angiodermite nécrotique ;
– certaines équipes pourront proposer du plasma riche en plaquette autologue (PRP) ou des autogreffes de tissu adipeux (ou lipostructure) riches en cellules mésenchymateuses. Les effets sur la cicatrisation et la réduction de la douleur sont très prometteurs ;
– les substituts cutanés (épidermique, dermique, dermo-épidermique) et facteurs de croissance ne sont pas accessibles en pratique courante et de résultats inconstants dans les plaies chroniques. Leur utilité sera probablement en addition d'autres procédés ;
– l'électrostimulation (thérapie WoundEL) favorise la migration kératinocytaire et par voie de conséquence l'épidermisation avec un effet antalgique montré par plusieurs études. Un essai de supériorité est en cours dans les ulcères veineux.

Objectif de la cicatrisation : savoir donner des objectifs atteignables !

Avant l'utilisation de procédés thérapeutiques innovants ou invasifs, le clinicien doit évaluer si la cicatrisation de l'ulcère est un objectif atteignable pour chaque patient. En effet, les échecs de cicatrisation restent nombreux car il est souvent difficile de faire accepter et de maintenir à long terme les traitements. L'exemple le plus courant est l'arrêt de la compression veineuse et de l'exercice physique après cicatrisation d'un ulcère d'origine veineuse alors que la maladie veineuse reste présente, même après traitement des varices. Les scores prédictifs de cicatrisation peuvent aider à faire comprendre au patient et sa famille que la cicatrisation ne sera peut-être pas atteinte mais que le but sera d'apporter une meilleure qualité de vie au patient et de surveiller toutes complications.

BIBLIOGRAPHIE

1. Körber A, Klode J, Al-Benna S *et al.* Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011;9:116-121.
2. Kolluri R, Lugli M, Villalba L *et al.* An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. *Vasc Med*, 2022;27:63-72.
3. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R *et al.* Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol*, 2019;29:8-15.
4. Lim SLX, Chung RE, Holloway S *et al.* Modified compression therapy in mixed arterial–venous leg ulcers: An integrative review. *Int wound J*, 2021; 18:822-842.
5. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M *et al.* Long term results of compression therapy alone *versus* compression plus surgery in chronic venous ulceration

(ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ*, 2007;335:83.

6. Finlayson KJ, Parker CN, Miller C *et al.* Predicting the likelihood of venous leg ulcer recurrence: The diagnostic accuracy of a newly developed risk assessment tool. *Int Wound J*, 2018;15: 686-694.
7. Folguera-ÁlvarezC,Garrido-ElustondoS, Rico-Blázquez M *et al.* Factors associated with the quality of life of patients with venous leg ulcers in primary care: cross-sectional study. *Int J Low Extrem Wounds*, 2020;1534734620967562.
8. Chaby G, Viseux V, Ramelet AA *et al.* Refractory venous leg ulcers: a study of risk factors. *Dermatol Surg*, 2006;32: 512-519.
9. Parker CN, Finlayson KJ, Shuter P *et al.* Risk factors for delayed healing in venous leg ulcers: a review of the literature. *Int J Clin Pract*, 2015;69:967-977.
10. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R *et al.* Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *J Clin Med*, 2020;10:E29.
11. Skene AI, Smith JM, Doré CJ *et al.* Venous leg ulcers: a prognostic index to predict time to healing. *BMJ*, 1992;305: 1119-1121.
12. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ *et al.* What's new: Management of venous leg ulcers: Approach to venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:627-640;
13. Melikian R, O'donnell Tf, Suarez L *et al.* Risk factors associated with the venous leg ulcer that fails to heal after 1 year of treatment. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2019;7:98-105.
14. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC *et al.* Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. *J Vasc Surg*, 2009;49: 1242-1247.
15. J.-B M. Bilan étiologique devant un ulcère de jambe [Internet]. *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2021 [cited 2022 Dec 9]. Available from: https://www.realites-dermatologiques.com/2021/03/bilan-etiologique-devant-un-ulcere-de-jambe/
16. Senet P, Combemale P, Debure C *et al.* Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol*, 2012; 148:704-708.
17. Montagnon CM, Fracica Ea, Patel AA *et al.* Pyoderma gangrenosum in hematologic malignancies: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1346-1359.
18. E T. Ulcères de causes non vasculaires [Internet]. *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*. 2021 [cited 2022 Dec 9]. Available from: https://www.realites-dermatologiques.com/2021/04/ulceres-de-causes-non-vasculaires/
19. Barber GA, Weller CD, Gibson SJ. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: A systematic review. *J Adv Nurs*, 2018;74:774-787.
20. Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ *et al.* Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Derm*, 2009;60:279-287.
21. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA *et al.* Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair Regen*, 2017;25:744-757.
22. D K. Traitement topique des ulcères de jambe [Internet]. *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*. 2021 [cited 2022 Nov 22]. Available from: https://www.realites-dermatologiques.com/2021/04/traitement-topique-des-ulceres-de-jambe/
23. Gohel MS, Heatley F, Liu X *et al.* A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *N Engl J Med*, 2018;378:2105-2114.
24. Lawrence PF, Hager ES, Harlander-Locke MP *et al.* Treatment of superficial and perforator reflux and deep venous stenosis improves healing of chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2020;8:601-609.
25. Pantoja JL, Patel RP, Ulloa JG *et al.* Deep venous *stenting* improves healing of lower extremity venous ulcers. *Ann Vasc Surg*, 2022;78:239-246.
26. GeierlehnerA,HorchRE,Müller-SeubertW *et al.* Limb salvage procedure in immunocompromised patients with therapy-resistant leg ulcers—The value of ultra-radical debridement and instillation negative-pressure wound therapy. *Int Wound J*, 2020;17:1496-1507.
27. Song MSH, Baldwin AJ, Wormald JCR *et al.* Outcomes of free flap reconstruction for chronic venous ulceration in the lower limb: a systematic review. *Ann Plast Surg*, 2022;89:331-335.
28. Nie X, Kuang X, Liu G *et al.* Tibial cortex transverse transport facilitating healing in patients with recalcitrant non-diabetic leg ulcers. *J Orthop Translat*, 2021;27:1-7.
29. De Oliveira Carvalho PE, Magolbo NG, De Aquino RF *et al.* Oral aspirin for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;18; 2:CD009432.
30. Margolis Dj, Allen-Taylor L, Hoffstad O *et al.* The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen*, 2004; 12:163-168.

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

Revues générales

Vitiligo et JAK inhibiteurs : vers un traitement efficace pour nos patients ?

RÉSUMÉ : Le vitiligo est une maladie auto-immune dont d'origine lymphocytaire T est désormais bien établie. Pour autant, les traitements immunosuppresseurs ou modulateurs classiques sont décevants, et aucun traitement efficace ne s'est imposé actuellement. L'arrivée des JAK inhibiteurs change la donne. En bloquant plusieurs voies cytokiniques, notamment la voie Th1 (IFN-g avant tout), ces molécules se révèlent très efficaces, bien tolérées, et les essais de phase III avec le ruxolitinib topique (qui sera la première molécule de la classe disponible) révèlent des taux de repigmentation bien supérieurs à tous les traitements antérieurs. D'autres molécules de cette famille sont désormais en cours d'évaluation, et une page nouvelle s'ouvre ainsi dans le traitement du vitiligo.

P.A. BECHEREL
Unité de Dermatologie et Immunologie Clinique, hôpital privé, ANTONY.
Directeur scientifique de l'OMCCI (Observatoire des Maladies Cutanées Chroniques Inflammatoires)

Le vitiligo est une maladie auto-immune ciblant les mélanocytes. Jusqu'à présent les ressources thérapeutiques étaient très limitées. Comme souvent au cours des maladies dysimmunitaires, les corticoïdes (en mini-pulses notamment) ou autres immunosuppresseurs (tacrolimus topique, photothérapie UVB) ont été utilisés avec des résultats très modestes [1].

La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé en juillet dernier le ruxolitinib topique pour le traitement du vitiligo non segmentaire chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Le traitement est une formulation en crème du ruxolitinib, un inhibiteur de Janus kinase JAK 1/JAK2, molécule habituellement utilisée en hématologie par voie systémique pour la prise en charge des myélodysplasies. Cette autorisation ouvre la voie à une nouvelle génération de traitements qui fait enfin bouger les lignes dans la prise en charge du vitiligo.

En effet, c'est à une vraie révolution que nous avons la chance d'assister en dermatologie inflammatoire avec le développement des inhibiteurs de la voie JAK. Le baricitinib a été le premier agréé en dermatologie, d'abord dans la prise en charge de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère, suivi désormais par l'upadacitinib et l'abrocitinib. En raison de leur mécanisme d'action plus large que celui des anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de JAK offrent des potentialités importantes dans les pathologies inflammatoires chroniques et permettent d'envisager des stratégies nouvelles pour des maladies cutanées ne disposant d'aucun véritable traitement, maintenant pour le vitiligo. Leur tolérance reste cependant à confirmer, en vraie vie notamment. La relecture par le PRAC de l'agence européenne du médicament [2] a apporté des restrictions à leur utilisation, notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans. Le problème se pose néanmoins, surtout pour les malades rhumatologiques (patients plus âgés, souvent immunodéprimés, multi-traités) [3], tous les registres dermatologiques restant pour l'instant rassurants.

Généralités sur la voie des Janus kinases

Les voies de signalisation intracellulaire Janus kinase (JAK/STAT) sont activées

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

LEO

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

Aller plus loin dans les objectifs de PEC des différentes atteintes de l'eczéma (DA et ECM)

de **LEO Pharma**

Lundi 20 novembre 2023
de 20 h 45 à 22 h 00

Modérateur : Dr François SKOWRON, Romans-sur-Isère

- **Dermatite atopique : ado et adulte, cibler le contrôle au long terme**
  Dr Hélène AUBERT, Nantes – Dr François SKOWRON, Romans-sur-Isère
- **Eczéma chronique des mains : apporter un meilleur contrôle de la maladie aux patients**
  Dr Ziad REGUIAÏ, Reims

https://leodaecm.realites-dermatologiques.com
Pendant toute la durée de la webconférence, vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts **RÉUNIS SUR LE PLATEAU TV.**
Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé.

Crédit photo : © Chay_Tee@shutterstock.com

Revues générales

par la liaison d'un ligand extracellulaire à divers récepteurs transmembranaires, entraînant la transcription de nombreux gènes de cytokines pro-inflammatoires (***fig. 1 et 2***).

Cette famille se compose de tyrosines kinases agissant à l'intérieur de la cellule, *via* quatre isoformes : JAK1, JAK2, JAK3, et TYK2. Cette voie représente ainsi une cible thérapeutique dans diverses maladies inflammatoires à médiation immunitaire, comme le psoriasis, la dermatite atopique, le vitiligo ou la pelade.

Les inhibiteurs de JAK de première génération, (ruxolitinib, baricitinib, delgocitinib et tofacitinib), sont moins sélectifs et inhibent plusieurs isoformes de JAK, déclenchant sans doute plus d'effets secondaires, tandis que les inhibiteurs de 2e génération (ritlecitinib, brepocitinib, deucravacitinib, upadacitinib ou abrocitinib), sont plus sélectifs (bien que non exclusifs), ne bloquant principalement qu'un seul membre de la famille JAK, modulant ainsi un nombre plus limité de cytokines, avec probablement une meilleure tolérance [4, 5].

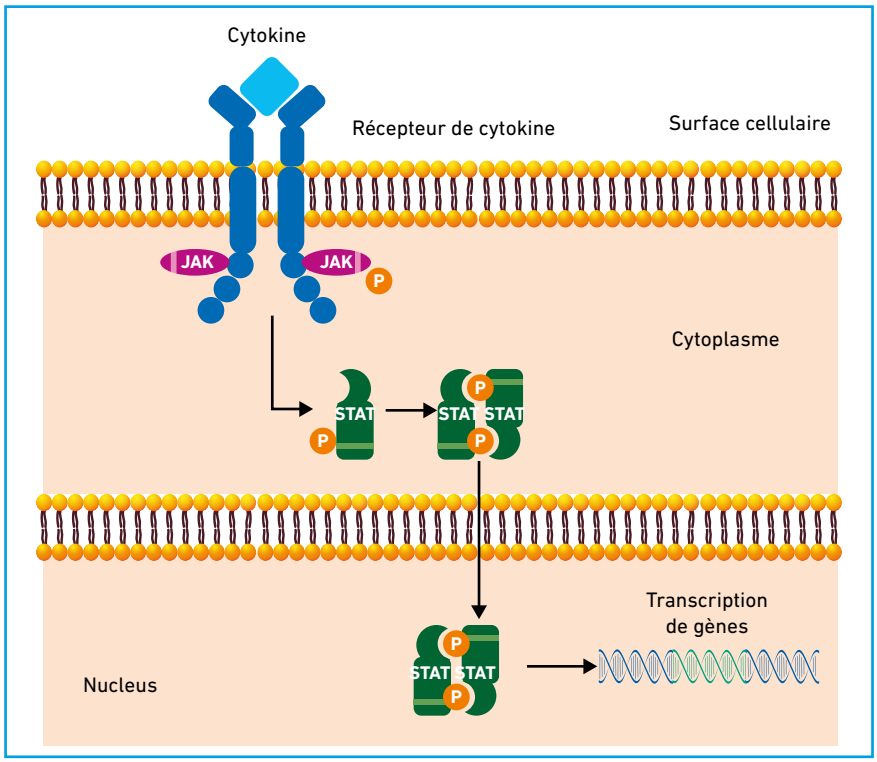


Fig. 1 : La voie JAK : mécanisme important pour la signalisation des cytokines inflammatoires. Une fois fixée sur son récepteur, la cytokine entraîne la phosphorylation des protéines JAK puis celle des protéines STAT. Celles-ci entraînent ensuite la transcription de nombreux gènes importants pour l'activation, la prolifération et la production d'autres cytokines pro-inflammatoires.

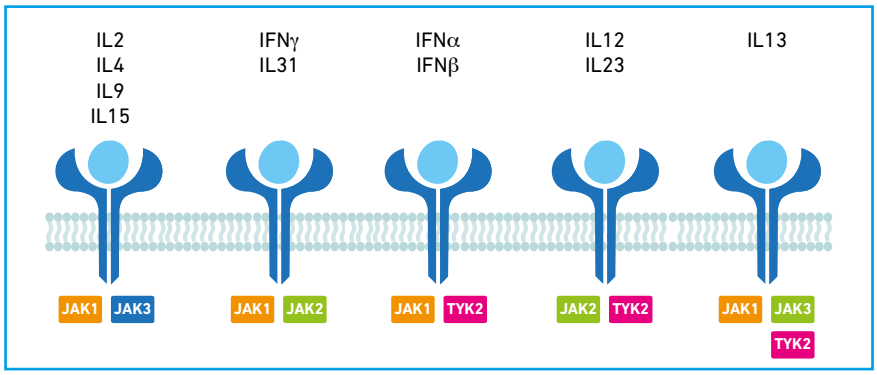


Fig. 2 : Profils cytokiniques inhibés par les différentes isoformes de JAK (dont des Th1 comme l'IFN-g et l'IL-15 impliqués dans le vitiligo).

Rappels sur la physiopathologie et l'immunologie du vitiligo

1. Immunologie

Le vitiligo (comme d'ailleurs la pelade) présente une signature immunologique de type 1 (interféron prédominante).

Il est associé à une infiltration de cellules immunitaires, (cellules T CD8 de type Th1), produisant des taux élevés d'IFNγ et de TNFα. Ces cellules T sont caractérisées par l'expression du récepteur de chimiokine CXCR3 dont les ligands, comme le CXCL9 ou le CXCL10, sont fortement exprimés au niveau cutané chez les patients. Par conséquent, le ciblage des axes CXCR3-CXCL9 et CXCL10 dans le vitiligo semble être une autre stratégie thérapeutique prometteuse [6, 7].

Quoi qu'il en soit, les cytokines de la réponse de type 1 semblent être des médiateurs clés de la perte des mélanocytes dans le vitiligo et participent à chaque étape de la pathogénèse. Les voies IFN-γ et TNF-α semblent essentielles pour l'initiation et la progression de la maladie. La liaison de l'IFN-γ à son récepteur induit une signalisation dépendante de la voie JAK, en particulier l'activation des JAK1/2 et STAT1. En revanche, la liaison du TNF-α à ses récepteurs (superfamille des récepteurs du TNF : TNFR1 ou TNFR2) induit principalement l'activation des voies des

protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et du facteur nucléaire-kappa B (NF-κB).

Il existe aussi au niveau cutané une population lymphocytaire appelée lymphocytes T mémoires résidents (TRM). La présence de cette population lymphocytaire au cours du vitiligo permet notamment d'expliquer la récurrence des lésions sur des sites anatomiques précédemment affectés et ayant pourtant repigmenté.

Les lymphocytes TRM présentent un phénotype de type mémoire. Ils sont caractérisés par un programme transcriptionnel spécifique et expriment des marqueurs de surface cellulaire caractéristiques, tels que le CD69, CD103 ou le CD49a nouvellement identifié. Ce dernier marqueur définissant un sous-ensemble de cellules TRM ayant des propriétés cytotoxiques et sécrétant des taux élevés d'IFNγ [8].

Il est désormais clair que le micro-environnement joue un rôle crucial dans la formation et la régulation des lymphocytes TRM. En effet, l'expression du CD103 dépend du *transforming growth factor* (TGF)-β, et un nombre croissant d'études fait état de l'implication de plusieurs cytokines impliquées dans l'homéostasie (IL15) [8].

Par conséquent, en raison de leur rôle fonctionnel dans la pathogenèse du vitiligo, le ciblage de ce sous-ensemble de cellules T apparaît comme une stratégie thérapeutique fiable.

2. Défaut de régulation immunitaire au cours du vitiligo

Comme toute pathologie inflammatoire chronique caractérisée par une réponse excessive du système immunitaire, le vitiligo est aussi associé à une inefficacité des systèmes de régulation immunitaire. En effet, les récentes études pangénomiques à grande échelle (GWAS = *genome wide association*) ont identifié un polymorphisme de FOXP3, le facteur de transcription principal des cellules T dites régulatrices (Treg), mais également de facteurs de régulation tels que le CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), l'IL-10 et le TGF-b.

Enfin rappelons ces données cliniques qui ont désormais une explication physiopathologique : la repigmentation occupe généralement deux phases. Tout d'abord un blocage de l'auto-immunité, qui permet une non-progression des lésions. Mais il faut, dans un second temps, le plus souvent une exposition aux UV pour déclencher effectivement la réapparition du pigment. Si le blocage de l'IFN-g semble surtout impliqué dans la 1re phase, c'est le blocage de l'IL-15 qui semble primordial à la phase chronique pour favoriser de nouveau la mélanogénèse. Et les JAK inhibiteurs présentent justement l'avantage d'interférer avec ces deux phases.

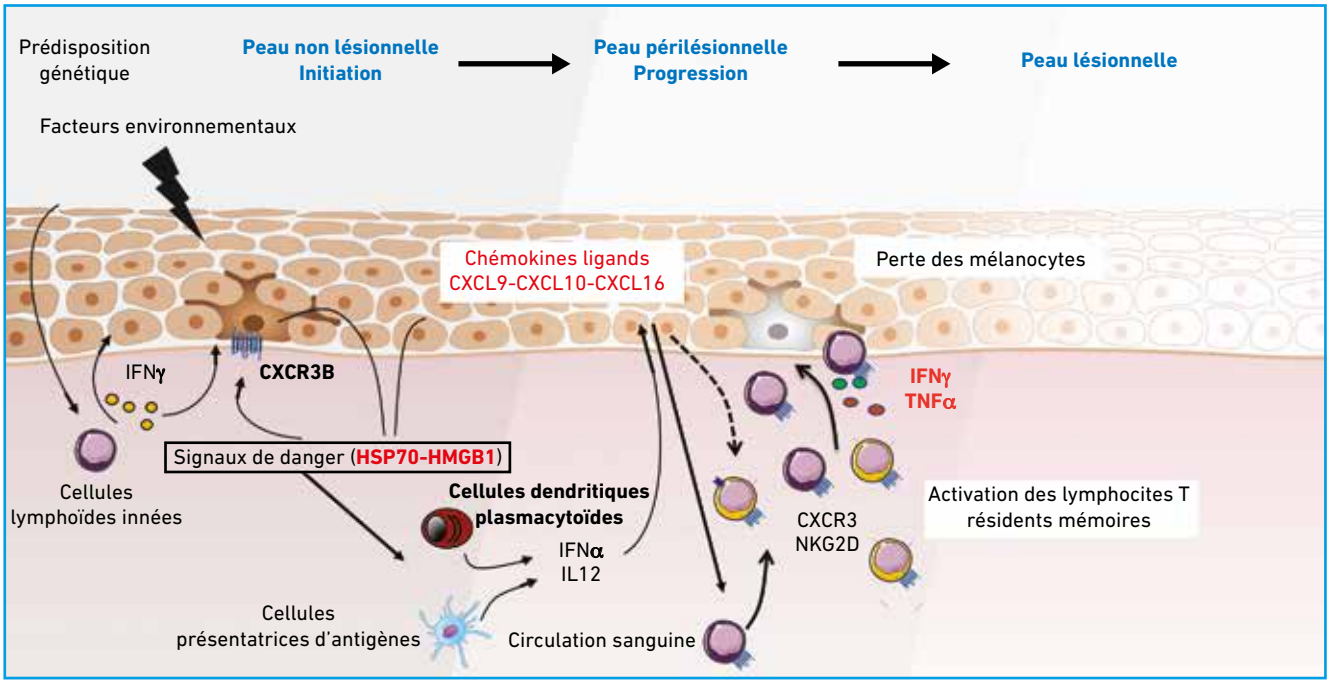


Fig. 3 : Physiopathologie globale du vitiligo, associant facteurs génétiques et immunologiques, d'après [1]. Chez un individu prédisposé sur le plan génétique et sous l'action de facteurs environnementaux, les cellules épidermiques, kératinocytes et mélanocytes vont induire la production de signaux de danger (ex. : HSP70) ; l'activation du système immunitaire inné avec implication des cellules lymphoïdes innées produisant l'IFN-γ ou les cellules dendritiques plasmacytoïdes produisant l'IFN-α vont induire la production de chémokines comme CXCL9 ou CXCL10 par les cellules épidermiques. L'ensemble va induire l'activation locale de lymphocytes TRM et le recrutement d'autres populations lymphocytaires produisant l'IFN-γ et le TNF-α, conduisant à la perte des mélanocytes au niveau des zones lésionnelles.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Le vitiligo est une maladie auto-immune médiée par des lymphocytes T de profil Th1.
- Les corticoïdes et immunosuppresseurs sont pourtant peu efficaces.
- L'arrivée des JAK inhibiteurs représente une vraie révolution conceptuelle dans la prise en charge, en bloquant simultanément plusieurs voies cytokiniques.
- Le premier disponible sera le ruxolitinib par voie topique, aux résultats très encourageants même dans les formes sévères, efficace et *a priori* bien toléré.
- D'autres vont suivre, par voie topique ou systémique, ouvrant la voie à une nouvelle ère dans le traitement du vitiligo.

Intérêt des JAK inhibiteurs dans le vitiligo

Auparavant, aucun traitement n'était approuvé pour repigmenter les patients atteints de vitiligo. Il existait des séries de cas avec différents immunosuppresseurs n'ayant jamais conduit à une autorisation officielle [9].

L'autorisation récente par la FDA a été fondée sur les résultats de deux essais de phase III (TruE-V1 et TruE-V2) menés auprès de 674 patients atteints de vitiligo non segmentaire, âgés de 12 ans ou plus. Après 24 semaines, environ 30 % des patients sous traitement, crème appliquée deux fois par jour, ont obtenu une amélioration d'au moins 75 % de l'indice d'évaluation de la zone de vitiligo du visage (F-VASI75), contre 8 % et 13 % des patients des groupes véhicules dans les deux essais.

Après 52 semaines, environ 50 % des patients traités par le ruxolitinib topique ont atteint le F-VASI 75 [10] (***fig. 4***).

De plus, en utilisant l'auto-évaluation mesurée par la "*Vitiligo Notice ability Scale*", environ 30 % à 40 % des patients ont décrit leur vitiligo comme étant beaucoup moins visible ou plus du tout visible à la semaine 52.

Il existe également dans cette étude des résultats à plus long terme. Le groupe sous traitement a utilisé la crème au ruxolitinib à 1,5 % deux fois par jour pendant toute l'année cette fois. Le groupe contrôle a commencé à utiliser le ruxolitinib à mi-parcours de l'essai. Dans ce groupe, 26,8 % et 29,6 % ont atteint un indice F-VASI 75 à 52 semaines dans les deux essais.

En pratique, pour traiter le vitiligo, il est conseillé aux patients d'appliquer une fine couche de ruxolitinib topique sur les zones affectées deux fois par jour, "jusqu'à 10 % de la surface corporelle", selon les informations de prescription, qui ajoutent : "*Une réponse satisfaisante du patient peut nécessiter un traitement pendant plus de 24 semaines. Si le patient ne trouve pas la repigmentation significative après 24 semaines, il doit être réévalué par le médecin référent.*"

Les effets secondaires les plus fréquents étaient le développement d'acné (ou folliculite acnéiforme) et de prurit au site d'application, de maux de tête, d'infections des voies urinaires, d'érythème au site d'application et de fièvre.

Autres inhibiteurs de JAK en développement dans le vitiligo

Le tofacitinib est un JAK1 et JAK3 inhibiteur utilisé entre autres dans le rhumatisme psoriasique. Un récent essai a montré que 5 à 10 mg une ou deux fois par jour présente une certaine efficacité.

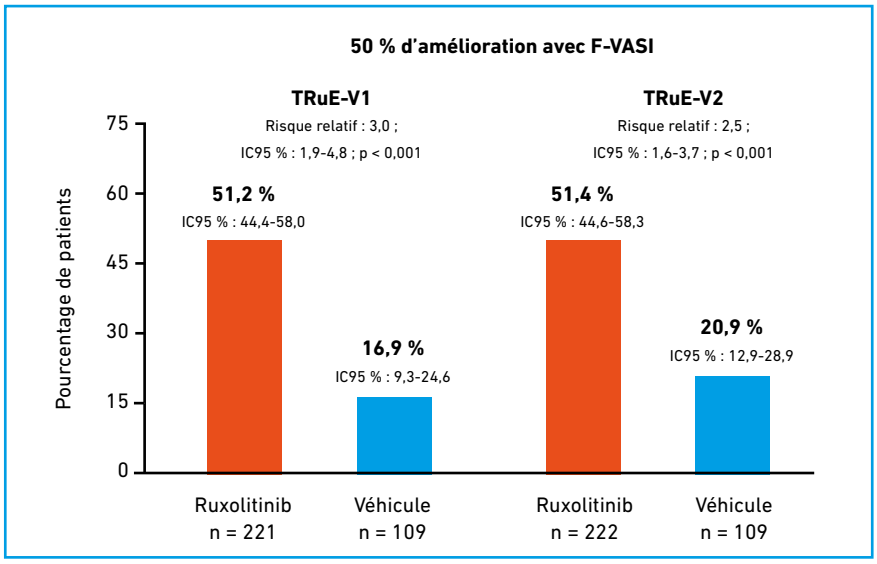


Fig. 4 : Repigmentation de 50 % des zones atteintes après 6 mois de traitement [10].

Devant les effets secondaires par voie orale, une version topique sera sans doute préférée.

Le baricitinib est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 déjà utilisé dans la DA et très rapidement disponible dans la pelade [11, 12]. Un essai de phase II est en cours pour l'évaluer dans le vitiligo, en combinaison avec la photothérapie. Rappelons encore que si les JAKi sont efficaces pour bloquer la réaction auto-immune, un 2e signal est souvent nécessaire pour stimuler de nouveau la mélanogénèse, le plus souvent une exposition aux UV.

L'ifidancitinib, connu provisoirement sous le nom d'ATI-50002, est un inhibiteur de JAK1 et JAK3. Il est également à l'étude dans une phase II avancée, par voie systémique cette fois.

Le ritlécitinib, nommé provisoirement PF-06651600, est un inhibiteur de JAK3 (déjà approuvé dans la pelade). Il est évalué dans un essai clinique comme traitement du vitiligo avec un autre agent expérimental, le brepocitinib, un inhibiteur de JAK1 qui porte le nom de code provisoire de PF-0670084. Ils seraient utilisables aussi bien par voie topique que systémique. Cette dernière molécule est aussi développée dans l'arthrite psoriasique, le psoriasis en plaques, la colite ulcéreuse, la pelade et l'hidradénite suppurée [8]. Cela souligne encore une fois le pléiotropisme des JAK inhibiteurs au cours des dermatoses inflammatoires.

Conclusion

Une nouvelle ère est incontestablement en train de s'ouvrir dans le traitement du vitiligo. Alors que les immunosuppresseurs classiques ont montré leurs limites, l'arrivée des inhibiteurs de la voie JAK montre un potentiel de repousse pour l'instant inégalé. Le ruxolitinib topique, déjà utilisé par voie systémique dans les syndromes myélodysplasiques, est désormais agréé par la FDA américaine. L'agence européenne du médicaments (EMA) devrait suivre et cette molécule sera donc disponible bientôt (sans doute dernier trimestre 2023). D'autres suivront, dont les essais sont également très prometteurs. La tolérance, notamment cardio-vasculaire, des JAK inhibiteurs est toujours en questionnement, et la relecture récente par l'EMA a proposé quelques mesures de restriction, notamment d'âge (65 ans) et de dose. Rappelons à cet égard que les signaux de vigilance récents concernaient des malades rhumatologiques, dont l'histoire thérapeutique et le degré d'immunosuppression sous-jacent sont bien différents de ceux des malades dermatologiques, notamment pour le vitiligo. Tous les espoirs nous sont donc permis, surtout si aucun signal de vigilance n'apparaît prochainement dans les études de vraie vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi A. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77: 17-29.
2. www.ema.europa.eu/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf
3. 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.
4. Chapman S, Kwa M, Stein Gold L *et al.* JAK in Dermatology: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*, 2021;86:406-413.
5. Kragstrup TW, Glintborg B, Svensson AL *et al.* Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open*. 2022;8:e002236.
6. Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:654-662.
7. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:1-13.
8. Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. *Front Immunol*, 2022: Vol 13; 298-308.
9. Picardo M, Dell'anna Ml, Ezzedine K *et al.* Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*, 2015;1:15011.
10. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG *et al.* Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med*, 2022;387:1445-1455.
11. King B, Ohyama M, Kwon O *et al.* Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*, 2022;386:1687-1699.
12. Crispin Kennedy M, Ko JM, Craiglow BG *et al.* Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*, 2016; 1:e89776.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : orateur, consultant et membre de boards stratégiques pour : AbbVie, Lilly, Pfizer.

Revues générales

Prise en charge de l'angiœdème bradykinique

RÉSUMÉ : La majorité des angiœdèmes sont histaminiques non allergiques, associés ou non à des plaques d'urticaire, et nécessitent un traitement antihistaminique. Dans de rares cas (< 1 %), il s'agit d'angiœdèmes bradykiniques, résultant d'un excès de bradykinine lié à un déficit en C1-inhibiteur (C1INH) ou à une activation de la voie du facteur 12 de la coagulation. La maladie peut survenir à tout âge, y compris chez l'enfant ou l'adolescent, et le retentissement des œdèmes impacte la qualité de vie des patients de manière variable selon les individus et au cours du temps.

Les crises de la face, de la langue, des voies aériennes supérieures ainsi que les crises abdominales sont considérées sévères. Elles doivent être rapidement identifiées pour être traitées le plus précocement possible par icatibant ou concentrés de C1INH. Les crises non sévères ne nécessitent pas systématiquement de traitement.

En cas de récurrence des crises et de retentissement sur la qualité de vie, un traitement de fond peut être instauré afin de prévenir l'apparition des crises.

Une prophylaxie par concentrés de C1INH est recommandée avant tout geste dentaire comprenant des soins traumatisants, toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale et tout geste endoscopique.

D. GOBERT, O. FAIN
Service de Médecine interne,
Hôpital Saint-Antoine, PARIS.

Les angiœdèmes (AO) bradykiniques, autrefois dénommés œdèmes angioneurotiques ou angiœdèmes à kinine, se manifestent par des œdèmes sous-cutanés ou muqueux, en rapport avec une vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire, conséquences de la liaison de la bradykinine sur son récepteur endothélial (***fig. 1***). La synthèse de bradykinine résulte de l'acti-

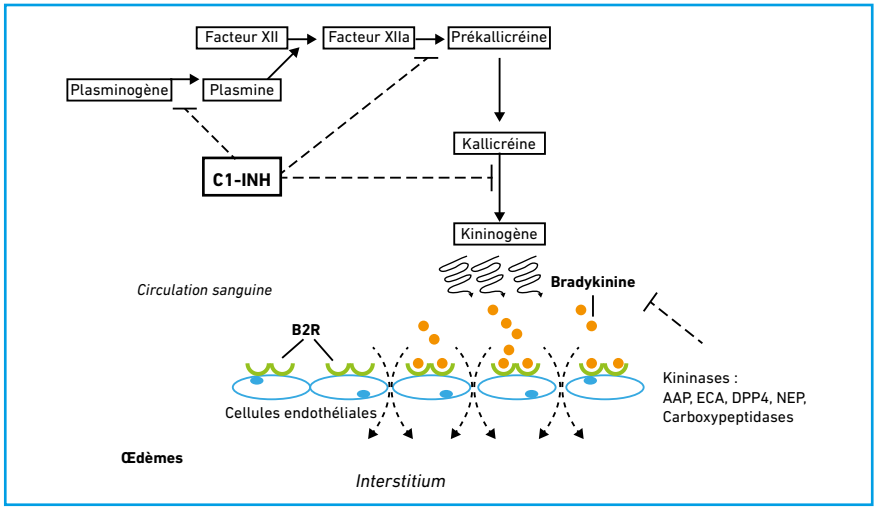


Fig. 1 : Synthèse de la bradykinine (issue du PNDS)

EN AVANT-PREMIÈRE

18es JRD

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**
la webconférence

Soigner le psoriasis et la dermatite atopique n'est pas toujours si simple

de **LEO Pharma**

Modérateur : Dr Marc PERRUSSEL (Rennes)

- **Localisations particulières dans le psoriasis : un défi pour le dermatologue**
  Dr Marc PERRUSSEL (Rennes)
- **Prise en charge de la dermatite atopique : quels retours en vraie vie ?**
  Pr Marie JACHIET (Paris)
- **DA et psoriasis : quand l'une des pathologies se cache dans l'autre**
  Pr Axel VILLANI (Lyon)

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

Crédit photo : © anushkaniroshan@shutterstock.com

Revues générales

Type d'AO bradykinique	Mutation	Prévalence (/100 000)	C1INH fonctionnel	C1INH pondéral	C4	C1q	Anticorps anti C1INH
AOA lié aux IEC	Polymorphisme *XPNPEP2 ?* Non validé	7 à 26	Normal	Normal	Normal	Normal	Absents
AOH avec déficit C1-INH	**SERPING1** identifiée dans 95 % des cas *de novo* dans 25 % des cas	1,1 à 1,7	< 50 %	< 50 % valeur de référence = type 1 rarement normal (5-10 %) = type 2	Abaissé	Normal ou abaissé	Absents
AOH à C1-INH normal	**F12** *PLG, KNG1, HS3ST6, ANGPT, MYOFERLIN* *non mutés*	0,25 Inconnue Inconnue	Normal	Normal	Normal	Normal	Absents
AOA par déficit acquis en C1-INH	Aucune	0,15	< 50 %	le plus souvent < 50 % valeur de référence	Abaissé	Abaissé	Présents dans 50 % des cas

ANGPT angiopoiétine 1 ; AOA angiœdème acquis ; AOH angiœdème héréditaire ; C1INH C1 inhibiteur ; FXII Facteur 12 ; KNG1 kininogène 1 ; PLG plasminogène

Tableau I : Nosologie des angiœdèmes bradykiniques.

vation de la voie kallicréine-kinine. Cette cascade protéolytique est contrôlée à plusieurs niveaux par C1INH (C1-inhibiteur ou inhibiteur de la C1 estérase), sérine protéase codée par le gène *SERPING1*, porté par le chromosome 9, qui régule également la voie classique du complément. La bradykinine est dégradée par diverses kininases, la principale étant l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les estrogènes provoquent la baisse de la synthèse hépatique de C1INH et jouent un rôle aggravant des manifestations d'angiœdèmes. Ainsi, la physiopathologie des angiœdèmes bradykiniques peut impliquer un défaut quantitatif ou fonctionnel de C1INH, un excès d'activation de la voie de synthèse de la bradykinique dépassant l'inhibition par le C1INH ou une dégradation insuffisante de la bradykinine par inhibition des kininases.

Les angiœdèmes bradykiniques peuvent être héréditaires ou acquis (***tableau I***). Les formes héréditaires décrites à ce jour sont de transmission autosomique dominante, et impliquent majoritairement une des 700 mutations décrites du gène *SERPING1*, responsable d'un déficit fonctionnel et le plus souvent pondéral en C1INH [1, 2]. Parmi les angiœdèmes héréditaires à C1INH normal, les principaux sont ceux associés à la mutation activatrice du facteur 12 de la coagulation, qui ne retentit pas sur le dosage sanguin de celui-ci ; les angiœdèmes sont observés quasi exclusivement chez des femmes en période d'activité génitale [3]. De nouvelles mutations ont été découvertes ces dernières années, impliquant la voie de la phase contact (PLG, KNG1, HS3ST6) ou des cofacteurs du récepteur de la bradykinine (ANGPT, MYOF) dont l'imputabilité semble moins établie [4, 5].

Les formes acquises sont principalement les angiœdèmes médicamenteux, dus à des médicaments inhibiteurs des kininases, au premier rang desquels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). D'autres médicaments pourvoyeurs d'angiœdèmes bradykiniques ont été rapportés (antagonistes du récepteur de l'angiotensine, thrombolytiques, sacubitril/valsartan, racécadotril, gliptines), le plus souvent en association aux IEC [6-8]. Bien plus rares sont les angiœdèmes par déficit acquis en C1INH, le plus souvent associés à des lymphomes de bas grade, principalement des lymphomes de la zone marginale splénique, ou des gammapathies de monoclonales de signification indéterminée [9].

Diagnostic clinique

Les angiœdèmes bradykiniques se manifestent par des œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux, s'installant sur plusieurs heures et pouvant durer jusqu'à 5 jours, avant une régression spontanée sans séquelles. Les œdèmes (***fig. 2 A et B***) sont observés au niveau cutané principalement sur des zones de peau lâche (visage, zone cervicale, organes génitaux externes) mais pas uniquement (extrémités, tronc, abdomen), et les muqueuses, qui en font la gravité du fait du risque asphyxique lié aux atteintes linguales et laryngées, ou de la muqueuse intestinale, provoquant un syndrome occlusif très douloureux. Les atteintes laryngées représentent 1 % des crises mais surviennent au moins une fois au cours de la vie chez 50 % des patients. Les crises engageant le pronostic vital (atteinte de la face, de la langue et des voies aériennes supérieures) et celles induisant une gêne fonctionnelle majeure (crises abdomi-

Fig. 2 : Exemples d'angiœdèmes sous-cutanés. **A :** Mains. **B :** Face. **C :** Cervical avec *erythema marginatum*.

nales, atteinte périphérique entraînant une incapacité fonctionnelle, un absentéisme scolaire ou professionnel) sont considérées sévères et requièrent un traitement en urgence (voir *infra*). Les épisodes peuvent survenir après exposition à des facteurs physiques (appui prolongé, mouvements répétés, traumatisme local, y compris geste médical) ou psychiques (stress, émotions fortes), des stimulations immunitaires (viroses, infections bactériennes) ou hormonales (estrogéno-sensibilité marquée, notamment dans les formes à C1INH normal associées à une mutation F12) [3, 10] ; la survenue inopinée n'est cependant pas exceptionnelle. Il n'y a jamais de fièvre, d'inflammation cutanée ni d'urticaire, mais parfois une éruption cutanée précède ou accompagne la survenue d'un œdème : *erythema marginatum* (***fig. 2 C***).

Si les manifestations en rapport avec un angiœdème bradykinique sont les mêmes quelle qu'en soit la cause, les sites préférentiellement atteints peuvent différer ; ainsi les angiœdèmes héréditaires par déficit en C1INH et mutation de F12 se manifestent très fréquemment par des crises douloureuses abdominales ; les AO héréditaires par mutations du plasminogène (PLG) et les formes acquises liés aux IEC par des œdèmes de la langue.

L'âge de survenue des œdèmes varie selon les types : 10 ans en moyenne dans les formes héréditaires avec déficit en C1INH, à la puberté dans les AO par mutation F12, vers 30 ans dans les AO par mutation PLG ; les AO par déficit acquis en C1INH surviennent en moyenne à 60 ans, et sont exceptionnels avant 40 ans. La fréquence des épisodes est variable entre les individus d'une même famille et au cours de la vie d'un même individu.

Biologie

Le diagnostic repose sur le dosage (vérifié sur deux prélèvements, de préférence dans un laboratoire de référence) [11, 12] de C1INH fonctionnel inférieur à 50 % pour les formes à C1INH bas. Le dosage de C1INH pondéral est abaissé dans les angiœdèmes héréditaires de type 1 et dans les AO par déficit acquis, et normal dans les AOH de type 2. La fraction C4 du complément est le plus souvent abaissée. La fraction C1q est abaissée dans la plupart des formes acquises, contrairement aux formes héréditaires (***tableau I***). La recherche de mutation *SERPING1* est recommandée chez le sujet index d'une famille. Dans les angiœdèmes par déficit acquis en C1INH, environ 50 % des patients ont un anticorps anti-C1INH, principalement les formes associées à une gammapathie monoclonale ou sans pathologie associée. En cas d'histoire évocatrice et de normalité du C1INH, la recherche de mutation F12 et PLG est effectuée en première intention, complétée par la recherche mutation KNG1 en cas d'histoire familiale [11, 14].

Le diagnostic d'angiœdème bradykinique à C1INH normal sans mutation identifiée doit rester très prudent. En effet en l'absence de dosage fiable de la bradykinine, trop labile, et de l'histamine, peu spécifique, il n'existe pas de moyen biologique de distinguer un angiœdème histaminique non allergique ou mastocytaire spontané d'un angiœdème bradykinique à C1INH normal sans mutation associée, bien plus rare. Ce diagnostic ne doit être porté qu'après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire auprès d'un centre de référence (voir *infra*), après échec d'un traitement antihistaminique à fortes doses pendant au moins 3 mois.

Enquête familiale

Du fait du caractère héréditaire autosomique dominant de la pathologie, il est indispensable de dépister tous les membres de la famille du cas index, même les apparentés non symptomatiques. Chez les enfants, la recherche de la mutation familiale peut être réalisée dès la naissance, et le dosage de C1INH est fiable dès le 6e mois de vie.

Traitement des angiœdèmes bradykiniques (*fig. 3*) [12, 13]

>>> Crises

Les crises d'angiœdème ne requièrent pas toujours de traitement mais toute

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La prise en charge des angiœdèmes héréditaires nécessite un suivi régulier par un médecin référent du CREAK. Les patients doivent avoir sur eux une carte de soins et d'urgence pour la maladie rare et disposer à domicile du traitement d'urgence (icatibant, concentrés de C1INH) du fait de la gravité potentielle de la maladie.
- Les traitements habituellement utilisés dans les angiœdèmes histaminiques/allergiques atteignant les voies aériennes supérieures (antihistaminiques, adrénaline et corticoïdes) sont inefficaces et leur administration dans le cadre de l'AOH peut retarder la prise en charge spécifique, augmentant le risque de décès.

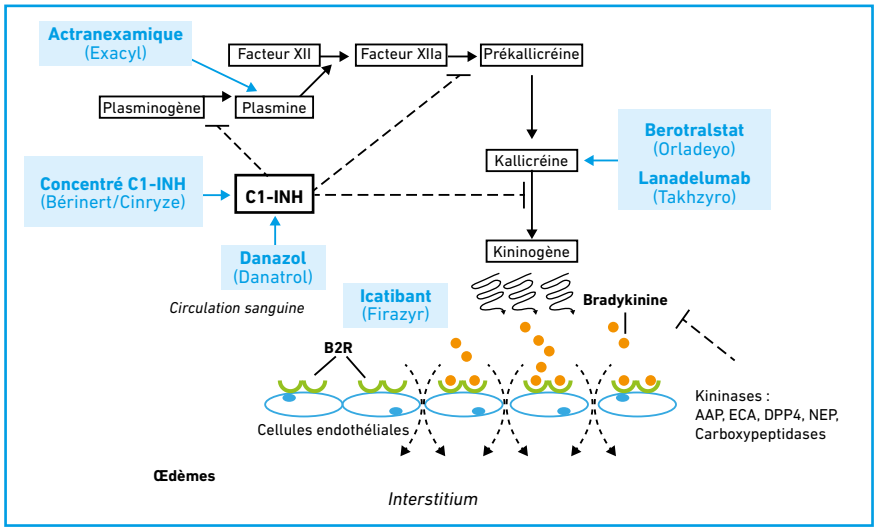


Fig. 3 : Cibles thérapeutiques dans l'angiœdème bradykinique.

crise située au-dessus du cou, exposant à un risque d'œdème asphyxique, ou toute crise douloureuse abdominale doit être traitée dans les plus brefs délais, soit par icatibant, inhibiteur de la liaison de la bradykinine sur son récepteur endothélial, 30 mg en injection sous-cutanée, soit par concentré de C1INH à la posologie de 20 UI/kg. L'icatibant (Firazyr ou ses génériques) est contre indiqué pendant la grossesse et à la phase aiguë d'un infarctus cérébral ou myocardique. L'acide tranexamique, antifibrinolytique qui inhibe la production de plasmine, n'est plus recommandé en traitement des crises, du fait d'une efficacité très inconstante.

>>> Prophylaxie à court terme

Tout soin dentaire et tout geste invasif (chirurgie, endoscopie) nécessite une prémédication par concentré de C1INH à la posologie 20 UI/kg 1 à 6 heures avant le geste. Cette prophylaxie ne prévenant pas parfaitement la survenue d'un angiœdème, il est indispensable que le patient dispose du traitement pour les crises pouvant survenir dans les 24 heures après le geste.

>>> Prophylaxie à long terme

Un traitement prophylactique peut être indiqué afin de limiter la survenue des crises et d'améliorer la qualité de vie des patients. Ainsi, il sera proposé à tout patient présentant plus d'une crise par mois, plus de cinq crises sévères par an, ou des crises ayant un retentissement important sur sa qualité de vie. Plusieurs médicaments disposent de l'autorisation de mise sur le marché :

– danazol (Danatrol), androgène atténué qui augmente la synthèse hépatique de C1INH, à la dose maximale conseillée de 600 mg par semaine par voie orale ;

– concentrés de C1INH dérivés du plasma (Cinryze, Berinert) à la posologie de 20 UI/kg une ou deux fois par semaine par voie intraveineuse ;

– lanadelumab (Takzhyro), anticorps monoclonal anti-kallicréine, à la posologie de 300 mg toutes les 2 ou 4 semaines par voie sous-cutanée, à partir de l'âge de 12 ans et un poids corporel de 40 kg ;

– berotralstat (Orladeyo), inhibiteur oral de la kallicréine, à la posologie de 150 mg par jour par voie orale, à partir de l'âge de 12 ans et un poids corporel de 40 kg ;

– acide tranexamique (Exacyl, Spotof) par voie orale à la posologie de 25 mg/kg/j à 75 mg/kg/j en deux ou trois prises chez l'enfant et l'adulte.

Du fait de ses effets androgéniques, le danazol est contre indiqué chez l'enfant pré pubère et en cas de cancer androgénosensible, et déconseillé chez la femme. Lanadelumab et berotralstat sont contre indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

Les macro progestatifs (acétate de nomegestrol : Lutenyl, acétate de chlormadinone : Luteran) ont été utilisés avec efficacité du fait de leur effet anti gonadotrope chez les femmes, mais sont désormais déconseillés en raison du risque de survenue de méningiomes, surtout en cas d'utilisation prolongée chez des femmes de plus de 50 ans.

>>> Les crises d'angiœdèmes bradykinique de cause médicamenteuse doivent être traitées avec les mêmes indications et modalités que les formes héré-

ditaires ; l'arrêt du médicament impliqué est impératif, et doit être définitif [15].

>>> Les angiœdèmes par déficit acquis en C1INH répondent aux mêmes traitements que les formes héréditaires ; les épisodes d'angiœdèmes s'atténuent ou disparaissent le plus souvent en cas de traitement efficace de l'hémopathie associée [16].

Éducation thérapeutique

La prise en charge d'un patient présentant un angiœdème bradykinique justifie d'une prise en charge dans un Centre de Référence Maladie Rare (CRMR) du réseau du Centre de Référence des angiœdèmes à Kinine (CREAK) [17, 18]. Les patients bénéficient d'une éducation sur les manifestations et la prise en charge de la maladie, et doivent impérativement disposer d'un traitement de crise à domicile et être formés à l'auto-administration selon le protocole mis en place avec leur médecin référent. Une carte identifiant la maladie rare, précisant les traitements d'urgence et les coordonnées de ses médecins référents est remise à chaque patient. Une astreinte téléphonique nationale est joignable 24H/24 permettant de conseiller les professionnels de santé pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence [17]. Cette maladie fait partie de la liste des affections de longue durée (ALD 7 : déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé).

Conclusion

Les angiœdèmes bradykiniques sont diagnostiqués devant une histoire d'œdèmes récurrents et de crises douloureuses abdominales, dont la survenue n'est pas prévenue par un traitement antihistaminique à bonne dose, le plus souvent dans un contexte d'histoire familiale, de prise médicamenteuse ou d'hémopathie lymphoïde, et des anomalies biologiques (baisse du C1INH fonctionnel, mutations).

En cas de forme héréditaire, le dépistage des apparentés est indispensable, et le suivi des angiœdèmes bradykiniques doit être effectué en lien avec un CRMR, afin de proposer au patient l'accès aux traitements des crises, et à la prophylaxie à court et long terme.

Les options thérapeutiques ont radicalement changé ces dernières années, et de nombreuses molécules sont en développement (traitement oral des crises, autres options de prophylaxie au long cours, thérapie génique).

BIBLIOGRAPHIE

1. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med* (Lond), 2019;80:391-398.
2. Aygören-Pürsün, Magerl, Maetzel *et al.* Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*, 2018;13:73.
3. Bork K, Wulff K, Hardt J *et al.* Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124:129-134.
4. Bork K, Machnig T, Wulff K *et al.* Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*, 2020;15:289.
5. Veronez, Csuka, Sheikh *et al.* The Expanding Spectrum of Mutations in Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:2229-2234.
6. Fain O, Mekinina A, Gobert D *et al.* Javaud Drug induced angioedema (ACE-inhibitors and other). *Presse Med*, 2015;44:43-47.
7. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2017;19:1377-1382.
8. Vigneron C, Lecluse A, Ronziere T *et al.* Angioedema associated with thrombolysis for ischemic stroke: analysis of a case-control study. *J Intern Med*, 2019;286:702-710.
9. Gobert D, Paule R, Ponard D *et al.* A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine* (Baltimore). 2016;95:e4363.
10. Gompel A, Fain O, Boccon-Gibod I *et al.* Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*, 2020;78:106080.
11. Bouillet L, Defendi F, Hardy G *et al.* Diagnostic biologique des angiœdèmess bradykiniques : les recommandations du CREAK. *Presse Med*, 2019;48:55-62.
12. Protocole national de diagnostic et de soins. Angiœdèmess héréditaires à kinine. 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds-ibg-5xi2021.pdf
13. Maurer M, Magerl M, Betschel S *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*, 2022;77:1961-1990.
14. Germenis, Margaglione, Bosco Pesquero *et al.* International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:901-911.
15. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B *et al.* Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema. *Rev Med Interne*, 2013;34:209-213.
16. Gobert D, Bouillet L, Armengol G *et al.* Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: CREAK recommendations for diagnosis and treatment. *Rev Med Interne*, 2020;41:838-842.
17. https://creak-france.fr/
18. https://marih.fr/

L'auteure a obtenu l'accord des patients et des parents de l'enfant pour les photos.

Les auteurs ont déclaré les liens d'intérêts suivants : hospitalité (congrès) par les laboratoires Biocryst, CSL Behring, Pharming, Takeda ; expertise pour les laboratoires Biocryst, Kalvista, Pharming, Takeda.

Revues générales

Prise en charge des cicatrices d'acné

RÉSUMÉ : Les cicatrices d'acné sont une complication fréquente de cette pathologie. La prise en charge de ces cicatrices est interventionnelle, se basant sur des techniques instrumentales (subcision, relèvement au punch, punch-excision, injection intra lésionnelle) et des dispositifs à base d'énergie (lasers fractionnés ablatif et non ablatif, laser vasculaire, radiofréquence fractionnée). L'utilisation de ces techniques permet une amélioration dans 25-75 % des cas, obtenue en combinant les différentes techniques et en répétant les séances. Le patient doit donc être motivé car la prise en charge est longue et les résultats sont obtenus à distance des séances.

A. TOUBEL
Service de Dermatologie, CHU de RENNES.

Introduction et classification des cicatrices d'acné

L'acné est une pathologie cutanée inflammatoire très fréquente, sa prévalence dans la population générale est proche de 10 % [1], elle atteint majoritairement les adolescents et jeunes adultes.

Une des principales complications de l'acné est l'apparition de cicatrices, pouvant résulter de la sévérité de l'acné, du phototype ou de la manipulation des lésions. La prévalence des cicatrices est estimée à 30 % chez les patients souffrant d'acné légère à modérée et plus de 70 % des patients souffrant d'acné sévère [2].

Les cicatrices d'acné sont majoritairement atrophiques (75 %) [3] mais il est possible d'observer des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes, résultant souvent d'une poussée sévère d'acné touchant le visage, les épaules et le haut du dos.

Il existe plusieurs échelles de classifications des cicatrices atrophiques d'acné. La classification la plus courante, utilisée dans les traitements des cicatrices atrophiques, en distingue plusieurs types [3, 4] (***fig. 1***) :
– cicatrice en pic à glace : lésion étroite (< 2 mm) et profonde en cône inversé, atteignant le derme profond et parfois l'hypoderme ;
– cicatrice en pente douce ou *rollingscar* : lésion arrondie large de plus de 5 mm de diamètre présentant des adhérences fibreuses profondes hypodermiques, prenant un aspect ondulé ;

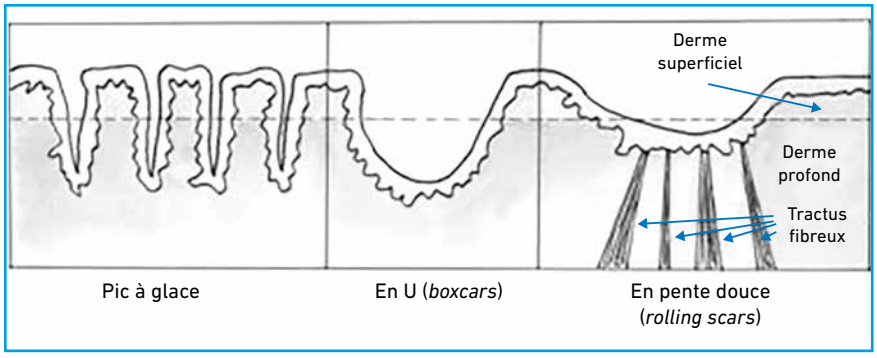


Fig. 1 : Cicatrices atrophiques d'acné.

– cicatrice en U ou *boxscar*: lésion arrondie ou ovale pouvant s'étendre de 0,1 à 0,5 mm dans le derme.

L'intérêt de cette classification est de proposer une prise en charge interventionnelle adaptée aux différents types de cicatrices atrophiques, qui coexistent le plus souvent, justifiant de combiner différentes techniques.

Cicatrices hypertrophiques et chéloïdes

L'objectif du traitement est d'affaisser la cicatrice et d'atténuer l'érythème associé.

L'injection intra lésionnelle rétro-traçante d'Acétate de Triamcinolone (TAC), répétée toutes les 6 à 8 semaines, a une place de choix dans le traitement des lésions hypertrophiques et chéloïdes [3, 5, 6].

Les injections peuvent être associées à l'utilisation d'un laser à colorant pulsé en utilisant des paramètres sub-purpuriques [7]. Le laser peut être réalisé dans le même temps que l'injection de TAC mais elle doit précéder l'injection.

L'utilisation d'un laser CO_2 fractionné est possible, en y associant l'application topique de TAC. Cette délivrance assistée par laser permet de potentialiser l'efficacité du produit topique en augmentant la profondeur et la surface d'absorption [8].

Cicatrices atrophiques : techniques instrumentales

1. Subcision

L'objectif est de casser mécaniquement les tractus fibreux et adhérences hypodermiques. Son principe repose sur l'utilisation d'une aiguille, canule ou trocart inséré sous la cicatrice sous anesthésie locale. L'opérateur effectue des mouvements de va-et-vient et circulaires, permettant la libération des adhérences [9].

La subcision induit également des microtraumatismes à l'origine d'un processus de cicatrisation, permettant des remaniements dermiques, une néo-collagénèse et une élévation de la cicatrice. Sa principale complication est l'apparition d'un hématome.

La procédure est à répéter à intervalles de 1 à 3 mois car les récidives sont fréquentes. Elle est utile pour les cicatrices de type *rollingscar*.

2. Relèvement au punch ou punch-excision

Les cicatrices de type boxscar peuvent être traitées par les techniques de punch excision ou relèvement au punch.

Le principe de cette technique est d'utiliser un punch dont le diamètre correspond au diamètre de la cicatrice et soit d'en réaliser l'exérèse-suture (punch-excision), soit d'exercer une traction permettant la création d'un *coagulum* qui va relever la cicatrice, et de fixer avec un point de suture ou un strip (relèvement au punch) [10].

Cette technique est souvent associée à un relissage avec un laser ablatif (laser CO_2, laser Er-YAG), réalisé 1 mois après l'intervention.

3. Produits de comblement

Le principe de ce traitement est de combler la zone cicatricielle avec un produit de comblement (acide hyaluronique, acide L-polylactique). C'est un procédé simple dont la durée d'efficacité varie selon le produit. Ils ont une action volumatrice et certains peuvent induire la production de collagène [10]. Ils sont souvent associés à la subcision. Les produits validés par la FDA en 2019 sont résumés dans la ***figure 2***.

4. Peelings

La technique CROSS est décrite dans la prise en charge des cicatrices en pic à glace. Elle repose sur l'application d'acide trichloracétique fortement concentré au fond de la cicatrice jusqu'à obtention d'un blanchiment [11]. Cela induit une nécrose épidermique, un phénomène de cicatrisation et une production de collagène à l'origine d'une amélioration de la cicatrice. Cette technique est discutée car à risque d'atrophie secondaire et d'hypochromie cicatricielle secondaire [12].

Cicatrices atrophiques : dispositifs à base d'énergie

Les principaux dispositifs à base d'énergie utilisés dans cette indication sont les lasers fractionnés ablatifs ou non ablatifs et la radiofréquence fractionnée. Le principe est d'induire un dommage thermique et/ou physique induisant un processus de cicatrisation avec des remaniements dermiques, la production de collagène et donc un effet tenseur sur les cicatrices. Ces traitements ont une place de choix dans la prise en charge des cicatrices et particulièrement les cicatrices d'acné [13]. Ils permettent d'améliorer les cicatrices dans 25 à 75 % des cas [10].

Produits de comblement	Durée d'action	Exemples
Acide hyaluronique	3-12 mois	Restylane Juvederm Belotero
Calcium hydroxylapatite	1-2 ans	Radiesse
Poly-L-lactic acid	1-2 ans	Sculptra Newfill
Polymethylmethacrylate	Permanent	Artecoll Artefill Bellafill

Fig. 2 : Produits validés par la FDA en 2019.

Revues générales

1. Laser ablatif

Le principe de ce traitement est la destruction de la totalité de la zone à traiter avec un effet ablatif et thermique (laser CO_2) ou purement ablatif (Er-YAG). Cette technique a vu son indication restreinte au profit des lasers fractionnés car les suites sont lourdes pour un résultat peu satisfaisant et la procédure est souvent réalisée sous anesthésie générale.

2. Laser fractionné ablatif et non ablatif

Les lasers fractionnés ablatifs (LFA, laser CO_2 et Er-YAG) sont absorbés par l'eau et créent des micropuits de profondeur et de densité variables selon les paramètres utilisés (photothermolyse fractionnée ablative). Les principales complications sont l'hyperpigmentation postinflammatoire, un érythème prolongé. Les suites sont également plus marquées qu'avec un laser fractionné non ablatif. L'utilisation de fluences élevées avec une densité faible semble être plus efficace [14].

Les lasers fractionnés non ablatifs (LFNA, Er-doped) réalisent des puits de coagulation avec un effet uniquement thermique (photothermolyse fractionnée non ablative). Leur utilisation est possible chez les phototypes foncés et les paramètres optimaux sont similaires à ceux des lasers ablatifs (forte fluence et densité faible) [13]. Les séances sont répétées tous les mois. Certains lasers fractionnés non ablatifs ont une action jusqu'à 1,5 mm en profondeur et ont également un effet sur les tractus fibreux.

Les modes d'actions de ces deux types de lasers sont schématisés dans la ***figure 3***.

3. Radiofréquence fractionnée

La radiofréquence fractionnée (RFF) utilise une platine sur laquelle reposent des aiguilles conductrices (isolées ou non). Un courant électrique va être généré induisant un effet thermique et un remodelage du derme [15]. Il est possible de traiter des phototypes foncés avec cette technique. Le principal effet secondaire est la douleur pendant la procédure. Son mode d'action est schématisé dans la ***figure 4***.

POINTS **FORTS**

- La prise en charge des cicatrices d'acné est une demande fréquente.
- Les dispositifs à base d'énergie ont une place de choix dans la prise en charge des cicatrices atrophiques.
- La répétition des séances, la combinaison des techniques instrumentales et l'utilisation des dispositifs à base d'énergie sont nécessaires pour optimiser les résultats et limiter les récidives.
- Il n'est pas nécessaire d'attendre 6 mois après la fin d'une cure d'isotrétinoine pour l'utilisation de techniques non ablatives.

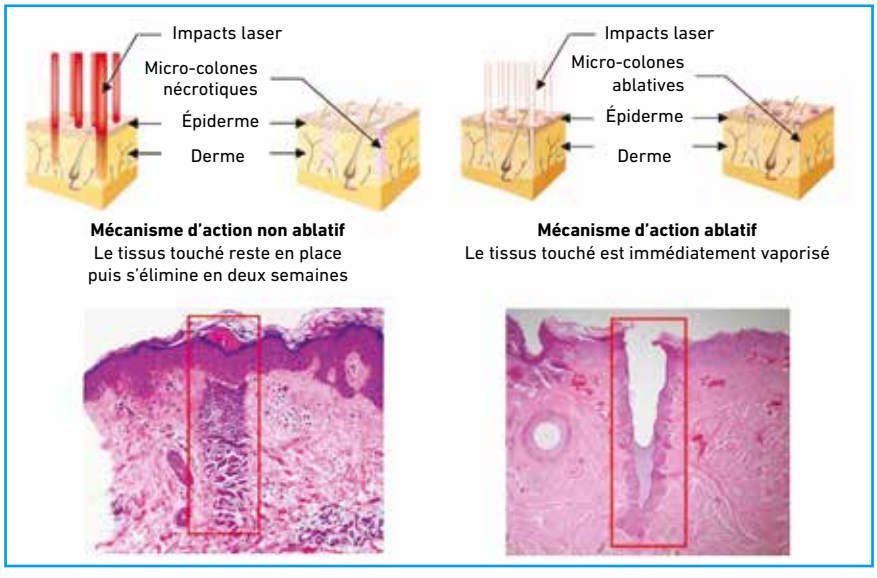


Fig. 3 : Mode d'action des lasers fractionnés ablatifs et non ablatifs.

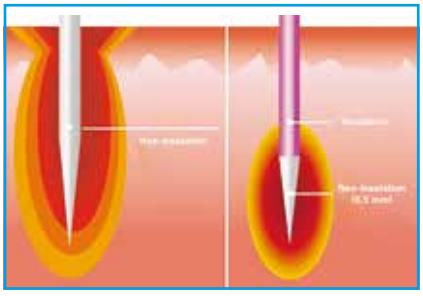


Fig. 4 : Mode d'action de la radiofréquence fractionnée.

Indications

En 2022, devant l'absence de recommandations basées sur des données solides [16], des recommandations de consensus basées sur un panel d'expert ont été publiées concernant l'utilisation de dispositifs à base d'énergie dans les cicatrices d'acné [13] : cicatrices atrophiques peu profondes (LFA et LFNA, RFF), cicatrices atrophiques profondes : (LFA et LFNA, RFF, subcision, cicatrices hypertrophiques (LFA, LCP, acétate de triamcinolone).

Technique	*Icepeak*	*Boxscar*	*Rolling scar*	Hypertrophique	Cheloide
Punch-excision/ relèvement	+	+			
Subcision			+		
Produit de comblement		+	+		
Peeling	+	+			
Acétate triamcinolone				+	+
Laser fractionné ablatif	+	+	+	+	+
Laser fractionné non ablatif	+	+	+		
Laser vasculaire				+	+
radiofréquence fractionnée	+	+	+		

Fig. 5 : Techniques et indications.

Il est également possible de débuter le traitement des cicatrices assez tôt, les lasers vasculaires et fractionnés non ablatifs pouvant être réalisés chez des patients traités par isotrétinoine sans avoir à attendre 6 mois à 1 an après l'arrêt du traitement [17].

Il est possible de proposer les indications suivantes selon le type de cicatrices, résumées dans la ***figure 5***.

Conclusion

De nombreux outils sont à disposition pour traiter les cicatrices d'acné avec des techniques instrumentales et des dispositifs à base d'énergie. Les techniques instrumentales sont intéressantes pour libérer les adhérences profondes des cicatrices de type *rollingscar* et remonter mécaniquement les cicatrices de type *boxscar* profondes. Les dispositifs à base d'énergie sont intéressants pour induire des remaniements dermiques et avoir un effet tenseur sur l'ensemble des cicatrices.

Il n'existe pas de gold standard dans la prise en charge des cicatrices d'acné car il faut s'adapter aux différents types de cicatrice, au phototype du patient, à sa tolérance et aux suites qu'il peut accepter.

Il faut également composer avec le plateau technique que l'on a à sa disposition.

En pratique, il convient de ne pas promettre la disparition totale des cicatrices, puisque l'amélioration est d'environ 50 %. Il est important de combiner les différentes techniques afin d'optimiser les résultats. Dans la même séance, il est possible de débuter par une technique instrumentale suivie par l'utilisation d'un dispositif à base d'énergie. Il faut également s'armer de patience car il faut répéter les séances. Il faut compter au moins 3 mois pour que les résultats soient visibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*, 2015;172:3-12.
2. Dreno B, Layton A, Bettoli V *et al.* Evaluation of the prevalence, risk factors, clinicalcharacteristics, and burden of acne scars amongactive acne patients in Brazil, France, and the USA. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:AB132.
3. Sánchez Viera M. Management of acne scars: fulfilling our duty of care for patients. Br J Dermatol, 2015;172:47-51.
4. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*, 2001;45:109-117.
5. Zaleski-Larsen LA, Fabi SG, Mcgraw T *et al.* Acne Scar Treatment: a multimodality approach tailored to scar type. *Dermatol Surg*, 2016;42:S139-149.
6. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL *et al.* Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol*, 2021;60:661-671.
7. Seago M, Shumaker PR, Spring LK *et al.* Laser Treatment of Traumatic Scars and Contractures: 2020 International Consensus Recommendations. *Lasers Surg Med*, 2020;52:96-116.
8. 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.
9. CHANDRASHEKAR B, NANDINI A. Acne scar subcision. *J Cutan Aesthet Surg*, 2010;3:125-126.
10. Boen M, Jacob C. A review and update of treatment options using the acne scar classification system. *Dermatol Surg*, 2019;45:411-422.
11. Lee JB, Chung WG, Kwahck H *et al.* Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg*, 2002;28:1017-1021.
12. Weber MB, Machado RB, Hoefel IR *et al.* Complication of CROSS-technique on boxcar acne scars: atrophy. *Dermatol Surg*, 2011;37:93-95.
13. 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.
14. Jung JY, Lee JH, Ryu DJ *et al.* Lower-fluence, higher-density *versus* higher-fluence, lower-density treatment with a 10,600-nm carbon dioxide fractional laser system: a split-face, evaluator-blinded study. *Dermatol Surg*, 2010;36:2022-2029.
15. El-Domyati M, El-Ammawi TS, Medhat W *et al.* Radiofrequency facial rejuvenation: evidence-based effect. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:524-535.
16. Abdel Hay R, Shalaby K, Zaher H *et al.* Interventions for acne scars. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;4:CD011946.
17. Waldman A, Bolotin D, Arndt KA *et al.* ASDS Guidelines task force: consensus recommendations regarding the safety of lasers, dermabrasion, chemical peels, energy devices, and skin surgery during and after isotretinoin use. *Dermatol Surg*, 2017;43:1249-1262.

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

Transformer la vie des patients par la science™

S'unir, c'est oser conjuguer les talents et les expertises d'une recherche agile et d'un développement robuste pour créer une entreprise biopharmaceutique de premier plan.

Innover, c'est oser explorer de nouvelles voies thérapeutiques pour proposer des médicaments qui transforment la vie des patients.

Soutenir, c'est oser s'engager pour aider les patients à vaincre des maladies graves comme les cancers, les pathologies du système immunitaire, les maladies cardiovasculaires ou les fibroses. Aucune approche n'est trop audacieuse pour servir les patients.

Une vision unique nous anime : Transformer la vie des patients par la science.

Bristol Myers Squibb™

Pour en savoir plus sur Bristol Myers Squibb, consultez bms.com/fr ou suivez-nous sur YouTube et Twitter @BMSFrance

466-FR-2200103 – NP – Novembre 2022