

réalités

n° 330

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

L'ANNÉE
THÉRAPEUTIQUE

QUOI DE
NEUF ?



Psoriasis en plaques

 **Cosentyx**[®]
secukinumab

COSENTYX[®] PRÉCONISÉ APRÈS L'ÉCHEC D'UN TRAITEMENT SYSTEMIQUE^{†(1)}

Cosentyx[®] est indiqué dans :

- **Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.**⁽²⁾

Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (Méthotrexate, Ciclosporine ou Acitretine) et éventuellement à la photothérapie.^{†(1)}

- **Le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le Méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.**⁽²⁾

Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence ne peut préciser la place du Secukinumab par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en 1^{re} ligne de médicament biologique c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques. Cependant, la Commission considère que lorsqu'un traitement par médicament biologique est envisagé, les anti-TNF doivent être privilégiés en 1^{re} intention.⁽³⁾

- **Le traitement de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.**^{†(2)}

Place dans la stratégie thérapeutique : en attente.



NOUVEAU

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

Liste 1. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, ou en médecine interne. Cosentyx[®] est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx[®] est indiqué. Médicament d'exception, remboursement sécurité sociale à 65 % et Agréé aux Collectivités selon la procédure des médicaments d'exception dans les indications psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte, de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans, rhumatisme psoriasique de l'adulte, spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique de l'adulte, arthrite juvénile liée à l'enthésite et arthrite juvénile psoriasique chez les patients âgés de 6 ans et plus.

[†] Ce claim concerne uniquement l'indication du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. HS : Hidradénite Suppurée. [‡] Médicament non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de juillet 2023 (demande d'admission à l'étude) dans l'indication de psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte, chez l'enfant et chez l'adolescent à partir de 6 ans pour le traitement en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) d'un seul traitement systémique non biologique (Méthotrexate, Ciclosporine ou Acitretine) et/ou éventuellement à la photothérapie⁽¹⁻⁴⁾ et dans l'indication de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil).

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

1. Avis de Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 11 Juillet 2022. **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx[®]. **3.** Avis de Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 22 Juin 2016. **4.** Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 15 mars 2023.

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



Retenez dès aujourd'hui les dates des

19^{es}



Jeudi 12 septembre 2024
&
Vendredi 13 septembre 2024

Jeudi 12 septembre

Dermatologie pédiatrique

Sous la présidence du Pr Sébastien Barbarot, Nantes

&

Vendredi 13 septembre

Pathologies des muqueuses

Sous la présidence du Pr Mahtab Samimi, Tours
et du Dr Clarence de Belilovsky, Paris

CNIT Forest
Paris-La Défense



<https://jird.info>

JEUDI 12 SEPTEMBRE 2024

DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

Sous la présidence du PR S. BARBAROT

Allocution d'ouverture

S. BARBAROT

Mises au point interactives

9 h 10
–
10 h 40

- Expressions nouvelles des exanthèmes fébriles de l'enfant
- Que doit savoir le dermatologue sur les actualités des génodermatoses?
- Biothérapies chez l'enfant : une révolution en marche

▶ 10 h 40-11 h 10 : Pause ◀

11 h 10
–
12 h 10

- Vitiligo de l'enfant : enfin des espoirs ?
- Pelade de l'enfant

12 h 10-12 h 30 – Discussion générale

▶ 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀

Questions flash

14 h 00
–
15 h 45

- Ça ressemble à une DA mais ça n'en est pas
- Actualités des mastocytoses de l'enfant
- Acné de l'adolescent : actualités
- Tumeurs spizoïdes
- Le diagnostic sous la couche

▶ 15 h 45-16 h 15 : Pause ◀

16 h 15
–
17 h 45

- Conduite à tenir devant un visage rouge de l'enfant
- Le cuir chevelu de l'enfant dans tous ses états
- Principales toxidermies de l'enfant
- Xanthogranulomes juvéniles : pièges diagnostiques et conduite à tenir
- Purpura fébrile de l'enfant

17 h 45-18 h 15 – Questions aux experts

VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2024

PATHOLOGIES DES MUQUEUSES

Sous la présidence du PR M. SAMIMI et du Dr C. DE BELILOVSKY

Allocution d'ouverture

M. SAMIMI et C. DE BELILOVSKY

Mises au point interactives

9 h 15

-

10 h 30

- Lichen plan buccal: une pathologie encore méconnue
- Lichen scléreux génital de l'homme et de la femme. Regards croisés

▶ 10 h 30-11 h 00 : Pause ◀

11 h 00

-

12 h 15

- Diagnostic et traitement des lésions muqueuses à HPV de l'homme et de la femme (condylomes, néoplasies)
- Pathologies des muqueuses buccales et génitales de l'enfant

12 h 15-12 h 30 : Discussion générale

▶ 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀

Questions flash

14 h 00

-

15 h 45

- Conduite à tenir devant une pigmentation buccale
- Conduite à tenir devant une ulcération buccale
- Quand penser à des aphtes syndromiques ?
- Pièges diagnostiques devant une chéilite
- Algorithme décisionnel devant une pigmentation génitale
- Vulvite : un diagnostic par excès ?

▶ 15 h 45 -16 h 15 : Pause ◀

16 h 15

-

17 h 30

- Conduite à tenir devant des vulvodynies
- Conduite à tenir devant une balanite
- Prurit anal : ce n'est pas toujours psychologique !
- Bilan devant une IST en 2024 : que doit savoir le dermatologue ?
- Quand penser à une allergie sur les muqueuses ?
- Prescription de traitements topiques sur les muqueuses : trucs et astuces

17 h 30-18 h 15 – Questions aux experts

Nouveau

 **Opzelura**[®]
crème ruxolitinib 15 mg/g

MAINTENANT, VOUS POUVEZ

Les patients atteints de vitiligo n'avaient pas d'autre choix, sans traitement, que de vivre avec leur maladie.

Avec la mise sur le marché de OPZELURA[®], vous pouvez maintenant leur proposer une solution thérapeutique.⁽¹⁾

Opzelura est indiqué pour le traitement du vitiligo non-segmentaire avec atteinte faciale chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.⁽²⁾

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur <http://www.has-sante.fr>.⁽³⁾

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



Liste I.
Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Opzelura est pris en charge au titre de direct selon les conditions définies dans Ministériel du 26 janvier 2024 publié au journal officiel du 31 janvier 2024. Agrément aux collectivités et remboursement aux assurés en attente. Prix en attente.

Incyte Biosciences s'engage à respecter les principes de la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que le référentiel en vigueur. Les règles de déontologie s'appliquant à l'activité d'information promotionnelle sont disponibles sur demande auprès de votre Responsable Régional Incyte. Pour toute question relative à la qualité de l'information promotionnelle, vous pouvez contacter eumedinfo@incyte.com

1. Autorisation de mise sur le marché délivrée par l'EMA le 19 avril 2023

2. RCP Opzelura[®] en vigueur

3. Avis de la commission de la transparence du 18 octobre 2023 (disponible sur : <http://www.has-sante.fr>)

Incyte Biosciences France - 35 ter avenue André Morizet - 92100 Boulogne-Billancourt - FRANCE - www.incyte.fr
Tél. : 01 71 10 93 00 - Fax : 01 71 10 92 99 Centre d'appel Incyte (Pharmacovigilance/Réclamation Qualité/Information Médicale) : eumedinfo@incyte.com Tél. : 08 05 22 00 62 (gratuit) - 01 70 76 06 36 (payant)

 **Incyte
Dermatologie**

FR/OPZL/P/24/0003 (V1.0) - Février 2024 - 23/07/68279528/PM/001

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

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, Ph. Legrain

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
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2024



Avril 2024

Cahier 1

n° 330

L'Année thérapeutique Quoi de neuf en 2023 ?

8

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?

O. Bayrou

18

Quoi de neuf dans la maladie de Verneuil ?

P.-A. Becherel

27

Quoi de neuf dans l'acné ?

F. Ballanger-Desolneux

37

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. Parier, A.-C. Fougerousse

50

Quoi de neuf en dermatologie infectieuse ?

P. Del Giudice

53

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?

I. Moulouguet, R. Encaoua,
R. Baran

59

Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?

P. Reygagne, P. Assouly,
M. Pavlovic-Ganascia, B. Matard

79

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?

S. Monestier

90

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?

H. Aubert

101

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?

P. Foulc

111

Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?

R. Prud'homme

121

Quoi de neuf en lasers dermatologiques ?

J.M. Mazer, N. Scharz,
I. Doukhan, Y. Rozban

Un bulletin d'abonnement est en page 52.

Un cahier 2 "Dermatoses inflammatoires : psoriasis, dermatite atopique, pelade, maladie de Verneuil et vasculaire. Que retenir des JDP 2023 ?" est routé avec ce numéro.

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

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

■ Biothérapies

1. Dupilumab

>>> Marche atopique [1]

Les patients atteints de DA présentent une propension accrue au développement d'autres maladies allergiques, dans le cadre de la marche atopique. La séquence classique observée dans la marche atopique atteint, dans un premier temps, la peau sous forme d'une DA, suivi de l'atteinte du tractus gastro-intestinal sous la forme d'une allergie alimentaire, et peut ensuite progresser vers les voies respiratoires supérieures et inférieures avec rhinite allergique et asthme. Le risque de marche atopique est plus élevé chez les enfants qui produisent des IgE en réponse à des stimuli environnementaux, que chez ceux qui n'en produisent pas.

Une publication américaine a rapporté l'effet atténuant du dupilumab sur la marche atopique dans une méta-analyse de douze essais cliniques. Les taux d'incidence des événements allergiques

nouveaux ou aggravés ont été comparés entre les patients ayant reçu du dupilumab et les patients du groupe placebo. Il a été constaté une réduction globale du risque de développement de nouvelles allergies de 37 %. La réduction est encore plus élevée à 54 % lorsque les IgE sont incluses en tant que catégorie. Le plus grand effet du traitement a été observé chez les patients dont les taux d'IgE étaient compris entre 375 et 2000 UI/mL. Il est important de noter que la meilleure réponse a été obtenue chez les patients présentant le profil suivant : adolescent (< 18 ans) de race blanche, apparition précoce de la DA (âge < 2 ans), DA sévère et asthme au départ. Ces bénéfices thérapeutiques ne disparaissent pas à l'arrêt du traitement. Des essais plus vastes et de plus longue durée seront nécessaires pour confirmer si le dupilumab peut réduire durablement l'inflammation de type 2, qui sous-tend la marche atopique.

>>> Efficacité à long terme dans la vraie vie [2]

Une étude toulousaine a porté sur 144 patients avec un suivi moyen de 24 mois. Le SCORAD était au début de 47,6 et à la fin de 19,9. Une efficacité optimale a été obtenue chez 58 % et une efficacité satisfaisante à 1 an chez 85 %. Une absence d'efficacité a été notée dans 10 %. Les effets secondaires étaient : conjonctivite (21 %), yeux secs (5,6 %) et érythème facial (5,6 %).

>>> DA érythrodermique [3]

La DA érythrodermique est une forme clinique sévère de DA et est caractérisée par une surface corporelle affectée étendue (≥ 90 %), un érythème et un prurit

marqué. Environ 10 % à 18 % des cas d'érythrodermie sont associés à une DA et ont un taux de mortalité de 3,1 %. Ces patients ont souvent des comorbidités allergiques de type 2 (asthme, rhinite allergique, conjonctivite allergique, kératoconjonctivite) et des complications médicales liées à l'érythrodermie elle-même (anomalies hémodynamiques et électrolytiques, bilan azoté négatif, instabilité de la température, adénopathie, hypoalbuminémie, insuffisance cardiaque à haut débit). Bien qu'elles comportent un risque vital majeur, les DA érythrodermiques n'avaient pas encore de solution thérapeutique entièrement satisfaisante. C'est pourquoi, une analyse *post hoc* a été réalisée sur six études randomisées contre placebo. Parmi les 183 adolescents et adultes atteints de DA érythrodermique ayant suivi 16 semaines de traitement avec dupilumab, soit en monothérapie ou en association avec un dermocorticoïde, le dupilumab a entraîné des améliorations statistiquement significatives sur les signes de DA, prurit, qualité de vie (CDLQI, DLQI) et sur les signes d'anxiété ou dépression (HADS-A, HADS-D) par rapport au placebo. Cette amélioration a été observée dès la semaine 1 pour l'EASI et scores PP-NRS, et à la semaine 2 pour la surface atteinte. Il y a également eu des améliorations statistiquement significatives pour les taux des biomarqueurs sériques TARC, IgE sériques totales et LDH.

>>> Dupilumab chez les enfants de moins de 6 ans [4]

Les formes plus précoces et plus graves de DA peuvent être associées à une maladie plus durable et à une plus grande association avec des comorbidités



Adtralza[®] (tralokinumab)

300 mg, solution injectable
en stylo prérempli

Adtralza[®] est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans qui nécessitent un traitement systémique⁽¹⁾.

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Adtralza[®] (tralokinumab) est un traitement systémique de 2^{ème} ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
- Adtralza[®] est un traitement systémique de 1^{ère} ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent à partir de 12 ans en échec des traitements topiques^(2,3,4).

L'efficacité d'Adtralza[®] continue de s'écrire avec son stylo prérempli

Une nouvelle page de confort et de praticité pour vos patients.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et les Avis de la Commission de la Transparence **sur la base de données publique des médicaments** en flashant ce QR Code :



Adtralza[®] 300mg, solution injectable en stylo prérempli

Ou directement sur le site internet :

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

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

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

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

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

Références:

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Adtralza[®].
2. Avis de la Commission de la Transparence du 27/10/2021.
3. Avis de la Commission de la Transparence du 30/08/2023.
4. Avis de la Commission de la Transparence du 04/10/2023.

©LEO Pharma 2023 - Toutes les marques LEO Pharma mentionnées appartiennent au groupe LEO Pharma.

MAT-70262 - 04/2024 - 24/01/62444268/PM/008

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



Scannez le QR Code pour obtenir des informations sur LEO Pharma ou rendez-vous sur : www.leo-pharma.fr
Information disponibilité produit :
Tél : 01 81 79 40 78



I L'Année thérapeutique

atopiques. Une étude rétrospective espagnole a évalué le Dupilumab sur la DA de 19 patients de moins de 6 ans. La durée médiane du traitement par dupilumab était de 51 semaines. L'EASI 75 a été atteint chez 11/19 patients (57,9 %) à S4, 16/19 (84,2 %) à S16, 9/12 (75 %) à S48, 6/6 (100 %) à S72 et 2/2 (100 %) à la semaine 96. Le dupilumab a été arrêté chez trois patients (15,8 %) en raison d'une perte de réponse. Un patient a développé une éruption palmoplantaire paradoxale. Il n'a pas été trouvé de conjonctivite, d'érythème facial ou de réactions au site d'injection liés au dupilumab.

>>> Facteurs prédictifs de réponse au dupilumab [5]

Une équipe espagnole a tenté d'identifier les facteurs de réponse au Dupilumab à 52 semaines. Seuls deux facteurs ont été identifiés. Les femmes étaient 3,6 fois plus susceptibles d'obtenir une amélioration de 75 % sur l'EASI par rapport aux hommes (OR: 3,58; IC95 % : 1,15 à 11,1; $p = 0,020$). L'indice de masse corporelle (IMC) était le seul facteur qui restait significatif pour une amélioration de l'IGA ≥ 2 : les patients avec un IMC plus grand présentaient une probabilité plus faible de réponse au traitement (OR: 0,88; IC95 % : 0,78 à 1 $p = 0,049$). Aucune des autres variables n'était significativement liée au critère de réussite: notamment le phénotype flexuraire, tête et cou (en contradiction avec l'étude danoise citée plus bas), érythrodermie, eczéma nummulaire, prurigo atopique, eczéma folliculaire, eczéma des mains). Bien que la présence d'une rhinite (OR: 3,88; IC95 % : 0,77 to 19,4, $p = 0,094$) avait une certaine tendance à être associée à l'obtention d'une amélioration de ≥ 2 points sur l'échelle IGA à la semaine 52, cette relation n'était pas statistiquement significative.

>>> Diminution des IgE spécifiques alimentaires [6]

Le dupilumab chez les patients atteints de DA réduit les IgE sériques totales.

Un travail hollandais a évalué l'effet sur les IgE spécifiques alimentaires. Il a été inclus 125 patients adultes atteints de DA traités par dupilumab avec des antécédents cliniques d'allergie alimentaire (arachide, noisette, amande, noix de cajou, noix, kiwi et pomme) et une IgE positive correspondante ($\geq 0,35$ kU/L) au début du traitement. Une diminution des IgE était observée pour tous les allergènes alimentaires pendant le traitement par dupilumab, avec une diminution allant de 53 % pour l'extrait d'arachide, 62,9 % pour la pomme après 1 an, et de 80,5 % pour la noix, à 86,9 % pour le kiwi après 3 ans de traitement. Il s'agit de la première étude qui a montré une diminution profonde des IgE alimentaires pendant le traitement par dupilumab (jusqu'à 3,5 ans). À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve directe qu'une diminution des taux d'IgE entraîne une diminution des symptômes cliniques. Cependant, plusieurs études soutiennent que la diminution des niveaux des IgE pourrait être un marqueur de diminution d'allergie alimentaire. Dans cette étude, 33 des 40 patients ayant accidentellement ingéré des aliments pendant le traitement par dupilumab ont signalé une diminution de la gravité des allergies alimentaires. Le blocage de la voie IL4/IL13 par le dupilumab, pourrait diminuer les allergies alimentaires.

Ces résultats confirment un éventuel avantage supplémentaire du dupilumab chez les patients atteints de DA présentant une allergie alimentaire concomitante.

>>> Réduction des doses [7]

Une étude prospective hollandaise de cohorte a évalué sur 401 patients atteints de DA un espacement des doses de dupilumab. La réduction progressive a été bénéfique chez 83,3 % (334 sur 401) de ces patients tout en maintenant le contrôle de la maladie, la majorité utilisant le dupilumab toutes les 3 ou 4 semaines. Une légère augmentation

significative après le début de la réduction a été observée pour l'EASI et le prurit NRS (moyenne estimée la plus élevée de 3,5 et 3,2, respectivement). Les économies totales estimées grâce à la mise en œuvre de ce schéma posologique étaient de 3 977 033,98 € entre janvier 2019 et juin 2022.

>>> Efficacité moindre dans les formes tête et cou [8]

Une étude danoise portant sur 347 patients adultes atteints de DA traités par dupilumab a montré que les patients atteints d'une forme tête et cou qui représentaient 76 % de l'ensemble de la cohorte au début de l'étude, représentaient encore 68 % à la fin de l'étude à la semaine 104. Toutefois, il n'était pas précisé chez ces patients ayant une persistance de l'atteinte céphalique, s'il était obtenu une amélioration ou non de la sévérité de la surface considérée.

2. Tralokinumab

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain qui se lie avec une haute affinité à l'IL13. L'interleukine 13 contribue à la dysrégulation immunitaire, au dysfonctionnement de la barrière cutanée et à la dysbiose du microbiome. Elle joue un rôle majeur dans la pathogénie de la DA.

>>> Tralokinumab chez le sujet âgé [9]

Une analyse *post hoc* pour les adultes de 65 ans ou plus a été menée auprès d'un sous-ensemble de patients aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Asie provenant de trois essais randomisés, de phase III contrôlés par placebo (ECZTRA 1 et 2 [monothérapie] et ECZTRA 3 [tralokinumab + corticoïdes topiques si nécessaire]). Le taux d'événements indésirables (EI) avec le tralokinumab et le placebo était similaire (58 %). Un plus grand nombre de patients ont obtenu un EASI 75 avec le tralokinumab par rapport au placebo (33,9 % contre 4,8 %; $p < 0,001$) dans les études ECZTRA 1

et 2. Seulement 5,3 % des patients sous tralokinumab et 6,9 % sous placebo respectivement, ont connu des événements ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables (EI) à long terme sont un sujet de préoccupation pour les patients plus âgés en raison des risques accrus cardiovasculaire, infectieux et néoplasique pour cette tranche d'âge. Dans cette analyse *post hoc*, les risques absolus et relatifs d'EI cardiovasculaires, d'infections et d'EI malins étaient faibles dans le groupe traité.

>>> Tralokinumab chez l'adolescent de 12 à 17 ans [10]

L'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo ECZTRA 6 a évalué sur 16 semaines l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du tralokinumab en monothérapie chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans souffrant d'une DA modérée à sévère qui étaient des candidats à un traitement systémique. Davantage de patients recevant du tralokinumab 150 mg et 300 mg ont obtenu un score IGA de 0 ou 1 sans autre médicament à la semaine 16 par rapport au placebo. Davantage de patients recevant du tralokinumab 150 mg (28,6 %) et tralokinumab, 300 mg (27,8 %) vs placebo (6,4 %) ont obtenu l'EASI 75 sans autre médicament à la semaine 16. À la semaine 52, l'efficacité du tralokinumab a été maintenue sans autre traitement chez plus de 50 % des patients ayant atteint les critères d'évaluation principale à la semaine 16. En ouvert, un score IGA de 0 ou 1 et EASI 75 a été obtenu respectivement dans 33,3 % et 57,8 % à semaine 52. Le tralokinumab a été bien toléré, sans augmentation de la fréquence des conjonctivites jusqu'à la semaine 16 : 2,1 % dans le groupe placebo, 4,1 % dans le groupe 150 mg et 3,1 % dans le groupe 300 mg. Il n'y avait pas d'augmentation à la semaine 52. De plus, l'incidence de l'acné n'a pas augmenté sous tralokinumab. Les infections à herpès simplex et les nausées étaient peu fréquentes sous tralokinumab et placebo. Il n'a pas été rapporté d'atteinte tête et cou.

>>> DA-prurigo nodulaire [11]

La forme prurigo nodulaire-like représente près de la moitié des patients dans certaines séries. Une équipe italienne a traité 17 adultes présentant cette forme de DA en échec de 16 semaines de dupilumab (pas d'obtention de l'EASI 50 à 16 semaines de dupilumab). Les patients ont atteint l'EASI-50 en 4 semaines, l'EASI-75 en 12 semaines et l'EASI-90 en 32 semaines (réduction moyenne de l'EASI de 27,2 à 1,7 ; $p < 0,001$). Le prurit, l'insomnie et le DLQI ont diminué de manière significative dès la semaine 4 et ont continué à diminuer jusqu'à la semaine 16. Le tralokinumab a obtenu une rémission clinique complète ou presque complète (IGA 0 ou 1) chez 76 % (13/17) des patients : 47 % (8/17) au cours de la semaine 12, 23 % au cours de la semaine 32, et 6 % au cours de la semaine 64, et au moins une réduction de l'IGA de deux unités chez les 24 % autres. Une légère conjonctivite a été le principal effet indésirable (12 %), suivi par une réaction au site d'injection, une urticaire localisée et une légère stomatite herpétique.

>>> Switch dupilumab vers tralokinumab pour atteinte oculaire [12]

Un taux non négligeable d'atteinte oculaire a été observé sous dupilumab (*dupilumab-associated ocular surface disease*: DAOSD). Cet effet secondaire a semblé être moins souvent constaté dans les essais de phase III concernant le tralokinumab (7,5 % contre 8,6-22,1 %). Néanmoins, les premiers essais de phase III du dupilumab avaient également montré de faibles taux de DAOSD. De plus, les essais de phase III avec le dupilumab ne peuvent pas être comparés avec les essais de phase III sur le tralokinumab, puisqu'aucune étude de comparaison directe n'a encore été réalisée. Dans une étude prospective hollandaise, quatre patients ayant arrêté le traitement par dupilumab en raison du développement de DAOSD ont été basculés vers tralokinumab. L'inflammation oculaire a

décrû chez trois patients sur quatre. Une moindre quantité de stéroïdes ophtalmiques a été nécessaire pendant le traitement par tralokinumab chez les quatre patients, ce qui a conduit à un risque plus faible de problèmes induits par les corticostéroïdes comme le glaucome ou la cataracte. Mais il faut signaler que deux patients ont dû continuer les corticoïdes locaux, qu'un seul patient a pu les stopper et qu'un autre a été contrôlé par l'association tacrolimus topique, kétotifène collyre et lubrifiant. Il a été émis l'hypothèse que la diminution des cellules caliciformes (GC: *goblet cells*) pourrait jouer un rôle dans le développement du DAOSD. Des travaux *in vitro* suggèrent que la prolifération des GC est influencée par les deux IL4 et IL13. Il est possible que le seul blocage de l'IL13 puisse générer moins d'inflammation oculaire. De plus, le double blocage de l'IL4 et IL13 par le dupilumab pourrait conduire à une réponse Th1/Th17, qui pourrait contribuer également au développement de DAOSD.

3. Lébrizumab

Le lébrizumab est un anticorps monoclonal IgG4 de haute affinité qui se lie sélectivement à l'interleukine 13 soluble avec un taux de dissociation lent et une puissance élevée. Le lébrizumab prévient la formation de l'hétérodimère interleukine-4R α – interleukine-13R α 1, bloquant ainsi l'interleukine-13 sans interférer avec l'interleukine-4.

Deux essais de phase III de conception identique ADvocate1 et ADvocate2 ont évalué l'efficacité et l'innocuité du lébrizumab 250 mg toutes les 2 semaines (première dose de charge de 500 mg) en monothérapie chez les adultes et les adolescents atteints de formes modérées à sévères de DA sur 16 semaines. Dans l'essai 1, l'EASI-75 a été obtenu dans 58,8 % avec le lébrizumab et 16,2 % avec le placebo ($p < 0,001$). Dans l'essai 2, l'EASI-75 a été obtenu dans 52,1 % avec le lébrizumab et 18,1 % avec le placebo ($p < 0,001$). Une conjonc-

I L'Année thérapeutique

tivité était l'effet secondaire le plus souvent observé (chez 7,4 % contre 2,8 % des patients de l'essai 1 et dans 7,5 % contre 2,1 % dans l'essai 2). Elle était le plus souvent minime ou modérée [13].

Une prolongation de ces deux études sur 52 semaines a été réalisée. La plupart des patients ayant présenté une réponse robuste au lebrikizumab toutes les 2 semaines pendant les 16 premières semaines de traitement ont maintenu une réponse jusqu'à la semaine 52 en continuant à recevoir du lebrikizumab toutes les 2 semaines. Une réponse durable similaire a été également observée chez les patients re-randomisés pour recevoir le lebrikizumab toutes les 4 semaines vs ceux qui ont continué à recevoir du lebrikizumab toutes les 2 semaines. Ces résultats suggèrent qu'une période d'induction de lebrikizumab toutes les 2 semaines, suivie d'une administration moins fréquente toutes les 4 semaines du lebrikizumab peut suffire à maintenir une réponse pour la plupart des patients atteints de DA modérée à sévère. La fréquence de conjonctivite au cours des périodes combinées d'induction et d'entretien étaient de 8,3 % (ADvocate1) et 8,1 % (ADvocate2). Parmi les patients ayant signalé une conjonctivite, 32,8 % (ADvocate1) et 36,7 % (ADvocate2) avaient signalé des antécédents de conjonctivite. Une durée de traitement plus longue avec une exposition sur 52 semaines n'a ainsi pas entraîné une incidence plus élevée de conjonctivite [14].

4. Voie OX40-OX40L

L'axe OX40-OX40L joue un rôle crucial dans les réponses T tardives et dans la pathogénie de la DA. OX40 est fortement exprimé dans les lésions cutanées de DA. OX40 est exprimé principalement sur les lymphocytes T. Son ligand, OX40L, est exprimé sur les cellules présentatrices d'antigènes (APC) activées et sur les cellules endothéliales. Leur interaction joue un rôle central dans les réponses pro-inflammatoires des lymphocytes T. En cas d'inflammation, OX40L est régulé posi-

vement sur les APC après la présentation de l'antigène, contribuant à l'activation des cellules Th2 et Th1/Th17/Th22 spécifiques de l'antigène et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Par conséquent, le blocage de la voie OX40 inhibe potentiellement les cellules T spécifiques de l'antigène impliquées dans la dermatite atopique sans immunosuppression généralisée. De plus, la voie OX40 joue un rôle unique dans la différenciation des cellules T effectrices activées en cellules T mémoire, suggérant un effet à long terme sur la réponse immunitaire.

>>> Rocatinlimab [15]

Le rocatinlimab est un anticorps monoclonal anti-OX40 qui inhibe et réduit le nombre de cellules T activées exprimant OX40. Il s'agit d'un anticorps IgG1 humain non fucosylé qui induit une ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), en ciblant les cellules pathogènes. Dans une étude de phase IIb, le rocatinlimab s'est montré plus efficace que le placebo chez les patients atteints de dermatite atopique pendant 16 semaines. L'amélioration a augmenté progressivement jusqu'à la fin du traitement à la semaine 36. De façon remarquable, la réponse EASI-75 était maintenue dans la plupart des patients après l'arrêt jusqu'à la semaine 56.

>>> Amlitelimab [16]

L'amlitelimab est un autre inhibiteur de la voie OX40-OX40L mais avec un mécanisme d'action différent. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG4 anti-OX40L monoclonal humain non déplétant qui lie OX40L et bloque les interactions avec OX40. En ciblant OX40L, l'amlitelimab vise à restaurer l'homéostasie immunitaire entre les cellules T pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. En bloquant l'interaction OX40-OX40L, l'amlitelimab peut cibler l'activation des cytokines Th2, Th22 et Th17 spécifiques de l'antigène dans les lésions cutanées. Dans une étude de phase IIa, l'amlite-

limab, administré en monothérapie IV une fois toutes les 4 semaines, a montré qu'il pourrait être efficace avec un profil d'innocuité acceptable chez les patients atteints de DA modérée à sévère dont la maladie n'est pas suffisamment contrôlée par les thérapies topiques.

5. Spesolimab [17]

L'IL36 est une cytokine inflammatoire exprimée dans de nombreuses cellules, notamment les cellules T et les kératinocytes. Elle joue un rôle dans la présentation de l'antigène, l'activation des cellules immunitaires. La dysrégulation de l'IL36 a été impliquée dans la pathogénie de maladies inflammatoires, comme le psoriasis pustuleux généralisé et la pustulose palmoplantaire. Elle pourrait jouer un rôle clé dans la pathogénie de la DA. Des niveaux élevés d'IL36 ont été constatés dans la peau lésée de patients atteints de DA grave. Les taux sériques d'IL36 sont positivement corrélés à l'EASI au cours de la DA. L'infection à *Staphylococcus aureus* favorise l'inflammation cutanée via les cellules T activées par l'IL36. Certaines données suggèrent que le blocage de l'IL36 pourrait être une cible intéressante dans le traitement de la DA. Le spesolimab est un anticorps monoclonal humanisé IgG ciblant le récepteur de l'IL36 (IL36R). Le spesolimab se lie à l'IL36R, pour empêcher l'activation du ligand et donc inhiber la signalisation pro-inflammatoire en aval.

Dans une étude de phase IIa, 51 patients éligibles ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir du spesolimab 600 mg IV ou du placebo toutes les 4 semaines. La diminution du score EASI entre le début et la semaine 16 était de -37,9 % pour le spesolimab contre -12,3 % pour le placebo (différence moyenne ajustée -25,6 %, p = 0,149). En excluant les patients ayant utilisé des corticostéroïdes, on obtient une différence moyenne ajustée de -48,3 % (p nominal = 0,024). Les auteurs concluent que l'efficacité semble donc modeste. Le spesolimab a été bien toléré.



CIBINQO®

abrocitinib

50mg | 100mg | 200mg

BEAT THE DRAGON*

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



Inhibiteur de JAK1 par voie orale¹

- Efficacité démontrée¹
- Flexibilité avec 3 dosages disponibles¹

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

Place dans la stratégie thérapeutique :

Cibinqo est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérose ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

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

Conditions de prescription et délivrance :

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

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



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

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

1. RCP Cibinqo en vigueur

2. Avis de CT Cibinqo du 25 octobre 2023

I L'Année thérapeutique

6. Astérogolimab [18]

L'IL33, un membre de la famille des cytokines IL1, est une alarmine qui est exprimée de manière constitutive dans les cellules épithéliales et libérée en cas de lésion cellulaire ou exposition à des allergènes, des toxines ou des infections. La liaison de l'IL33 à son récepteur ST2 entraîne la libération de médiateurs inflammatoires et peut jouer un rôle dans la pathogénie de la dermatite atopique. L'astérogolimab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain qui se lie à ST2 et inhibe la signalisation de l'IL33. Dans une étude de phase II, bien que bien toléré, l'astérogolimab n'a pas été significativement plus efficace que le placebo. L'inhibition de l'axe IL33/ST2 n'est donc pas suffisante dans le traitement de la DA.

JAK inhibiteur

1. Upadacitinib

Upadacitinib est un inhibiteur de JAK oral avec une plus grande puissance inhibitrice pour JAK1 que JAK2, JAK3 et Tyrosine kinase 2.

>>> Efficacité selon les formes cliniques [19]

La dermatite atopique est une maladie cutanée inflammatoire hétérogène avec différents phénotypes cliniques basés sur des facteurs tels que l'âge, l'ethnie, les comorbidités et les signes cliniques. L'effet de ces facteurs sur les réponses thérapeutiques n'a été que peu étudié pour upadacitinib. Dans ce but, une étude pendant 16 semaines a été réalisée sur 2584 patients, adolescents (12-17 ans) et adultes (18-75 ans). Adultes et adolescents atteints de DA modérée à sévère ont été randomisés pour recevoir 1 x/j upadacitinib oral 15 mg, upadacitinib 30 mg ou le placebo. À la semaine 16, le blanchiment cutané et l'amélioration des démangeaisons étaient généralement similaires entre les populations stratifiées par âge, sexe, race, BMI, poids, sévérité, BSA, IgE

totales, durée de la maladie, antécédents de comorbidités atopiques ou d'asthme et l'exposition antérieure à un traitement systémique, y compris la cyclosporine. Aucun biomarqueur n'a été identifié comme prédicteur de la réponse à l'upadacitinib chez les patients atteints de DA. Généralement, l'amélioration clinique était plus importante pour les patients traités par upadacitinib 30 mg que pour les patients traités par upadacitinib 15 mg. De plus, la différence de réponse avec le placebo, par rapport au produit actif, était plus importante pour les patients atteints de comorbidités atopiques, antécédents d'asthme, IgE \geq 200 kUI/L, ou durée de maladie \geq 10 ans. Les patients au poids élevé avaient des résultats moins bons que les patients avec un poids plus faible, quel que soit le groupe de traitement. Les patients noirs généralement avaient des taux de réponse plus faibles que les patients asiatiques et blancs, bien que la signification statistique n'ait pas été atteinte.

>>> Adolescents [20]

Dans trois essais cliniques randomisés portant sur 552 adolescents (12-17 ans) sur 16 semaines, upadacitinib 15 mg et upadacitinib 30 mg ont entraîné une efficacité supérieure pour EASI 75, EASI 90, IGA 0/1, et WP-NRS (*Worst Pruritus Numerical Rating Scale*) par rapport au placebo. Ces résultats sont comparables avec ceux observés chez les adultes. Les effets secondaires les plus courants étaient : acné, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, élévation des CPK et nasopharyngite. Le délai d'apparition de l'acné était d'environ 50 jours. Elle était localisée sur le visage et le tronc sous forme de comédons, papules inflammatoires ou pustules et de sévérité légère à modérée. Il n'a pas été observé de néoplasies, d'événement cardiovasculaire majeur et de thrombose.

>>> Étude en vraie vie sur 52 semaines [21]

Une étude milanaise portant sur 71 patients a montré après 1 an de traite-

ment : une obtention de 90,9 %, 87,9 %, 75,8 % et 57,6 % respectivement de IGA 0/1, EASI75, EASI90 et EASI100. L'amélioration des symptômes subjectifs était excellente : diminution d'au moins quatre points du *Pruritus- and Sleep-Numerical Rating Scale* pour 81,8 % et 87,9 % des patients, respectivement. L'efficacité par rapport au dupilumab antérieurement prescrit était évaluée : la seule différence significative entre les deux groupes était un pourcentage plus élevé de l'EASI100 parmi les "naïfs" (75 % contre 41,40 %, $p < 0,05$). À la semaine 52, EASI100 a été atteint par 57,7 % et 64,7 % des patients avec une atteinte sévère de tête/cou et des mains respectivement.

>>> Switch dupilumab vers upadacitinib [22]

Une étude rétrospective multicentrique canadienne a publié les résultats de patients adultes atteints de DA qui étaient passés du dupilumab à l'upadacitinib. L'arrêt du dupilumab avait été motivé pour efficacité insuffisante (86,3 %), effets secondaires (4,5 %) ou une autre raison non liée à la molécule (9,1 %). Le succès du traitement a été défini par l'obtention d'un EASI 75 ou un IGA de 0 ou 1. Parmi les 39 adultes qui étaient des non-répondeurs au dupilumab, le succès a été obtenu dans 75 % avec l'upadacitinib 15 mg et 81,8 % avec l'upadacitinib 30 mg. Le taux de réussite moyen du traitement était de 76,9 % (30/39). Un EASI 100 ou un IGA 0 a été obtenu par 56,4 % des patients de la cohorte. Les scores EASI moyens se sont améliorés de 16,7 au départ (au moment de l'interruption du dupilumab et au passage à l'upadacitinib) à 1,4 à la semaine 16. Cela correspondait à une amélioration de l'EASI de 91,6 %. Chez un patient, une conjonctivite sévère due au dupilumab a été résolue après passage à l'upadacitinib.

>>> Efficacité de l'upadacitinib dans les DA tête et cou ne répondant pas à dupilumab [23]

Quelques publications suggèrent que chez certains adolescents et adultes,

l'utilisation de dupilumab peut ne pas améliorer ou même aggraver des DA de la tête et du cou. Une équipe chinoise a rapporté une série de six patients qui a reçu un traitement par upadacitinib 15 mg/j pendant 12 semaines après un traitement initial de 14 à 20 semaines de dupilumab sans amélioration significative de l'eczéma du visage et du cou. Une amélioration du score EASI a été observée à la semaine 4 ($3,95 \pm 0,75$), semaine 8 ($1,9 \pm 0,89$) et semaine 12 ($0,73 \pm 0,56$) par rapport au chiffre de base ($p < 0,001$). À la semaine 12, tous les patients ont obtenu un EASI 75 et trois (50 %) ont même atteint l'EASI 90. De plus, le DLQI, ADCT, et les scores P-NRS de tous les patients ont montré une amélioration significative du début à 12 semaines après le traitement par l'upadacitinib ($p < 0,001$).

>>> Upadacitinib dans les pelades associées aux DA [24]

Les patients atteints de DA ont un risque multiplié par 26 de développer une pelade par rapport à la population générale. Une enquête rétrospective chez des patients traités par upadacitinib a identifié 19 patients présentant cette association. Tous les patients ont été initialement traités avec 30 mg d'upadacitinib quotidiennement. Une réduction significative du "severity of alopecia tool" (SALT) a été détectée dès la quatrième semaine avec des diminutions progressives au fil du temps qui reflétaient un pourcentage croissant de patients obtenant des réponses SALT50, SALT75, SALT90 et SALT100. Huit patients sur 17 (47,1 %) étaient non-répondeurs (réponse < SALT50) après 16 semaines de thérapie et aucune amélioration significative n'a été détectée par la suite. Une repousse rapide et diffuse, avec une plus grande amélioration du score SALT, a été détectée chez les patients ayant des IgE sériques élevées (>100 kU/L) et/ou avec antécédents personnels de comorbidité atopique non cutanée (77,8 % des patients) permettant d'obtenir une réponse d'au moins

SALT50 au cours des 40 semaines de traitement.

>>> Tolérance de l'upadacitinib [25]

Une analyse des données de sécurité de quatre essais cliniques portant sur 2 485 patients atteints de DA traités par upadacitinib, dont 333 adolescents, a permis de dénombrer les événements indésirables sur 1 an.

Les taux d'infection grave étaient faibles (< 3,0 E/100 Patients-Années (PA)). Les infections pulmonaires et l'eczéma *herpeticum* étaient les infections les plus courantes. Les taux de zona étaient plus élevés avec l'upadacitinib par rapport au placebo. Rappelons que les patients doivent subir un test de dépistage de la tuberculose avant de débiter le traitement.

Des cancers ont été rapportés plus fréquemment avec l'upadacitinib 30 mg, mais la plupart des événements a été diagnostiqué dans les 3 premiers mois de traitement, ce qui rend peu plausible la responsabilité de l'upadacitinib. L'analyse du taux d'incidence standardisé indique que le risque global de tumeurs malignes chez les patients atteints de DA recevant de l'upadacitinib n'était pas plus élevé que prévu pour la population générale des États-Unis.

Les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et les thromboses et embolies veineuses (VTE) étaient moins fréquents (< 0,1 pour 100 Patient-Année (PA)) dans le groupe DA – upadacitinib que dans le groupe polyarthrite rhumatoïde-upadacitinib (MACE : 0,6-1,0 pour 100 PA ; VTE : 0,4-0,5 par 100 PA). Ils étaient similaires à ceux rapportés avec l'abrocitinib chez les patients atteints de DA (MACE : 0,2 pour 100 PA ; TEV : 0,3 pour 100 PA) et le baricitinib chez les patients atteints de DA (MACE : 0,1 pour 100 PA ; VTE : 0,1 pour 100 PA). Néanmoins, comme l'upadacitinib et d'autres inhibiteurs de JAK vont être prescrits dans un contexte

réel à un plus grand nombre de patients atteints de DA, et pour une durée plus longue, des MACE et des TEV peuvent apparaître au fil du temps. Par conséquent, les patients atteints de DA, en particulier les personnes âgées ou ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire sous-jacents doivent être évalués lorsque l'upadacitinib ou un autre traitement par inhibiteur de JAK est institué.

Une incidence plus élevée d'acné avec l'upadacitinib a été rapportée chez les patients atteints de DA que pour ceux traités pour d'autres indications. L'acné était le plus souvent minime ou modérée et a rarement conduit à l'arrêt du traitement.

Les anomalies biologiques (anémie, neutropénie, lymphopénie, élévations de CPK et des transaminases hépatiques) étaient généralement légères ou modérées, et pour la plupart transitoires.

2. Abrocitinib [26]

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif oral de Janus kinase 1 (JAK1). L'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib en monothérapie ont été démontrées dans plusieurs essais cliniques. Une équipe multicentrique a étudié l'impact des comorbidités allergiques sur l'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib. Dans trois essais randomisés contrôlés par placebo, l'abrocitinib 200 mg ou 100 mg en monothérapie a été efficace, que les patients présentent, ou non, des comorbidités allergiques. Ces comorbidités allergiques étaient : asthme seul 33 % ; conjonctivite seule ou rhinite seule ou les deux, 17 % ; allergies alimentaires uniquement 15 % ; au moins deux comorbidités allergiques, 34 %. Les améliorations cliniques sont survenues dès la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'à la fin de la semaine 12. L'effet de l'abrocitinib était dose-dépendant et la différence d'efficacité était plus importante pour la dose de 200 mg par rapport à 100 mg chez les patients présentant des comorbidités

I L'Année thérapeutique

allergiques. L'abrocitinib à 100 mg semblait plus efficace chez les patients sans comorbidités que chez les patients avec comorbidités. Ces résultats sont cohérents avec les précédentes études sur les autres thérapies systémiques de la DA. L'efficacité du dupilumab était comparable, quel que soit le statut de comorbidité chez les enfants et les adultes. De même, l'efficacité de l'upadacitinib, un inhibiteur de JAK1, n'a pas été affectée par la présence de comorbidités atopiques.

>>> Switch Dupilumab vers Abrocitinib [27]

Une étude observationnelle prospective a inclus 16 patients atteints de DA modérée à sévère, qui avaient eu une réponse inadéquate au dupilumab pendant 16 semaines. Ces patients ont reçu abrocitinib 100 mg/j pendant 12 semaines. Il y a eu une diminution significative du SCORAD : 50,42 à la semaine 0 vs 23,54 à la semaine 12 ($p < 0,05$) ; le score EASI a également réduit de 16,63 à la semaine 0 à 7,14 à la semaine 12 ($p < 0,05$). À la semaine 12, cinq patients (29,41 %) ont obtenu l'EASI-75 et trois (18,75 %) ont atteint SCORAD-75.

3. Baricitinib

>>> Baricitinib en vie réelle [28]

Le baricitinib est un inhibiteur oral réversible et sélectif de JAK1/JAK2. Une équipe coréenne a rapporté les résultats du traitement par baricitinib sur 34 patients atteints de DA. Chez les patients traités par baricitinib seul, 45,5 % ont présenté un EASI 75 ou 90 à 8 semaines, et seulement 13,6 % ($n = 3$) n'ont pas répondu au traitement. On constatait un EASI 75 dans 70,6 % à 16 semaines. Ce résultat, meilleur que dans les essais cliniques, est expliqué par l'autorisation de l'utilisation de dermocorticoïdes, d'inhibiteurs de la calcineurine ou d'émollients. Dans cette étude, huit patients présentaient une DA tête et cou pendant le traitement par

dupilumab. Sauf chez un patient, la DA tête et cou s'est améliorée après avoir commencé le baricitinib, et deux patients ont présenté une rémission complète. Les auteurs suggèrent que le baricitinib pourrait être un excellent complément pour les patients qui n'ont démontré aucune amélioration avec dupilumab, notamment pour les DA tête et cou.

>>> Baricitinib chez l'enfant de 2 à 18 ans [29]

Des résultats pharmacocinétiques antérieurs ont montré que l'exposition au baricitinib 4 mg chez les patients âgés de 10 à < 18 ans était comparable à l'exposition chez les adultes atteints de DA traités par baricitinib 4 mg. L'exposition au baricitinib 2 mg chez les patients âgés de 2 à < 10 ans était comparable à l'exposition chez les adultes atteints de DA traités par baricitinib 4 mg. Au total, 483 patients ont été randomisés (âge moyen 12 ans). L'équivalent baricitinib 4 mg a obtenu une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) par rapport au placebo sur tous les critères à 16 semaines (IGA 0/1 avec amélioration > 2 points, EASI-75, EASI-90, SCORAD 75, modification du score EASI et amélioration de 4 points du Itch NRS pour les patients de plus de 10 ans).

4. Ruxolitinib [30]

La crème au ruxolitinib est une formulation topique de ruxolitinib, un inhibiteur puissant et sélectif de JAK1 et JAK2.

La crème au ruxolitinib a démontré une amélioration rapide du prurit : régression du score NRS de 2 points en 12 heures (NRS2) et régression de 4 points en 36 heures (NRS4). Cette amélioration a duré 8 semaines.

Autres traitements : difelikefaline [31]

Une dérégulation du système opioïde peut contribuer au prurit au cours de la

DA. En périphérie, les récepteurs opiacés kappa (k-opioid receptors (KORs)) sont situés dans les kératinocytes, les fibroblastes dermiques, les cellules mononucléées et les fibres nerveuses sous-épidermiques. Les agonistes du KOR inhibent le prurit lié à une maladie rénale chronique et à d'autres affections prurigineuses. La régulation négative du KOR a été impliquée dans le prurit lié à la DA, suggérant que l'activation de ce système peut perturber le cycle prurit-grattage de la DA. Les effets antiprurigineux de la difelikefaline (DFK), un agoniste du KOR, peut résulter de la liaison aux KOR sur les kératinocytes, les cellules immunitaires et les neurones sensoriels périphériques.

Un essai clinique de phase II a étudié l'efficacité et la sécurité de la DFK orale 0,25, 0,5 et 1 mg chez les sujets atteints de prurit modéré à sévère lié à la DA. Dans cet essai, les sujets ayant une BSA inférieure à 10 % présentaient un Score I-NRS initial moyen indiquant un prurit sévère. C'est compatible avec des travaux antérieurs suggérant qu'un sous-ensemble de patients atteints de DA légère peut avoir un phénotype "prurit dominant", la gravité du prurit éclipsant la gravité des signes visibles. La DFK a réduit le prurit le plus profondément dans ce sous-groupe des sujets atteints de DA "prurit-dominant" caractérisés par une surface atteinte faible (BSA < 10 %) mais un prurit très important. Les groupes DFK 0,25 mg et 0,5 mg présentaient des profils d'innocuité plus favorables que le groupe DFK 1 mg. Il ne semblait pas y avoir d'effet dose sur l'efficacité. La DFK diminue un médiateur important du prurit de la DA, l'IL-31. Il réduit également l'expression de TH2 et d'autres marqueurs liés à l'inflammation, suggérant un effet anti-inflammatoire : effet qui était absent dans le groupe placebo. Les effets anti-inflammatoires peuvent être soit un effet direct du DFK, soit secondaires à une réduction du grattage, conséquence d'une diminution du prurit chez les sujets traités par DFK (en brisant le cycle prurit-grattage).

BIBLIOGRAPHIE

1. GEBBA GP, LI D, XU M *et al.* Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;151:756-766.
2. GUÉDON C, TAUBER M, LINDER C *et al.* Real-life long-term efficacy of dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol*, 2023;150:215-216.
3. PALLER AS, SILVERBERG JI, CORK MJ *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with erythrodermic atopic dermatitis: a post hoc analysis of 6 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*, 2023;159:255-266.
4. BERNA-RICO E, FIZ-BENITO E, BUSTO-LEIS JM *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab in children under 6 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis: a retrospective real-world study. *Dermatology*, 2023.
5. MELÉ-NINOT G, CURTO-BARREDO L, BONFILL-ORTÍ M *et al.* Assessment of potential predictive factors of dupilumab response in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*, 2023.
6. SPEKHORST LS, VAN DER RIJST LP, DE GRAAF M *et al.* Dupilumab has a profound effect on specific-IgE levels of several food allergens in atopic dermatitis patients. *Allergy*, 2023;78:875-878.
7. SPEKHORST LS, BOESJES CM, LOMAN L *et al.* Successful tapering of dupilumab in patients with atopic dermatitis with low disease activity. *Br J Dermatol*, 2023;189:327-335.
8. VITTRUP I, KROGH NS, LARSEN HHP *et al.* A nationwide 104 weeks real-world study of dupilumab in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1046-1055.
9. MEROLA JF, BUTLER DC, MARK T *et al.* Safety and Efficacy of Tralokinumab in Older Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2023;159: 1119-1123.
10. PALLER AS, FLOHR C, CORK M *et al.* Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2023;159:596-605.
11. PEZZOLO E, GAMBARELLA A, GUANTI M *et al.* Tralokinumab shows clinical improvement in patients with prurigo nodularis-like phenotype atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:430-432.
12. ACHTEN R, DEKKERS C, BAKKER D *et al.* Switching from dupilumab to tralokinumab in atopic dermatitis patients with ocular surface disease: Preliminary case series. *Clin Exp Allergy*, 2023;53:586-589.
13. SILVERBERG JI, GUTTMAN-YASSKY E, THAÇI D *et al.* Two Phase 3 Trials of lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2023;388: 1080-1091.
14. BLAUVELT A, THYSSEN JP, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*, 2023;188:740-748.
15. GUTTMAN-YASSKY E, SIMPSON EL, REICH K *et al.* An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet*, 2023;401:204-214.
16. WEIDINGER S, BIEBER T, CORK MJ *et al.* Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2023;189:531-539.
17. BISSONNETTE R, ABRAMOVITS W, SAINT-CYR PROULX É *et al.* Spesolimab, an anti-interleukin-36 receptor antibody, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37:549-557.
18. MAURER M, CHEUNG DS, THEESS W *et al.* Phase 2 randomized clinical trial of astegolimab in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;150:1517-1524.
19. THYSSEN JP, THAÇI D, BIEBER T *et al.* Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1871-1880.
20. PALLER AS, LADIZINSKI B, MENDES-BASTOS P *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib treatment in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2023;159:526-535.
21. GARGIULO L, IBBA L, PISCAZZI F, ALFANO A *et al.* Effectiveness and safety of upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis in a real-world setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
22. GEORGAKOPOULOS JR, SHEKA D, RANKIN B *et al.* Real-world effectiveness and safety of upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis in adult patients switched from dupilumab. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1308-1311.
23. YANG Y, CHEN J, YU N *et al.* Effectiveness and safety of upadacitinib in patients with face and neck atopic dermatitis unresponsive to dupilumab. *J Dermatolog Treat*, 2023;34:2242540.
24. CHIRICOZZI A, BALATO A, FABBROCINI G *et al.* Beneficial effects of upadacitinib on alopecia areata associated with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1251-1253.
25. GUTTMAN-YASSKY E, THYSSEN JP, SILVERBERG JI *et al.* Safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2023; 151:172-181.
26. SCHMID-GRENDELMEIER P, GOODERHAM MJ, HARTMANN K *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and comorbid allergies. *Allergy*, 2024;79: 174-183.
27. TONG Z, ZHANG Y, ZHOU K *et al.* An observational study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:826-828.
28. LIM JH, KWON SH, LEW BL. Real-world experience of baricitinib in atopic dermatitis: including add-on therapy for patients using dupilumab. *Int J Dermatol*, 2024;63:196-200.
29. TORRELO A, REWERSKA B, GALIMBERTI M *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids. *Br J Dermatol*, 2023; 189:23-32.
30. BLAUVELT A, KIRCIK L, PAPP KA *et al.* Rapid pruritus reduction with ruxolitinib cream treatment in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:137-146.
31. GUTTMAN-YASSKY E, FACHERIS P, DA ROSA JC *et al.* Oral difelikefalin reduces moderate to severe pruritus and expression of pruritic and inflammatory biomarkers in subjects with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;152:916-926.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la maladie de Verneuil ?



P.-A. BECHEREL

Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, hôpital privé, ANTONY.
Directeur scientifique de l'OMCCI (Observatoire des maladies cutanées chroniques inflammatoires)

L'hidradénite suppurée (HS) reste la dermatose inflammatoire responsable du plus lourd fardeau chez nos patients. Et pourtant, les avancées thérapeutiques sont plus lentes que pour les autres dermatoses inflammatoires, que ce soit pour le psoriasis, la dermatite atopique (DA) ou l'urticaire chronique. Sans doute ce constat est-il lié à la physiopathologie bien plus complexe de cette maladie. Difficile d'isoler ici une cytokine prédominante comme dans le psoriasis, une cible auto-immune bien identifiée comme les IgE dans l'urticaire. Néanmoins, l'arsenal thérapeutique s'élargit lentement, les essais cliniques ciblant d'autres molécules que les cytokines se multiplient, et les espoirs sont réels, avec bien sûr d'abord l'arrivée prochaine des JAK inhibiteurs. Dans un premier temps, le sécukinumab, anti-IL17, sera disponible sous peu comme alternative

à l'adalimumab (AMM obtenue, en attente du remboursement).

Le sécukinumab sera donc la prochaine biothérapie disponible : existe-t-il des éléments prédictifs de la réponse à cet anti-IL17 ?

À la suite des études SUNNY (deux études jumelles *sunrise* et *sunshine*) le sécukinumab a déjà obtenu son AMM en 2023 auprès de l'EMA. Le remboursement est une question de semaines, voire de jours. Ce point étant acquis, deux biothérapies étant -presque- disponibles dans l'HS, existe-t-il des moyens de prédire l'efficacité potentielle du sécukinumab ?

C'est ce que ce travail a tenté de déterminer. En effet, il reste des patients chez qui le contrôle approprié de l'HS n'est pas atteint ; étant donné le rôle de l'IL17 dans la pathogenèse de l'HS, le sécukinumab, premier des anti-IL17 commercialisés d'abord dans le psoriasis, est désormais un traitement potentiel pour l'HS.

Le sécukinumab est-il efficace et sans danger pour le traitement des patients sévères atteints de HS, et y a-t-il des facteurs qui pourraient prédire l'efficacité de ce médicament (**tableau I**) ?

Dans ce travail, 48,9 % (23/47) des patients ont atteint l'HiSCR à la semaine 16, tandis que seuls 6,4 % (3/47) des patients ont présenté des effets indésirables. Trois paramètres indépendants apparaissaient prédictifs d'une réponse meilleure (probabilité plus élevée d'atteindre l'HiSCR) : le sexe féminin, un indice de masse cor-

porielle (IMC) bas et une maladie initiale moins sévère [1].

Autre problème d'avenir : la discussion sur l'intervalle optimal d'injection (2 ou 4 semaines) qui reste aussi en suspens. En effet, l'inflammation majeure dans l'HS requiert parfois un rapprochement des injections.

Progrès physiopathologiques sur le rôle de l'IL17 et efficacité des bloqueurs de cette voie

L'IL17A, ciblé par le sécukinumab, est un membre de la famille d'une grande famille qui comprend six membres (dont IL17F, également d'intérêt thérapeutique avec le bimékizumab). L'IL17 est une cytokine pro-inflammatoire qui lie le récepteur de l'IL17 (IL17RA), exprimé dans différentes cellules immunitaires et non immunes, telles que les cellules endothéliales, les fibroblastes, les ostéoblastes, les kératinocytes, les monocytes et les macrophages. Cette liaison entraîne l'activation du facteur nucléaire de transcription-KB (NFκB), ce qui entraîne l'expression de gènes pro-inflammatoires [2]. L'IL17 induit aussi la libération de plusieurs chimiokines, surtout le ligand de la chimiokine CXC, et celui de la chimiokine CC, qui favorisent le recrutement de neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes dans le champ inflammatoire ; ils stimulent aussi les systèmes immunitaires adaptatifs et innés pour entretenir l'inflammation tissulaire. Les cellules T helper 17 (Th17), les principales productrices d'IL17, expriment elles-mêmes un récepteur du ligand 20 de la chimiokine CC, facilitent

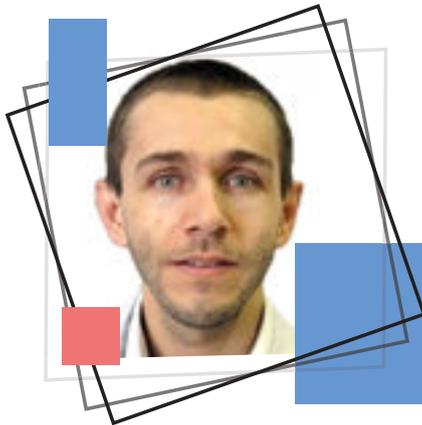
**Réalités Thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie**

vous invite à la retransmission
d'une webconférence

EN DIRECT sur le thème :

**Prurigo nodulaire :
actualités en 2024**

Lundi 13 mai 2024
de 13 h 15 à 13 h 45



▶ Animée par le
Pr Jean-David BOUAZIZ
Paris

Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser vos questions à l'expert.



<https://sanofi3.realites-dermatologiques.com>

Inscription obligatoire.

Webconférence réservée aux professionnels de santé.

L'Année thérapeutique

	Analyse univariée			Analyse multivariée	
	HISCR oui n = 23	HISCR non n = 24	Valeur p	Bêta	Valeur p
Âge	38,9 (SD 2,2)	42,8 (SD 2,2)	0,21	-0,03	0,44
Genre (féminin)	69,6 % (16/23)	33,3 % (8/24)	0,012	0,9	0,222
IMC (kg/m ²)	28,2 (SD 1,4)	31 (SD 1,3)	0,14	-0,12	0,056
ATCD familiaux (oui)	47,8 % (11/23)	50 % (12/24)	0,88	-	-
Phénotype (inflammatoire)	52,2 % (12/23)	58,3 % (14/24)	0,89	-	-
Durée de la maladie	17,7 (SD 1,8)	19,9 (SD 1,8)	0,39	-	-
Étape Hurley (III)	43,5 % (10/23)	62,5 % (15/24)	0,19	-	-
Baseline IHS4	18 (SD 2,4)	24,1 (SD 2,4)	0,082	0,002	0,96
Dosage					
300 mg/2 semaines	17,39 % (4/23)	33,34 % (8/24)	0,31	-	-
300 mg/4 semaines	82,6 % (19/23)	66,7 % (16/24)			
Traitement combiné avec sécukinumab	78,3 % (18/23)	91,7 % (22/24)	0,32	-	-
Charge thérapeutique : chirurgicale + systémique	5,5 (SD 0,7)	8,3 (SD 0,7)	0,0062	-0,26	0,0497
Les données sont exprimées en fréquence relative (absolue) et en moyenne (écart type, SD)					
p-values < 0,005 sont en gras					
IMC : Indice de masse corporelle ; IHS4 : Système international de notation de la gravité de l'HS ; HISCR : Réponse clinique à l'HS.					

Tableau 1 : Différents facteurs pouvant prédire la réponse au sécukinumab.

ainsi le contact avec les sites inflammatoires et amplifient la réponse immunitaire. De plus, l'IL17 stimule par un mécanisme impliquant l'inflammation du récepteur nodulaire 3 (NLRP3) la production dans les macrophages de TGF β , IL-1 β , IL6 et TNF α ce qui est crucial pour la différenciation des Th17, la prolifération et une augmentation importante de la production d'IL17. Le TGF β induit un récepteur orphelin lié au RAR gamma- γ t, un facteur de transcription nécessaire à la génération de la lignée cellulaire Th17. IL6 régule Foxp3, un facteur de transcription, qui génère des lymphocytes T régulateurs. L'IL1 β est produit par des monocytes et des macrophages et régule Foxp3 vers le bas, indépendamment de l'IL6.

La présence de niveaux accrus de cellules Th17 dans la circulation périphérique et la peau lésionnelle des patients HS, par rapport aux sujets témoins sains, a été démontrée dans des études isolées. En 2010, a été mise en évidence une augmentation de 30 fois de l'expres-

sion du gène *IL17A* dans les lésions par rapport à une peau normale. Les auteurs ont également démontré que l'IL17 est un inducteur de la bêta-défensine-2, un peptide antimicrobien surexprimé dans les lésions HS. La peau péri-lésionnelle présentait aussi une augmentation de 50 fois de l'expression du gène de l'interleukine17 ; la présence d'une si grande quantité d'ARNm interleukine17 dans cette peau péri-lésionnelle suggère une fonction pathogène car des réponses inflammatoires, bien que subcliniques, ont été observées en périphérie avant la formation de lésions actives.

De plus, ont été retrouvées des concentrations sériques élevées de TNF α et d'IL17 dans plusieurs études. Les niveaux de TNF α n'étaient pas associés à la gravité de la maladie, tandis que les niveaux d'IL17 étaient plus élevés dans les maladies plus graves. Il est intéressant de noter que l'axe IL23/IL17 semble être impliqué dans l'hyperkératinisation folliculaire, peut-être l'étape initiale de

la maladie, dans l'expression accrue des monophosphates adénoïdes et l'accumulation de neutrophiles dans l'acné active, une maladie fortement liée à l'HS. Ces observations justifient une nouvelle génération de produits biologiques pour l'HS qui ciblent l'IL17A (sécukinumab, ixekizumab) ou son récepteur (brodalumab) (**fig. 1**).

Un nouvel acteur se profile à l'horizon : le bimékizumab (bloquant à la fois l'IL17A et l'IL17F)

Bien que la combinaison d'interventions diététiques, de traitements médicaux et chirurgicaux pour l'HS soit proposée dans toutes les recommandations actuelles, peu d'options médicales sont constamment efficaces : antibiotiques topiques et systémiques, rétinoïdes et biologiques (adalimumab), sont actuellement disponibles pour la prise en charge de l'HS modérée à sévère. Le sécukinumab arrive donc dans le monde des

anti-IL17, et viendra ensuite très probablement l'agrément du bimekizumab.

Il s'agit donc d'un anticorps monoclonal IgG humanisé déjà approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement du psoriasis

en plaque et qui inhibe sélectivement l'IL17A et l'IL17F.

Cet article décrit l'utilisation en vraie vie du bimekizumab [4] chez quatre patientes (âgées de 20 à 62 ans) présentant une HS résistante au traitement.

Le traitement a été administré selon le schéma posologique du psoriasis, par voie sous-cutanée, à une dose de charge de 320 mg aux semaines 0, 4, 8 et 12, suivie d'une dose d'entretien de 320 mg tous les 2 mois. Là encore, la définition des intervalles d'injection optimaux

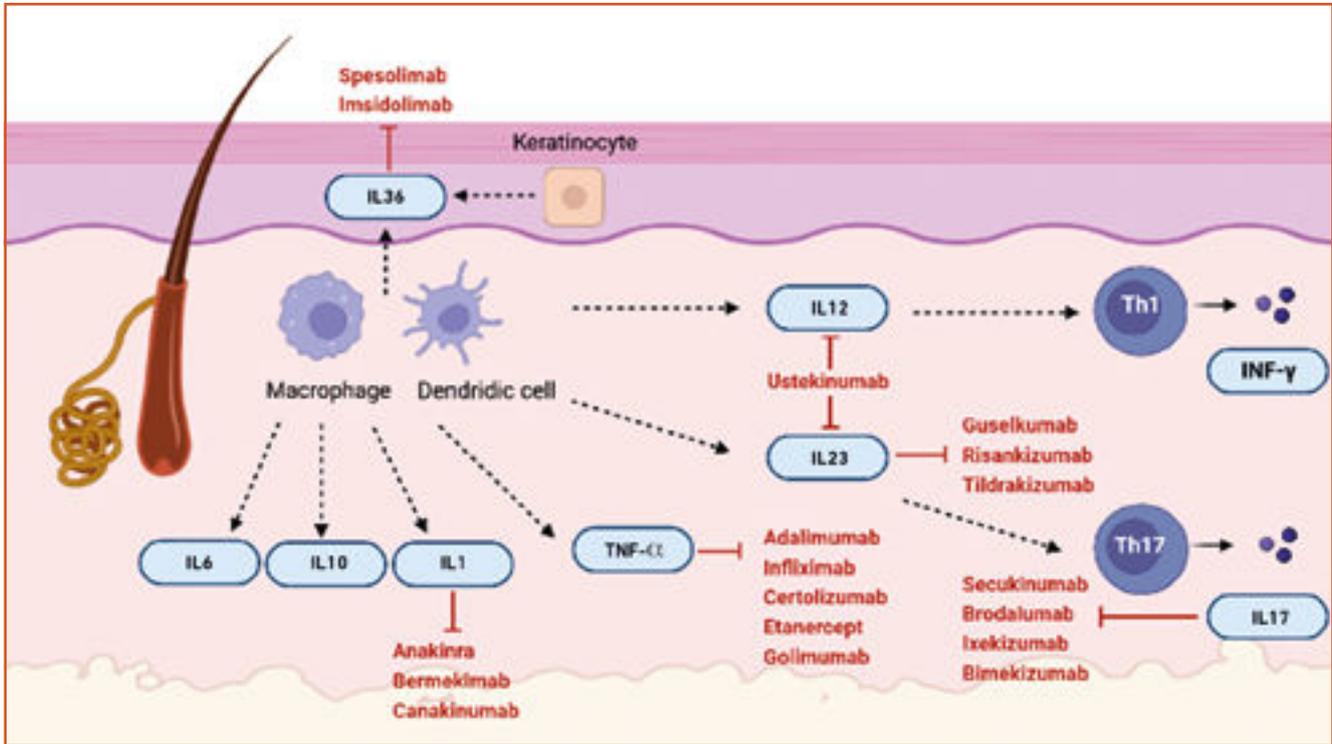


Fig. 1 : Cibles moléculaires au cours de l'HS [2].

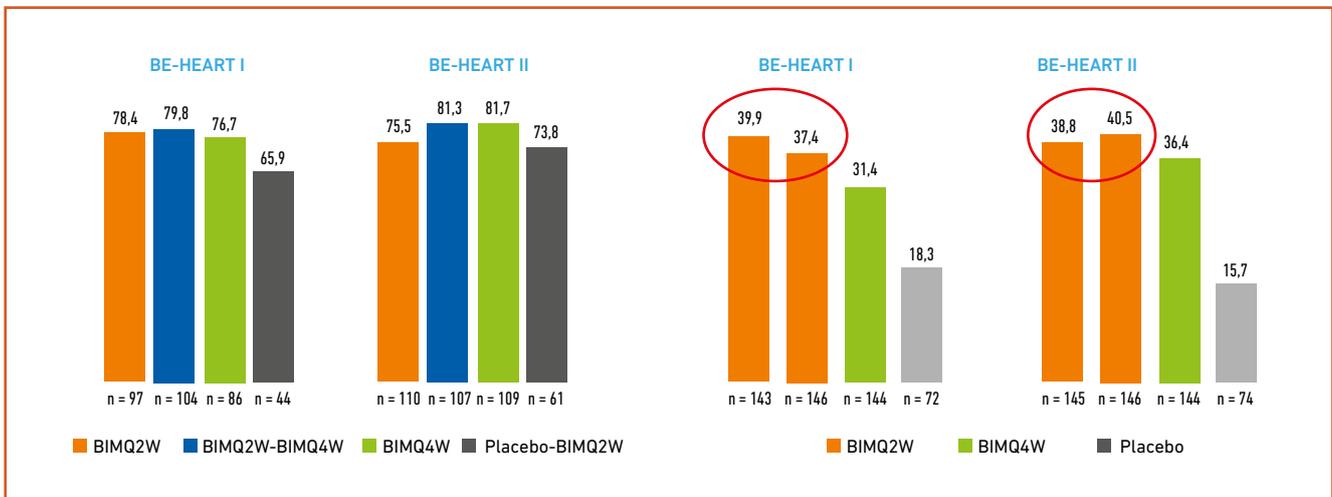


Fig 2 : Résultats du bimekizumab en termes d'HiSCR 50 et HiSCR 75 au cours de l'HS (résultats à 16 et 48 semaines) [4]. Q2W: une injection toutes les 2 semaines; Q4W: une injection toutes les 4 semaines.

L'Année thérapeutique

reste un enjeu d'avenir non résolu [3, 4]. Il est probable, chez les patients les plus sévères, qu'une réduction des intervalles à 2 semaines soit parfois nécessaire (fig. 2).

Les JAK inhibiteurs font leur entrée dans le monde de l'HS : étude prometteuse de phase II avec le povorcitinib

Il s'agit d'une étude de phase II contrôlée vs placebo ayant randomisé des patients HS 1:1:1:1 pour recevoir du povorcitinib 15, 45 ou 75 mg ou un placebo pendant 16 semaines. Les critères primaires et secondaires clés étaient le changement moyen par rapport au niveau de référence dans le nombre d'abcès et de nodules inflammatoires et le pourcentage de patients ayant atteint le HiSCR à la semaine 16.

Sur 209 patients randomisés (15 mg, n = 52 ; 45 mg, n = 52 ; 75 mg, n = 53 ; placebo, n = 52), 83,3 % ont terminé le traitement à 16 semaines. À la semaine 16, le povorcitinib a réduit de façon significative le nombre d'abcès et de nodules inflammatoires par rapport au nombre de base (15 mg, -5,2 [0,9], P = 0,0277 ; 45 mg, -6,9 [0,9], P = 0,0006 ; 75 mg, -6,3 [0,9], P = 0,0021) et par rapport au placebo (-2,5 [0,9]). Un plus grand nombre de patients traités au povorcitinib ont obtenu une réponse

clinique à la semaine 16 (15 mg, 48,1 %, p = 0,0445 ; 45 mg, 44,2 %, p = 0,0998 ; 75 mg, 45,3 %, p = 0,0829) par rapport au placebo (28,8 %). Au total, 60 % et 65,4 % des patients traités par povorcitinib ou par placebo ont présenté des effets indésirables (essentiellement acné ; aucun cas de zona ; à noter une embolie pulmonaire).

Le povorcitinib a donc démontré son efficacité dans l'HS, avec des taux de réponse se situant autour de 45 %, sans effet dose ce qui est pourtant un effet classe habituel et bien connu au cours de la DA par exemple. Néanmoins, les taux de réponse ne dépassent pas ce qu'on connaît avec les biologiques [5] (fig. 3).

L'intérêt des JAK inhibiteurs dans le traitement de l'HS ne se limite pas à l'étude précédente sur le povorcitinib

Il était en effet attendu tôt ou tard que les JAK inhibiteurs investissent à leur tour le champ de l'HS, tant est devenue importante leur contribution en dermatologie inflammatoire.

Une recherche systématique approfondie a été effectuée sur les bases de données PubMed/Medline, Web of Science et Ovid Embase jusqu'au 23 septembre 2023 [6].

Cette recherche a retrouvé dix articles avec un total de 165 patients traités avec quatre types d'inhibiteurs de JAK (upadacitinib, povorcitinib, tofacitinib et baricitinib) et un inhibiteur de Syk (fostamatinib). L'upadacitinib, le povorcitinib et le tofacitinib ont amélioré les résultats cliniques, avec une réduction significative de la réponse clinique (HiSCR) et du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires (AN) pendant la période de traitement. De plus, ces médicaments sont bien tolérés chez la plupart des patients atteints de HS qui présentent des événements indésirables (EI) minimes. Le fostamatinib a montré une tolérance favorable tout au long d'une période de 12 semaines chez les patients atteints de HS modérée à sévère. L'amélioration clinique remarquable, évaluée par l'HiSCR et le IHS4, était corrélée étroitement aux marqueurs sériques de l'inflammation après administration de fostamatinib [6].

En conclusion, les inhibiteurs de JAK et de Syk sont potentiellement efficaces dans la prise en charge de l'HS modérée à sévère puisque la synthèse des cytokines pro-inflammatoires sont médiées par les voies de signalisation JAK/STAT. Un problème non encore résolu reste celui de l'innocuité à long terme : les patients HS présentent, en effet, de nombreuses comorbidités cardiovasculaires et l'on connaît, depuis la publication de la cohorte ORAL surveillance en 2022 et la relecture du PRAC l'an dernier, le risque

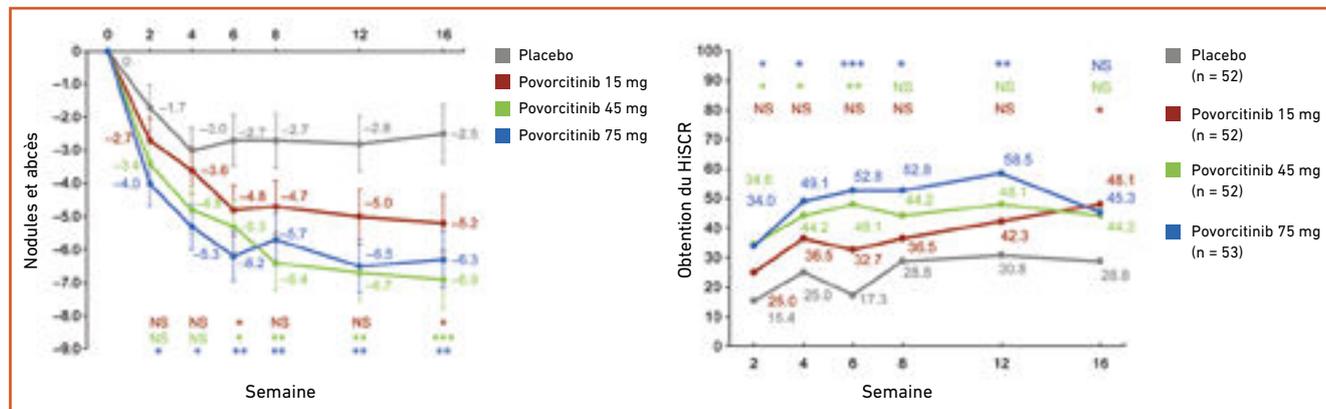


Fig. 3 : Diminution du nombre de nodules et d'abcès (gauche) et obtention du HiSCR (droite) sous povorcitinib [5].



RINVOQ[®]
upadacitinib

**AIDEZ VOS PATIENTS À ROMPRE
LE CYCLE INFERNAL¹ DE LA
DERMATITE ATOPIQUE
MODÉRÉE À SÉVÈRE**

RINVOQ[®] est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.²

RINVOQ[®] 15 mg et 30 mg (upadacitinib) est un **traitement systémique de 2^e ligne** à réserver aux **adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère** qui nécessitent un traitement systémique, **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.**

Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, **RINVOQ[®] 15 mg** (upadacitinib) est un **traitement systémique de 1^{er} 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 2^e ligne (chez les adultes) ou 1^{er} 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.

Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez : les patients âgés de 65 ans et plus ; les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ; les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Chez l'adulte et l'adolescent, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de la contre-indication des anti-JAK en cas de grossesse, de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments.³

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 Venerol. 2017;144:VS23-28.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit RINVOQ[®].

3. Avis de la Commission de la Transparence RINVOQ[®] 2023 - HAS

L'Année thérapeutique

cardio-vasculaire de ces molécules. Une attention particulière doit donc y être apportée, le risque thrombotique et d'AVC étant en théorie plus élevé au cours de l'HS que chez les patients traités pour une DA. On a aussi décrit récemment des complications zostériennes et des syndromes d'activation macrophagique [7]. Les données dans ces études de phase II sont donc plutôt rassurantes en termes de tolérance, mais le terrain sous-jacent particulier et à risque des patients HS doit conduire à une plus grande vigilance qu'au cours de la DA par exemple.

L'adalimumab, biologique historique dans l'HS, reste toujours bien présent

En effet, la monothérapie par adalimumab au cours de l'HS est souvent insuffisante avec une efficacité clinique maximale de 60 % pour le HiSCR et un effet limité sur les tunnels (résultats des études PIONEER). D'autres données suggèrent que le traitement par adalimumab pourrait être amélioré grâce à des antibiotiques associés.

Cette étude a donc comparé l'efficacité de l'adalimumab avec la clindamycine

et la rifampicine par rapport à la monothérapie (12 semaines) [8].

C'était une étude rétrospective, incluant des patients appariés selon le sexe et un score de Hurley affiné. Le critère de jugement principal était la différence dans le score de sévérité IHS4 à 12 semaines.

>>> Résultats : au total, 62 patients ont été inclus dans le groupe de traitement combiné (n = 31) et le groupe de monothérapie adalimumab (n = 31), affichant des scores IHS4 initiaux comparables ; 32,5 contre 29 (p = 0,87) au départ respectivement. La thérapie combinée a démontré une plus grande efficacité clinique exprimée par l'amélioration médiane de l'IHS4 (-20 vs -9, p < 0,001), l'IHS4-55 (74 % vs 36 %, p = 0,002), la réduction médiane des tunnels de drainage (-4 vs -2, p < 0,001) et la réponse à la douleur (47 % vs 27 %, p = 0,02).

>>> Conclusion de cette étude : l'adalimumab initié en même temps que la clindamycine et la rifampicine aboutit à une plus grande efficacité clinique que l'adalimumab seul. Notamment une différence importante a été observée pour la diminution des tunnels de drainage, corréant ainsi une des limitations

majeures de la monothérapie par adalimumab (fig. 4).

Ces combothérapies se positionnent comme un futur très probable de la stratégie thérapeutique, les biologiques seuls montrant leurs limites, quelle que soit la molécule choisie [8].

Adalimumab et chirurgie : de nouvelles données pour enrichir le débat [9]

Les conclusions de l'étude SHARP, 1^{re} étude historique sur cette combinaison, nous avaient laissés sur notre faim [10]. L'essai avait été incapable de montrer que l'addition de l'adalimumab à l'acte chirurgical permettait un taux moins important de récurrences, objectif primaire initial. En revanche l'innocuité de la combinaison avait été confirmée, sans augmentation des infections postopératoires ni retard de cicatrisation.

Ce nouvel essai a étudié l'efficacité de la combinaison chirurgie/adalimumab vs adalimumab seul, chez les patients atteints de HS modérée à sévère, mais cette fois en vraie vie, contrairement à l'étude SHARP, randomisée avec des

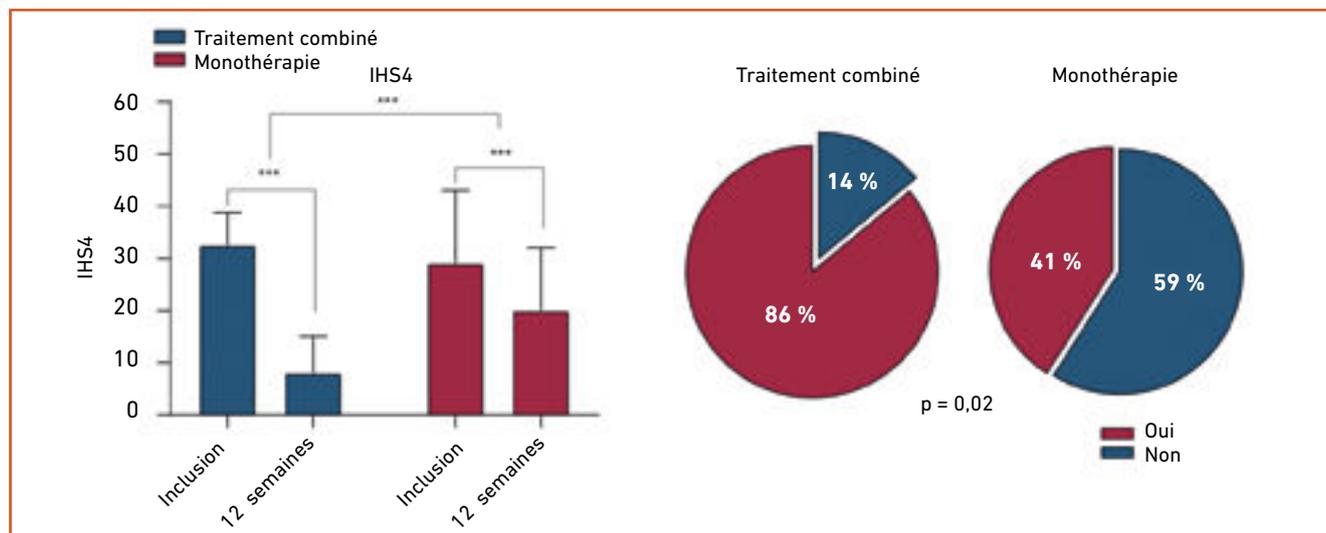


Fig 4 : Comparaison entre l'efficacité de l'adalimumab en monothérapie vs la combinaison ada + clindamycine et rifampicine en termes de IHS4 (à gauche) et HiSCR (à droite) : la différence est nette et statistiquement significative [8].

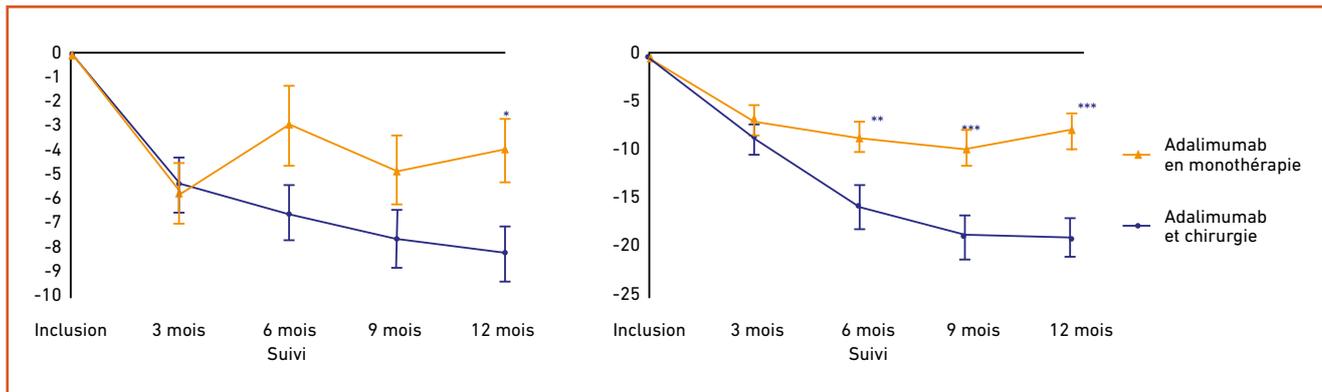


Fig 5 : À gauche: différences en termes de DLQI entre les deux groupes. À droite, cette fois avec le système international de score de gravité de l'HS, au fil du temps (IHS4).

patients sélectionnés. La combinaison adalimumab/chirurgie a entraîné une réponse clinique significativement plus importante et une qualité de vie significativement améliorée par rapport à la monothérapie adalimumab après 12 mois de suivi (fig. 5).

Dans le groupe monothérapie par biologique, une proportion importante de lésions inflammatoires persistait après 3 mois (seuil généralement accepté comme critère raisonnable d'un premier jugement sur l'efficacité), ce qui confirme l'utilité d'une chirurgie complémentaire. Et d'ailleurs, dans cette étude, le bénéfice d'une chirurgie supplémentaire était frappant, avec des réductions significatives du score IHS4 ainsi que de la qualité de vie.

Dans cet essai, les patients avaient un compte AN relativement faible, mais > 95 % des patients avaient au moins un tunnel de drainage. C'est élevé par rapport aux études PIONEER où la prévalence des tunnels drainants variait de 62 % à 75 %. Comme la présence de fistules est associée à un temps plus

prolongé pour atteindre l'HiSCR, ce fait pourrait expliquer les taux d'HiSCR plus faibles (38 %) par rapport aux données à long terme des études PIONEER (58 %, monothérapie adalimumab).

Les études PIONEER avaient en effet montré que, malgré ses effets bénéfiques pour diminuer les nodules et abcès récurrents, l'adalimumab n'avait pas le potentiel d'induire une rémission complète des fistules drainantes. Il est très probable que le traitement par monothérapie devrait quand même être poursuivi, car l'inflammation cutanée résiduelle peut déclencher la formation de nouvelles lésions, éventuellement des fistules.

Validation d'un score affiné de l'IHS4, l'IHS4-55, plus dichotomique, pour mieux évaluer l'efficacité thérapeutique

Cet article du groupe européen sur l'HS est important, car des scores faibles

et faciles à utiliser sont essentiels pour interpréter les essais cliniques. L'IHS4 classique est un outil validé qui évalue sur un mode dynamique les nodules/abcès/tunnels drainants et classe la gravité de la maladie comme légère/modérée/sévère. Cependant, des résultats dichotomiques (succès/échec) sont souvent requis dans les essais cliniques et par les agences de santé.

Ce travail s'est effectué à partir des données anonymisées des études PIONEER-I et -II. Les seuils potentiels de l'IHS4 ont été analysés à l'aide des données de référence à S 12. Le seuil final a été choisi en fonction de sa capacité à discriminer les patients traités par adalimumab vs placebo et de son association avec la réduction significative des lésions inflammatoires.

Et le seuil le plus performant pour l'IHS4 était une réduction de 55 % du score IHS4 (d'où le nom IHS4-55), qui a donc été retenu. De plus, la réalisation de l'IHS4-55 a été associée à une plus grande visibilité sur la réduction signi-

	Adalimumab treatment								
	PIONEER-I			PIONEER-II			Combined dataset		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
IHS4-55 achievement	2,00	1,26-3,18	0,003	2,79	1,76-4,43	< 0,001	2,16	1,43-3,29	< 0,001
HiSCR achievement	1,96	1,28-3,27	0,003	2,95	1,85-4,69	< 0,001	2,35	1,54-3,59	< 0,001

Tableau II : Corrélation de l'IHS4 et de l'HiSCR avec le traitement [11].

I L'Année thérapeutique

ficative des nodules inflammatoires, des abcès et des tunnels de drainage, dans tous les ensembles de données analysées.

L'IHS4-55 est donc une nouvelle version dichotomique de l'IHS4, basée sur une réduction de 55 % du score initial. L'IHS4-55 fonctionne de manière similaire à l'HiSCR en discriminant entre le patient HS traité et le patient sous placebo et montre des associations significatives avec des réductions du compte des lésions. De plus, l'IHS4-55 corrige certaines des faiblesses de l'HiSCR en incluant les tunnels de drainage (de manière validée). En permettant aussi l'analyse de l'HS chez les patients présentant peu d'abcès et un nombre de nodules inférieur à 3 mais de nombreux tunnels drainants, cette nouvelle mesure des résultats améliorera l'inclusion dans les essais cliniques [11] (**tableau II**).

BIBLIOGRAPHIE

1. FERNANDEZ-CREHUET P, HASELGRUBER S, PADIAL-GOMEZ A *et al*. Short-term effectiveness, safety, and potential predictors of response of secukinumab in patients with severe hidradenitis suppurativa refractory to biologic therapy: a multicenter observational retrospective study. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2023;13:1029-1038.
2. MOLINELLI E, GIOACCHINI H, SAPIGNI C *et al*. New Insight into the Molecular Pathomechanism and Immunomodulatory Treatments of Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*, 2023;24:8428.
3. MOLINELLI E, GAMBINI D, MAURIZI A *et al*. Bimekizumab in hidradenitis suppurativa: a valid and effective emerging treatment. *Clin Exp Dermatol*, 2023;48:1272-1274.
4. GLATT S, JEMEC GBE, FORMAN S *et al*. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1279-1288.
5. KIRBY JS, OKUN MM, ALAVI A *et al*. Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib (INCB054707) in patients with hidradenitis suppurativa in a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:521-529.
6. HEIDARI A, GHANE Y, HEIDARI N *et al*. A systematic review of Janus kinase inhibitors and spleen tyrosine kinase inhibitors for Hidradenitis suppurativa treatment. *Int Immunopharmacol*, 2024;127:111435.
7. ABU RACHED N, GAMBICHLER T, OCKER L *et al*. Upadacitinib treatment associated with varicella zoster infection complicated by haemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:e139-e141.
8. AARTS P, VAN HUIJSTEE JC, VAN DER ZEE HH *et al*. Improved clinical effectiveness of adalimumab when initiated with clindamycin and rifampicin in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
9. AARTS P, VAN HUIJSTEE JC, VAN DER ZEE HH *et al*. Adalimumab in conjunction with surgery compared with adalimumab monotherapy for hidradenitis suppurativa: a randomized controlled trial in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:677-684.
10. BECHARA FG *et al*. Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction with Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 2021;156:1001-1009.
11. TZELLOS T, VAN STRAALEN KR, KYRGIDIS A *et al*. Development and validation of IHS4-55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:395-401.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné correspond à la 8^e pathologie la plus fréquente dans le monde. Elle peut survenir à tout âge. Quelle que soit la sévérité, elle affecte l'apparence physique et peut donc avoir un retentissement psychologique important. Sa physiopathogénie fait intervenir de nombreux acteurs et est de mieux en mieux comprise. Ceci permet d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques avec de nouvelles molécules, des combinaisons ou des réutilisations de traitements connus.

Nouveautés en physiopathogénie

Traditionnellement, on considère qu'il y a quatre principaux facteurs étiopathogéniques impliqués dans le développement de l'acné :

- la sébogénèse sous dépendance des androgènes ;
- l'hyperkératinisation folliculaire anormale ;
- la colonisation bactérienne avec notamment la présence de *C. acnes* ;
- les phénomènes inflammatoires impliquant l'immunité innée et adaptative.

Des avancées récentes ont permis de préciser la contribution de différents facteurs dans la pathogénie de l'acné, notamment la stimulation hormonale, la production de sébum, le microbiome cutané et l'immunité.

1. Hormones et récepteurs de la glande sébacée

Les androgènes influencent la survenue de l'acné en stimulant la prolifération des sébocytes mais il a été observé, à la surface des glandes sébacées, des récepteurs à d'autres hormones, telles que l'IGF1, à la substance P et CRH.

Le rôle de l'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) est très étudié dans l'acné. Elle est produite par le foie. Son taux est augmenté pendant la puberté, en fonction de facteurs hormonaux et de l'alimentation. Les régimes avec des aliments ayant un index glycémique élevé, des produits laitiers ou de la protéine *whey* (lactosérum utilisé par les sportifs) stimulent l'IGF1 et déclenchent ou aggravent l'acné, alors qu'une alimentation avec des aliments ayant un index glycémique bas et riche en oméga 3 régule à la baisse l'IGF1.

Par ailleurs, la substance P est un neuropeptide sécrété lors de stress. Il a été montré que, lors de poussées d'acné, elle était surexprimée dans les cellules nerveuses autour des glandes sébacées.

La CRH (*corticotropin-releasing-hormone*) hormone de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, est également surexprimée dans la peau acnéique et elle capable de stimuler la synthèse des lipides par les sébocytes.

Ces hormones jouent donc un rôle sur l'activité des sébocytes et sur la sécrétion

de sébum. Tout ceci expliquerait les liens observés entre stress et poussée d'acné et alimentation et acné [1, 2].

2. Dysséborrhée

Dans l'acné, il y a à la fois une augmentation de la production de sébum et une altération de la composition du sébum avec augmentation du ratio acides gras monoinsaturés/acides gras saturés, et la présence importante de squalène (lipide spécifique du sébum).

Il est observé également une diminution des taux de vitamine E dans le sébum, ce qui diminue les capacités anti-oxydantes.

Ces modifications de composition du sébum ont un effet pro-inflammatoire, altèrent la fonction barrière cutanée et induisent également des modifications de la kératinisation. Cela participe donc aussi à la formation du comédon [1].

3. Microbiome cutané

C'est l'ensemble des micro-organismes présents à la surface de la peau : bactéries, virus, champignons, archées. On peut le diviser en microbiote résident (commensal : *Staphylocoque épidermidis*, Corynébactéries, *C. acnes*) et transitoire (pathogène : BGN provenant du tube digestif, *Staphylocoque aureus*). Chaque individu a son propre microbiome. Il existe des variations du microbiome en fonction des zones du corps, en lien avec les variations de pH et d'humidité. La diversité est essentielle à l'homéostasie cutanée et les pathologies cutanées (psoriasis, dermatite atopique, acné) sont en lien avec une perte de cette diversité.

Dans la peau saine, *C. acnes* joue un rôle important dans l'équilibre du micro-

I L'Année thérapeutique

biome cutané car il prévient la colonisation par les pathogènes en maintenant un pH acide.

Dans l'acné, il a été observé une perte de diversité entre les phylotypes de *C. acnes* avec prédominance du phylotype IA1. Cette dysbiose entraîne une stimulation de l'immunité innée et des phénomènes inflammatoires [3].

Les interactions entre *C. acnes* et *S. epidermidis* jouent également un rôle dans l'acné. *Staphylocoque épidermidis* inhibe l'inflammation induite par *C. acnes* et la prolifération de *C. acnes*. Ces deux bactéries s'équilibrent donc l'une l'autre et cohabitent dans les lésions d'acné [4].

Par ailleurs, *C. acnes* a la capacité de s'organiser en biofilm mais ceci est variable en fonction des phylotypes et serait plus importante pour les phylotype IA1 et II [3]. Ce biofilm est caractérisé par une colle exopolysaccharidique, qui participe à l'adhérence des cornéocytes entre eux et donc à la formation du comédon. Il favorise l'adhérence à une surface et donc l'augmentation de la virulence de *C. acnes*. Ce biofilm le protège de l'environnement extérieur, ce qui explique la résistance et/ou la baisse de sensibilité aux antibiotiques.

Enfin, certains traitements anti acnéiques peuvent altérer le microbiome cutané et cela concerne également les molécules qui n'ont pas de propriétés antibiotiques [5].

4. Voie Th17

Il a été montré que l'acné est une dermatose inflammatoire qui induit une réponse inflammatoire Th17 médiée. Alors que la voie Th17 est impliquée dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes extracellulaires, une surproduction d'IL17 et l'activation de cellules Th17 sont considérées comme à la base du développement de l'acné. *C. acnes* phylotype IA1 joue un rôle clé

car il induit la différenciation des lymphocytes CD4+ en lymphocytes Th17, à l'origine de la libération de cytokine IL17.

Cette inflammation Th17 dans l'acné ne doit pas être dissociée du micro-environnement local (perte de diversité des phylotypes de *C. acnes*) et de la dysséborrhée. Ceci n'est donc pas comparable avec le psoriasis, impliquant pourtant aussi la voie Th17 [6].

La pathogénie de l'acné est donc très complexe et fait intervenir plusieurs facteurs intriqués et influencés par des facteurs hormonaux et génétiques. La dysbiose avec sélection de souches virulentes de *C. acnes* est le facteur central, entraînant une stimulation de l'immunité innée, puis adaptative et une inflammation chronique.

■ Nouveautés en clinique

1. Acné pédiatrique

Cette année, Schachner *et al.* publient un article original sur les différentes présentations cliniques de l'acné chez l'enfant, en fonction de l'âge, de la sévérité et du statut pubertaire. Il existe en effet des différences par rapport à l'adulte, selon le stade de maturité cutanée et concernant la sécurité et l'efficacité de certains traitements en fonction de l'âge.

Un algorithme très clair est proposé, insistant sur l'éducation des patients et l'information sur l'importance des soins d'hygiène et de la photoprotection [7].

2. Acné du tronc

L'acné du tronc est une localisation souvent sous-diagnostiquée (*fig. 1*).

Cette année, une étude française s'est intéressée à l'impact de l'acné du tronc sur la perception de soi et sur la qualité de vie des adolescents et jeunes adultes. 1 001 jeunes étaient inclus dans l'étude. Il s'agissait de jeunes se connectant sur

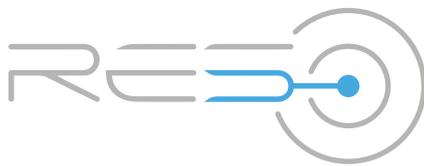


Fig. 1 : Acné du tronc.

Fil santé Jeune (service de renseignement et de prévention destiné aux jeunes de 12 à 25 ans), et acceptant de remplir un questionnaire. L'âge moyen était de 18,6 ans, 75 % était des filles. 80 % avaient des antécédents (ATCD) familiaux d'acné et 90 % avaient eu de l'acné sur le visage.

Les résultats montrent que 2/3 pensaient constamment à leur acné (et cela ne concernait pas uniquement les jeunes avec une acné sévère). 2/3 rapportaient un impact sur leur vie quotidienne. 44,7 % des réponders (le plus souvent > 18 ans) avaient demandé des informations à un professionnel de santé et 28,1 % avaient cherché sur internet (le plus souvent < 18 ans). Ce qui montre bien l'importance d'informer sur la nécessité de prise en charge de l'acné du tronc et sur l'intérêt de consulter un professionnel de santé pour un traitement adapté [8].

En 2022, le GEA a proposé un score permettant d'évaluer la sévérité de l'acné du tronc [9]. Cette grille, appelée TRASS, permet ainsi de ne pas limiter la sévérité de l'acné du tronc au seul décompte des lésions puisqu'elle tient compte également d'autres facteurs de sévérité de l'acné, tels que les ATCD familiaux, la



La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION EN DIRECT

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

Mardi 21 mai 2024 de 20h30 à 21h45

COMITÉ SCIENTIFIQUE :

Édouard Begon et François Maccari



◆ Introduire une biothérapie en ville dans l'UCS et la DA: trop facile?

Dr Marina Alexandre (Paris)

◆ Introduire une biothérapie dans le psoriasis: c'est pas sorcier!

Dr Thierry Boyé (Toulon)

◆ Psoriasis kératosique palmo-plantaire: comment s'en sortir?

Dr Anne-Laure Liégon (Metz-Thionville)

◆ Questions/réponses

◆ Pelade sévère: quels espoirs de repousse?

Pr Vivien Hébert (Rouen)

◆ Vitiligo: chez qui et comment ça peut repigmenter?

Pr Julien Seneschal (Bordeaux)

◆ Que veulent nous dire ces papules?

Dr Édouard Begon (Paris)

◆ Questions/réponses



Cette retransmission sera accessible sur le site :

<https://speeddi13.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de

Lilly

et

DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

L'Année thérapeutique

Sévérité	Score TRASS 0 (érythème, pigmentation résiduelle)	Score TRASS 1-4 (minime)	Score TRASS 5-9 (modéré)	Score TRASS 10-19 (sévère à très sévère)
1 ^{re} intention	Pas de recommandations de traitement spécifique. Si besoin : rétinoïdes topiques ou acide azélaïque	Rétinoïdes topiques Péroxyde de benzoyle Acide azélaïque	Trifarotène Combinaison fixe topique Clascotérone ^a ± zinc ± cyclines orales	Cyclines orales + trifarotène ou combinaison fixe topique ou clascotérone ^a Isotretinoïne orale
2 ^e intention	Aucune	Trifarotène Combinaison fixe topique Clascotérone ^a	Cyclines orales + trifarotène ou combinaison fixe topique ou clascotérone ^a Pour les femmes (optionnel) : anti-androgènes ^b oraux Sprironolactone ^c	Pour les femmes (optionnel) : anti-androgènes oraux Sprironolactone ^c En cas d'échec du traitement : thérapie photodynamique ^b
Traitement de maintenance	Aucun	Rétinoïdes topiques ou combinaison fixe topique		-
Contraception féminine	Pas de recommandations spécifiques		Pilules contraceptives orales de 3 ^e et 4 ^e générations	
Recommandations de traitements adjuvants	Utiliser un nettoyant doux (pH5) et une crème hydratante non comédogène. Pour éviter l'hyperpigmentation et les cicatrices hypertrophiques, appliquer une crème solaire anti UVA/UVB 30+ en cas d'exposition aux UV.			
<p>a. Dans les pays où il est disponible b. Acétate cyprotérone, progestérone et étonogestrel exceptés. c. Hors étiquetage, combinaison fixe topique : adapalène + peroxyde benzoyl</p>				

Tableau 1 : Algorithme thérapeutique dans la prise en charge de l'acné du tronc.

durée de l'acné, un traitement antérieur par isotrétinoïne et aussi du retentissement sur la qualité de vie. Cette année, en se basant sur l'échelle TRASS, le GEA a proposé un algorithme thérapeutique, ayant pour objectif de hiérarchiser les traitements et d'aider le clinicien dans sa prise en charge d'une acné du tronc [10] (*tableau 1*).

3. Acné fulminans (AF)

L'AF est une forme rare et sévère d'acné inflammatoire, survenant de façon aiguë. Elle est caractérisée par des nodules hémorragiques et des ulcérations nécrotiques avec ou sans signes systémiques. Le retentissement sur la qualité de vie et le risque cicatriciel sont très importants.

Une revue de la littérature (91 articles décrivant 212 cas d'AF) a été publiée cette année ayant pour but de décrire les caractéristiques cliniques et démographiques de l'AF. L'objectif secondaire

étant de déterminer si le retentissement sur la qualité de vie pouvait être impacté par le site ou l'étendue des lésions. Dans cette revue, 91 % des patients étaient de sexe masculin, l'âge moyen était de 16,6 ans. Des ATCD familiaux d'acné étaient retrouvés dans 55 % des cas. Un facteur déclenchant était retrouvé dans moins de 1 patient sur deux (45 %), le plus souvent médicamenteux (96 % et pour 65 %, il s'agissait de l'isotrétinoïne). L'impact sur la qualité de vie n'était rapporté que chez deux patients, ce qui ne permettait aucune conclusion et montre que cela est largement sous-évalué [11].

Une étude multicentrique rétrospective sur 49 patients, d'âge moyen 16,4 ans avait pour objectif de rechercher s'il existait une différence entre AF induite par isotrétinoïne (28 patients) et AF non induite par isotrétinoïne (21 patients).

Le délai moyen de survenue de l'AF sous isotrétinoïne était de 45 jours. Les

auteurs ne retrouvaient aucune différence entre les deux groupes concernant l'âge de survenue, la durée de l'acné, les ATCD familiaux d'acné, la distribution des lésions et l'existence de signes systémiques. Les auteurs concluent que l'AF induite par isotrétinoïne ne doit pas être considérée comme une entité clinique distincte. Aucun biomarqueur ne permet de prédire une AF [12].

4. Acné de la femme adulte (AFA)

L'AFA est bien connue et définie comme une acné survenant chez une femme de plus de 25 ans (*fig. 2*). Le plus souvent le bilan hormonal est normal. Elle est considérée comme une pathologie hormonale périphérique liée à une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes sur les kératinocytes et les sébocytes. Cette année, une étude indienne sur 60 AFA, recherchait l'existence d'anomalies biologiques et hormonales. L'âge moyen des patientes était de 29,45 ± 4,18 ans.



Fig. 2 : Acné femme adulte.

La durée moyenne d'évolution de l'acné était de $4,39 \pm 4,6$ ans. Pour 53 % des patientes, il s'agissait d'acné persistante depuis l'adolescence. L'évaluation clinique était basée sur un score de sévérité de l'acné, la recherche d'une alopecie et d'un hirsutisme. Le bilan biologique et hormonal comprenait : testotérone totale, LH, FSH, TSH, prolactine, profil lipidique, insuline, glycémie à jeun.

Aucune association n'était observée entre sévérité de l'acné et les paramètres biochimiques ou hormonaux. Il n'était pas non plus observé d'association entre sévérité de l'acné et BMI. En revanche, une anomalie du bilan lipidique était retrouvée chez 91,6 % des patientes (20 % avaient une augmentation des TG, 50 % une augmentation du LDL, 38,3 % du CT). Ce chiffre paraît plus élevé que dans d'autres études et pourrait être expliqué par des facteurs ethnique, génétique ou alimentaire. Cependant, il soulève l'importance de contrôler régulièrement le profil lipidique en cas d'AFA, d'autant plus que les patientes prennent une contraception œstroprogestative [13].

5. Dysmorphophobie et acné

La dysmorphophobie, ou trouble dysmorphique corporel (TDC) (*BDD, Body dysmorphia disorder*) est un trouble mental caractérisé par une idée obsessive qu'une partie de son corps, voire son corps au complet, est remplie de défauts. Il est fréquemment retrouvé chez les patients en dermatologie, par-

ticulièrement à l'adolescence. Le ou la patient(e) utilise des moyens extrêmes pour observer, cacher, essayer d'améliorer ces défauts (toilette excessive, vérification dans le miroir, excoriations). Le DSM-5 classe le TDC dans le spectre obsessionnel compulsif.

Cette année, une étude sur 105 patients acnéiques évaluait la fréquence des troubles dysmorphiques et l'impact sur l'estime de soi. L'âge moyen des patients inclus était de 19,6 ans (13-24 ans), avec 70 % de femmes. L'acné était localisée sur le visage (96,2 %), sur la poitrine (36,2 %) et sur le dos (48,6 %). La moitié des patients était traitée ou avait été traitée par isotrétinoïne.

Sur les 105 patients, 13 présentaient une acné minime et répondaient aux critères de TDC (12,4 %). Cette proportion n'est pas négligeable. Le profil est stéréotypé : des femmes, d'âge moyen 20,6 ans. Le caractère chronique de l'acné est l'un des paramètres à prendre en compte car la durée moyenne de l'acné était de 6,4 ans [14].

Par ailleurs, l'article de Olivia Hugues "Est-ce vraiment juste de l'acné ?" rappelle que l'acné survient à l'adolescence, période de changements et de vulnérabilité aux jugements négatifs. À l'ère des réseaux sociaux et de la beauté idéalisée, avoir une peau visiblement différente expose à une baisse de l'estime de soi, une altération de l'image corporelle et un sentiment d'échec. La répétition de ces pensées négatives peut aboutir à des stratégies d'adaptation, voire des abus de substances. Certaines approches cognitivo-comportementales ou de relaxation peuvent être intéressantes à proposer en complément de nos traitements anti-acnéiques [15]. Ceci souligne l'importance de questionner nos patients sur le fardeau de l'acné.

6. Cicatrices : facteurs de risque et impact

Les cicatrices d'acné constituent la complication la plus redoutée par les patients



Fig. 3 : Cicatrices.



Fig. 4 : Acné sévère nodulokystique.

car elles affectent l'apparence physique et persistent bien au-delà des lésions actives d'acné (**fig. 3**). Elles peuvent donc avoir des conséquences psychologiques importantes et prolongées.

Une méta-analyse sur 37 études regroupant 24 649 patients retrouvait une prévalence de 47 % de cicatrices d'acné et identifiait trois principaux facteurs de risque : sexe masculin, ATCD familiaux d'acné et de cicatrices d'acné et sévérité de l'acné (**fig. 4**) [16].

Il est reconnu également que le délai de mise en route d'un traitement efficace de l'acné est corrélé au risque de cicatrices.

L'étude de Jerry Tan sur plus de 700 patientes présentant des cicatrices atrophiques d'acné, sans lésions actives d'acné, montre bien le retentissement sur la vie personnelle et sur l'estime de

I L'Année thérapeutique

soi. Les patients présentant des cicatrices d'acné limitent certaines activités et se sentent plus tristes, plus inquiets, plus agacés, plus embarrassés et moins attirants [17].

Une prise en charge précoce et adaptée de l'acné est importante afin de limiter au maximum le risque cicatriciel.

■ Nouveautés en thérapeutique

1. Traitements locaux

À côté des molécules classiquement utilisées dans l'acné, comme le PBO et les rétinoïdes topiques, des thérapeutiques plus récentes pourraient avoir des avantages.

>>> Acide azélaïque

L'acide azélaïque (AZA) a des mécanismes d'action multiples le rendant très intéressant dans l'acné et notamment l'AFA. Il est kératolytique, anti-inflammatoire et antimicrobien. Il cible et inhibe l'activité de TLR2, responsable de l'inflammation. Il a également une action d'inhibition de la tyrosinase. Ce mécanisme est sélectif et il agit uniquement sur l'hyperpigmentation, sans conduire à une hypochromie. Cette année, un article très intéressant de Alison Layton et Marco Alexandre Dias da Rocha rapporte leur expérience clinique en présentant les cas de six patientes AFA. L'AZA était proposé en traitement d'attaque : seul, associé à une contraception œstroprogestative (COP) ou à spironolactone + COP ; mais aussi en traitement de maintenance. Il prolonge l'intervalle sans récurrence et est bien toléré. Il est particulièrement intéressant en cas d'hyperpigmentation post-inflammatoire [18].

>>> Trifarotène

Le trifarotène, un rétinoïde de 4^e génération qui cible sélectivement les récepteurs RAR γ , est efficace sur l'acné du visage et du tronc. Une étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle,

contre véhicule, en héli-visage s'intéressait à l'effet du trifarotène (une application par jour pendant 24 semaines) pour prévenir et améliorer les cicatrices d'acné. 121 patients (17-34 ans, 88 % de femmes) inclus présentaient une acné modérée à sévère (> 20 lésions inflammatoires et > 10 cicatrices atrophiques). Des produits cosmétiques étaient systématiquement proposés en association. Le critère d'évaluation principal était la réduction du nombre de cicatrices atrophiques. Ceci était observé dès la semaine 2 du côté traité par trifarotène. La différence était nettement significative à S24 (p < 0,001) [19].

Une étude transcriptomique et de l'expression des gènes a montré que le trifarotène module les gènes impliqués dans la migration cellulaire, l'inflammation, la réorganisation de la matrice extracellulaire et inhibe les macrophages profibrosants. Ceci pourrait expliquer l'amélioration de la texture de la peau sous trifarotène, en préservant l'élastine et le collagène [20].

>>> Clascotéron

La clascotéron (cortexolone 17a-propionate) est un nouvel anti-androgène topique, approuvé par la FDA en août 2020 pour les patients de plus de 12 ans, disponible aux États-Unis. Cette molécule se lie aux récepteurs aux androgènes avec une haute affinité en compétition avec la dihydrotestostérone endogène. Des études *in vitro* montre qu'elle diminue la transcription de gènes régulés par les androgènes. De ce fait, elle diminue la production de lipides et donc de sébum et diminue la production de cytokines pro-inflammatoires. Les estérases présentes dans la peau hydrolysent la clascotéron en forme inactive. Il n'y a donc pas d'effet systémique et ce traitement peut donc être utilisé chez les patients femmes et hommes.

Deux études de phase III randomisées, contre véhicule, ont testé la crème à 1 % de clascotéron appliquée 2 x/j sur le visage pendant 12 semaines.

1 440 patients (âge moyen 18 ans, plus de 50 % de femmes) présentant une acné modérée étaient inclus dans les deux études. Les résultats montraient une diminution significative du nombre de lésions rétentionnelles et inflammatoires. Son utilisation au long cours et même sur le tronc serait possible.

Ce traitement apparaît prometteur mais il n'est actuellement pas disponible en France [21].

>>> Association triple clindamycine 1,2 %, PBO 3,1 % et adapalène 0,15 %

Deux études randomisées, en double aveugle, sur 363 patients au total (n = 183 et n = 180) ayant une acné modérée à sévère, ont testé l'association fixe triple appliquée 1x/j jour pendant 12 semaines vs placebo. Les résultats montrent une amélioration dans 49,6 % et 50,5 % (vs 24,9 % et 20,5 % dans le bras placebo). La tolérance était bonne avec environ 1 % de rougeurs, douleurs, sécheresse, irritation et desquamation rapportées sur les zones d'application.

Cette association est le premier traitement topique sous forme de combinaison triple à dose fixe, dans le traitement de l'acné chez les patients de plus de 12 ans. Il est approuvé par la FDA mais il n'est pas encore disponible en France [22].

>>> Place des cosmétiques

L'inflammation joue un rôle important dans le développement et l'exacerbation de l'acné. La peau acnéique est déficiente en céramides et il existe une augmentation de la perte insensible en eau. Ainsi, un nettoyant abrasif ou un topique contenant de l'alcool peuvent fragiliser encore plus la barrière cutanée et favoriser la dysbiose et l'activation de l'immunité innée [23]. Le rôle principal des cosmétiques est la protection de la barrière cutanée contre les altérations induites par les traitements. Ils permettent de prévenir et réduire l'irritation cutanée, en lien avec l'acné et les

traitements. Donc de mieux supporter le traitement et d'améliorer sa compliance. Les cosmétiques permettent ainsi d'optimiser les résultats thérapeutiques. Il est important, lors des consultations, de rédiger un protocole de soins et de lister précisément les produits d'hygiène adaptés au patient (gel moussant doux, crème hydratante non comédogène, photoprotection indice 50) [24]. Enfin, les cosmétiques jouent un rôle important en maintenance pour prévenir les récurrences.

2. Antibiotiques : sont-ils encore justifiés et pertinents ?

Jusqu'à présent, les cyclines et, dans une moindre mesure, les macrolides, continuent d'être des piliers du traitement de l'acné. Leur efficacité est attribuée à leur action anti-inflammatoire plutôt qu'antimicrobienne.

Néanmoins, le phénomène de résistance microbienne est réel dans l'acné. 50 % des souches de *C. acnes* sont résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine et plus de 20 % des *C. acnes* sont résistants aux tétracyclines.

Est-ce justifié de prescrire des antibiotiques de façon répétée dans une pathologie qui n'est pas infectieuse à l'heure des résistances bactériennes ? C'est la question posée par Monteiro et Fernandes. Les auteurs rappellent qu'il a été observé que les patients traités par antibiotiques pour l'acné avaient une incidence plus élevée de pathologies du tractus respiratoire, en lien avec l'altération de la flore. Par ailleurs, il a été montré que *C. acnes* peut causer des infections chroniques sur matériel prothétique. Enfin, les *C. acnes* résistants peuvent se transmettre à des contacts naïfs de traitement, comme les personnes âgées ou les immunodéprimés. Les auteurs proposent donc que la prescription des antibiotiques *per os* soit limitée aux exacerbations aiguës d'acné, et stoppée une fois le contrôle obtenu, puis substituée par des traitements non antibiotiques [25].

3. Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne agit sur tous les axes pathogéniques de l'acné et est le seul traitement ayant le potentiel de modifier l'évolution à long terme de l'acné. Ce traitement peut être source d'inquiétudes pour les patients et il est important d'informer sur les possibles effets secondaires.

>>> Effets secondaires oculaires

L'isotrétinoïne inhibe la production de sébum et diminue aussi le fonctionnement des glandes de meibomius. Ces glandes sont localisées dans l'épiderme des paupières et sécrètent du meibum, corps gras principalement composé de triglycérides, permettant d'hydrater et de lubrifier la cornée.

Une méta-analyse portant sur 53 études originales et 41 cas cliniques ou petites séries recensait les effets secondaires oculaires observés sous isotrétinoïne. La sécheresse oculaire était l'effet le plus fréquemment rapporté : 27 %, associée parfois à une sensibilité oculaire.

Moins fréquemment, des modifications de la vision étaient rapportées : 3 % de vision floue ou baisse de vision nocturne.

Il était noté des anomalies de paupières (10 % : blépharites, blépharo-conjonctivites et chalazions), des infections oculaires (10 %), et des altérations de la cornée.

Ces effets sont dose-dépendants. Il est important que le médecin éduque les patients, conseille de stopper le port de lentilles de contact, pose des questions sur la vision. Des collyres lubrifiants doivent être notés sur l'ordonnance. En cas d'anomalies oculaires préexistantes, un suivi clinique ophtalmologique est conseillé [26].

>>> Effets secondaires psychiatriques

Cette année, une large étude de cohorte rétrospective évaluait et comparait le risque de pathologies psychiatriques

chez des patients acnéiques traités par isotrétinoïne (n = 75 708) et antibiotiques oraux (n = 75 708).

Par rapport aux patients sous antibiotiques, les patients traités par isotrétinoïne avaient un risque inférieur de dépression mais un risque identique de syndrome dépressif majeur. Le risque de tentative de suicide était comparable dans les deux groupes mais avec un risque plus élevé d'idées suicidaires dans le groupe isotrétinoïne. En revanche, les patients sous isotrétinoïne avaient un risque plus faible de stress post-traumatique, anxiété, troubles bipolaires, schizophrénie, troubles de l'adaptation.

Ces résultats corroborent d'autres méta-analyses et montrent que le risque de dépression n'est pas plus élevé chez les patients sous isotrétinoïne. Il est cependant nécessaire de rester vigilant car, dans cette étude, le risque d'idées suicidaires apparaît plus important sous isotrétinoïne [27].

>>> Risque d'aggravation sous isotrétinoïne

Acné et hidradénite suppurée (HS) peuvent être associées chez un même patient. L'acné dans une forme conglobata (acné inflammatoire avec abcès, comédons polyporeux, sinus et brides) et l'HS folliculaire sont proches cliniquement par le type des lésions et leurs localisations. Classiquement, l'isotrétinoïne n'est pas efficace dans l'HS et peut même l'aggraver. Cette année, une étude belge rétrospective avait pour objectif d'évaluer l'utilité de l'isotrétinoïne chez les patients présentant une acné et une HS et de rechercher les facteurs de risque d'aggravation. 508 patients atteints d'HS étaient inclus. Parmi eux, 158 avaient des ATCD d'acné sévère et 82 avaient reçu de l'isotrétinoïne. 12,2 % (dix patients) rapportaient une aggravation de leur acné. 90 % étaient des hommes et 80 % présentaient une HS phénotype conglobata. 20 % ne rapportaient aucun effet de l'isotrétinoïne et 40 % rapportaient une efficacité de l'isotrétinoïne sur leur acné.

I L'Année thérapeutique

Il est donc important d'être prudent en cas d'association acné conglobata et HS, d'autant plus chez un homme en surpoids car il peut exister un risque d'aggravation avec l'isotrétinoïne [28].

>>> Inertie thérapeutique

L'inertie thérapeutique est définie comme un échec d'initiation ou d'intensification d'un traitement alors que les recommandations l'indiquent. Cette année, le groupe de recherche de la Société française de dermatologie pédiatrique et l'Association française de pédiatrie ambulatoire ont réalisé une étude ayant pour objectif de déterminer les facteurs pouvant expliquer l'inertie thérapeutique pour initier un traitement par isotrétinoïne chez un adolescent présentant une acné modérée à très sévère parmi les dermatologues, les pédiatres et les médecins généralistes. 768 médecins (âge moyen : 51 ans, 78 % de femmes) ont répondu au questionnaire mis en place en ligne : 528 dermatologues, 178 pédiatres, 61 médecins généralistes.

Les résultats montrent que 99 % des dermatologues sont à l'aise avec la prescription d'isotrétinoïne, contre 8 % des pédiatres et 15 % des médecins généralistes.

Les trois principaux facteurs d'inertie retrouvés sont : le risque de troubles psychiatriques (exprimé par le patient et ses parents), le suivi rapproché mensuel, le manque de formation des pédiatres et médecins généralistes.

Les moyens de limiter cette inertie thérapeutique pourraient être des formations médicales régulières, des recommandations simplifiées, un accès à nouveau à la primo-prescription par les médecins généralistes et les pédiatres [29].

4. Spirolactone

La spironolactone est utilisée, hors AMM, pour le traitement de l'acné depuis les années 1980, en lien avec

son action anti-androgène. Beaucoup d'études ont été publiées mais il s'agissait le plus souvent d'études ouvertes, rétrospectives. Deux essais ont été publiés ayant pour but de valider l'intérêt de la spironolactone.

La première étude est l'étude SAFA (*Spirolactone for Adult Female Acné*) : multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo, incluant des femmes de plus de 18 ans ayant une acné faciale évoluant depuis plus de 6 mois. Les patientes recevaient soit la spironolactone 50 mg/jour puis 100 mg/jour pendant 24 semaines, soit le placebo. Elles étaient autorisées à poursuivre leur traitement anti-acnéique topique pendant la durée de l'étude. Les traitements étaient stoppés à S24 dans le protocole mais pouvaient être poursuivis en ouvert jusqu'à S52.

Le critère d'évaluation principal était le score de qualité de vie spécifique de l'acné : acné QOL à S12 (plus le score est élevé, plus il y a une amélioration de la qualité de vie). Les critères d'évaluation secondaires étaient acné QOL à S24, PGA et IGA.

410 patientes étaient incluses et 342 étaient incluses dans l'analyse primaire (166 dans le bras contrôle et 176 dans le bras spironolactone).

Le score acné QOL à T0 était à 13,2 dans le bras spironolactone et 12,9 dans le bras placebo. À S12, il était de 19,2 dans le bras spironolactone et 17,8 dans le bras placebo. La différence était faible (1,27) mais notable.

La différence était significativement plus marquée à S24 (différence de 3,45).

La tolérance était bonne. Les principaux effets secondaires rapportés étaient des céphalées (20 % vs 12 % p = 0,02) et des vertiges.

Il s'agit du 1^{er} essai randomisé comparant la spironolactone 100 mg/j au

placebo. Il confirme une efficacité sur la qualité de vie objectivée à S12 et surtout à S24, avec une très bonne tolérance [30].

À noter que la prescription de spironolactone était faite, dans cette étude, sans restriction en lien avec la contraception. Il était uniquement formulé un conseil de contraception associée. Sept grossesses étaient notées au cours de l'étude.

Les résultats de l'étude française FASCE, comparant spironolactone 150 mg/jour pendant 6 mois et doxycycline 100 mg/j pendant 3 mois (puis relais avec un placebo) ont été présentés en congrès. Cela confirme l'intérêt de la spironolactone comme alternative aux antibiotiques dans l'acné de la femme adulte [31].

5. Biothérapie

>>> Les anti-TNF α

La prise en charge des acnés sévères repose sur l'isotrétinoïne mais certains patients peuvent ne pas tolérer ou ne pas répondre.

Il a été observé dans l'acné une augmentation des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , L'IL17 ou l'IL β .

Les anti-TNF α ont donc été proposés en 2^e ligne de traitement dans l'acné fulminants et l'acné sévère, réfractaires aux traitements conventionnels, et l'acné corticodépendant. La prescription est hors AMM.

Cette année, une étude rétrospective rapportait l'utilisation d'anti-TNF α chez six patients (âge moyen : 15 ans) ayant présenté une AF induite par isotrétinoïne, traités par corticothérapie orale pendant une durée moyenne de 20 mois et en échec des traitements conventionnels. Cependant, les limites de l'étude sont les protocoles de traitement très variés (infliximab pour cinq patients 5 mg/kg toutes les 8 semaines ou 7,5 mg/kg toutes les 4 semaines et adalimumab 40 mg

toutes les 2 semaines pour un patient) et l'échantillon très petit [32].

Une méta analyse sur 53 articles (64 patients au total, âge moyen 28,7 ans, 8,8 % de femmes), montre l'intérêt de l'utilisation des anti-TNF α pour traiter les cas d'acné récalcitrante. 47 patients ayant déjà reçu des antibiotiques et de l'isotrétinoïne étaient traités, 17 ayant une acné non syndromique et 30 avec une acné s'intégrant dans un syndrome inflammatoire tel que SAPHO, PAPA ou PASH. Les résultats montraient 40 % de rémission complète et 53 % de rémission partielle.

Cependant, cet article souligne que le traitement par anti-TNF α peut aussi être associé à la survenue d'acné (17 patients traités par anti-TNF α le plus souvent pour une maladie de Crohn, un psoriasis ou un rhumatisme inflammatoire). Ceci est rare et le mécanisme explicatif n'est pas parfaitement compris. Il pourrait s'agir d'un déséquilibre entre les cytokines entraînant une production non contrôlée d'IFN α ou d'un effet de l'anti-TNF α sur la voie Th17. Des études complémentaires sont nécessaires pour identifier les facteurs de risque [33].

Les anti-TNF α ont donc probablement une place dans le traitement de l'acné fulminans, l'acné sévère et l'acné corticodépendant. Mais le protocole le plus adéquat et les facteurs prédictifs de bonne réponse restent à définir, ainsi que la durée de traitement.

>>> Anti-IL17

L'IL17 est sécrétée par les monocytes, les sébocytes et les kératinocytes stimulés par *C. acnes* et, comme noté plus haut, il existe dans l'acné une réponse inflammatoire Th17 médiée. Dans ce contexte, une étude pilote, contrôlée en double aveugle, en groupes parallèles, incluant des patients adultes présentant une acné modérée à sévère, évaluait l'efficacité d'un traitement anti IL17A (300 mg ou 75 mg) vs placebo. Le critère

d'évaluation principal était le nombre de lésions inflammatoires superficielles et profondes à S12. Les résultats sont décevants car aucune différence significative n'était mise en évidence alors que les données physiopathogéniques auraient pu faire penser que l'anti IL17 serait une biothérapie efficace dans l'acné [34].

6. Laser

Les traitements médicamenteux peuvent mettre du temps à être efficaces et les patients ne souhaitent pas toujours prendre un médicament de façon prolongée. D'autres possibilités thérapeutiques ont été proposées.

>>> Photothérapie dynamique (PDT) modifiée

La PDT est un traitement efficace dans l'acné. Cependant, son utilisation est parfois difficile en raison de la douleur intense lors de l'illumination. Une étude chinoise, prospective, multicentrique comparait l'utilisation de PDT modifiée (M-PDT) avec lumière rouge 633 nm (cinq séances espacées d'une semaine) vs l'isotrétinoïne 0,5 mg/kg/j pendant 6 mois. 152 patients présentant une acné modérée à sévère (âge moyen : 26 ans) étaient inclus (77 dans le bras M-PDT et 75 dans le bras isotrétinoïne). Les résultats montrent une amélioration plus rapide avec la M-PDT mais une efficacité identique dans les deux groupes à 6 mois. L'intérêt de la M-PDT est la très bonne tolérance avec peu de douleur, sans affecter l'efficacité. Mais un suivi prolongé est important pour confirmer ces données [35].

>>> Laser 1726 nm

Un nouveau laser a été approuvé par la FDA pour traiter l'acné. Sa longueur d'onde 1726 nm cible la glande sébacée (action par mécanisme de photothermolyse). Une étude ouverte prospective incluait 105 patients présentant une acné modérée à sévère pour évaluer sa tolérance et son efficacité sur divers pho-

totypes. Le protocole de soins consistait en trois séances (à une semaine d'intervalle), puis un suivi jusqu'à S26. Les séances étaient très bien tolérées, sans nécessité d'anesthésie locale. L'objectif de réduction de > de 50 % des lésions inflammatoires était obtenu dans 32 % à S4, 80 % à S12 et 87 % à S26. Les résultats étaient durables. Ceci pourrait en faire une alternative thérapeutique à l'isotrétinoïne chez les patients réticents à la prise du médicament [36]. Cependant, des études complémentaires contrôlées sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

■ Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques sont de rééquilibrer le microbiome cutané, restaurer l'équilibre entre les différents phylotypes de *C. acnes* et réduire l'inflammation, en ciblant certaines cytokines augmentées dans l'acné. Un traitement efficace précoce permet de minimiser le risque de cicatrices.

La décision thérapeutique nécessite une prise en charge holistique. Le dermatologue doit s'adapter au profil de chaque patient acnéique, en tenant compte des ATCD, des traitements antérieurs, de l'étendue et, surtout, de l'impact sur la qualité de vie. Une prise en charge personnalisée est la clef du succès thérapeutique [37].

BIBLIOGRAPHIE

1. CRUZ S, VECEREK N, ELBULUK N *et al.* Targeting Inflammation in Acne: Current Treatments and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol*, 2023;24: 681-694.
2. MELNIK BC. Acne Transcriptomics: Fundamentals of Acne Pathogenesis and Isotretinoin Treatment. *Cells*, 2023; 12:2600.
3. DRENO B, DEKIO I, BLADWIN H *et al.* Acne microbiome :from phylo to phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 00:1-8.

I L'Année thérapeutique

4. HUANG C, ZHUO F, HEN B *et al.* The updates and implications of cutaneous microbiota in acne. *Cell and Bioscience*, 2023;13:113.
5. LAM M, HU A, FLEMING P *et al.* The Impact of Acne Treatment on Skin Bacterial Microbiota: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*, 2022;26:93-97.
6. MIAS C, MENGEAUD V, BESSOU-TOUYA S *et al.* Recent advances in understanding inflammatory acne: Deciphering the relationship between Cutibacterium acnes and Th17 inflammatory pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:3-11.
7. SCHACHNER LA, ANDRIESEN A, BENJAMIN L *et al.* The many faces of pediatric acne : a practical algorithm for treatment, maintenance therapy and skincare recommendations for pediatric acne patients. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:539-545.
8. BALLANGER F, CLAUDEL JP, LECCIA MT *et al.* Truncal acne in adolescents and young adults: self reported perception. *Acta Derm Venereol*, 2023;28:103:adv5123.
9. AUFFRET N, NGUYEN JM, LECCIA MT *et al.* TRASS: a global approach to assess the severity of truncal acne. *J Eur Acad Dermatol venereol*, 2022;36:897-904.
10. AUFFRET N. How to manage truncal acne: a treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
11. GUTIERREZ-MERE R, TAJES I, DIEGUEZ P *et al.* Acne fulminans: a narrative Review. *Actas Dermosifiliogr*, 2023;114:763-771.
12. DESSINIOTI C, DRÉNO B, BETTOLI V *et al.* Isotretinoin-associated acne fulminans: a multicentre, retrospective study of the European Academy of dermatology and venereology task force on acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34:2229-2240.
13. MEENA AK, MENDIRATTA V, GOYAL R *et al.* Biochemical and hormonal abnormalities in adult female acne. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:1392-1399.
14. TROS BG, KEMPERMAN PM, KUCKULUS J *et al.* Body dysmorphic disorder and self-esteem in adolescents and young adults with acne vulgaris. *Acta Dermatol Venereol*, 2021;103:adv 6232.
15. HUGUES O, BEWLEY ANTHONY. Is it really ever juste acne? considering the psychodermatology of acne. *Br J dermatol*, 2023;189:i11-i11.
16. LIU L, XUE Y, CHEN Y *et al.* Prevalence and risk factors of acne scars in patients with acne vulgaris. *Skin Res Technol*, 2023;29:e13386.
17. TAN J, BEISSERT S, COOK-BOLDEN F *et al.* Evaluation of psychological well-being and social impact of atrophic acne scarring: a multinational, mixed methods study. *JAAD int*, 2022;6:43-50.
18. LAYTON A, DIAS DA ROCHA MA. Real world cas studies showing the effective use of azelaic acid in the treatment and during the maintenance phase of adult female acne patients. *Clin Cosmet Int Dermatol*, 2023;16:515-527.
19. SCHLEICHER S, MOORE A, RAFAL E *et al.* Trifarotene Reduces Risk for Atrophic Acne Scars: Results from A Phase 4 Controlled Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023;13:3085-3096.
20. DRENO B, CHAVDA R, JULIA V *et al.* Transcriptomics Analysis Indicates Trifarotene Reverses Acne-Related Gene Expression Changes. *Front Med (Lausanne)*, 2021;8:745822.
21. BALDWIN H, FARBERG AS, FREY C *et al.* Unmet needs in the management of acne vulgaris: a consensus statement. *J Drugs Dermatol*, 2023;22.
22. STEIN GOLD L, LAIN E, DEL ROSSO JQ *et al.* Cllindamycin phosphate 1,2%/ adapalene 0,15%/ benzoyl peoxide 3,1% gel for moderate to severe acne: efficacy and safety results from two randomised phase 3 trials. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:927-935.
23. SCHACHNER LA, ALEXIS AF, ANDRIESEN A *et al.* Insights into acne and the skin barrier: Optimizing treatment regimens with ceramide-containing skincare. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:2902-2909.
24. GOH CL, WU Y, WELSH B *et al.* Expert consensus on holistic skin care routine: Focus on acne, rosacea, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:45-54.
25. MONTEIRO RC, FERNANDES M. Are antibiotics relevant in acne? a review of the therapeutic conundrum. *Int J Dermatol*, 2024;63:306-310.
26. LAMBERG O, STROME A, JONES F *et al.* Ocular side effects of systemic isotretinoin. A systemic review and summary of case reports. *J Dermatolog Treat*, 2023;34:2213364.
27. KRIDIN K, LUDWIG RJ. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: A global study shedding new light on a debatable story. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:388-394.
28. DAOUD M, SUPPA M, HEUDENS S *et al.* Treatment of Acne with Isotretinoin Should Be Avoided in Patients with Hidradenitis Suppurativa "Conglobata Phenotype". *Dermatology*, 2023;239:738-745.
29. MAHÉ E. therapeutic inertia during isotretinoin treatment of juvenile acne by dermatologists, pediatricians, and general practitioners. *Ann Dermatol Venereol*, 2023;150:39-45.
30. SANTER M, LAWRENCE M, RENZ S *et al.* Effectiveness of spironolactone for women with acne vulgaris (SAFA) in England and Wales: pragmatic, multicentre, phase 3, double blind, randomised controlled trial. *BMJ*, 2023;381:e074349.
31. POINAS A, LEMOIGNE M, LE NAOUR S *et al.* FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials*, 2020;21:571.
32. NASSEH J, BRUN A, THERET V *et al.* Efficacy of tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of isotretinoin-induced acne fulminans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:e96-e98.
33. SANDOVAL AG, VAUGHN LT, HUANG JT *et al.* Role of tumor necrosis factor-inhibitors in the treatment and occurrence of acne. *JAMA Dermatology*, 2023;159:504-509.
34. THIBOUTOT DM, CRAFT N, RISSMANN R *et al.* Anti-IL-17A blockade did not significantly reduce inflammatory lesions in a placebo-controlled pilot study in adult patients with moderate to severe acne. *J Dermatolog Treat*, 2023;34:2138691.
35. ZHANG L, YANG Y, BO W *et al.* Modified red light 5-aminolevulinic acide photodynamic therapy versus low dose isotretinoin therapy for moderate to severe acne vulgaris: a prospective, randomised, multicenter study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1141-1148.
36. ALEXIADIS M, KOTHARE A, GOLDBERG D *et al.* Novel 1726 nm laser demonstrates durable therapeutic outcomes and tolerability for moderate-to-severe acne across skin types. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:703-710.
37. LAYTON AM, ALEXIS A, BALDWIN H *et al.* The Personalized Acne Treatment Tool - Recommendations to facilitate a patient-centered approach to acne management from the Personalizing Acne: Consensus of Experts. *JAAD Int*, 2023;12:60-69.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: membre du GEA (Groupe Expert Acné), laboratoire Galderma.

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER¹, A.-C. FOUGEROUSSE²

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

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



→ J. PARIER

■ Les traitements locaux

1. Roflumilast topique

L'année dernière, le roflumilast crème à 0,3 % 1x/j, puissant inhibiteur de la phosphodiesterase 4, avait déjà démontré son efficacité dans le psoriasis, la dermatite séborrhéique et la dermatite atopique ainsi que sa bonne tolérance dans un essai de phase IIb puis III. Il a été approuvé par la FDA et a été commercialisé aux États-Unis sous le nom de Zoryve à partir de l'âge de 6 ans. Elle est notamment intéressante dans des zones difficiles à traiter par les dermocorticoïdes comme les plis et le visage.

Cette année, elle n'est pas encore apparue en Europe mais des publications sur son efficacité sur 52 semaines par poursuite des essais cliniques sont parues et

Comme tous les ans, nous constatons de nombreuses publications dans le psoriasis. Certaines apportent des précisions utiles pour les traitements existants, tant au niveau des résultats que des profils de sécurité, et d'autres montrent des études sur des molécules nouvelles très efficaces, certaines par voie orale.

une nouvelle forme plus agréable à utiliser en mousse est testée.

Un essai a été mené en mode ouvert pour évaluer l'innocuité à long terme (52 semaines) de l'application unique quotidienne de la crème de roflumilast [1] sur 185 des patients ayant terminé l'essai principal randomisé et comparatif de phase IIb d'une durée de 12 semaines, y compris pour les lésions du visage et des plis.

Un score IGA de 0 ou 1 avait été obtenu par 46,8 % des patients à la semaine 12 et s'est maintenu jusqu'à la semaine 52 (44,8 %). Il n'y a pas eu apparition de nouveaux effets indésirables ni d'accentuation de ceux déjà observés.

Une forme en mousse à 0,3 % a été formulée et des essais de phase IIb publiés [2]. La mousse est beaucoup plus pratique pour le cuir chevelu mais des patients à partir de 12 ans ayant des lésions sur le corps ont également été inclus dans cet essai contrôlé et randomisé, contre placebo, avec une application 1x/j pendant 8 semaines.

Un nombre significativement plus élevé de patients traités par le roflumilast (59,1 %) que de patients traités par l'excipient (11,4 %) ont obtenu un succès S-IGA à la semaine 8 ($p < 0,001$); les différences étaient en faveur du roflumilast dès la première visite post-inclusion à la semaine 2 ($p < 0,001$).

Les patients traités par roflumilast ont présenté de faibles taux d'événements indésirables (EI) survenus pendant le traitement, avec peu d'arrêts dus à un EI.

2. Le tapinarof crème à 1 %

Rien de nouveau par rapport à l'année dernière où les essais cliniques en phase III randomisés, en double aveugle contre l'excipient étaient terminés à 8 semaines et jusqu'à 52 semaines en ouvert. Le traitement est sorti aux États-Unis après approbation de la FDA, sous le nom de Vtama.

Je rappelle que le tapinarof est un agoniste topique des récepteurs des hydrocarbures aryles. Cette nouvelle thérapeutique s'est également révélée efficace dans la dermatite atopique et est actuellement en phase III pour cette indication. Au-delà d'une bonne efficacité (PGA 0 ou 1) dans 58,2 % et d'un début d'action rapide chez les patients atteints de psoriasis, la réponse clinique au tapinarof se caractérise par une rémission durable ou proche de la rémission, maintenue en moyenne 130 jours après l'arrêt du traitement chez les patients bons répondeurs (PGA 0) dans la première phase. Le tapinarof est généralement bien toléré mais peut provoquer une folliculite et une dermatite de contact chez certains patients.

La crème de calcipotriol/betaméthasone (CAL/BDP) a reçu l'accord

I L'Année thérapeutique

de l'HAS pour le remboursement en novembre 2022 pour le traitement du psoriasis léger à modéré, y compris du cuir chevelu chez l'adulte.

La crème CAL/BDP au même dosage que le produit existant en gel, pommade et mousse, est un nouveau traitement du psoriasis en plaques basé sur une nouvelle technologie (PAD-crème), pour fabriquer des crèmes aqueuses avec des composants lipophiles avec la même efficacité que la forme gel utilisée comme comparateur. Sa texture, plus agréable, devrait favoriser une meilleure observance.

Sa sortie est toujours en attente pour des difficultés d'accord sur le prix.

L'aprémilast a été introduit dans un gel pour application locale. Mais ce gel n'en est qu'aux tests sur un modèle de peau humaine et sur des souris, aux lésions psoriasiformes déclenchées par l'imi-quimod.

Les traitements systémiques hors biothérapies

1. Le méthotrexate (MTX)

Il reste le traitement le plus prescrit pour le psoriasis tant cutané que rhumatismal.

L'accès aux biothérapies pour les dermatologues de ville, directement sans passer par la prescription hospitalière initiale, va être possible dans très peu de temps. Elles sont indiquées pour le psoriasis modéré à sévère après un traitement systémique insuffisamment efficace ou mal toléré. Le MTX est le traitement systémique de première intention dans les recommandations françaises et internationales.

De nombreuses réunions présentiels ou distancielles traitent de ce sujet depuis le début de l'année et la littérature n'est pas en reste, notamment venant de pays où la prescription des biothérapies

est difficile économiquement, traitant des effets secondaires et des associations thérapeutiques.

>>> La fibrose hépatique ?

La toxicité hépatique du MTX (risque de fibrose en lien avec une exposition prolongée au traitement estimé à 5 % des patients) a été décrite dans les années 1970, justifiant un suivi étroit des paramètres hépatiques.

Cependant, les données disponibles montrent une grande variabilité de ce risque, et des facteurs confondants (diabète, consommation d'alcool, obésité) pourraient les expliquer.

Dans un article paru dans un journal d'hépatologie [3], des auteurs ont voulu établir l'association entre l'exposition au MTX et la fibrose hépatique dans une cohorte de patients avec un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde en utilisant deux mesures non invasives de la fibrose hépatique : le *Fibroscan* et le score *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) combinant trois marqueurs sérologiques : le procollagène 3, le TIMP1 et l'acide hyaluronique.

De juin 2014 à septembre 2021, les patients adultes avec un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde traités par MTX une fois par semaine étaient inclus dans six centres du Royaume-Uni. Ils étaient répartis dans deux groupes : un groupe exposé au MTX pendant plus de 6 mois avant l'inclusion, un groupe n'ayant jamais reçu de MTX.

Les patients avec des pathologies hépatiques préexistantes (à l'exception des patients atteints de stéatose hépatique alcoolique ou non) étaient exclus. La dose et la durée de traitement par MTX étaient recueillies.

À l'inclusion, les patients bénéficiaient d'un fibroscan, d'un bilan hépatique standard (ASAT, ALAT, GGT, Bilirubine), des sérologies VHB, VHC, bilan auto-im-

mun et métabolique (HbA1c, ferritine, bilan lipidique).

Une mesure > 7,9 kPa au Fibroscan définissait la fibrose avancée et une mesure > 11,5 kPa à la cirrhose. Un score ELF > 9,8 définissait la fibrose avancée et un score > 11,3 définissait la cirrhose.

999 patients étaient inclus : 876 exposés au MTX et 123 non exposés. Les patients exposés au MTX étaient plus âgés, plus fréquemment des femmes et plus fréquemment atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les patients non exposés étaient plus fréquemment consommateurs de plus de 14 unités d'alcool/semaine et recevaient plus fréquemment des AINS et de la metformine. Il n'y avait pas de différence dans les facteurs de risque métaboliques dans les deux groupes.

Il n'y avait pas de différence dans les valeurs d'ASAT et ALAT entre les groupes avec au total 13,5 % de patients avec des enzymes hépatiques > 45 UI/L. La valeur moyenne de l'élasticité hépatique était de 4,9 kPa et 15,3 % avaient une valeur \geq 7,9 kPa. Les patients non exposés au MTX avaient une valeur médiane d'élasticité statistiquement supérieure à ceux du groupe exposé.

Statistiquement, plus de patients du groupe non exposé avaient une valeur indiquant une cirrhose (11,6 % vs 5,5 % dans le groupe exposé). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la fibrose (même si numériquement les patients du groupe non exposé avaient plus fréquemment un score \geq 7,9 kPa que ceux du groupe exposé).

En analyse univariée, le sexe masculin, le psoriasis, l'IMC, le diabète, la dyslipidémie, l'HTA étaient associés à une élasticité hépatique \geq 7,9 kPa, la dose cumulée avait un effet protecteur. En analyse multivariée, le diabète avait un OR de 3,19 pour l'association à une élasticité hépatique \geq 7,9 kPa, la stéatose hépatique non

NOUVEAU

SPEVIGO® EST INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES DANS LE TRAITEMENT DES
POUSSÉES DE PSORIASIS PUSTULEUX GÉNÉRALISÉ (PPG) EN MONOTHÉRAPIE.⁽¹⁾

Contrôlez enfin les poussées de PPG

Spevigo® est indiqué chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie.⁽¹⁾

Traitement de 1^{re} intention.⁽²⁾

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.
Agrément collectivités. Inscription sur liste en sus.



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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Spevigo®.

2. Avis de la Commission de la transparence du 19 avril 2023.

 **Spevigo®**
(spésolimab)

 **Boehringer
Ingelheim**

I L'Année thérapeutique

alcoolique un OR de 2,73 et le psoriasis un OR de 1,76. Le score ELF était comparable dans le groupe exposé et le groupe non exposé. Il était corrélé au résultat du fibroscan. Il n'y avait pas de différence de dosage du procollagène 3 entre les groupes exposés ou non exposés.

Cette étude a mis en évidence que chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, ni la dose cumulée de MTX, ni la durée de traitement par MTX n'étaient associées à une fibrose hépatique. Les comorbidités comme le diabète, l'âge, le sexe et l'IMC étaient les facteurs de risque les plus importants de fibrose hépatique. Les auteurs remettent en question l'intérêt du dosage du procollagène 3 dans le dépistage de la fibrose liée au MTX et insistent sur la nécessité de mieux contrôler les comorbidités métaboliques chez les patients sous MTX.

Nous avons renoncé globalement en pratique au dosage du procollagène III et, s'il y a un doute, nous pratiquons plutôt un fibroscan et nous calculons (comme c'est de plus en plus fréquemment fait automatiquement par les laboratoires) le FIB4 qui permet d'alerter sur la nécessité de pratiquer des examens complémentaires et d'envoyer éventuellement en hépatologie pour avis.

>>> MTX et cancers cutanés ?

Jusqu'ici, cet éventuel EI avait été évoqué pour la première fois par les rhumatologues en 2016 dans un article paru dans *Rheumatology* [4] sur une cohorte rétrospective de 405 patients atteints de polyarthrites rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique traités par le MTX de 1978 à 2005 appariés aux données d'un registre des cancers cutanés sur la même période. Toute prise de MTX était associée à un taux accru d'au moins un cancer cutané non-mélanome confirmé par histopathologie (ratio standardisé d'incidence [RSI] : 4,64 ; IC95 % : 0,67-33,2) par rapport aux personnes n'ayant pas pris de MTX. Le RSI des patients ayant

reçu une dose cumulative supérieure à 8 000 mg s'était révélé être de 4,81 (IC95 % : 3,60-6,29) contre 2,31 (IC95 % : 1,58-2,36) pour les patients ayant reçu moins de 5 000 mg. Des risques plus importants de carcinomes basocellulaires (CBC) et épidermoïdes (CSC) ont été observés ; un lien manifeste entre la dose et la réponse a été observé pour CBC, mais pas pour les CSC.

En 2023, il y a eu un regain d'intérêt pour ce sujet et il y a eu plusieurs publications.

Des auteurs ont réalisé une revue systématique [5] de la littérature à l'aide de bases de données, notamment *Ovid Medline* (à partir de 1946), *Scopus* (à partir de 1970) et *Embase* (à partir de 1974) jusqu'en juin 2019. Des études observationnelles comparatives et cas-témoins comparant les patients atteints de psoriasis traités avec du MTX à ceux non traités par MTX, les données sur le développement ultérieur d'un cancer de la peau, autre que le mélanome, dans les deux cohortes ont été incluses. Deux examinateurs ont analysé toutes les études pour rechercher des données pertinentes. Neuf études comparatives de cohorte et cas-témoins portant sur 1 486 résumés examinés répondaient aux critères d'inclusion. Sur 11 875 patients atteints de psoriasis signalés, 2 192 prenaient du MTX. Une méta-analyse a démontré un rapport de cotes de 2,8 (IC95 % : 1,47-5,39 ; p = 0,002) pour le développement d'un cancer de la peau autre que le mélanome chez les patients atteints de psoriasis prenant du MTX, par rapport à ceux n'en prenant pas.

Des Danois ont pratiqué une étude cas-témoins à l'échelle nationale [6]. Ils ont identifié des cas incidents et vérifiés histologiquement de CBC (n = 131 447), CSC (n = 18 661) ou de mélanomes (26 068) de 2004 à 2018. Ils ont comparé dix témoins à chaque cas sur sexe et année de naissance à l'aide d'un échantillonnage fondé sur l'ensemble des risques et calcul des rapports de cotes (OR) bruts, et ajustés à l'aide d'une régression logistique

conditionnelle pour l'utilisation de MTX ($\geq 2,5$ g) par rapport à la non-utilisation.

L'utilisation du MTX était associée à un risque accru de CBC, de CSC et de mélanome avec des OR ajustés de IC95 % de 1,29 (1,20-1,38), 1,61 (1,37-1,89) et 1,35 (1,13-1,61), respectivement. Pour le CBC et le CSC, les OR augmentaient avec les doses cumulées plus élevées. En limitant la population étudiée aux patients atteints de psoriasis, les OR étaient respectivement de 1,43 (1,23-1,67), 1,18 (0,80-1,74) et 1,15 (0,77-1,72).

Ils ont observé un risque accru de CBC et de CSC, associé à l'utilisation du MTX avec la preuve d'un schéma dose-réponse ; cependant, l'association n'était pas cohérente lorsqu'on limitait la population étudiée aux patients atteints de psoriasis.

Une étude taïwanaise rétrospective entre 1997 et 2013 sur 3 203 patients issus des registres de sécurité sociale taïwanaise [5] et recevant soit du MTX en monothérapie, soit associé à de la photothérapie UVBTL01, n'a pas mis en évidence de différence d'incidence des CBC et CSC entre les deux cohortes et pas plus par rapport à la population générale.

>>> Que conclure de ces données très différentes ?

Les Taïwanais ont une peau asiatique qui est moins exposée aux risques de carcinomes cutanés. Mais entre les Anglais et les Danois, pas de différence de risque. La cohorte des Danois est nettement plus imposante pour tirer des conclusions fiables et, si on se limite aux patients psoriasiques, les conclusions n'étaient plus fiables. De toute façon, il faut rester vigilant dans la surveillance carcinologique de nos patients psoriasiques qui ont abusé bien souvent de l'exposition solaire et ont éventuellement été traités par photothérapie et PUVA thérapie pour les plus anciens, ce qui nécessite une surveillance carcinologique à vie.

Les associations thérapeutiques

Les rhumatologues ont l'habitude d'associer le MTX à d'autres traitements qu'ils prescrivent dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. Ces traitements combinés sont moins fréquemment utilisés par les dermatologues mais plusieurs publications cette année rendent compte d'études cliniques sur ces associations.

1. L'association biothérapie/MTX

Cette étude [7], pratiquée à partir des registres Biobadaderm, a pour objectif principal de quantifier la sécurité de ces traitements combinés et, à cette fin, les monothérapies anti-TNF, anti-IL17 et anti-IL23 vs utilisation des mêmes médicaments en association avec MTX, ont été étudiées.

Les méthodes statistiques ont utilisé une régression de Poisson à effets aléatoires avec des IC95 % pour tous les EI légers, modérés (EIM) ou graves (EIG), les infections légères et graves, ainsi que plusieurs systèmes de classe d'organes.

Les données de 2 829 patients et 5 441 cycles de traitement ont été étudiées, soit un total de 12,53 années-patients. La combinaison d'un produit biologique avec le MTX n'était associée à aucune augmentation statistiquement significative du risque global d'EI ou d'EIG dans aucun groupe de traitement.

Aucune augmentation du nombre total d'infections ou d'infections graves chez les patients recevant un traitement combiné n'a été observée dans aucun groupe.

2. L'association aprémilast/MTX

Il s'agit d'une étude indienne [8] comparant l'efficacité du MTX avec une association de MTX et d'aprémilast dans le traitement du psoriasis chronique en plaques. Elle était prospective comparative, menée auprès de 40 patients adultes.

Les patients ont été divisés en deux groupes de 20 chacun. Le groupe A a été traité avec du MTX oral, tandis que le groupe B a été traité avec de l'aprémilast et du MTX oral. Ils ont été évalués toutes les 4 semaines pendant 12 semaines.

Le ratio hommes/femmes était de 1,35 et la majorité (55 %) des patients appartenait à la tranche d'âge de 31 à 50 ans. 27,5 % des patients présentaient des comorbidités comme le diabète, l'hypertension, etc. Le score PASI moyen du groupe A au premier, deuxième et troisième suivis était supérieur à celui du groupe B. La réduction du score PASI moyen était statistiquement significative dans le groupe B aux suivis successifs, avec un pourcentage d'amélioration de 89,4 % au bout de 12 semaines. En comparant la monothérapie avec le méthotrexate et la multithérapie avec le méthotrexate et l'aprémilast, la multithérapie avait une meilleure efficacité.

C'est une étude portant sur un petit échantillon et on ne parle pas des effets indésirables, notamment digestifs, qui sont possiblement augmentés par cette association.

Les biothérapies sont peu accessibles économiquement en Inde. Nous prescrivons plus volontiers une biothérapie si le MTX n'est pas assez efficace chez nous. Mais si un patient ne désire pas passer à une biothérapie ou s'il a une contre-indication comme un cancer récent, ces deux traitements sont en général considérés comme possibles en cas de cancer et l'association semble intéressante sur le plan de l'efficacité.

La survie du MTX

Le MTX étant le traitement systémique de première intention, il est important de déterminer des facteurs lui permettant d'être efficace et le plus longtemps possible. C'est ce que des auteurs italiens ont essayé de déterminer dans une étude observationnelle rétrospective mono-

centrique portant sur 199 patients de 2015 à 2022, tous traités en monothérapie par le MTX [9]. Les caractéristiques cliniques et démographiques ont été extraites des dossiers des patients. La survie au médicament a été analysée à l'aide des courbes de survie de Kaplan-Meier, en considérant séparément l'arrêt global, l'arrêt dû à l'inefficacité du MTX ou dû à des événements indésirables.

Sur les 199 patients inclus, 148 (74,4 %) ont suspendu le MTX pendant la période d'observation. Les raisons de l'arrêt étaient les EI (39,2 %), l'inefficacité (38,5 %), la rémission du psoriasis (12,2 %) et d'autres raisons (10,1 %). La durée moyenne du traitement était de 10,1 mois. Les patients restés sous traitement après 1, 2 et 5 ans de traitement étaient respectivement de 46,9, 35,6 et 29,3 %. Les facteurs prédictifs positifs de la poursuite du traitement étaient l'âge croissant et l'utilisation de > 15 mg de MTX pendant une période > 3 mois; le seul facteur prédictif négatif était la variante clinique de la pustuleuse palmoplantaire. Les auteurs en déduisaient que le MTX est une option précieuse et rentable pour le traitement à long terme du psoriasis, bien que la survie médicamenteuse ne soit pas comparable à celle des traitements biologiques (66 % à 3 ans dans la cohorte Psobiotech). Des études sont nécessaires pour mieux comprendre le meilleur schéma posologique à utiliser, dans le but d'obtenir les meilleurs résultats cliniques et le plus faible taux d'EI mais l'utilisation d'une dose > 15 mg semble importante.

Une étude de survie de plus grande ampleur des traitements systémiques non biologiques a été pratiquée par les Britanniques [10] à partir du registre BADBIR, un registre prospectif et multicentrique de pharmacovigilance de patients atteints de psoriasis.

Les objectifs étaient de déterminer l'efficacité et la persistance de l'acitrétine, de la ciclosporine, des esters d'acide fumarique (EFA) et du MTX chez les patients atteints de psoriasis modéré à

I L'Année thérapeutique

sévère. Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 16 ans et recevaient une première cure d'acitrétine, de ciclosporine, d'EFA ou de MTX entre 2007 et 2021 avec un suivi ≥ 6 mois. L'efficacité a été définie comme l'obtention d'un indice absolu de surface et de gravité du psoriasis (aPASI) ≤ 2 rapporté ≥ 4 semaines après la date de début du traitement jusqu'à la date d'arrêt. Ils ont différencié la persistance du médicament associée à l'inefficacité, à la survenue d'EI ou à d'autres raisons d'arrêt.

Au total, 5 430 patients ont été inclus dans l'analyse. Au total, 1 023 (19 %) patients recevaient de l'acitrétine, 1 401 (26 %) patients recevaient de la ciclosporine, 347 (6 %) patients recevaient des EAF et 2 659 (49 %) du MTX au moment de l'inscription. La proportion de patients ayant atteint un aPASI ≤ 2 était plus faible pour ceux traités par acitrétine [n = 118 (21 %)] par rapport à ceux recevant de la ciclosporine [n = 233 (34 %)] et des EAF [n = 43 (29 %)] et méthotrexate [n = 372 (32 %)]. Les facteurs associés à l'inefficacité comprenaient l'expérience antérieure avec des thérapies systémiques non biologiques (acitrétine) (aOR : 0,64 ; IC95 % : 0,42-0,96), le sexe masculin (MTX) (aOR : 0,58 ; IC95 % : 0,46-0,74), les comorbidités (aOR 0,70 ; IC95 % : 0,51-0,97) et la consommation d'alcool (≥ 14 unités par semaine) (ciclosporine) (aOR 0,70 ; IC95 % : 0,50-0,98). La persistance associée à toutes les raisons d'arrêt a montré une meilleure survie pour le MTX par rapport aux cohortes acitrétine, ciclosporine et EAF à 12 mois [estimation de survie 46,1 (IC95 % : 44,0-48,3), 31,9 (IC95 % : 29,4-34,7), 30,0 (IC95 % : 27,5-32,4) et 35 (IC95 % : 29,9-40,9), respectivement]. Les thérapies systémiques non biologiques antérieures, le sexe masculin, les comorbidités et la consommation d'alcool étaient des facteurs de risque associés à l'inefficacité du traitement.

Il faut noter que la survie du MTX à 1 an était quasiment similaire à celle de l'étude précédente.

■ L'aprémilast

L'aprémilast fait partie de notre arsenal thérapeutique surtout en dermatologie de ville où il a toujours été en accès direct. Les études d'efficacité sur les localisations particulières, sur l'utilisation à long terme et les expérimentations cliniques chez les enfants, sont assez nombreuses en 2023.

1. Aprémilast et psoriasis palmoplantaire (PPP) et pustulose palmoplantaire (PPPP)

Un article de revue [11] a eu comme objectif d'étudier l'efficacité de l'aprémilast par rapport au placebo dans le PPP et la PPP, ainsi que l'efficacité de l'aprémilast par rapport au MTX dans le PPP.

Les critères d'évaluation principaux étaient une amélioration de 50 % de l'indice de gravité et de surface du psoriasis/pustulose palmoplantaire (PPPASI 50) et une amélioration de l'évaluation globale du médecin (PPPGA) à 0 ou 1 chez les patients avec un PPPGA initial ≥ 3 . 17 études originales, dont cinq essais cliniques randomisés (ECR) contrôlés par placebo, un essai clinique de phase II, deux essais comparatifs randomisés sur le méthotrexate, six études de cohorte et trois séries de cas ont été analysés, totalisant 1 117 participants. Une méta-analyse de quatre ECR, contrôlés par placebo portant sur la PPP, a révélé que le traitement par l'aprémilast était supérieur au placebo pour atteindre un PPPGA de 0/1 (PPPGA de base ≥ 3) après 16 semaines de traitement (n = 244 ; OR = 2,69 [1,39-5,22]). L'aprémilast était supérieur au placebo pour atteindre le PPPASI 50 à la semaine 16 dans le seul ECR contrôlé par placebo sur le PPP (78,3 contre 40,9 %) [p = 0,0003]. L'aprémilast était comparable au MTX pour atteindre le PPPASI 50 à la semaine 16 en PPP (59,5 contre 64,3 % ; n = 84 ; [p = 0,65]).

Pas de miracle mais l'efficacité des différents traitements dans ces pathologies est comparable, sauf pour les biothérapies de dernière génération qui atteignent pour le PPPASI 50 des scores

> 70 %, mais pas aussi spectaculaire que pour le psoriasis en plaques.

2. Aprémilast et psoriasis génital

DISCREET est un essai [12] de phase III contrôlé vs placebo, randomisé pour des patients atteints de psoriasis génital modéré à sévère (stratifié selon la surface corporelle affectée < 10 % ou > 10 %) avec aprémilast ou placebo pendant 16 semaines, suivi d'une période d'extension de l'aprémilast. Les patients ont été randomisés : aprémilast (n = 143) ou placebo (n = 146). À la semaine 16, 39,6 % et 19,5 % des patients ayant reçu l'aprémilast et le placebo, respectivement, ont obtenu une évaluation globale de la réponse des organes génitaux (PGA : paramètre primaire ; score de 0/1, réduction de 2 points) ; la différence de traitement était importante (20,1 %, p = 0,0003).

Des améliorations des signes et des symptômes génitaux, de l'atteinte cutanée et de la qualité de vie (QdV) ont été observées. Les effets indésirables les plus fréquents du traitement étaient les signes habituellement observés avec cette molécule.

La principale limite est ici le manque de comparateur actif.

3. Psoriasis avec un petit PASI mais un DLQI important et aprémilast étude [13] EMBRACE (étude multinationale de phase IV)

Il s'agit de patients ayant des lésions peu étendues PASI entre 3 et 10 mais très gênants DLQI > 10, le plus souvent des psoriasis touchant des zones spéciales (génitale, ongles, visage, cuir chevelu, palmoplantaire).

Sur 277 patients randomisés (aprémilast : n = 185 ; placebo : n = 92), 221 ont terminé la semaine 16 (aprémilast : n = 152 ; placebo : n = 69). Le critère d'évaluation principal (réduction ≥ 4 points du DLQI à la semaine 16) a été



LEO Pharma, en partenariat avec
Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**
la webconférence

DA : Améliorer la prise en charge de nos patients

Épisode 1 : Découvrez les résultats d'une enquête sur leurs attentes et leurs ressentis

Animée par :



Dr Nathalie QUILLES
Dermatologue
(Marseille)



Mme Stéphanie MERHAND
Fondatrice de l'Association
Française de l'Eczéma



Dr François SKOWRON
Dermatologue
(Romans-sur-Isère)



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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé.

I L'Année thérapeutique

atteint par un nombre significativement plus élevé de patients recevant de l'aprémilast (73,3 %) par rapport au placebo (41,3 % ; $p < 0,0001$). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

4. Sécurité de l'aprémilast à long terme

Une étude [14] parue sur 5 ans atteste de la sécurité de l'utilisation de l'aprémilast dans toutes ses indications (psoriasis, rhumatisme psoriasique et Behçet) pour les EI graves.

Le but de cette étude était de mener une analyse groupée des données sur l'aprémilast provenant de 15 études cliniques avec des phases d'extension en ouvert, en se concentrant sur l'innocuité et la tolérabilité à long terme. Au total, 4 183 patients ont été exposés à l'aprémilast (6 788 années-patients). La plupart des effets indésirables étaient légers à modérés au cours de la période contrôlée par placebo (96,6 %) et pendant toute l'exposition à l'aprémilast (91,6 %). Les taux d'EI d'intérêt étaient similaires entre les groupes de traitement au cours de la période contrôlée par placebo et sont restés faibles tout au long de l'exposition à l'aprémilast. Les taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition pour 100 années-patients sur 5 ans étaient de 0,30 MACE ; événements thrombotiques, 0,10 ; tumeurs malignes, 1,0 ; infections graves, 1,10 ; infections opportunistes graves, 0,21 ; et dépression, 1,78. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié, établissant un profil bénéfice-risque favorable de ce traitement dans ces indications.

5. Aprémilast chez l'enfant [15]

Les options de traitement systémique approuvées sont limitées pour les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

L'étude de phase III SPROUT, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a porté sur l'aprémilast chez des patients

âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis modéré à sévère PASI ≥ 12 , surface corporelle ≥ 10 %, PGA ≥ 3 , insuffisamment contrôlé par un traitement topique. Les patients ont été stratifiés par groupe d'âge et randomisés (2:1) pour recevoir de l'aprémilast (20 ou 30 mg 2x/j en fonction du poids) ou un placebo pendant 16 semaines, suivi d'une prolongation de l'aprémilast à 52 semaines.

Sur 245 patients randomisés (aprémilast : 163 ; placebo : 82), 221 (90 %) ont terminé la phase en double aveugle (aprémilast : 149 ; placebo : 72). Les PASI 75 et 90 à 16 semaines ont été obtenus respectivement dans 45,2 % des cas pour l'aprémilast et 25,2 % pour le placebo et 16,1 % et 4,9 % pour le PASI 90. Les EI n'ont pas révélé des faits nouveaux par rapport aux essais chez les adultes. Des EI légers ont été observés chez 65 % des patients sous aprémilast et 41,3 % sous placebo mais pour les EI modérés ou graves les chiffres sont identiques dans les deux groupes et très faibles.

L'échantillon était de taille peu élevée mais les résultats et EI sont comparables à ceux obtenus chez les adultes. Les biothérapies sont nettement plus actives mais un traitement *per os* est intéressant chez les enfants qui sont plus enclins à rejeter les voies injectables.

■ Les lasers

Les laséristes s'intéressent toujours au psoriasis mais les indications restent très limitées.

Une revue systématique [16] sur les lasers en dermatologie concluait que le laser Excimer 308 nm restait le plus efficace mais peu diffusé, pour des plaques rebelles aux traitements locaux ou en complément d'un traitement systémique. Les lasers vasculaires étaient intéressants surtout pour les ongles.

Et récemment les lasers ablatifs CO₂ [17] ont montré leur intérêt, en association avec

un traitement local, comme traitement des ongles. Une étude a comparé l'efficacité de la monothérapie au laser CO₂ fractionné par rapport à la préparation combinée de laser CO₂ fractionné et de pommade au calcipotriol/bétaméthasone, dans le traitement du psoriasis des ongles. Trente patients atteints de psoriasis des ongles avec au moins deux ongles atteints ont été recrutés pour cette étude. Le score Target NAPSI (tNAPSI) a été calculé au début de l'étude et 3 mois après la dernière séance laser. Un ongle affecté de chaque patient a reçu six séances de laser CO₂ fractionné à 4 semaines d'intervalle. Un autre ongle affecté de chaque patient a reçu une pommade topique à la bétaméthasone/calcipotriol 1x/j en plus des six séances de laser CO₂ fractionné. Dans les deux groupes, il y a eu une amélioration significative du score tNAPSI sans différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés. Le laser CO₂ fractionné peut être un nouveau traitement efficace et prometteur pour le psoriasis des ongles.

Le psoriasis des ongles est difficile à traiter localement mais les traitements systémiques sont le plus souvent efficaces avec un délai d'action de quelques mois, proportionnel à la vitesse de pousse de l'ongle. Mais s'il y a peu d'ongles atteints, un traitement comme le laser peut être intéressant car on hésite parfois à prescrire un traitement systémique.

■ Conclusion

L'accès des biothérapies en primoprescription en dermatologie de ville va probablement changer la prise en charge des psoriasis modérés à sévères, en rendant ces traitements plus accessibles aux patients.

Le méthotrexate garde une place essentielle comme traitement de première intention pour ces patients.

Des études de stratégie et à long terme sur les biothérapies existantes affinent nos prescriptions et nous aident dans le choix.

D'autres molécules arrivent sur le marché y compris *per os* et pour les biothérapies, avec une efficacité jamais atteinte pour les traitements par cette voie d'administration.

En revanche, les traitements locaux, nouveaux pour les psoriasis légers, tardent à arriver dans les officines et ne sont pas révolutionnaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. KIRCIK LH, ALONSO-LLAMAZARES J, BHATIA N *et al.* Once-daily roflumilast foam 0.3% for scalp and body psoriasis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIb study. *Br J Dermatol*, 2023;189:392-399.
2. LEBWOHL M, STEIN GL, GOODERHAM M *et al.* Durabilité de l'efficacité et de l'innocuité de la crème de roflumilast à 0,3 % chez des adultes atteints de psoriasis en plaques chroniques lors d'un essai de phase 2 sur l'innocuité, réalisé en mode ouvert pendant 52 semaines. *Ann Dermatol Venereol - FMC*, 2023;8:A341-A342.
3. ATALLAH E, GROVE JI, CROOKS C *et al.* Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol*, 2023; S0168-8278(23)00020-X.
4. LANGE E. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: a retrospective cohort study. *Rheumatology*, 2023;15:e1594-1600.
5. MARGARET E, LANG HOUSER, JACOB R *et al.* Psoriasis patients treated with methotrexate have an increased risk of non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*, 2023.
6. POLESIE S, GILLSTEDT M, SCHMIDT SAJ *et al.* Use of methotrexate and risk of skin cancer: a nationwide case-control study. *Br J Cancer*, 2023;128:1311-1319.
7. LLUCH-GALCERÁ JJ, CARRASCOSA JM, GONZÁLEZ-QUESADA A *et al.* Safety of biologic therapy in combination with methotrexate in moderate to severe psoriasis: a cohort study from the BIOBADADERM. *Br J Dermatol*, 2023;ljad382.
8. SRIVASTAVA D, KRISHNA A, DAVID A. A Comparative Study of the Efficacy of Methotrexate versus Methotrexate with Apremilast in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Indien J Dermatol*, 2023;68:393-398.
9. CALDAROLA G, DE LUCA E, MARIANI M *et al.* Drug survival of methotrexate and predictor factors for discontinuation in psoriasis. *Int J Dermatol*, 2023;62:649-656.
10. ALABAS OA, MASON KJ, ZENAS ZN *et al.* Effectiveness and persistence of acitretin, ciclosporin, fumaric acid esters and methotrexate for patients with moderate-to-severe psoriasis: a cohort study from BADBIR. *Br J Dermatol*, 2023;188: 618-627.
11. SPENCER RK, ELHAGE KG, JIN JQ *et al.* Apremilast in Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023;13:437-451.
12. MEROLA JF, PARISH LC, GUENTHER L *et al.* Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe genital psoriasis: results from discreet, a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2023;S0190-9622:03022-0.
13. MROWIETZ U, BARKER J, CONRAD C *et al.* Efficacy and safety of apremilast in patients with limited skin involvement, plaque psoriasis in special areas and impaired quality of life: Results from the EMBRACE randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:348-355.
14. MEASE PJ, HATEMI G, PARIS M. Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome. *Am J Clin Dermatol*, 2023;24:809-820.
15. FIORILLO L, BECKER E, DE LUCAS R *et al.* Efficacy and safety of apremilast in pediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from sprout, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2024;S0190-9622:00108-7.
16. HEIDEMEYER K, KULAC M, SECHI A *et al.* Lasers pour le traitement du psoriasis: une revue systématique. Publié en ligne le 28 avril 2023.
17. EL SHARKAWY DA, EL-KOMY M, SOBHI RM *et al.* Laser CO₂ fractionné versus laser CO₂ fractionné plus pommade bétaméthasone/calcipotriol dans le traitement du psoriasis des ongles. *Chirurgie Dermatol*, 2023;49:570-574.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Amgen, Almirall, Janssen, Leo-pharma, Novartis.



→ A.C. FOUGEROUSSE

■ Les nouvelles molécules

1. Une seule nouvelle classe thérapeutique, un anti-IL23 oral: JNJ-7724211351

Étude de phase II randomisée en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de JNJ-77242113, dans le psoriasis modéré à sévère. Les patients étaient randomisés 1:1:1:1:1 pour recevoir JNJ-77242113 25 mg, 25 mg 2x/j, 50 mg, 100 mg, 100 mg 2x/j ou placebo pendant 16 semaines. Critère d'évaluation principal: PASI 75 à S16.

255 patients inclus, PASI médian de 19,05. Les résultats en PASI 75 étaient significatifs et dose-dépendants et tous les taux de réponse sous JNJ-77242113, pour l'ensemble des critères d'évaluation, étaient significativement meilleurs que pour le placebo à S16, quelle que soit la dose. À 100 mg 2x/j, 40,5 % des patients atteignaient un PASI 100 à S16 et 64,3 % un IGA 0/1. La tolérance était comparable dans tous les groupes dont le placebo, sans effet dose (effets secondaires les plus fréquents: rhinopharyngites et infections à COVID-19) [1].

2. Nouvelles molécules dans des classes thérapeutiques déjà existantes

● Un nouvel inhibiteur de TYK2 (famille des anti-JAK): étude phase IIb de TAK-279, un nouvel inhibiteur de TYK 2.

I L'Année thérapeutique

Critère d'évaluation principal : PASI75 à la semaine 12. 259 patients randomisés pour recevoir TAK-279 2 mg, 5 mg, 15 mg, 30 mg ou placebo. À la semaine 12, significativement, plus de patients recevant une dose de TAK-279 \geq 5 mg atteignaient le PASI 75 que ceux du bras placebo avec respectivement 44, 68 et 67 % de PASI 75 pour les doses de 5, 15 et 30 mg, vs 6 % pour le placebo ($p < 0,001$). Les effets secondaires n'étaient pas dose-dépendants (les plus fréquents : infections, éruptions acnéiformes, diarrhées) [2].

● Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4) :

>>> **Étude évaluant les comprimés d'orismilast** à libération modifiée (cette molécule ayant déjà démontré son efficacité dans une étude de phase IIa) aux doses de 20, 30, 40 mg 2x/j vs placebo. Critère d'évaluation principal : variation du PASI à la semaine 16. Les patients de tous les bras présentaient une amélioration significative du PASI à la semaine 16 vs placebo. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les diarrhées, nausées et céphalées [3].

>>> **Étude de phase IIa évaluant ME3183, un nouvel inhibiteur puissant de la PDE4** avec un faible passage hémato-encéphalique : doses de 5 mg 2x/j, 10 mg/j, 7,5 mg 2x/j, 15 mg/j vs placebo. Critère d'évaluation principal : PASI 75 à la semaine 16. 132 patients étaient inclus. Significativement plus de patients des bras ME3183 5 mg 2x/j, 7,5 mg 2x/j et 15 mg/j atteignaient un PASI 75 à la semaine 16, en comparaison au placebo (58,3, 61,5 et 52 % vs 14,8 %, $p < 0,001$). La tolérance était celle habituelle des inhibiteurs de la PDE4 [4].

● Nouveaux anti-IL17 A

>>> **Étude de phase III** randomisée 2:1 vunakizumab 240 mg aux semaines 0, 2, 4, 8 ou placebo pendant 12 semaines. Co-critère primaire d'évaluation : PASI 90 et IGA0/1 à la semaine 12. 690 patients

étaient inclus. À la semaine 12, 76,8 % des patients du bras vunakizumab vs 0,9 % de ceux du bras placebo atteignaient un PASI 90 et 71,8 % vs 0,4 % un IGA0/1, $p < 0,001$. Le résultat était maintenu jusqu'à la semaine 52. Les effets secondaires étaient comparables entre les deux bras, majoritairement légers [5].

>>> **Étude de phase II** évaluant izokibep : anti-IL17 A avec une faible taille et une distribution favorable au niveau des sites inflammatoires, randomisation 1:1:1:1 placebo ou izokibep 2, 20, 80 ou 160/2 semaines pendant 12 semaines. Critère d'évaluation principal : PASI 90 à la semaine 12. 109 patients étaient randomisés. À S12 respectivement 5, 19, 71 et 59 % des patients des bras izokibep vs 0 % du groupe placebo atteignaient le PASI 90. La tolérance était comparable dans les différents groupes [6].

3. Le deucravacitinib

C'est un inhibiteur allostérique sélectif oral de TYK 2, dont on publie les résultats des études à court terme depuis quelques années, et qui n'est pas encore disponible commercialement en France. Des données à long terme sur 5 ans ont été publiées récemment. 1 519 patients ont reçu au moins une dose de deucravacitinib et 513, un traitement continu depuis l'inclusion. L'exposition cumulative au traitement était de 3 294,3 patients-années (PA) pour l'analyse de tolérance. Le taux de répondeurs PASI 75, PASI 90 et PGA 0/1 se maintenait jusqu'à la semaine 148 avec, respectivement, 73,2 %, 48,1 % et 54,1 %.

Le taux d'évènements indésirables diminuait au cours du temps entre 2 et 3 ans avec respectivement 154,4 et 144,8 effets secondaires/100 PA, 6,1 et 5,5 évènements secondaires graves/100 PA, 2,8 et 2,4 arrêts pour évènement indésirable/100 PA. Le taux des évènements secondaires d'intérêt particulier était le suivant à 2 et 3 ans respectivement : zona 0,7 et 0,6/100 PA, cancers 0,9 et 0,9/100 PA, MACE 0,4 et 0,3/100 PA,

MVTE 0,1 et 0,1/100 PA, décès 0,4 et 0,3/100 PA.

Cette molécule a obtenu son AMM en France tout récemment sans prescription hospitalière initiale mais en troisième ligne (après traitements systémiques classiques et biothérapie). La commercialisation viendra quand le prix sera fixé.

Étude sur des biothérapies commercialisées

1. Études de stratégie

● Adalimumab vs adalimumab + méthotrexate

Cette petite étude (61 patients) menée en Belgique et aux Pays-Bas a évalué l'intérêt d'ajouter du méthotrexate à l'adalimumab dans l'objectif de limiter son immunogénicité. À 3 ans, il n'y avait pas de différence significative de survie du traitement par adalimumab avec ou sans méthotrexate, ne permettant pas de recommander cette stratégie dans le psoriasis [7].

● GUIDE

Les premières données de GUIDE ont révélé que l'administration de guselkumab/16 semaines était aussi efficace que/8 semaines à partir de la semaine 20 chez les super répondeurs (PASI = 0 à S20 et S28). L'évaluation du maintien de la réponse jusqu'à la semaine 220 après arrêt du traitement par guselkumab est l'objectif de la 3^e partie de l'étude GUIDE. La perte de réponse est définie par un PASI > 5 à une visite.

273 patients super répondeurs (138 psoriasis anciens et 135 récents, 136 venant du groupe guselkumab/8 semaines et 137 du groupe/16 semaines) étaient inclus : durée d'évolution médiane du psoriasis = 2,1 ans, PASI médian à l'inclusion = 16,5 et 92,3 % étaient bio-naïfs. Au moment d'arrêter le traitement à la

semaine 68, 20,9 % des patients avaient un PASI < 3, 13,2 % ≤ 1 et 8,4 % avaient un PASI = 0.

La médiane de temps sans traitement était de 302 jours, significativement plus longue dans le groupe psoriasis récent (378 vs 259, $p < 0,001$). Les PASI à la semaine 116 étaient meilleurs chez les patients du groupe précoce.

Chez les 74 patients (soit 27,1 %) qui n'avaient pas récidivé à la semaine 116, 79,7 % avaient un PASI < 3, 48,6 % PASI ≤ 1 et 31,1 % un PASI = 0. Les 49 patients avec psoriasis récent avaient à nouveau un meilleur maintien d'efficacité que les 25 patients avec psoriasis ancien [8].

Par ailleurs, les résultats mécanistiques de GUIDE ont mis en évidence que la densité des lymphocytes T résidents mémoire diminue au niveau cutané sous traitement, sans cependant atteindre le niveau de la peau non lésionnelle [9].

● STEPIn

Cette étude a comparé le sécukinumab et la photothérapie UVB chez des patients avec un psoriasis modéré à sévère évoluant depuis moins de 1 an, des patients avec un psoriasis depuis plus de 5 ans recevaient tous du sécukinumab et constituaient un bras de référence. Des analyses transcriptomiques étaient similaires dans les deux cohortes à l'inclusion. La normalisation de l'expression génique était induite par la sécukinumab dans les deux cohortes, avec une normalisation plus rapide de la signature IL17 chez les patients avec un psoriasis de moins de 1 an.

À l'inclusion, les patterns de méthylation de l'ADN au niveau cutané étaient comparables dans les cohortes de psoriasis récent et ancien. La **figure 1** illustre l'évolution de la méthylation de l'ADN avec une normalisation obtenue uniquement dans la cohorte psoriasis récent. Ceci illustre qu'il existe une fenêtre d'opportunité de traitement pour éviter la survenue d'une cicatrice épigénétique [10].

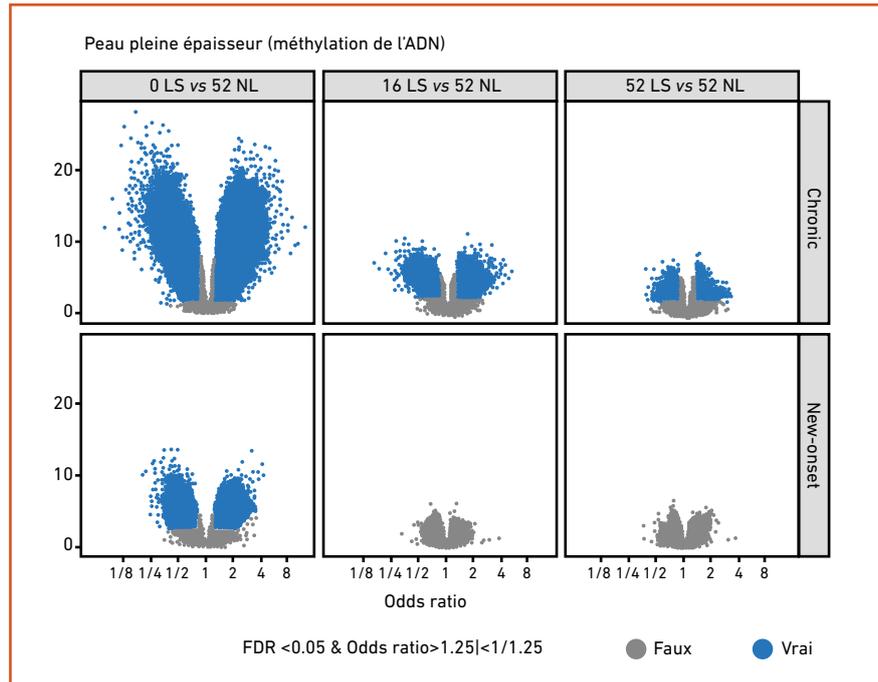


Fig. 1 : Évolution de la méthylation de l'ADN dans les cohortes de psoriasis ancien et récent jusqu'à la semaine 52.

2. Données à long terme

● Bimekizumab, anticorps anti IL17 A et F

Données de tolérance poolées à 3 ans issues des essais de phase III/IIIb BE SURE, BE VIVID, BE READY, BE BRIGHT et BE RADIANT. Exposition totale : 5 461,4 PA (année 1 : 2 104,6 PA ; année 2 : 2 186 PA ; année 3 : 1 316,9 PA). Le taux d'effets secondaires était de 174,4/100 PA, celui des effets secondaires graves de 5,6/100 PA et le taux d'arrêt de traitement pour effet secondaire de 3,1/100 PA. La fréquence des effets secondaires n'augmentait pas avec l'exposition au bimekizumab. 21 décès survenaient au cours des 3 ans, aucun n'était rapporté comme en lien avec le traitement. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nasopharyngites (14,1/100 PA), les candidoses orales (10/100 PA) et les infections des voies aériennes supérieures (6,2/100 PA). Les candidoses orales étaient légères à modérées (99,1 %), seuls 1,7 % des patients qui en ont présenté ont interrompu le traitement. L'infection sévère la plus

fréquente était l'infection à Coronavirus (0,3/100 PA). Le taux de maladies inflammatoires chroniques intestinales jugées en lien avec le traitement était de 0,1/100 PA, celui des MACE de 0,5/100 PA. Aucun nouveau signal de tolérance n'était identifié à 3 ans [11].

● Données de vraie vie

>>> **Étude de cohorte menée à partir du registre de pharmacovigilance britannique et irlandais BADBIR** (167 centres) avec des données collectées entre novembre 2007 et juin 2023 évaluant la survie à 1 an (pour efficacité et tolérance) des traitements par adalimumab, brodalumab, ixekizumab, sécukinumab, guselkumab et risankizumab, en comparaison à l'ustekinumab. 19 034 séquences de traitement pour 11 877 patients étaient incluses avec une durée médiane de suivi de 2,3 ans [0,9-4,4], dont adalimumab $n = 6815$, ustekinumab $n = 5639$, brodalumab $n = 1072$, ixekizumab $n = 3051$, sécukinumab $n = 1258$, guselkumab $n = 1258$, risankizumab $n = 832$. La survie à 1 an pour efficacité est

I L'Année thérapeutique

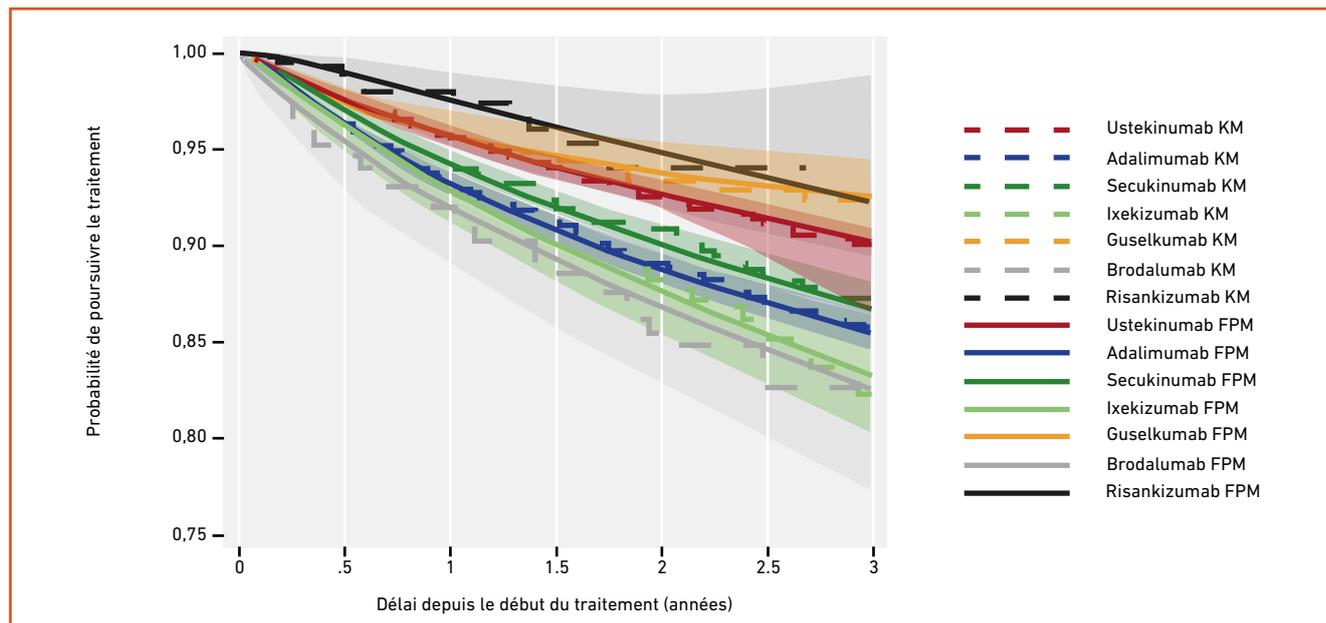


Fig. 2 : Courbe de survie pour efficacité.

présentée dans la **figure 2**. Les anti-IL23 p19 (risankizumab dans cette étude) ont la survie, pour efficacité et tolérance, la plus élevée à 1 an [12].

La prévention du rhumatisme psoriasique par l'utilisation des biothérapies chez les patients avec un psoriasis cutané est un enjeu important. Une étude a été menée à partir de la database Optum, comprenant les patients adultes inclus entre janvier 2014 et décembre 2022 avec un diagnostic de psoriasis cutané et qui initiaient une biothérapie. Les patients étaient assignés à l'une des quatre cohortes selon le type de biothérapie reçue en 1^{re} ligne : anti-IL23, anti-IL17, anti-IL12-23 ou anti-TNF. Étaient exclus les patients avec des antécédents de visites en rhumatologie, ceux avec un diagnostic connu de rhumatisme psoriasique, ayant déjà reçu du méthotrexate ou une biothérapie. Ils étaient suivis 3 ans, jusqu'à l'apparition d'un rhumatisme psoriasique, l'arrêt ou à la modification de la biothérapie, ou jusqu'à perte de vue. 7 144 patients naïfs de biothérapie étaient inclus, dont 2 712 dans la cohorte anti-IL23 p19, 1 078 dans la cohorte

anti-IL12/23, 811 dans la cohorte anti-IL17 et 2 744 dans la cohorte anti-TNF. Les patients sous anti-IL23 p19 avaient un risque relatif de développer un rhumatisme psoriasique inférieur à ceux des autres cohortes [13].

>>> Bimékizumab : étude rétrospective multicentrique dans 19 centres italiens, incluant les patients traités par bimékizumab. Critères d'évaluation : PASI 90, PASI 100, PASI absolu ≤ 2 , DLQI aux semaines 4 et 16, tolérance. 237 patients étaient inclus, 68,4 % d'hommes, âge moyen 48,9 ans, 10,6 % de rhumatisme psoriasique associé. 43,5 % avaient déjà reçu au moins une biothérapie et 18,6 % étaient en échec à plusieurs biothérapies. PASI moyen à l'initiation du bimékizumab = 16,9 ; DLQI moyen = 15,5.

171 patients avaient des données de suivi à 4 semaines et 114 à 16 semaines. À 4 semaines 53,8 % et 43,3 % des patients atteignaient respectivement un PASI 90 et un PASI 100 ; 64,9 % un PASI ≤ 2 . À 16 semaines, 89,5 et 75,4 % des patients atteignaient respectivement un PASI 90 et un PASI 100, 94,7 % un PASI ≤ 2 . Un DLQI 0/1 était atteint par respec-

tivement 60,2 et 86,8 % des patients aux semaines 4 et 16. À la semaine 16, il n'y avait pas de différence de réponse au traitement en fonction de l'exposition antérieure ou non à une biothérapie. Seuls deux patients interrompaient le traitement pour un problème de tolérance (eczéma modéré 1 et 2 semaines après la 1^{re} dose de bimékizumab). Les effets secondaires les plus fréquents étaient les candidoses orales (10,1 %) et les infections des voies aériennes supérieures (8,4 %). Aucun effet secondaire grave ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin n'était rapporté [14].

>>> Une étude a évalué le risque de MACE en fonction du traitement reçu pour le psoriasis chez des patients ayant bénéficié d'une coronarographie dans le système de santé des vétérans aux États-Unis. Patients identifiés sur une période allant de janvier 2005 à décembre 2019 et divisés en trois groupes : traitement biologique, non biologique, aucun traitement. Critère d'évaluation principal : MACE (décès toutes causes, infarctus du myocarde ou revascularisation). Une pondération était utilisée pour limiter les facteurs confondants.

La cohorte a inclus 4 357 patients consécutifs : 531 traités par biothérapie (91 % d'anti-TNF, 4 % d'anti-IL12/23 et 5 % d'anti-IL17), 1 306 patients sous traitement non biologique et 2 420 patients non traités.

La mortalité à 10 ans était diminuée dans le groupe biothérapie par rapport au groupe "aucun traitement", mais pas le taux de MACE à 10 ans. Il n'y avait pas de différence entre les groupes "aucun traitement" et "traitement non biologique" sur les MACE ou la mortalité à 10 ans. Les taux d'infarctus à 10 ans étaient comparables entre les groupes [15].

Spésolimab dans le psoriasis pustuleux généralisé

Le spésolimab (ac anti-IL36R) a prouvé son efficacité dans le traitement des poussées de PPG. Il est évalué dans cette étude dans le cadre de la prévention des poussées. Les patients de 12 à 75 ans avec diagnostic documenté de PPGA, ayant déjà eu \geq deux poussées avec un GPPGA à l'inclusion de 0/1, étaient randomisés 1:1:1:1 pour recevoir l'une des trois doses de spésolimab SC (dose élevée : 600 mg puis 300 mg/4 semaines) ou un placebo pendant 48 semaines. Dans cette analyse, les effets de la dose élevée de spésolimab étaient comparés au placebo concernant le score GPPGA au cours de la période de traitement. La poussée était définie par un score de pustulation \geq 2 et une augmentation \geq 2 du GPPGA.

61 patients recevaient la dose élevée de spésolimab et 60 le placebo ; leur âge moyen était de 40 ans et 60 % étaient des femmes. La proportion de patients ayant un score GPPGA à 0 à l'inclusion était comparable dans les deux groupes. À la semaine 4, la proportion de patients avec un GPPGA à 0 avait augmenté dans le bras spésolimab (26,7 %), mais pas dans le bras placebo (16,1 %). Et celle des patients avec une poussée de PPG était plus faible dans le bras spésolimab (10 %) que dans le bras placebo (35,5 %).

Cette proportion plus élevée de score GPPGA = 0 était maintenue à S24 (33,3 % vs 19,4 % placebo) et à S 48 (36,7 vs 22,6 %). Il n'y avait aucune poussée rapportée après la semaine 4 pour les patients du bras spésolimab, mais cette proportion augmentait dans le bras placebo : 45,2 % à S24 et 51,6 % à S48 [16].

BIBLIOGRAPHIE

1. BISSONNETTE R. A Phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of oral JNJ-77242113 for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy of overall and scalp psoriasis responses from FRONTIER 1. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
2. AMSTRONG A. Efficacy and safety results from the randomized, double blind, placebo-controlled phase 2b trial of the oral TYK 2 inhibitor TAK-279 in moderate to severe psoriasis. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
3. WARREN RB, FRENCH LE, BLAUVELT A *et al*. Significant improvements in signs and symptoms with orismilast in moderate to severe psoriasis: efficacy, safety and subanalyses from the phase IIb IASOS trial. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
4. PAPP K *et al*. Efficacy and safety of ME3183 administered orally in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 2a study. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
5. JINHUA X *et al*. Efficacy and safety of vunakizumab in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
6. GERDES S, STAUBACH P, DIRSCHKA T *et al*. Izkibep for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a phase II, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-finding multicentre study including long-term treatment. *Br J Dermatol*, 2023;189:381-391.
7. VAN HUIZEN AM, VAN DER KRAAIJ GE, BUSARD CI *et al*. Adalimumab combined with methotrexate versus adalimumab monotherapy in psoriasis: Three-year follow-up data of a single-blind randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1815-1824.
8. SCHÄKEL K *et al*. Treatment-free period of more than 1 year in guselkumab super responders with short disease duration of psoriasis: withdrawal data from the GUIDE trial. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
9. CONRAD C. Long term remissions through disease modification: are we there yet? *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
10. CONRAD C, GAULIS S, BIER K *et al*. Early intervention with secukinumab may affect the establishment of tissue memory in psoriasis: results from a DNA methylation analysis. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
11. AMSTRONG A, LEBWOHL M, WARREN RB *et al*. Deucravacitinib in plaque psoriasis: 3-year safety and efficacy results from the phase 3 POETYK PSO-1 et PSO-2 trials. Abstract 2646. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
12. LEBWOHL M, STROBER B, LANGLEY RG *et al*. Bimekizumab 3-year safety and tolerability in moderate to severe plaque psoriasis: long-term pooled analysis from five phase 3 trials. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
13. YIU Z, AVAL LM, ALABAS O *et al*. Drug survival of interleukin-23 p19 inhibitors compared to other biologics for psoriasis: a cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
14. GARGIULO L, NARCISI A, IBBA L *et al*. Effectiveness and safety of bimekizumab for the treatment of plaque psoriasis: a real-life multicenter study-IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Front Med (Lausanne)*, 2023;10:1243843.
15. SALAHUDDIN T, HEBBE A, KOVACH CP *et al*. Biologic therapy for psoriasis is associated with reduced risk of death: Insights from the VA clinical assessment, reporting and tracking program. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:e862-e864
16. STROBER B, AUGUSTIN M, TADA Y *et al*. Effect of high-dose subcutaneous spésolimab on skin manifestations: Results from the pivotal Effisayil 2 trial of flare prevention in generalized pustular psoriasis. Abstract 1732. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie infectieuse ?



P. DEL GIUDICE
Service Infectiologie et Dermatologie,
CHI de Fréjus-Saint-Raphaël, FRÉJUS.

7 jours de doxycycline font aussi bien que 15 jours pour le traitement de l'érythème *chronicum migrans*

Les auteurs [1] ont étudié l'efficacité de la doxycycline orale pendant 7 jours comparée à 14 jours chez les adultes ayant un érythème *chronicum migrans* (**fig. 1**). Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert de non-infériorité. Les patients recevaient 100 mg de doxycycline par voie orale 2 x/j pendant 7 jours ou 14 jours. Cette



Fig. 1 : Érythème *chronicum migrans*.

étude réalisée en Slovénie a inclus 300 patients. Le nombre de patients guéris était similaire dans les deux groupes. Les auteurs concluent que 7 jours sont aussi efficaces que 15 jours de traitement par doxycycline.

Transmission sexuelle du Mpox clade-1

L'année 2022 a été marquée par l'émergence d'une nouvelle forme d'infection due au *monkey pox virus*, renommé depuis Mpox. La particularité de cette émergence est que le mode de transmission était quasi exclusivement par voie sexuelle. Les études virologiques ont montré qu'il s'agissait d'un variant originaire d'Afrique de l'Ouest. Un article récent [2] rapporte la transmission sexuelle possible du variant d'Afrique centrale, dit clade 1. Le problème est que ce variant clade 1 est responsable d'infections beaucoup plus sévères que le variant d'Afrique de l'Ouest, dit clade 2. Une vigilance accrue s'impose donc vis-à-vis de ce variant.

Premier cas d'érythème *chronicum migrans* à *Borrelia spielmanii* en France

Les auteurs [3] rapportent le cas d'une femme qui présentait un érythème *chronicum migrans* "géant" qui évoluait depuis plusieurs mois. La PCR (*polymerase chain reaction*) réalisée sur la biopsie cutanée a mis en évidence une *borrelia* qui a déjà été isolée exceptionnellement dans des ECM mais en Europe centrale. Il s'agissait du premier cas en France.

Rickettsia slovaca peut aussi être responsable d'une éruption "boutonneuse"

Les auteurs [4] rapportent l'observation d'un patient qui présentait une fièvre, une lésion escarotique du dos (**fig. 2**) et une éruption d'une vingtaine d'éléments papuleux éparses. Le patient avait été piqué par une tique au cours d'une promenade en forêt dans le Var en avril. Compte tenu du tableau clinique, une rickettsiose était fortement suspectée. Les biopsies cutanées ont trouvé *Rickettsia slovaca* à l'analyse par PCR. Cette rickettsie était bien connue jusqu'à présent pour être responsable d'un autre tableau clinique appelé TIBOLA, caractérisé par une escarre d'inoculation dans le cuir chevelu, une adénopathie satellite. Cette observation ajoutait une nouvelle forme clinique au spectre déjà étendu des rickettsioses.



Fig. 2 : Escarre d'inoculation et éruption papuleuse dues à *R. slovaca*.

Transmission sexuelle de trichophyton mentagrophytes genotype VII chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

Les auteurs [5] rapportent la transmission sexuelle d'un *Trichophyton men-*

tagrophyte particulier chez 13 patients. Ce dermatophyte appartenait au même génotype VII et 12 des 13 patients avaient des rapports sexuels avec des hommes. Les lésions étaient principalement localisées aux zones génitales.

Prévalence de la résistance à la terbinafine chez les dermatophytes isolés d'onychomycoses

Les auteurs [6] ont étudié la prévalence des mutations de la squalène époxidase codant pour la résistance à la terbinafine parmi les dermatophytes isolés d'onychomycoses de 15 863 patients aux États-Unis. La prévalence des dermatophytes était de 37,8 % dans cette population, dont 88 % de *Trichophyton rubrum*. Le taux de mutation était de 3,7 %. Les mutations communément détectées étaient T1189C/Phe397Leu (34,5 %), T1306C/Phe415Ser (16 %) et C1191A/Phe397Leu (11 %). Ces mutations étaient associées à une diminution de la sensibilité à la terbinafine. Cette étude permet de donner une bonne idée de la prévalence des résistances des trichophytons à la terbinafine isolés dans les onychomycoses.

Résistance à la perméthrine des sarcoptes, étude autrichienne

Les mutations dans le *voltage-sensitive sodium channels* (VSSC) ont été associées à une résistance chez de nombreux arthropodes à la perméthrine mais n'ont jamais été trouvées chez *Sarcoptes scabiei* variatio (var.) *hominis*. Les sarcoptes isolés de 67 patients de Vienne (Autriche) [7] chez lesquels un taux d'échec de 86 % à un traitement à la perméthrine était noté. Ces sarcoptes ont été génotypés pour rechercher des mutations de la VSSC. Une nouvelle mutation A1663T était détectée chez 97 % des sarcoptes, ayant pour effet une substitution de la méthionine en

leucine (M91), une mutation connue pour conférer la résistance chez d'autres arthropodes.

Prévention de la lèpre par la rifampentine

Quelle prévention proposer en cas d'exposition à la lèpre (fig. 3) ? Jusqu'à cette étude [8], il n'y avait pas de réponse à cette question. Les auteurs ont étudié une proposition de prophylaxie de la lèpre à 7 450 sujets exposés à la lèpre. Les contacts étaient randomisés pour recevoir une dose unique de rifampicine, ou de rifampentine ou un placebo. Après 4 ans de suivi, un total de 24 cas de lèpres étaient diagnostiqués, dont deux cas dans le groupe rifampentine, neuf cas dans le groupe rifampicine et treize cas dans le groupe contrôle. Cette étude permet donc de proposer la rifampentine en prophylaxie à des sujets exposés à des patients malades de la lèpre.



Fig. 3 : Lèpre lépromateuse.

Le staphylocoque doré directement responsable de prurit

C'est suffisamment rare pour le noter, un article concernant la dermatologie a été publié dans la prestigieuse revue *Cell*. [9] Les auteurs montrent que le staphylocoque doré produit une sérine protéase V8 qui agit directement sur une *protéinase-activated receptor 1* (PAR1), une protéine des neurones avec, pour conséquence, le prurit.

Consommation des antibiotiques dans le traitement de l'acné en Grande-Bretagne

Le mésusage des antibiotiques est un problème de santé publique mondial. Les auteurs de cette étude se sont intéressés à cette utilisation dans l'acné à grande échelle [10]. Ils montrent que certains antibiotiques sont utilisés dans cette indication pendant des mois, de façon répétée. Cette étude pointe clairement un mésusage de certains antibiotiques dans l'acné.

Augmentation du risque d'infection aux germes marins *Shewanella* et *Vibrio* en Europe

Shewanella et *Vibrio* sont des bactéries vivant dans des écosystèmes marins, surtout dans les zones chaudes du globe. Ces bactéries peuvent être responsables d'infections cutanées sévères, telles que les fasciites nécrosantes. Les auteurs de cette étude montrent une augmentation de ces infections en Scandinavie qui est corrélée à une augmentation régulière de la température marine [11]. Il faut être vigilant et considérer que ces infections pourront être désormais rencontrées sous nos climats.

Un polyomavirus responsable d'une nouvelle entité dermatologique

Dans un travail remarquable [12], les auteurs de cette étude décrivent des lésions cutanées kératosiques disséminées chez quatre patients immunodéprimés. L'étude anatomopathologique, immunohistochimique et virologique montre que ces lésions sont dues à un polyomavirus 9.

BIBLIOGRAPHIE

1. STUPICA D, COLLINET-ADLER S, BLAGUS R *et al.* Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?



I. MOULONGUET¹, R. ENCAOUA¹,
R. BARAN²

¹ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

² Centre de diagnostic et traitement des maladies des ongles, CANNES.

Les résumés des articles qui vous sont présentés sont issus des publications dans les revues indexées dans *PubMed* sur l'année 2023.

Confirmation de l'amélioration du psoriasis unguéal par un anti-IL17 chez les patients présentant une atteinte unguéale à l'inclusion

L'un des objectifs de ce travail (actualisé et présenté à AAD 2024) était de rapporter l'efficacité du bimekizumab anticorps monoclonal contre l'IL17A et l'IL17F (cytokines pro-inflammatoires surexprimées dans le psoriasis) à 1 an dans la disparition du psoriasis unguéal chez les patients avec un rhumatisme psoriasique actif et qui présentaient une atteinte unguéale à l'inclusion. Les études BE COMPLETE et BE OPTIMAL [1, 2] ont évalué le bimekizu-

mab 160 mg toutes les 4 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les deux études étaient contrôlées contre placebo jusqu'à la semaine 16, puis les patients traités par placebo ont reçu du bimekizumab.

Chez les patients présentant une atteinte unguéale à l'inclusion (mNAPSI > 0), les données ont montré une amélioration moyenne plus importante du score mNAPSI par rapport à l'inclusion avec le bimekizumab vs placebo à S16. Ce même score a continué à s'améliorer à S52 par rapport à l'inclusion chez les patients sous bimekizumab et après switch du placebo au bimekizumab. Par ailleurs, 38,5 % des patients traités par bimekizumab vs 17,2 % des patients sous placebo ont rapporté une disparition complète du psoriasis unguéal à S16 (mNAPSI = 0). Les réponses ont continué à s'améliorer à 1 an : 66,3 % des patients sous bimekizumab et 67,8 % des patients après switch du placebo au bimekizumab ont rapporté une disparition complète du psoriasis unguéal.

Histopathologie de l'unité unguéale

L'évaluation histopathologique de l'unité unguéale est un élément essentiel au diagnostic des différentes pathologies. Cette revue [3] met en évidence les récentes mises à jour de l'histopathologie de l'unité unguéale et discute la littérature couvrant un large éventail des anomalies de l'ongle, y compris le mélanome/les lésions mélanocytaires, le carcinome épidermoïde, l'onychomatricome, l'onychopapillome, l'onychomycose, le lichen plan et les autres affections inflammatoires.

Cas clinique d'un kératoacanthome unguéal avec des caractéristiques de régression

Le kératoacanthome unguéal (KAU) est une tumeur peu fréquente. Différent du kératoacanthome d'autres parties de la peau, le KAU régresse rarement et se développe de manière agressive avec une réaction d'ostéolyse de la phalange sous-jacente. Les cas rapportés présentant des caractéristiques de régression sont exceptionnels. Par ailleurs, les dermatopathologistes, experts en pathologie unguéale, déclarent avoir vu très peu de cas de régression. Cet article [4] rapporte le cas d'un homme de 77 ans présentant une lésion sous-unguéale douloureuse au majeur de la main droite. La radiographie a montré des signes d'érosion de la phalange distale sous-jacente. Le patient inquiet de cette tumeur a préféré une amputation de la phalange distale à un traitement conservateur. L'examen histopathologique a révélé un KAU présentant des caractéristiques de régression.

Localisation peu habituelle d'un onychomatricome

L'onychomatricome est une tumeur bénigne rare de l'ongle, caractérisée par des projections en forme de doigt qui envahissent la matrice unguéale. Les femmes de type caucasien sont les plus souvent touchées. Les auteurs ont présenté [5] le cas d'un homme de 40 ans présentant un onychomatricome situé sur le 4^e orteil, initialement traité comme une onychomycose. Cet article résume les caractéristiques cliniques de cette tumeur bénigne et présente une belle iconographie pré- et per-opératoire.

I L'Année thérapeutique

Par ailleurs, il nous rappelle qu'elle a été décrite pour la première fois en 1992 par les Prs Baran et Kint.

Mélanonychie induite par l'hydroxyurée

L'hydroxyurée (HU) est un cytostatique utilisé dans le traitement des troubles myéloprolifératifs qui peut provoquer des effets indésirables cutanéomuqueux, notamment une hyperpigmentation, des éruptions lichénoïdes, une alopecie et des ulcères de jambe. Cependant, l'apparition concomitante d'une mélanonychie transverse avec des bandes d'hyperpigmentation linéaires homogènes au cours d'un traitement prolongé par HU est relativement rare, avec seulement six cas signalés dans la littérature. L'article rapporte le cas d'une femme de 61 ans qui a développé une hyperpigmentation linéaire homogène et une mélanonychie transversale concomitante 6 mois après le début de l'HU pour thrombocytose.

Cette présentation clinique atypique [6] peut poser un défi diagnostique des mélanonychies et passe en revue les diagnostics différentiels : le mélanome, le carcinome épidermoïde pigmenté, l'hématome sous-unguéal, le nævus, la prédisposition ethnique, l'onychomycose nigricans et l'hyperpigmentation induite par d'autres médicaments.

Les moisissures responsables d'onychomycose sont de plus en plus fréquentes

L'onychomycose est une infection courante et représente une partie importante des maladies des ongles. Elle est généralement causée par des dermatophytes et des levures, bien qu'elle soit également associée à des champignons filamenteux non dermatophytes (NDDFF). Récemment, l'incidence des onychomycoses causées par les NDDFF a augmenté, ce qui représente 2 à 12 % de toutes les infections fongiques des ongles.

Cladosporium sp., un champignon dématé, est l'un des plus cosmopolites et serait abondant dans l'atmosphère. Sa couleur sombre, due au pigment mélanique de sa paroi cellulaire, est considérée comme un facteur de virulence. *Cladosporium halotolerans* a rarement été décrit comme agent pathogène. La mélanine est reconnue comme un facteur de virulence. Cela va de sa capacité à favoriser les maladies et sa capacité à prolonger sa vie et à s'adapter à plusieurs régions, le rendant stable et résistant. En raison du nombre croissant de patients immunodéprimés, de nombreuses espèces fongiques initialement considérées comme des contaminants sont désormais considérées comme des agents mycotiques pathogènes et peuvent également affecter les patients immunocompétents [7].

Amyloïdome de l'appareil unguéal

L'atteinte unguéale est rare au cours de l'amylose et peut s'observer dans deux situations différentes : au cours d'une amylose systémique AL et en cas d'amylose nodulaire localisée à l'ongle ou amyloïdome. Deux articles récents [8, 9] ont rapporté trois cas d'amyloïdomes de l'appareil unguéal, sous la forme d'un nodule rosé ou jaunâtre, de 7 à 10 mm de diamètre, siégeant sur le lit distal d'un orteil soulevant la tablette avec onycholyse. Dans ces trois cas, le diagnostic a été posé sur l'histologie, montrant un dépôt nodulaire d'amylose occupant tout le derme, s'étendant dans l'hypoderme, associé à un infiltrat lympho-plasmocytaire de densité modérée. Deux de ces cas correspondaient à une amylose AL. Le traitement a été chirurgical sans récurrence après excision. Le bilan initial était négatif. L'amyloïdome AL est en général d'évolution indolente mais une surveillance au long cours est nécessaire pour surveiller l'absence de récurrence, de progression vers un lymphome de la zone marginale ou vers une amylose systémique.

Goutte et appareil unguéal

L'atteinte de l'appareil unguéal dans la goutte est exceptionnelle avec cinq cas rapportés dans la littérature. Cet article [10] décrit deux cas de tophi goutteux de l'appareil unguéal, l'un d'entre eux étant révélateur de la maladie. Les tophi goutteux réalisent des papules ou des nodules hyperkératosiques péri-unguéraux avec parfois élimination d'un matériel crayeux. L'existence de tophi à distance, les antécédents de goutte en rendent souvent le diagnostic facile mais ces localisations peuvent être révélatrices. Parfois, l'aspect peut être trompeur avec histologiquement une hyperplasie épithéliale marquée, pseudo-carcinomateuse pouvant prêter à confusion avec un carcinome épidermoïde comme dans un des cas rapportés dans cet article, où c'est l'exploration chirurgicale qui a permis le diagnostic de goutte, la biopsie initiale ayant suspecté un carcinome épidermoïde.

Érythème pigmenté fixe au fluconazole

Cet article [11] rapporte un cas d'érythème pigmenté fixe (EPF) se manifestant par une lésion érythémateuse, prurigineuse de la face palmaire de l'annulaire gauche, survenant 24 heures après la prise d'une dose unique de 150 mg de fluconazole pour une candidose vaginale. Les diagnostics de cellulite du doigt traitée par doxycycline et de panaris herpétique traité par valacyclovir ont été portés lors des deux poussées précédentes. Lors de l'épisode relaté dans ce cas clinique, il s'agissait, là encore, d'une lésion érythémateuse prurigineuse avec une bulle en voie d'éviction et on notait une dépression transversale dans la partie médiane de la tablette (ligne de Beau). La biopsie du doigt trouvait des altérations vacuolaires de la basale avec un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel, tout à fait en accord avec un EPF. Le développement des lignes de Beau coïncidait avec la prise de fluconazole, témoi-

abbvie, en partenariat avec
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie, vous invite
à la retransmission **EN DIRECT** de la webconférence interactive

Mardi 18 juin 2024
20 h 45 - 22 h 00

Prise en charge du psoriasis en ville : vers une nouvelle ère

Modératrice : Dr Nathalie QUILES (Marseille)

Avec la participation des



**Fardeau de la maladie,
objectifs de traitement à atteindre**

Dr Marina ALEXANDRE
(Bobigny)



**Traiter tôt et fort :
quels bénéfices en attendre**

Dr Nathalie QUILES
(Marseille)



**Quelques cas cliniques
de mise en pratique**

Dr François MACCARI
(Saint-Maur-des-Fossés)

Un replay sera disponible dans les jours suivant le direct

Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://abbvie2.realites-dermatologiques.com>

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



réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

abbvie

I L'Année thérapeutique

gnant de l'atteinte matricielle de cet EPF secondaire à l'utilisation récurrente du fluconazole. Cette localisation d'un EPV avec lignes de Beau est à connaître, pour éviter une errance diagnostique, des traitements inutiles et permettre d'éviter les récurrences en arrêtant le médicament inducteur.

Mélanonychies transversales après traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase

La mélanonychie transversale est caractérisée par la présence de bandes pigmentées grises à noires horizontales, traversant la tablette. Les causes de cette affection rares sont variées mais il s'agit souvent d'un effet secondaire médicamenteux : infliximab, antipaludéens de synthèse, zidovudine, minocycline, chimiothérapie (bléomycine, pémétréxed, dacarbazine, vincristine, hydroxyurée). D'autres causes comme la radiothérapie, l'électronthérapie, la PUVA thérapie ou le melanotan ont été rapportées. Ce cas clinique [12] décrit la survenue de mélanonychies transversales des dix doigts chez un homme traité par un inhibiteur de tyrosine kinase (dasatinib) pour une LMC depuis 1 an et demi. Le mécanisme de la mélanonychie transversale, encore mal connu, est discuté par les auteurs : toxicité directe sur la matrice de l'ongle responsable d'une altération de la fonction des mélanocytes ? Stimulation des mélanocytes de la matrice unguéale ?

Lupus érythémateux chronique et appareil unguéal

Le lupus érythémateux chronique (LEC) de l'appareil unguéal est rare avec des lésions chroniques et destructrices, provoquant une atrophie dont le type dépend de la zone touchée : des lésions péri-unguéales peuvent affecter la matrice de l'ongle, avec des modifications de la tablette qui peuvent aller de légères stries à un amincissement pro-

gressif de l'ongle ou à de graves dystrophies. L'atteinte du lit de l'ongle est très rare et provoque une onycholyse. Ce cas clinique [13] rapporte un carcinome épidermoïde destructeur de l'ongle chez une patiente afro-brésilienne de 65 ans atteinte de LEC avec des lésions cutanées typiques des oreilles et du cuir chevelu. L'examen clinique mettait en évidence des lésions rondes verruqueuses ou atrophiques de la face palmaire des doigts. Les ongles des dix doigts étaient le siège de striations, les cuticules étaient hyperkératosiques et la peau péri-unguéale était érythémateuse avec des zones d'atrophie et dépigmentation. Il existait une tumeur friable et hyperkératosique du pouce droit provoquant une onycholyse et une destruction de la tablette. La survenue d'un carcinome épidermoïde est classique dans le LEC mais jusqu'ici aucune localisation à l'appareil unguéal n'a été rapportée.

■ Signe de Hutchinson

Une étude rétrospective a évalué les caractéristiques histopathologiques du signe de Hutchinson chez douze patients atteints de mélanome *in situ* de l'appareil unguéal [14] avec biopsie du signe de Hutchinson et de la matrice. Dans 10/12 cas, il existait, sur la biopsie du signe de Hutchinson, une augmentation significative du nombre de mélanocytes qui comportaient des atypies. Dans deux cas cependant, les modifications étaient plus discrètes. Les auteurs soulignent l'intérêt de la biopsie du signe de Hutchinson à visée diagnostique. Des experts commentent cet article, en rappelant que la biopsie matricielle est le gold standard pour le diagnostic de mélanome unguéal et qu'elle est, à quelques rares exceptions près, indispensable au diagnostic [15]. Si une biopsie du signe de Hutchinson est pratiquée pour une suspicion de mélanome, elle doit être accompagnée de renseignements cliniques adéquats avec des photos et nécessite une collaboration étroite

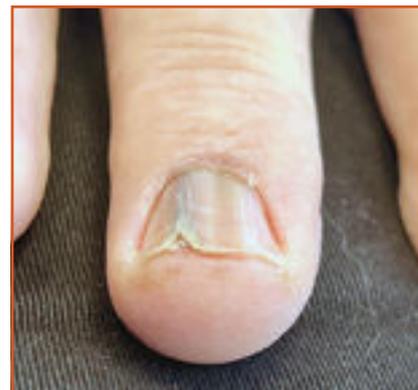


Fig. 1A : Mélanome du médium avec signe de Hutchinson chez un homme de 67 ans : la pigmentation des tissus péri-unguéaux est plus discrète.



Fig. 1B : Aspect dermoscopique de la tablette avec lignes pigmentées, irrégulières de taille inégale évoquant un mélanome. Le signe de Hutchinson est bien visible avec un fond brun du repli sus-unguéal, de la cuticule et de l'hyponychium. Coll. Dr B. Ovtchinnikoff.

entre le dermatologue et le dermatopathologiste pour permettre un diagnostic approprié [15] (fig. 1A et 1B).

Intérêt du clipping pour le diagnostic de mélanome de l'appareil unguéal

La technique de *clipping*, souvent utilisée pour le diagnostic d'onychomycose, de psoriasis ou plus rarement d'onycho-

matricome, peut révéler un mélanome de l'adulte en mettant en évidence des cellules mélanocytaires s'éliminant dans la tablette. Cependant, cet aspect peut être observé dans des nævus de l'enfant sans porter à préjudice. Dans cet article [16], les auteurs rapportent un cas d'une patiente ayant une lésion très suspecte de mélanome de l'appareil unguéal du pouce, refusant initialement la biopsie matricielle en raison du risque de séquelles dystrophiques. Le *clipping* a trouvé une pigmentation mélanique de la tablette et des débris de mélanocytes conduisant à la biopsie matricielle, qui a permis d'objectiver un mélanome *in situ*. Les auteurs proposent cette technique dans la routine d'évaluation diagnostique et thérapeutique d'une mélanonychie, afin de trier les patients nécessitant une biopsie urgente si ces résidus de mélanocytes sont mis en évidence dans le *clipping*. Cet article est intéressant, cependant, la biopsie matricielle reste le *gold standard* du diagnostic de mélanome. De plus, la présence de ces résidus de mélanocytes (*remnants*) doit être corrélée aux données cliniques et leur absence n'exclut pas le diagnostic de mélanome.

■ Maladie de Kaposi

Les localisations cutanées de la maladie de Kaposi sont exceptionnelles. Cet article [17] rapporte un cas se présentant

sous la forme d'un nodule hyperkératosique à base violacée qui soulève la tablette d'un orteil sans autre localisation cutanée ou viscérale. C'est l'histologie qui a permis de porter le diagnostic trouvant une prolifération vasculaire atypique HHV8+ avec des hémorragies et un infiltrat comportant des plasmocytes. L'atteinte des doigts est moins fréquente que celle des orteils, elle est exclusivement rencontrée au cours des Kaposi HIV+. L'atteinte des orteils plus fréquente, concerne aussi les Kaposi méditerranéens qui affectent d'ailleurs plus volontiers les membres inférieurs comme dans cette observation.

■ Onychopapillome (OP) atypique

Le premier cas d'onychopapillome (OP) malin a été décrit par E. Haneke en 2021, chez un homme de 58 ans qui consultait pour une érythronychie longitudinale du pouce droit, présente depuis plusieurs années. La lésion ne s'était pas modifiée mais était devenue douloureuse depuis quelques mois, ce qui avait motivé son exérèse.

À la suite de ce premier cas, trois nouveaux OP atypiques/malins ont été rapportés [18], après relecture histologique d'une série de 88 cas d'OP. Il s'agissait d'une érythronychie et de deux mélano-

nychies avec une fissure et un foyer d'hyperkératose distale suggérant cliniquement le diagnostic d'OP chez les trois patients. Ces lésions sont-elles réellement des OP malins ou seulement des OP atypiques et quel est leur pronostic? Un des trois cas a récidivé malgré une exérèse initiale complète. Cependant, aucun des quatre cas rapportés à ce jour n'a entraîné d'invasion dermique, osseuse ou de métastase. Le terme d'OP atypique semble préférable à celui d'OP malin. Il est difficile de savoir s'il s'agissait d'une dégénérescence d'un OP pré existant ou d'emblée d'un OP malin. Ces observations d'OP atypique/malin soulignent la nécessité d'une surveillance clinique des OP et d'une ablation en cas d'évolutivité.

La tendance actuelle est d'opérer, d'une part les OP qui gênent les patients et d'autre part les OP pigmentés qui peuvent prêter à confusion avec une lésion mélanocytaire ou une maladie de Bowen. Deux de ces OP atypiques/malins se présentaient comme des mélanonychies, ce qui tend à conforter cette attitude de pratiquer l'exérèse des OP pigmentés et des OP qui se modifient cliniquement. Sur le plan histopathologique, la présence d'atypies dans une lésion ayant un aspect clinique et architectural d'OP doit inciter à effectuer une étude en immunohistochimie par la P53 et le Ki67 afin de voir s'il s'agit d'un OP atypique (**fig. 2A, 2B et 2C**).



Fig. 2. A : Onychopapillome malin : mélanonychie longitudinale débutant sous le repli proximal, avec onycholyse distale. Coll. Pr B. Richert. B : Onychopapillome malin : mélanonychie longitudinale à bords flous avec onycholyse distale. Coll. Pr B. Richert. C : Érythronychie longitudinale avec onycholyse distale. Coll. Pr B. Richert.

L'Année thérapeutique

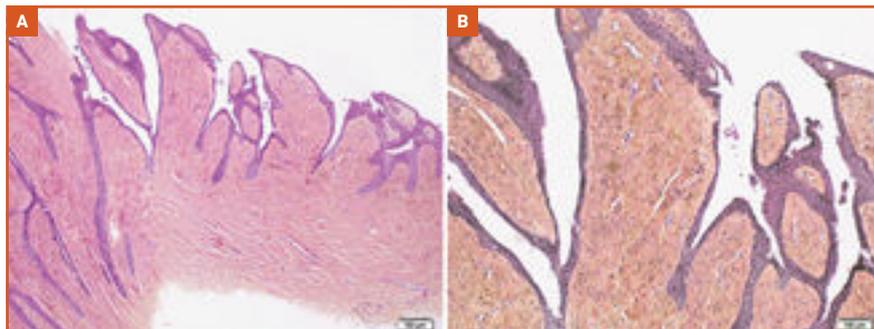


Fig. 3A et 3B : Onychomatricome, travées matricielles s'invaginant dans un stroma siège d'une prolifération de cellules fusiformes. La perte de RB1 dans le contingent matriciel, récemment découverte, classe l'onychomatricome comme une tumeur mésenchymateuse avec hyperplasie matricielle réactionnelle et non plus comme une tumeur fibro-épithéliale.

Onychomatricome, une tumeur conjonctive

Deux études [19, 20] rapportent la perte de RB1 observée dans le contingent mésenchymateux de l'onychomatricome (OM) et non dans le contingent épithélial, suggérant que la composante matricielle de l'OM est secondaire à la prolifération mésenchymateuse et que l'OM doit être rattaché au groupe des tumeurs avec délétion de RB1 et ne doit plus être considéré comme une tumeur fibro-épithéliale (**fig. 3A et 3B**).

Nous remercions le Pr Bertrand Richert et le Dr Bernadette Ovtchinnikoff pour le partage photographique.

BIBLIOGRAPHIE

- MEROLA JF, LANDEWÉ R, McINNES IB *et al.* Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*, 2023;401:38-48.
- McINNES IB, ASAHINA A, COATES LC *et al.* Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*, 2023;401:25-37.
- GODSE R, RODRIGUEZ O, OMUETI AYOADE K *et al.* Update on nail unit histopathology. *Hum Pathol*, 2023;140:214-232.
- FERNANDEZ FLORES A, GARCIA-PAINO L, SANTOS PERON A *et al.* Ungual Keratoacanthoma With Features of Regression. *Am J Dermatopathol*, 2023;45:113-116.
- ANTUNES-DUARTE S, FRAGA A, SOARES-DE-ALMEIDA L. Onychomatricoma on the fourth toenail: A rare tumor in a rare localization. *Indian J Dermatol, Venereol Leprol*, 2023;89:408-410.
- BUONTEMPO MG, CHAUDHRY ZS, RAVAL RS *et al.* Hydroxyurea-induced melanonychia. *JAAD Case Reports*, 2023; 42:91-94.
- SANTANA GN, GLAUCE MARTINS NEFF C, PETRI V *et al.* A peculiar case of onychomycosis caused by *Cladosporium halotolerans*. *Einstein (São Paulo)*, 2023;21:eRC0326.
- CHENG YJ, LI Y, LIM KH, OH CC. Dermatoscope of primary localized cutaneous nodular amyloidosis on hallux nail bed. *JAAD Case Rep*, 2022;27:46-48.
- BONITO F, KOLIVRAS A, SASS U *et al.* Nail Amyloidoma: Two Case Reports of a New Entity. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:216-220.
- HU JZ, JELINEK NJ, HINSHAW MA. Gout affecting the nail unit: report of 2 cases and literature review. *Skin and Appendage Disord*, 2024;10:99-103.
- HERNANDEZ LE, JADOO A, MORRISON B. Recurrent fluconazole-induced fixed drug eruption of the digit with nail matrix involvement: a case report and review of the literature. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:457-460.
- TYAGI M, GAURAV V, KAUR J. Dasatinib-Induced Transverse Melanonychia. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:449-452.
- YENDO TM, GABBI TVB, NICO MMS. Squamous cell carcinoma arising in discoid lupus erythematosus of the nail unit. *Skin Appendage Disord*, 2023;9: 221-223.
- OH SJ, LEE J, PARK S *et al.* Hutchinson sign: biopsy may assist in diagnosis of subungual melanoma in situ. *Dermatol Surg*, 2022;48:28-31.
- RUBIN AI, RICHERT B, HANEKE E. Commentary on Hutchinson sign: biopsy may assist in diagnosis of subungual melanoma in situ. *Dermatol Surg*, 2022;48:32-33.
- RODRIGUEZ O, ELENITSAS R, JIANG AJ *et al.* A call for nail clipping histopathology to become an essential component of the routine evaluation of melanonychia: benefitting patients as a triage and surgical planning maneuver. *J Cutan Pathol*, 2023;50:279-283.
- KRYGIER J, SASS U, MEIERS I *et al.* Kaposi sarcoma of the nail unit: a case report and review of the literature. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:465-469.
- ANDRÉ J, EWBANK A, MOULONGUET I *et al.* Three atypical/malignant onychopapillomas in a 52-case series with immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*, 2024;51:239-245.
- PERRIN C, PEDEUTOUR F, COUTTS M *et al.* Onychomatricoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 10 cases highlighting recurrent RB1 deletion and the potential diagnostic value of LEF-1. *Histopathology*, 2023;82:767-778.
- LIU Y, ZOU D, HUANG Q *et al.* RB1 loss in the mesenchymal component of onychomatricoma. *J Cutan Pathol*, 2023;50:1094-1098.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?

P. REYGAGNE, P. ASSOULY, M. PAVLOVIC-GANASCIA, B. MATARD
Centre Sabouraud, PARIS.

Cette année, de nombreux articles font le point sur les nouveaux traitements de l'alopecie androgénétique (AAG) masculine ou féminine. Le minoxidil *per os* à petites doses (*Low Dose Oral Minoxidil* ou LDOM) est de plus en plus utilisé aux États-Unis, en Espagne et ailleurs, y compris en première intention pour les AAG masculines et féminines, mais également pour de nombreuses autres alopecies. La spironolactone est souvent associée au minoxidil pour les AAG féminines dès qu'il existe un climat d'hyperandrogénie clinique. Les plus grandes nouveautés thérapeutiques concernent les pathologies inflammatoires du cuir chevelu avec deux anti-JAK ayant obtenu une AMM dans le traitement des pelades sévères : le baricitinib et le ritlecitinib avec un remboursement pour le baricitinib depuis le 1^{er} avril 2024. Les anti-JAK vont totalement changer notre prise en charge et nos recommandations pour les pelades sévères. De même, de nombreuses biothérapies aux côtés de notre ancien méthotrexate commencent à faire leur apparition dans le traitement du lichen plan pilaire, des folliculites décalvantes et de la cellulite disséquante du cuir chevelu, ces deux dernières indications bénéficiant des nouvelles indications de la maladie de Verneuil.



→ P. REYGAGNE

Cette année de nombreux articles font le point sur les nouveaux traitements de l'alopecie androgénétique (AAG) masculine ou féminine. L'alopecie androgénétique est de loin l'alopecie la plus fréquente dans la population puisqu'elle affecte 80 % des hommes et 40 % des femmes. Le minoxi-

dil *per os* à petites doses est de plus en plus utilisé aux États-Unis et ailleurs, y compris en première intention pour les alopecies androgénétiques masculines et féminines, mais également pour de nombreuses autres alopecies [1].

Le minoxidil oral à faible dose et l'énigme des faibles complications cardiovasculaires

Le minoxidil oral a été utilisé aux États-Unis à partir de 1965 pour le traitement des hypertensions artérielles (HTA) sévères réfractaires à des doses *per os* recommandées entre 10 et 40 mg/jour. Aux États-Unis, il existe des comprimés à 2,5 mg mais, en France, ils sont dosés à 5 et 10 mg (Lonoten). Le minoxidil oral a été associé à de nombreuses complications cardiovasculaires : ischémie

cardiaques, hypertension artérielle pulmonaire, hypertrophie ventriculaire gauche, anomalies du segment ST ou de l'onde T à l'EKG, épanchement pleural ou péricardique, voir tamponnade, tachycardie, hypotension artérielle et, enfin, œdèmes des extrémités ou des paupières, secondaires à une rétention sodée. Ces effets secondaires ont motivé une "black box" aux États-Unis et le minoxidil n'est pratiquement plus utilisé par les cardiologues pour traiter l'HTA.

En 2023, un article du *New York Times* intitulé "An old medicine grows new hair for pennies a day" a remotivé grandement l'intérêt des patients pour le minoxidil oral à faible dose [2]. Et, cette année, un éditorial du *JAAD* nous explique que le minoxidil oral à faible dose vient modifier notre approche du traitement des AAG [3]. Le minoxidil *per os* à petites doses est formellement

I L'Année thérapeutique

contre-indiqué en cas de phéochromocytome ou de péricardite et il faut l'éviter en cas d'insuffisance rénale, d'antécédent d'infarctus du myocarde, ou encore en cas de tachycardie, de troubles du rythme ou d'insuffisance cardiaque congestive.

En dehors de ces contre-indications, le minoxidil *per os* à petites doses peut également être efficace pour traiter d'autres types d'alopécies : des alopecies post-chimiothérapie [4, 5], médicamenteuses, de traction, cicatricielles, des sourcils, diffuses non androgénétiques, le syndrome des cheveux anagènes caduques ou des *effluviums* télogènes. Une série rétrospective de 105 adultes, traités au moins 52 semaines, a mis en évidence une repousse sur photographies dans 52 % des cas et une stabilisation dans 43 % des cas pour des AAGF, AAGM, ou *effluviums* télogènes [6]. Une série coréenne rétrospective incluant 100 femmes avec une alopecie persistante post-cancer du sein et chimiothérapie, avec ou sans hormonothérapie, plaide pour l'efficacité du minoxidil topique à 5 % 1x/j, associé à du minoxidil *per os* à petites doses (1,25 à 5 mg/jour). Pour les 56 patientes suivies par comptage de cheveux sur trichoscopie, l'augmentation du nombre de cheveux terminaux par cm² a été de 2,5 % dans le groupe minoxidil topique (n = 19) vs 11,8 % dans le groupe minoxidil topique et *per os*. Les effets secondaires habituels ont été observés : hypertrichose (13,5 %), œdème (5,4 %), palpitation (2,7 %) et céphalées (2,7 %) [7].

Rarement, et à petites doses, le minoxidil a été associé à des hypotensions orthostatiques, des œdèmes des extrémités ou des paupières, une tachycardie et des altérations de l'électrocardiogramme (onde T inversée). Une étude prospective a suivi 34 hommes âgés de 21 à 58 ans et en bonne santé traités par 5 mg de minoxidil le soir au coucher, suivis 24 semaines avec un Holter ECG et un Holter tensionnel sur 24 heures, avant minoxidil et après 24 semaines [8]. Deux patients ont arrêté avant les 24 semaines en raison

de céphalées pour l'un et d'œdème facial et des membres inférieurs pour l'autre. Les holters n'ont pas mis en évidence de trouble de repolarisation et pas de variation significative de la tension artérielle. Une étude rétrospective plus récente, et publiée dans le *JAAD*, nous rassure encore sur l'absence d'effet secondaire cardiovasculaire [9].

La chronologie d'apparition des effets secondaires est assez stéréotypée. Tachycardie, céphalées, vertiges, hypotension orthostatique surviennent précocement en 1 à 5 jours ; les œdèmes sont plus tardifs et les hypertrichoses surviennent encore plus tardivement après un délai de 2 à 3 mois. Il existe une corrélation entre la dose de minoxidil et son efficacité, mais il existe également une corrélation entre la dose de minoxidil et ses effets secondaires.

Ces actualités nous permettent de proposer le minoxidil *per os* à un dosage initial de 0,5 ou 1 mg/jour chez la femme et de 2 ou 2,5 mg/jour chez l'homme suivi, si nécessaire, et en fonction de l'efficacité et de la tolérance, d'un doublement de la dose après 3 mois, puis après 6 mois, sans dépasser 2,5 mg chez la femme et 5 mg chez l'homme. Ces recommanda-

tions sont proches du consensus récent des experts indiens qui recommandent de débiter à 0,625 mg chez la femme et 1,25 mg chez l'homme. Cela est dû au fait qu'ils utilisent des comprimés à 2,5 mg de minoxidil disponibles en Inde comme aux États-Unis, mais pas en France [10]. En France, nous pouvons utiliser les comprimés sécables de Lonoten 5 mg hors AMM quand il est disponible ou utiliser des préparations magistrales en gélules à faire en officine. Les principaux avantages du minoxidil *per os* à petites doses sont l'absence d'irritation locale, l'absence de dépôt de produit sur le cuir chevelu et sur les cheveux, la non-interférence avec les colorations et la facilité d'utilisation. Tout cela explique une meilleure compliance des patients [11] (*fig. 1A, 1B et 2*).

Il faut surveiller la pression artérielle, l'apparition de dyspnée, d'œdème, de prise de poids, ou de tachycardie ; la survenue de tels symptômes doit conduire à un bilan cardiovasculaire et soit à l'arrêt du minoxidil soit à une réduction de dose [2]. En cas d'hypertrichose chez la femme, il faut réduire la dose. Des traitements associés par épilation électrique ou laser ou par éflornithine topique sont possibles [10].



Fig. 1 A et B : Alopécie androgénétique masculine.

**OLUMIANT®
DANS LA DERMATITE
ATOPIQUE :**

**UNE ACTION RAPIDE AVEC
UNE RÉDUCTION DE L'INTENSITÉ
DU PRURIT DÈS LA 1^{re} SEMAINE
DE TRAITEMENT PAR
OLUMIANT® 4 MG⁽¹⁾**

**PLUS DE 10 ANS
D'EXPÉRIENCE :**

**564 800 PATIENTS TRAITÉS
PAR OLUMIANT®
EN POST-COMMERCIALISATION
DANS LE MONDE
DONT 315 200 EN EUROPE *⁽²⁾**

**OLUMIANT®
DANS LA PELEDE :**

**UNE EFFICACITÉ SUR
LA REPOUSSE
DES CHEVEUX, DES SOURCILS
ET DES CILS POUR
LES PATIENTS TRAITÉS
PAR OLUMIANT® 4 MG⁽¹⁾**

1^{ER} ET SEUL INHIBITEUR DE JAK APPROUVÉ
dans la dermatite atopique et la pelade (Alopecia areata)**

**LA DERMATITE
ATOPIQUE**

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

OLUMIANT® est un traitement systémique de deuxième intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.⁽³⁾

ET

NOUVELLE INDICATION

**LA PELEDE
(Alopecia areata)**

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

OLUMIANT® est non remboursable à la date du 28/04/2023 dans le traitement de la pelade (Alopecia areata) sévère de l'adulte.⁽³⁾

La Haute Autorité de Santé considère que la prescription des inhibiteurs de JAK dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Ils doivent également être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque autres de thromboembolies veineuses.⁽⁴⁾

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

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



Nouveau

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

Nouveau

OLUMIANT® ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :

- Les patients âgés de 65 ans et plus ;
- Les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou les anciens fumeurs de longue durée) ;
- Les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).⁽¹⁾

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

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en médecine interne ou en allergologie. Remb. Séc. Soc. à 65 % et agréé aux collectivités dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine (JORF du 31 mars 2021). Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 28/04/2023 dans le traitement de la pelade (Alopecia areata) sévère de l'adulte.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT®. 2. PSUR OLUMIANT® n°12 (période du 14 août 2022 au 13 février 2023) : données d'exposition post-commercialisation du 31 janvier 2023. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence OLUMIANT® du 03/02/2021. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence RINVOQ® du 04/01/2023. 5. Markham A. Baricitinib: First Global Approval. Drugs. 2017;77(6):697-704. * Étendre le champ des possibles. ** Décisions d'AMM européenne en date du 19/10/2020 et du 20/06/2022. * Depuis l'essai clinique RA-BEAM, débuté en 2012 chez 1307 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, non répondeurs au méthotrexate (population AMM).⁽³⁾ + Au 31 janvier 2023 (hors indication dans la COVID-19).

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; JAK : Janus kinases ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

I L'Année thérapeutique

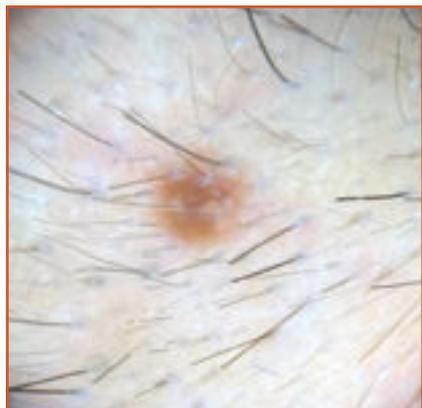


Fig. 2: Surveillance dermoscopique d'une AAGF repérée par nævus.

Finastéride *per os* : discuter le rapport bénéfice/risque

Une étude des signalements des effets secondaires sexuels observés avec le finastéride a été menée sur la base de pharmacovigilance de l'OMS. Entre 2012 et 2022, probablement en raison des campagnes d'information, les effets secondaires sexuels rapportés avec le finastéride ont été multipliés par 3 par rapport à avant 2012. Paradoxalement, ils sont deux fois plus importants avec le finastéride à 1 mg qu'avec le finastéride à 5 mg et qu'avec le dutastéride. Moins surprenant, ces effets secondaires sont 30 fois plus importants qu'avec le minoxidil [12].

Les revues de la littérature et les recommandations [11] insistent sur la nécessité d'informer nos patients des possibles effets secondaires. Il faut ensuite leur remettre à la première prescription la fiche d'information de l'ANSM qui leur est destinée et qui permet de les sensibiliser aux risques psychiatriques et/ou sexuels. Cette fiche doit être expliquée et il est conseillé de noter cela dans l'observation. Cette fiche comporte deux QR codes : le premier permet de consulter le dossier finastéride sur le site de l'ANSM et l'autre une vidéo qui aide à déclarer les éventuels effets indésirables.

Depuis 2024, les boîtes de finastéride à 1 mg comportent, sur leur face avant,

un encadré rouge indiquant que ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et/ou sexuels pouvant survenir pendant ou après le traitement. Il y a également un QR code qui renvoie vers le dossier thématique "finastéride 1 mg et chute de cheveux" de l'ANSM. Ce dossier détaille les effets secondaires connus et il recommande, en cas de doute diagnostique, de faire un trichogramme qui permettra de mieux motiver la prescription. Il faut prévenir nos patients que le risque de cancer du sein mentionné dans ce dossier n'existe pas et que des études épidémiologiques puissantes et concordantes permettent de l'éliminer. Les risques d'hypofertilité sont faibles et ne motivent pas un arrêt systématique du traitement avant la conception. Enfin, ce site explique également de façon injustifiée que l'association finastéride et minoxidil n'est pas recommandée, ce qui est faux, car les deux traitements ont un effet additif, ce qui est logique en raison de leur mode d'action différent.

Les effets secondaires du finastéride *per os* et la nécessité d'un traitement au long cours ont ouvert la voie aux formulations topiques. Actuellement, il existe deux formulations dosées à 0,25 % : en gel et en spray. Aucune formulation topique n'est disponible en France. La formulation à 0,25 % en spray disponible en Italie ne met pas totalement à l'abri des effets secondaires sexuels, ce qui est assez logique en raison du passage sanguin du finastéride qui a la structure d'un stéroïde et qui traverse donc très bien la barrière cutanée. Les dosages sanguins restent cependant inférieurs à ceux observés avec des administrations *per os*. L'efficacité semble proche de l'efficacité du finastéride *per os* mais des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité, la sécurité, la meilleure formulation et les meilleurs dosages. Des résultats positifs avec des combinaisons de minoxidil à 3 % et de finastéride à 0,25 % ou encore de minoxidil à 5 % et de finastéride à



Fig. 3: Alopécie androgénétique féminine antérieure.

0,1 % ont également été publiés mais ces associations ne sont pas commercialisées [11] (fig. 3).

Alopécie androgénétique féminine (AAGF) et spironolactone : n'ayez pas peur

La spironolactone est prescrite hors AMM pour le traitement de l'hirsutisme, de l'acné tardive de la femme et de l'AAGF depuis plusieurs années par les dermatologues et par les endocrinologues. Une dose de 200 mg par jour semble aussi efficace que l'acétate de cyprotérone mais peut poser des problèmes de tolérance. La dose actuellement la plus prescrite en endocrinologie est de 100 mg/jour en une ou deux prises, avec ou sans contraception associée. Une revue rétrospective de 63 patientes traitées pour une hyperandrogénie cutanée secondaire à un syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK) met en évidence une bonne efficacité de la spironolactone en monothérapie chez 58 patientes, cinq seulement ayant nécessité l'adjonction d'une contraception œstroprogestative. En monothérapie et en l'absence de contraception œstroprogestative, des saignements intermenstruels sont fréquents (68,2 %) dans ce groupe ayant un SOPK. Très intéressant dans cet article, il existe un maintien de l'efficacité 3 ans après l'arrêt de la spironolactone pour 38 patientes et une rechute pour 20 d'entre elles seulement (30 %) autour de 18 mois après l'arrêt de la spironolactone [13].

Une nouvelle revue de la littérature, publiée en août 2023 et regroupant 192 patientes, met en évidence une efficacité sur l'alopecie dans 56 % des cas en monothérapie, avec très peu d'effets secondaires : irrégularités menstruelles dans 12 % des cas, hypotension artérielle orthostatique dans 1,46 %, urticaire dans 2,19 %, hyperkaliémie dans 0,9 % et, curieusement, prurit du cuir chevelu dans 18 % des cas. Seules 2,79 % des patientes ont arrêté le traitement en raison d'effet secondaire ou d'insatisfaction [14]. Les résultats observés sont meilleurs à 12 mois de traitement qu'à 6 mois. Des études antérieures ont démontré que la surveillance de la kaliémie était inutile chez les femmes jeunes en bonne santé âgées de moins de 45 ans. En revanche, une étude rétrospective s'est intéressée à 87 femmes de plus de 65 ans traitées par 25 à 200 mg de spironolactone pour une AAGF [15]. 42 % d'entre elles prenaient un médicament déjà hyperkaliémant. 10 % d'entre elles ont développé une hyperkaliémie asymptomatique, avec ou sans médication favorisante. Les auteurs recommandent chez les femmes de plus de 65 ans de débiter la spironolactone à la dose de 25 mg/jour et de surveiller la kaliémie.

Un nouvel éditorial nous rassure également sur l'absence de risque carcinologique mammaire associé à la prescription de spironolactone [16]. Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse en 2022 a écarté le risque de cancer du sein et la FDA a supprimé en 2018 le carcinome mammaire des possibles effets secondaires de la spironolactone. L'association entre cancer du sein et spironolactone est donc infondée et les alopecies androgénétiques classiques, persistantes post-chimiothérapie et induites ou aggravées par les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être traitées par spironolactone.

En conclusion, bien qu'elle ne bénéficie pas d'une AMM, la spironolactone à 100 mg par jour en monothérapie ou associée au minoxidil topique et/ou à

une contraception est un traitement efficace et bien toléré pour les AAGF. Son efficacité sera d'autant plus importante qu'il existe une hyperandrogénie périphérique avec acné tardive, hirsutisme et/ou une hyper séborrhée.

Alopecie androgénétique féminine (AAGF) : les autres antiandrogènes ne sont pas recommandés

L'acétate de cyprotérone n'est définitivement pas indiqué dans le traitement des AAGF depuis la description de méningiomes multiples. Le flutamide qui est antiandrogène, indiqué dans le traitement du cancer de la prostate, est également inutilisable en raison de son hépatotoxicité parfois sévère. Le bicalutamide, également utilisé dans le cancer de la prostate, a donné des résultats positifs dans deux études ouvertes à la dose de 10 à 50 mg par jour et a permis de réduire les hypertrichoses induites par le minoxidil mais, d'une part la grossesse est totalement contre-indiquée et, d'autre part, des effets secondaires sont possibles à type d'élévation des transaminases, de mastodynie, d'aménorrhée ou d'œdèmes périphériques [17]. L'alpha estradiol, commercialisé sous forme de lotion topique en Allemagne, en Suisse et en Amérique latine, n'a pas fait la preuve de son efficacité et il n'a pas l'efficacité pharmacologique du 17-β œstradiol [17].

Les compléments alimentaires n'ont pas fait leurs preuves dans les alopecies diffuses

Les compléments alimentaires sont populaires malgré l'absence de littérature positive les concernant. En l'absence de carence démontrée, leur prise ne s'accompagne ni d'augmentation du compte de cheveux, ni d'augmentation du diamètre. Il n'y a pas de données permettant de démontrer l'efficacité de la biotine et la FDA a émis un avertissement sur l'interférence des hautes doses de

biotine avec de nombreuses analyses de laboratoires dont la TSH, la troponine et les hormones thyroïdiennes [18].

Les injections de plasma riche en plaquettes (PRP) ne sont pas standardisées

Le PRP n'est pas approuvé par la FDA et les études positives ou négatives à son sujet restent nombreuses et hétérogènes tous les ans. En 2023, une méta analyse incluant 27 études était en faveur d'une efficacité avec un gain de 25 cheveux/cm² mais ces études étaient limitées par leur faible taille et par l'absence de mesure en aveugle. Les auteurs de cette méta analyse concluent donc que les preuves d'efficacité du PRP sont faibles et de mauvaise qualité [19]. La technique n'est pas standardisée et les résultats semblent dépendre de la vitesse de centrifugation, d'une double centrifugation, de l'activation des plaquettes avant leur réinjection, d'une administration sur toute la tête, du jeune âge des patients et du sexe féminin [18]. L'intérêt réel et l'efficacité du PRP restent à démontrer et à standardiser et nous ne pouvons pas recommander cette technique dans l'état actuel de nos connaissances.

Dutastéride oral ou en mésothérapie, il est urgent d'attendre

Le dutastéride est un inhibiteur de 5 α réductase de type I et II et il est donc plus efficace pour réduire la DHT que le finastéride qui n'inhibe que la 5 α réductase de type II. Le dutastéride a une AMM en France pour traiter l'hypertrophie bénigne prostatique à la dose de 0,5 mg par jour. Il est faiblement plus efficace que le finastéride mais ses effets secondaires, plus fréquents, et sa longue demi-vie sont un obstacle majeur à son utilisation [11].

Pour éviter les effets secondaires du dutastéride *per os*, certains ont développé

I L'Année thérapeutique

le dutastéride en mésothérapie tous les 3 mois [20]. Les injections sont douloureuses et il existe, malgré tout, un passage systémique. Des complications sont possibles à type d'œdème frontal [21] ou à type d'alopécie réactionnelle en plaques non cicatricielles sur les zones injectées avec deux nouveaux cas rapportés cette année peut-être secondaires à la toxicité de l'éthanol utilisé pour la dilution du dutastéride; les auteurs proposent alors d'utiliser le DMSO [22].

Les injections intradermiques peuvent se faire avec des machines à tatouer et associer des solutions stériles de minoxidil sulfate à 0,5 % (1 mL) et de dutastéride à 0,1 % (1 mL) [23]. Cette technique se rapproche alors du *microneedling*.

Au total, ces procédures ne sont pas standardisées et doivent être répétées, ce qui est coûteux, peu pratique et douloureux pour un traitement envisagé sur du long terme. La préparation du dutastéride n'est pas standardisée et nous ne pouvons pas recommander ce traitement actuellement.

Microneedling : séduisant mais à la recherche d'études de bonne qualité

Le *microneedling* est une technique micro-invasive qui consiste à faire de petits trous dans l'épiderme avec des aiguilles fines implantées sur un roller. Les premières utilisations par Orentreich datent de 1996, pour le traitement des rides et des cicatrices. Le *microneedling* est en vogue en Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est pour promouvoir la repousse de cheveux dans les AAG et dans la pelade mais cette technique n'est pas standardisée. En Amérique du Sud, les dermatologues utilisent des rollers avec des aiguilles pouvant faire 2,5 mm de long, responsables de petits saignements. En Asie, les aiguilles font plutôt 0,4 mm, sans saignement. Le *microneedling* pourrait agir de trois façons différentes [24] :

- induction d'une *overexpression* de facteurs de croissance des follicules pileux (VEGF, beta-caténine, Wnt3a, Wnt10b...);
- rupture de la barrière cutanée et overexpression de IL1, IL8, IL6, TNFalpha, GMCSF, PDGF, EGF;
- meilleure pénétration des molécules actives de plus de 500 daltons délivrées localement [25].

Une revue systématique est plus en faveur du *microneedling* combiné à des applications de traitements locaux plutôt qu'à du *microneedling* seul [26].

Le minoxidil est le traitement local le plus associé au *microneedling*. Une revue systématique a compilé dix études comportant 466 patients [27]. Il n'y a pas d'effets secondaires sévères, essentiellement des douleurs pouvant durer 1 heure après les séances et plus rarement des céphalées ou des adénopathies satellites transitoires. Les auteurs concluent à une efficacité de la technique mais ils insistent sur la grande variabilité des modalités des traitements et des critères de suivi. Les séances faites en cabinet sont conseillées toutes les semaines ou tous les mois. Les gains en densité dans des études ouvertes peuvent atteindre 17 à 35 %. Les auteurs concluent en disant que des études plus larges et plus rigoureuses sont nécessaires. Certains utilisent de la vitamine D, du bimatoprost ou d'autres facteurs de croissance [27]. Le passage systémique des produits utilisés mérite également d'être mieux apprécié.

Une étude chinoise ouverte récente a suivi 20 patients (quatre hommes et seize femmes) traités par sept séances de *microneedling* associées à un sérum composé de petits peptides (*Dermaheal filler cocktail*, approuvé aux États-Unis). Chaque séance était espacée de 2 semaines et les patients étaient suivis avec des photos standardisées et un compte de cheveux manuel, avec un dermoscope sur une zone repérée, de bons résultats photographiques et une

augmentation du compte de cheveux au fil des séances. Mais nous savons que le compte manuel utilisé dans les anciennes études du minoxidil n'est pas fiable. Par ailleurs, les hommes recevaient du minoxidil à 5 % 2x/j et du finastéride *per os*, et les femmes de la spironolactone *per os*, voir la pilule Diane 35 et du minoxidil topique à 2 %. Il est donc impossible de conclure sur le rôle du *microneedling* dans cette étude [28].

Au total, le concept du *microneedling* est séduisant mais des études bien menées, un contrôle du passage systémique et une standardisation des techniques et des mesures sont souhaitables avant de pouvoir promouvoir plus largement cette technique.

La luminothérapie avec lumière LED

Les premières utilisations remontent aux années 1960. Les longueurs d'ondes utilisées pour traiter les AAG sont de 650 à 900 nm. Les plus utilisées sont les lumières rouges et infrarouges. Les systèmes utilisés sont soit des peignes (HairMax LaserComb), soit des casquettes ou des casques. Les temps de traitement recommandés varient de 5 à 18 mn, et les fréquences d'utilisation de tous les jours à 3 fois par semaine. Les résultats des études sont variables et pas toujours positifs. Certains recommandent des traitements combinés avec PRP ou *microneedling* mais, sans étude de qualité, il est difficile de recommander cela à nos patients [11].

Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) : minoxidil, doxycycline, séchage au casque, et coiffure naturelle

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex atteint quasi exclusivement les femmes adultes d'origine africaine.

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

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

Une autre étude rétrospective, ayant suivi 100 femmes avec ACCCV, analyse les symptômes les plus courants : prurit, tension du cuir chevelu, douleurs et brûlure sont présents chez plus de la moitié des patientes [30]. L'examen clinique peut mettre en évidence érythème, desquamation, alopecie cicatricielle, dyschromie et pustules. La présence de pustules et de desquamation est un facteur d'aggravation. Globalement à 1 an, 50 % des patientes

sont restées stables, 14 % se sont aggravées et 36 % se sont améliorées. La moitié des patientes traitées par minoxidil et doxycycline ont été améliorées. Celles adoptant une coiffure naturelle et un séchage avec casque ont été plus améliorées que celles utilisant les sèche-cheveux soufflants traditionnels.

BIBLIOGRAPHIE

- DEVJANI S, EZEMMA O, KELLEY K *et al.* Androgenetic alopecia: therapy update. *Drugs*, 2023;83:701-715.
- IBRAHEIM MK, ELSENSOHN A, HAUSCHILD C *et al.* Low dose oral minoxidil and the conundrum of cardiovascular complications. *Dermatol Online J*, 2023;15:29.
- GRANT-KELS JM. JAAD Game Changer: Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2024; 90:327.
- LEE YY, SUNG YK, HONG D *et al.* A case of aromatase inhibitor-induced alopecia successfully treated with low-dose oral minoxidil. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22: 2374-2375.
- IORIZZO M, WAŚKIEL-BURNAT A, ANEDDA J *et al.* Persistent chemotherapy-induced alopecia treated with low dose oral minoxidil: a multicenter retrospective case series of 15 patients. *Dermatol Pract Concept*, 2023;13:e2023152.
- FEASTER B, ONAMUSI T, COOLEY JE *et al.* Oral minoxidil use in androgenetic alopecia and telogen effluvium. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:201-205.
- KANG J, LEE JW, KWON O. Efficacy of low-dose oral minoxidil in the management of anticancer therapy-induced alopecia in patients with breast cancer: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:1170-1173.
- SANABRIA BD, PALMEGIANI E, SERON AF *et al.* Prospective cardiovascular evaluation with 24-hour Holter and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in men using 5-mg oral minoxidil for androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:436-437.
- ONG M, DO H, HO B *et al.* Low-dose oral minoxidil for androgenetic alopecia is not associated with clinically significant blood-pressure changes: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:425-427.
- KIRAN GODSE, ABHISHEK DE, VEDAMURTHY M *et al.* Low-dose Oral Minoxidil in the treatment of alopecia: evidence and experience-based consensus statement of Indian experts. *Int J Trichology*, 2023;15: 91-97.
- KAISER M, ABDIN R, GAUMOND SI *et al.* Treatment of androgenetic alopecia: current guidance and unmet needs. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2023; 16:1387-1406.
- NGUYEN DD, HERZOG P, CONE EB *et al.* Disproportional signal of sexual dysfunction reports associated with finasteride use in young men with androgenetic alopecia: A pharmacovigilance analysis of VigiBase. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:179-181.
- SABBADIN C, BEGGIO F, KEIKO VEDOLIN C *et al.* Long-lasting effects of Spiro-nolactone after its withdrawal in patients with hyperandrogenic skin disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023;23:188-195.
- ALEISSA M. The Efficacy and Safety of Oral Spiro-nolactone in the Treatment of Female Pattern Hair Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 2023;16;15:e43559.
- COLLINS MS, ALI S, WISS IP *et al.* Retrospective analysis of the risk of hyperkalaemia in women older than 65 years of age prescribed spironolactone for female-pattern hair loss. *Br J Dermatol*, 2023;188:429-447.
- BUONTEMPO MG, ALHANSHALI L, SHAPIRO J *et al.* Exploring the historical stigma of spironolactone use in breast cancer survivors with alopecia. *Int J Womens Dermatol*, 2023;18:e083.
- MÜLLER RAMOS P, MELO DF, RADWANSKI H *et al.* Female-pattern hair loss: therapeutic update. *An Bras Dermatol*, 2023; 98:506-519.
- LY NY, FRUECHTE S, HORDINSKY MK *et al.* Medical and procedural treatment of androgenetic alopecia - Where are we? *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:S36-S39.
- CRUCIANI M, MASIELLO F, PATI I *et al.* Platelet-rich plasma for the treatment of alopecia: a systematic review and meta-analysis. *BLOOD TRANSFUS*, 2023; 21:24-36.
- RODRÍGUEZ-CUADRADO FJ, PINTO-PULIDO EL, FERNÁNDEZ-PARRADO M. Mesotherapy with dutasteride for androgenetic alopecia: a concise review of the literature. *Eur J Dermatol*, 2023;33:72.
- MELO DF, SACEDA-CORRALO D, TOSTI A *et al.* Frontal edema due to mesotherapy for androgenetic alopecia: A case series. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15247.
- REGUERO DEL CURA L, DE QUINTANA SANCHO A, RUBIO LOMBRANA M *et al.* Two cases of paradoxical non-scarring alopecia after mesotherapy with dutasteride. *Skin appendage disord*, 2022;8:46-48.
- RAGI SD, GHANIAN S, ROGERS N *et al.* Evaluation of hair regrowth after minoxidil and dutasteride tattooing in men

L'Année thérapeutique

- with androgenetic alopecia. *JAAD Int*, 2023;12:103-104.
24. ZHANG F, YANG YN. Advances in microneedling for the treatment of androgenetic alopecia. *Asian J Surg*, 2023;46:1331.
25. ZHOU Y, JIA L, ZHOU D *et al.* Advances in microneedles research based on promoting hair regrowth. *J Control Release*, 2023;353:965-974
26. PEI D, ZENG L, HUANG X *et al.* Efficacy and safety of combined microneedling therapy for androgenic alopecia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cosmet Dermatol*, 2024.
27. ABDI P, AWAD C, ANTHONY MR *et al.* Efficacy and safety of combinational therapy using topical minoxidil and microneedling for the treatment of androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:2775-2785.
28. ZHANG F, JIA S, YE B *et al.* Observing the clinical efficacy of combined serum microneedle therapy for moderate to severe androgenetic alopecia in scalp repair. *Skin Res Technol*, 2024;30:e13612.
29. JAFARI AJ, BROWN C, ECHURI H *et al.* Lack of association between comorbidities and central centrifugal cicatricial alopecia: A retrospective cohort study of 153 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:e101-e103.
30. ONAMUSI T, LARRONDO J, McMICHAE AJ. Clinical factors and hair care practices influencing outcomes in central centrifugal cicatricial alopecia. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:2375-2381.

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



→ P. ASSOULY

- Baricitinib (JAKi 1-2) Olumiant
 - Deuruxolitinib : CTP 543 (JAKi 1-2)
 - Ritlecitinib (JAKi 3 / TEC) Litfulto
 - Brepocitinib (JAKi 1/ TYK 2)
 - Abrocitinib (JAKi 1) Cibinqo
 - Deucravacitinib (TYK 2) Sotyktu
 - Ivarmacitinib (JAKi 1)
 - Upadacitinib (JAKi 1+/-2) Rinvoq
- AMM dans les pelades sévères chez l'adulte
Admis au remboursement le 29/3/2024
Prescription hospitalière
- AMM européenne dans les pelades sévères > 12 ans
Non disponible en France à ce jour

Fig. 1 : JAKi dans la pelade en 2023.

Quoi de neuf dans la pelade ?

Nous savons comme chaque année apporte davantage d'articles dans de nombreux domaines médicaux. Pour la pelade, durant cette année, 548 articles sont recensés sur *PubMed*.

Les inhibiteurs de Janus Kinase (JAKi) sont grandement représentés parmi les articles et font l'objet de multiples publications de cas cliniques, études (fig. 1), méta-analyses, études en vraie vie selon les pays, calcul de coût.

De manière plus générale, d'un point de vue thérapeutique, au-delà des JAKi, une étude coréenne a recensé l'évolution générale, tous traitements confondus, des pelades décalvantes et universelles, entre 2006 et 2017 chez 419 patients,

avec un suivi supérieur à 24 mois : 19,6 % de ces patients ont présenté une repousse de plus de 90 % [1].

Les inhibiteurs de Janus kinase et la pelade en 2023

À ce jour, existent 21 JAKi utilisés dans différentes indications. Une dizaine a fait l'objet de publications cette année.

1. Baricitinib : JAKi 1/2

Cette molécule est, depuis cette année, détentrice d'une AMM dans la pelade "sévère", en attente de détermination du remboursement. La prescription est uniquement hospitalière et soumise à des recommandations européennes de minimisation des risques.

Pour ce qui concerne l'étude BRAAVE AA1 et AA2 : à la semaine 52 (S52) [2] un SALT score ≤ 20 (fig. 2) est obtenu chez 36,1 % et 51,2 % (41,5-57,6 %) des patients sous baricitinib 2 mg et baricitinib 4 mg, respectivement, dans les pelades sévères (50-95 % d'atteinte du cuir chevelu) et chez 12,4 % et 27,7 % des patients sous baricitinib 2 mg et baricitinib 4 mg, respectivement, présentant une pelade très sévère (décalvante ou universelle). Un SALT score ≤ 10 , qui semble un résultat davantage acceptable, est obtenu chez 40 % (29,3-45,5 %) des pelades sévères avec 4 mg (7,8 % des patients à 2 mg) et chez 19,1 % des patients ayant une pelade très sévère à 4 mg/j.

La prolongation de l'étude nous apporte des données supplémentaires : 10 à 20 %

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

Actualités des dermatoses inflammatoires à l'AAD :



▶ **Psoriasis**
Dr Ines ZARAA, Paris



▶ **Maladie de Verneuil**
Dr Pierre-André BECHEREL, Antony



▶ **Pelade**
Pr Vivien HÉBERT, Rouen



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

Inscription obligatoire. Webconférence réservée aux professionnels de santé.

I L'Année thérapeutique

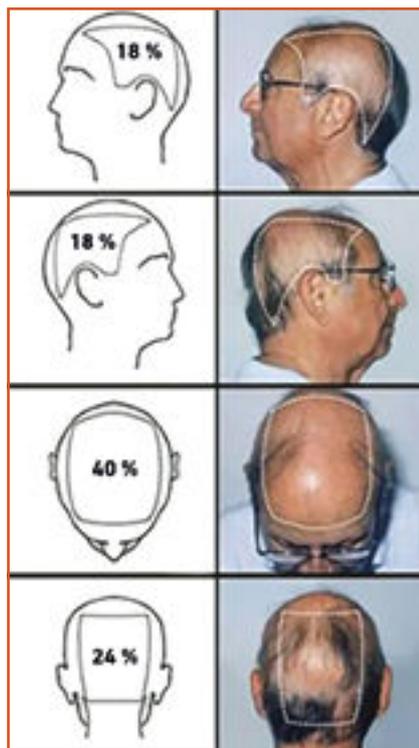


Fig. 2 : SALT score, d'après : Olsen E, Hordinsky MK, Price VH et al. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51:440-447.

des patients qui obtiennent un SALT ≤ 20 ont une chute de cheveux entre S52 et S104 [3] et environ 60 % des patients initialement bons répondeurs ne pourront pas maintenir cette réponse à S104. En revanche, la pousse des cils et sourcils peut s'améliorer entre S52 et S104. Pour ce qui concerne les effets indésirables, 5 % des patients ont présenté des effets secondaires sévères dont des infections (1,2 %) et une phlébite durant cette deuxième année. Les autres effets indésirables classiques sont des élévations de lipides (18 % des cas les LDL), les CPK, les enzymes hépatiques

>>> Qu'en est-il de la diminution de la dose quotidienne ?

Lorsqu'existe une repousse permettant d'obtenir un SALT ≤ 20 à 4 mg/j et que l'on diminue à 2 mg/j : 52,4 % des patients maintiennent ce score tandis que 47,6 % rechutent et ne peuvent pas toujours récupérer ce niveau de repousse. Chez sept patients qui ont

présenté une rechute à 2 mg, puis ont bénéficié à nouveau d'une prescription de 4 mg, cinq, c'est à dire 71,4 % – contre deux (28,6 %) – n'ont pas pu récupérer ce niveau de repousse.

À l'opposé [4], durant la période d'extension d'étude entre S52 et S76, des patients traités à 2 mg/j n'ont pas obtenu un SALT ≤ 20 et ont eu une augmentation de dose (*uptitration*) à 4 mg : 25,9 % de ces patients ont alors obtenu un SALT ≤ 20 à S76.

>>> Et chez les plus jeunes ?

Une étude rétrospective sur 29 adolescents [5] a été publiée, avec une dose assez forte de baricitinib (en moyenne 1,7 mg/j pour huit patients et 3,4 mg/j chez 21 patients), associée à une prise systématique de minoxidil oral. Cette étude a montré une réduction de plus de 60 % du SALT score chez 79 % des patients, avec une bonne tolérance. Une large étude internationale est en cours chez les 12-18 ans.

Une étude [6] rétrospective, chez des enfants de 8 à 12 ans, a été également publiée. 21 patients dont 19 avaient une atteinte ≥ 50 %, 13 une PDT ou PU. La dose était assez forte (4 mg par jour). Après évaluation minimale de 24 semaines, les résultats ont été très positifs : cinq (25 %) ont obtenu un SALT ≤ 10 , 10 (50 %) ≤ 20 avec une bonne amélioration au niveau des cils et sourcils mais sans effet sur les ongles. Six ont rechuté sous traitement ou à la diminution des doses. Du minoxidil oral a été donné chez 16 enfants à l'apparition de la repousse. La tolérance a été bonne.

2. Ritlecitinib : JAKI 3/Tec

Cette molécule possède une AMM européenne pour les pelades sévères à partir de 12 ans mais n'est pas disponible en France pour le moment.

L'étude ALLEGRO phase IIa et IIb-3 [7] a mis en évidence une efficacité parmi

718 patients âgés de plus de 12 ans présentant une pelade atteignant plus de 50 % de la surface de leur cuir chevelu. Cette étude randomisée a été réalisée sur 118 sites, 18 pays durant 24 semaines avec éventuelle dose de charge les quatre premières semaines, suivie d'une phase d'extension de 24 semaines : les patients sous placebo ont bénéficié à leur tour du médicament testé à la dose de 50 mg/j ou 200 mg/j 4 semaines suivis de 50 mg. 104 patients (14,5 %) ont cessé le protocole du fait d'effets indésirables, décision médicale, manque d'efficacité ou perte de vue.

La repousse jusqu'à un SALT ≤ 20 à 24 semaines apparaît variablement selon les différents protocoles de dosage. Pour ce qui concerne l'ensemble des patients : 31 % (200 mg + 50 mg), 22 % (200 mg + 30 mg), 23 % (50 mg), 14 % (30 mg), 2 % (placebo). Pour ce qui concerne les pelades dites très sévères (PDT et PU), respectivement 14,04 %, 12,28 %, 7,27 %, 7,14 % et 0 %. Ont été décomptés 82 % d'effets indésirables. Il n'y a pas eu de décès. Un cancer du sein chez une femme de 58 ans a été considéré comme imputable au ritlecitinib. Au total, ces résultats sont proches de ceux obtenus sous baricitinib à 4 mg pour les pelades dites sévères, inférieurs pour les pelades décalvantes ou universelles dans ce protocole.

Pour ce qui concerne spécifiquement les patients plus jeunes (ALLEGRO phase IIB3) l'étude [8] a été menée chez 105 adolescents (pelades sévères et très sévères mêlées). À la semaine 24 : 17 à 28 % ont présenté un SALT ≤ 20 , et 0 % dans le groupe placebo. À la semaine 48 : 25 à 50 %, aux doses de 30 mg/j et au-dessus. Les adolescents se considéraient modérément ou grandement améliorés pour 45 à 61 % dans le groupe ritlecitinib et 10 à 22 % dans le groupe placebo, à la semaine 24. Un SALT 10 ou inférieur est obtenu chez 26 à 33 % sous traitement à 30 ou 50 mg/jour. Les effets secondaires étaient le plus souvent céphalées, acné, nasopharyngites.

Des compléments d'essais [9] sont à prendre en compte : si des patients ont obtenu une repousse d'au moins SALT 20, qu'ils sont "basculés" sur un placebo, qu'ils rechutent et que le ritilecitinib est prescrit à nouveau, il s'avère efficace à nouveau seulement dans 57 % des cas. Les auteurs concluent qu'il ne faut pas cesser trop rapidement la thérapeutique.

3. Abrocitinib (JAKi 1)

Un article [10] montre une repousse chez un enfant de 11 ans qui présentait une pelade en plaques, avec un recul de 4 mois. L'article (très discutable à plusieurs niveaux) ne permet pas de conclure.

4. Deuruxolitinib – CTP 543 – (JAKi 1/2)

La FDA a fait cesser les essais à 12 mg 2x/j car une embolie pulmonaire est survenue chez un patient ; à présent, le dosage maximal dans les essais est de 8 mg 2x/j. Les études plus approfondies que celles dont nous disposons actuellement n'ont pas encore fait l'objet de publication.

5. Upadacitinib (JAKi 1 ±2)

Une étude rétrospective a été publiée dans le JAAD [11] chez des patients qui présentaient à la fois une pelade et une dermatite atopique. Elle concernait 19 patients traités à 30 mg/j et deux cas à 15 mg/j. La moitié des patients ont été considérés comme répondeurs : ceux qui présentaient des IgE élevées et/ou d'autres manifestations d'atopie (respiratoires).

6. Ivamacitinib (JAKi 1)

Une étude a été réalisée en Chine [12] chez 94 patients qui présentaient une pelade affectant au moins 25 % de la surface du cuir chevelu, avec des dosages de 2, 4, 8 mg/j vs placebo. 38,9 % et 36,8 % (respectivement à 4 et 8 mg) parviennent à un SALT ≤ 20 lorsque l'atteinte couvrait au moins 50 % au départ. Le faible nombre de PDT et PU ne permet pas de conclure pour cette catégorie de patients. Un lymphome stade III est apparu dans groupe

8 mg, qui avait curieusement été recruté avec de volumineuses adénopathies.

7. Ifidancitinib (JAKi 1/3)

Cette molécule est mise en avant par certains auteurs [13], considérant que les JAKi 3 seraient la meilleure option dans la pelade, et avec moins d'effets secondaires. On notera que le ritilecitinib (JAKi 3/Tec) ne paraît pas plus efficace que les JAKi 1/2 et qu'à 50 mg et que 6 % des patients ont été sortis d'étude pour effets secondaires. Pour ce qui concerne l'ifidancitinib, à ce jour, aucune étude ne semble en cours.

8. Jaktinib (JAKi 1/2)

Sous forme topique ou orale : des essais sont en cours, sans publication à ce jour.

9. Filgotinib (JAKi 1)

Un cas clinique a été publié [14], mettant en évidence une repousse. Il n'y a pas de conclusion possible.

10. Permutation de JAKi (switch)

Nous n'avons, à ce jour, aucune donnée comparative entre deux JAKi dans la pelade. Un essai [15] a tenté d'apprécier par une étude rétrospective l'évolution clinique en cas de permutation entre baricitinib (JAKi 1-2) et tofacitinib (JAKi 1-3) et vice versa. Les cas de 77 patients ont été analysés dans cette étude : Pelade en Plaques (PeP) 59,7 %, ophiasique 11,7 %, PDT 13 %, PU 13 %. Certains prenaient des doses supérieures par rapport aux doses recommandées, en particulier en cas de persistance de l'alopécie, 83,1 % prenaient en plus du minoxidil par voie orale.

Les conclusions à tirer pour les auteurs sont : lorsqu'il y a une réponse partielle, un bénéfice peut être obtenu en changeant de JAKi mais cela est sans certitude ; et s'il n'y a pas de repousse avec un JAKi, il est probable que le second n'apportera pas de bénéfice. Parmi les

réserves, on notera le caractère rétrospectif, la petite taille de l'échantillon, la dose supérieure à celle préconisée pour certains patients.

Association corticothérapie systémique et JAKi

Vivien Hébert et Pascal Joly à Rouen ont publié une étude [16] sur huit patientes présentant une PDT ou PU chez qui ont été associés 20 mg de prednisone et 4 mg de baricitinib. L'épisode durait en moyenne depuis 3,3 ans. La dose de cortisone a été réduite de 5 mg toutes les trois semaines pour cesser en 3 mois. La tolérance a été bonne et la repousse est apparue rapidement en 3 mois, complète pour sept des huit patientes, s'est maintenue avec un recul de 6 mois de baricitinib seul (sauf une patiente qui a nécessité une reprise de prednisone temporaire). Des études à plus grande échelle sont bien sûr nécessaires pour apprécier l'efficacité et la tolérance de cette association qui permettrait un jugement plus rapide de l'efficacité chez chaque patient d'une prise de JAKi.

Revue Cochrane [17]

L'important travail de la revue *Cochrane* met en évidence le faible nombre d'études de qualité (études contrôlées randomisées) publiées à ce jour dans le traitement de la pelade. Les conclusions pourraient donner, à tort, le sentiment que seul le baricitinib pourrait apporter un bénéfice sur les court et long termes dans la pelade.

Les remarques qui peuvent être avancées sont notamment que :

- la publication de l'étude sur l'association méthotrexate et faible dose de cortisone [18] (pour laquelle les résultats sont supérieurs à ceux du baricitinib) est postérieure à cette étude Cochrane ;
- plusieurs traitements sont reconnus apporter un bénéfice avéré par la communauté scientifique des spécialistes du cuir chevelu (photothérapie, bolus

I L'Année thérapeutique

de corticoïdes, dermocorticoïdes, injection de corticoïde retard, immunothérapie de contact) mais ne font plus l'objet d'études de cette qualité car elles seraient dépourvues de financement par l'industrie pharmaceutique;

– l'unique critère de surface qui repousse, sans mesure de la Qualité de Vie, est discutable (on notera l'intérêt des injections de corticoïde retard dans les sourcils pour une pelade universelle chez l'homme, etc.).

Les mêmes biais pourraient être énoncés pour un article [19] mettant en évidence un consensus européen sur les traitements systémiques de la pelade, basé sur les mêmes critères de médecine fondée sur les preuves.

■ Effets secondaires des JAKi

Une étude rétrospective [20] sur 1 723 patients ayant pris des JAKi pour la pelade n'a pas mis en évidence d'effets secondaires particuliers, autre que ceux connus et non graves. Les auteurs concluent sur ce fait positif et encourageant mais qu'il convient d'attendre des études dans la vraie vie sur le long terme, et que si un effet secondaire survenait chez moins de 1 000 personnes il ne pourrait à ce jour apparaître.

Une autre étude nous rassure quant aux risques cardiovasculaires et thromboemboliques chez les patients présentant une pelade [21] traités par JAKi en moyenne 4,9 mois, tandis que d'autres auteurs [22] mettent en avant un surrisque potentiel de thrombus chez les patients atteints de pelade, pour lequel il convient de tenir compte dans nos prescriptions, et la surveillance des patients traités par JAKi et glucocorticoïdes.

■ Décision thérapeutique

Une publication [23] met en avant le choix des patients adultes ou adolescents quant à la prise de risques poten-

tielle vis-à-vis d'un traitement : le patient peut vouloir prendre des risques et cela doit être pris en compte par le prescripteur. De nombreuses remarques pourraient être avancées devant un article financé par un laboratoire pharmaceutique (le choix est-il réellement éclairé ? Une fois le traitement débuté, sera-t-il possible de l'arrêter ou diminuer sa dose au vu des études récentes ? Le patient se rend-il compte de ce que peut être tel ou tel effet secondaire ? Les systèmes de santé auront-ils leur mot à dire devant des effets secondaires après promotion d'un traitement par différents moyens ?)

La décision partagée dans les choix thérapeutiques fait l'objet de polémiques [24] : "Il est important de reconnaître nos propres biais inconscients lors du conseil aux patients. Ces biais sont associés à nos expériences personnelles des traitements, la généralisation des résultats des essais cliniques appliqués à des cohortes de patients, et le rôle que joue la relation industrie-médecin sur notre propre prise de décision."

Un auteur japonais [25] met en avant l'intérêt potentiel d'un anti-IL13 : le tralokinumab dans les cas de pelade associée à une dermatite atopique. L'avenir nous en dira davantage.

Une étude [26] a mis en place une désensibilisation à certains allergènes chez les patients qui présentent pelade et dermatite atopique : cette désensibilisation aux acariens diminuerait selon les auteurs les risques de récurrences des pelades en plaques.

On citera (à titre de mauvais exemple) un cas clinique [27] ventant l'utilisation d'un "roller" 2x/semaine permettant une meilleure pénétration du propionate de clobetasol et du minoxidil. On ignore tout de la pharmacocinétique, de la quantité présente des traitements au niveau systémique, et de leurs potentiels effets secondaires. Une insuffisance surrénale acquise sous clobetasol a déjà été observée avec ces appareils. Des études plus sérieuses sont nécessaires.

■ Représentation ethnique, afrodescendants

L'inhomogénéité du recrutement d'un point de vue ethnique est mise en évidence dans des articles sous forme d'un manque de représentativité des afro-descendants dans les protocoles [28]. Ceci notamment du fait d'un plus important taux d'échec dans la sélection (mauvais diagnostics), et pour d'autres raisons (sorties d'études). Cela n'est, bien sûr, pas sans conséquence sur les possibilités de réponses thérapeutiques, et les effets secondaires qui peuvent être différents selon les origines. Pour exemple, dans l'étude sur le ritlicitinib, la répartition est 4 % [7] de patients "noirs ou Afro-américains", 68 % de "blancs" et 26 % d'"Asiatiques".

■ Médicaments inducteurs de pelade

Nous savons qu'un épisode de pelade peut exceptionnellement être déclenché par certains traitements. 1 331 cas ont été à ce jour rapportés à la FDA, principalement au cours des 5 dernières années, et se rapportaient surtout à des anticorps monoclonaux. Une publication [29] recense les médicaments suspectés d'être de possibles inducteurs en dehors de ce qui concerne les psoriasis induits, et chez des personnes sans antécédent de pelade.

Trente médicaments ont été incriminés chez 102 patients, sans que l'on puisse affirmer ce caractère inducteur. Cela concernait des anticorps monoclonaux dans 76 % des cas : divers anti-TNF ou le dupilumab. Dans 70 % des cas, il s'agissait de plaques (**fig. 3**) ; le délai moyen d'apparition était de 11,7 mois. Chez 42 patients, le traitement a été poursuivi, mais seulement 21 % ont repoussé sans traitement, contre 66 % en l'arrêtant (on ne sait s'il s'agit des mêmes traitements, si la surface et le type étaient comparables). Le délai paraissait identique en traitant la pelade, avec ou sans arrêt du traitement supposé inducteur.



Fig. 3 : Pelade en plaques multiples.

Quel est le coût indirect de la pelade ?

Une étude japonaise [30] financée par l'industrie met en avant le coût potentiel sur la société de la pelade avec, notamment, non pas un absentéisme, mais un présentéisme avec perte de productivité potentielle des patients affectés par une pelade.

Covid et pelade

Encore quelques articles sur ce sujet. Est notée une augmentation de la prévalence et de l'incidence, mais les biais sont nombreux et il semble difficile de conclure [31].

Microbiote

Une étude tout génome [32] met en évidence des correspondances entre la pelade et un microbiote intestinal particulier. Les auteurs concluent que ce microbiote protège ou augmente les risques vis-à-vis de la pelade, donnant des perspectives thérapeutiques mais nécessitant des investigations sup-

plémentaires. Pour ce qui concerne la transplantation fécale, une étude spécifique à la pelade prospective a été retirée et une étude semble encore recruter à Hong Kong pour de multiples pathologies dont la pelade.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHOI SM, KANG MJ, KWON SH *et al.* A retrospective study on the clinical characteristics and prognosis of alopecia totalis and universalis: An update on prognosis. *J Dermatol*, 2023;50:1335-1338.
2. TAYLOR S, KORMAN NJ, TSAI TF *et al.* Efficacy of Baricitinib in Patients with Various Degrees of Alopecia Areata Severity: Post-Hoc Analysis from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023;13:3181-3191.
3. SENNA M, MOSTAGHIMI A, OHYAMA M *et al.* Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:583-593.
4. KO JM, MAYO TT, BERGFELD WF *et al.* Clinical outcomes for up-titration of baricitinib therapy in patients with severe alopecia areata: a pooled analysis of the BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 Trials. *JAMA Dermatol*, 2023;159:970-976.
5. MOUSSA A, EISMAN S, KAZMI A *et al.* Treatment of moderate-to-severe alopecia areata in adolescents with baricitinib: A retrospective review of 29 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2023; 88:1194-1196.
6. ASFOUR L, BOKHARI L, BHOYRUL B *et al.* Treatment of moderate-to-severe alopecia areata in pre-adolescent children with baricitinib. *Br J Dermatol*, 2023;189:248-250. Erratum in: *Br J Dermatol*, 2023; PMID: 37036398.
7. KING B, ZHANG X, HARCHA WG *et al.* Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*, 2023;401:1518-1529.
8. HORDINSKY M, HEBERT AA, GOODERHAM M *et al.* Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:1003-1009
9. PEEVA E, GUTTMAN-YASSKY E, BANERJEE A *et al.* Maintenance, withdrawal, and re-treatment with ritlecitinib and brepocitinib in patients with alopecia areata in a single-blind extension of a phase 2a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:390-393.
10. ZHANG J, ZUO YG. Successful treatment of alopecia universalis with abrocitinib: a case report. *J Dermatol Treat*, 2023;34:2242706.
11. CHIRICOZZI A, BALATO A, FABBROCCINI G *et al.* Beneficial effects of upadacitinib on alopecia areata associated with atopic dermatitis: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1251-1253.
12. ZHOU C, YANG X, YANG B *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to evaluate the efficacy and safety of ivarmacitinib (SHR0302) in adult patients with moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:911-919.
13. SARDANA K, BATHULA S, KHURANA A. Which is the Ideal JAK Inhibitor for Alopecia Areata - Baricitinib, Tofacitinib, Ritlecitinib or Ifidancitinib - Revisiting the Immunomechanisms of the JAK Pathway. *Indian Dermatol Online J*, 2023;14:465-474
14. FAGAN N, DOHERTY GA, MEAH N *et al.* Cross-specialty identification of the JAK1 inhibitor trial agent filgotinib as a potential therapy for alopecia areata. *Br J Dermatol*, 2023;188:442-443.
15. KAZMI A, MOUSSA A, BOKHARI L *et al.* Switching between tofacitinib and baricitinib in alopecia areata: A review of clinical response. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1248-1250.
16. HÉBERT V, JOLY P. Major improvement of very severe alopecia areata in patients treated with the combination of baricitinib and low doses of corticosteroids: an eight-case series. *Clin Exp Dermatol*, 2023;48:1258-1259.
17. MATEOS-HARO M, NOVOA-CANDIA M, SÁNCHEZ VANEGAS G *et al.* Treatments for alopecia areata: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023;10:CD013719.
18. PASCAL JOLY, AUDREY LAFON, ESTELLE HOUVET *et al.* Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2023;159:403-410.
19. RUDNICKA L, ARENBERGEROVA M, GRIMALT R *et al.* European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024.

I L'Année thérapeutique

20. SECHI A, SONG J, DELL'ANTONIA M *et al.* Adverse events in patients treated with Jak-inhibitors for alopecia areata: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
21. INGRASSIA JP, MAQSOOD MH, GELFAND *et al.* Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk With JAK Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatol*, 2024;160:28-36.
22. WAŚKIEL-BURNAT A, RAKOWSKA A, ZAREMBA M *et al.* Markers of Venous Thromboembolism Risk in Patients with Alopecia Areata: Is There Anything to Worry about? *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023;13:1847-1855.
23. TERVONEN T, WHICHELLO C, LAW E *et al.* Treatment preferences of adults and adolescents with alopecia areata: A discrete choice experiment. *J Dermatol*, 2024;51:243-252.
24. ASFOUR L, NARAYAN B. Shared Decision-making, Therapeutic Choice, and Decisional Regret in Alopecia Areata-Where Narrative Ethics Meets the Unconscious Bias of Clinicians. *JAMA Dermatol*, 2023;159:462.
25. OISO N. Interleukin-13 as a promising therapeutic target for alopecia areata associated with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, 2024;63:268-269.
26. ZENG Z, LI S, YE Y *et al.* Allergen desensitization reduces the severity of relapsed alopecia areata in dust-mite allergic patients. *Exp Dermatol*, 2023; 32:1108-1119.
27. PHILLIPPS J, POLLARD B, MANN C. Adjuvant scalp rolling for patients with refractory alopecia areata. *Cutis*, 2023;112:e38-e40.
28. OBEIME I, LARRONDO J, McMICHAEL AJ. Alopecia areata in skin of color patients: new considerations sparked by the approval of baricitinib. *Cutis*, 2023;111:10-12.
29. EZEMMA O, DEVJANI S, JOTHISHANKAR B *et al.* Drug-induced alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:133-134.
30. OHYAMA M, KAMEI K, YUASA A *et al.* Economic burden of alopecia areata: A study of direct and indirect cost in Japan using real-world data. *J Dermatol*, 2023;50:1246-1254.
31. KIM JS, LEE GJ, JEONG CY *et al.* Risk of Alopecia Areata After COVID-19. *JAMA Dermatol*, 2024;160:232-235.
32. XU W, ZHANG L, SONG X. Exploring the link between gut microbiota and alopecia areata: a two-sample Mendelian randomization analysis. *Int J Dermatol*, 2024.

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



→ M. PAVLOVIC-GANASCIA

■ Alopecie frontale fibrosante

L'alopecie frontale fibrosante (AFF) est une forme particulière de lichen plan pileux (LPP), caractérisée par une alopecie cicatricielle fronto-temporale progressive, fréquemment associée à une atteinte des follicules pileux des sourcils, aisselles, pubis, visage ou jambes.

L'année 2023 nous apporte quelques nouveautés : une hypothèse de plus en faveur d'une atteinte systémique au cours d'une AFF, une nouvelle échelle de la qualité de vie (QdV) spécifique, et

un espoir à trouver des nouveaux traitements efficaces dans l'AFF (fig. 1).

1. Recherche

Expression des proteines kératinocytaires interfolliculaires

On a longtemps cru que l'AFF et LPP sont des maladies spécifiques des follicules pileux. Une équipe américaine [1]



Fig. 1: AFF. Atteinte papuleuse du visage.

a comparé l'expression des protéines kératinocytaires épidermiques interfolliculaires des patients avec l'AFF avec celle des volontaires sains et ceux avec une alopecie androgénique. Il y avait peu ou pas de différences entre les volontaires et les patients avec AAG. Cependant, une différence importante a été retrouvée entre les patients avec l'AFF et les sujets contrôles ; 72 protéines ont été très faiblement exprimées chez les patients avec l'AFF par rapport à l'expression des mêmes protéines dans le groupe contrôle.

Les auteurs concluent que l'AFF concerne non seulement les follicules pileux, mais aussi l'épiderme interfolliculaire et suggèrent le caractère systémique de la maladie. Ils proposent de remplacer les biopsies du cuir chevelu par un "protein profiling", à la fois pour poser le diagnostic et suivre l'efficacité du traitement.

2. Vie courante

>>> Crèmes solaires et hydratantes

Une nouvelle méta-analyse [2] des études, cherchant la corrélation entre

l'utilisation des crèmes du visage (solaires, hydratantes, teintées, nettoyantes, après-rasage) et des produits capillaires (shampooings, après-shampooings, gels, mousse, fortifiants, colorations) et l'apparition de AFF, a été publiée en 2023. Cette méta-analyse reprend le travail déjà publié par Maghfour J *et al.* [3] en 2022 (87 articles, neuf études cas-témoins retenues avec 1 248 patients et 1 459 témoins appariés) en étudiant en plus des crèmes solaires et hydratantes, d'autres produits cités plus haut. Les chiffres sont légèrement différents : corrélation entre AFF et l'utilisation de crèmes solaires (OR 3,02 au lieu de 2,21), des crèmes hydratantes (OR 2,20 au lieu de 2,09), avec une plus forte corrélation retrouvée chez l'homme que chez la femme. Il n'y avait pas de corrélation retrouvée pour les autres produits cosmétiques de visage ou du cuir chevelu. Les auteurs évoquent le rôle possible des conservateurs présents dans les crèmes hydratantes et solaires "leave-on products".

Un autre article [4] serait en faveur de cette hypothèse, rapportant la sensibilisation à l'éthylhexyl salicylate (EHS), trouvée fréquemment dans les crèmes solaires, chez 9 des 33 patientes testées. À suivre.

>>> AFF et qualité de vie

La plupart des études sur l'impact des pathologies du cuir chevelu sur la QdV des patients concerne la pelade ou l'alopécie androgénique ; les rares études sur la QdV des patients avec l'AFF évaluent son impact en utilisant les questionnaires génériques, comme le HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) et le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

Dans une belle étude espagnole [5], les auteurs ont développé et validé un questionnaire spécifique pour l'AFF féminine, "Frontal Fibrosing Alopecia Quality of Life Index (FFA-QLI)", qui contient 20 questions couvrant les

aspects émotionnels (1-7), sociaux (8-14) et fonctionnels (15-20) des patients. Les réponses peuvent varier de 0 (absence d'impact) à 3 (gros impact sur la QoL), et toute l'échelle entre 0 (excellente QdV) et 60 (la pire QdV).

Les 101 femmes avec AFF et 40 femmes témoins ont répondu à la fois à FFA-QLI et à DLQI. Il y avait une bonne corrélation entre FFA-LQI et DLQI ($r = 0,729$, $p < 0,001$), ainsi qu'une très bonne corrélation entre le FFA-QLI et la sévérité d'AFF et son impact sur la QdV (nettement meilleure que pour le DLQI), ce qui a permis de définir les "cut-off" scores pour l'impact sur la QdV léger (< 21), modéré (21-35) et sévère (> 35) avec ce nouvel outil.

3. Traitements actuels

À ce jour, aucun essai randomisé n'a évalué de façon convaincante l'efficacité comparative des traitements d'AFF. La prise en charge des patients est basée sur la pathophysiologie de la maladie, l'expérience clinique et des petites études rétrospectives. Actuellement, les traitements prescrits au long cours [6] pour freiner la progression de la maladie sont les inhibiteurs de 5α réductase (5α -RI) *per os*, combinés avec les traitements topiques (clobétasol/tacrolimus et minoxidil). Cette combinaison est considérée par certains auteurs comme la plus efficace ; les traitements topiques seuls peuvent améliorer les symptômes mais n'arrêtent pas la progression de la maladie selon les auteurs. Alternativement, on peut combiner les traitements topiques avec la doxycycline au long cours.

La doxycycline et l'hydroxychloroquine ont des propriétés anti-inflammatoires et pourraient diminuer l'infiltrat lymphocytaire de l'AFF. Dans une étude récente [7], 34 patientes avec AFF ont été randomisées pour recevoir hydroxychloroquine 400 mg/j ou finastéride 2,5 mg/j pendant 6 mois, les deux associés aux traitements topiques (pimecrolimus,

mometasone, minoxidil). Les FFASS (score de sévérité de l'AFF), les photographies standardisées et la trichoscopie étaient comparables à 3 et 6 mois de traitement dans les deux groupes. Malheureusement, le faible nombre de patients inclus, et sur une si courte période, empêche toute conclusion sur l'efficacité comparative des deux traitements testés.

4. Traitements à venir

Le *tableau I* détaille les traitements bientôt disponibles (anti-JAK, anti-IL17 et autres) pour soigner le lichen plan pilaire et l'alopécie frontale fibrosante.

■ Lichen plan pilaire (LPP)

L'évaluation de l'efficacité des traitements de LPP utilise le score clinique, le LPP *Assesment Index* (LPPAI) qui inclut des symptômes fonctionnels (prurit, brûlures, douleurs), des signes physiques (érythème diffus, érythème péripilaire, hyperkératose péripilaire), un test à la traction, et le sentiment d'extension de la maladie.

Une méta-analyse bayésienne en réseau (*network meta-analysis*) de sept petits essais randomisés (251 patients au total) utilisant le LPPAI comme critère d'efficacité des traitements de LPP a été publiée [8]. La combinaison de clobetasol avec N-acetylcysteine et la combinaison de clobetasol et la pentoxifylline apparaissaient plus efficaces que le clobetasol seul. Parmi les traitements systémiques, le méthotrexate et la combinaison de méthotrexate et la prednisolone étaient jugés moins efficaces que l'hydroxychloroquine seule sur les scores de LPPAI.

Comme dans beaucoup de méta-analyses faites sur de petits effectifs, ces résultats sont à prendre avec beaucoup de réserve ainsi que la conclusion des auteurs qui proposent la combinaison de clobetasol topique, hydroxychloro-

L'Année thérapeutique

Intervention	Dosage	Maladie (N° patients)	Design	Critères d'efficacité	Durée (semaines)
Anti-JAK					
Deucravacitinib (US)	6 mg 2x/j	LPP, AFF (10)	Phase I, ouverte	LPPAI réduction > 85 % PGA, DLQI, prurit, SKINDEX-16	24
Tofacitinib (Thaï)	5 mg 2x/j	AFF (11) Échec >1 traitement systémique	Ouverte	FFASI, FFASS, LPPAI Photos, dermoscopie	16: 12 + 4FU
Baricitinib* (US)	4 mg/j	AFF (15 F)	Phase IV, ouverte	30 % réduction LPPAI PGA (0 – 4), EVA Biopsie, trichoscopie	36
Ritlectinib (US)	200 mg/j – 8S 100 mg/j – 40S	LPP, AAF, ACCCV (50)	Phase II, ouverte	Tolérance Expression cutanée du gène CCL-5 et CXCR3 LPPAI, FFASI	48
Delgocitinib 2 % crème (US)	1 x/jour	AFF (35)	Phase IIa, RCT, DB, crème placebo	Expression du ligand 9 de la chimiokine (CXCL9), du ligand 10 (CXCL10) et de l'IFN- γ	12 DB 12 en ouvert
Anti-IL17					
Sécukinumab PRELUDE (EU, US)	1) 300 mg/mois 2) 300 mg/2 sem	LP, LPP, LP oral (111) IGA \geq 3 Échec des corticoïdes topiques	RCT, DB, 3 bras: S 300/m S 300/2s Placebo	IGA \leq 2 (0 – 4) PSAD, LPPAI DLQI, SCALPDEX-23 Prurit, Douleur	Scr: 4 Tr1: 16 Tr2: 16 FU: 8
Ixekizumab (US)		LPP, LP, AFF (10)	Phase I, ouverte	IGA, LPPAI, FFASS	Scr: 2 Tr: 16 FU: 8
Autres médicaments					
Gabapentin 6 % solution (US)	2 x 1 mL/j topique	LPP, AFF, ACCC (10)	Ouverte	Inflammation neurogène (QdV), douleur (VAS, EI)	12
Naltrexone faible dose (US)	3 mg/j PO	LPP, AFF (43)	Phase II, ouverte	Erythème, squames, zone atteinte, prurit, douleur (VAS)	52
Autres techniques					
PRP (US)*	6 séances, 1 x/mois	AFF (20)	Ouverte	LPPAI, photos, DLQI	24 + 8 FU
Microneedling (US)	6 séances (1 x/mois), 20 min/séance	AFF, ACCC (5+5F)	Ouverte	N° cheveux/cm ² , diamètre de la tige pileaire N° follicules pileux/cm ²	24 + FU
<p>PSAD: <i>Physician's assessment of surface area</i>; ACCCV: alopecie cicatricielle centrale centrifuge du vertex; IGA: <i>investigator's global assessment</i>; LPPAI: <i>lichen planopilaris activity index</i>; FFASI: <i>frontal fibrosing alopecia severity index</i>; FFASS: <i>frontal fibrosing alopecia severity score</i>; DLQI: <i>dermatology life quality index</i>; SKINDEX-16: <i>skin disease quality of life index</i>; SCALPDEX-23: <i>scalp dermatitis quality of life index</i>; VAS: <i>visual analog scale</i></p>					

Tableau I: Lichen plan pileaire (LPP) et alopecie frontale fibrosante (AFF): études cliniques prévues*, en cours et terminées: (<https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry>).

quine, et N-acetylcystéine comme le traitement de première ligne de LPP. Cette approche ne correspond pas à l'expérience clinique française : en première intention une corticothérapie locale forte, associée à une corticothérapie générale de blocage est souvent recommandée. En deuxième intention, nous pouvons utiliser la ciclosporine ou le méthotrexate. Les antipaludéens de synthèse et les rétinoïdes sont considérés inefficaces sur le LPP.

1. Les anti-JAK

Avec leur arrivée sur le marché dans le traitement de la pelade et dans le vitiligo, les anti-JAK pourraient représenter une alternative thérapeutique aux traitements existants de LPP.

L'espoir de leur efficacité potentielle est basé sur une surexpression de JAK3 et JAK1 trouvée dans l'infiltrat inflammatoire périfolliculaire, sur des études rétrospectives et quelques séries des cas des patients traités par des anti-JAK *per os* ou topiques [9].

Dans une étude rétrospective publiée en février 2024 [10], 41 patients (majoritairement les femmes avec l'AFF) ont été traités pendant environ 9 mois par tofacitinib crème 2 % seule (25 %) ou en combinaison avec d'autres traitements (75 %) ; une diminution d'environ 48 % du score LPPAI a été observée après 6 mois du traitement.

Le delgocitinib topique, actuellement en développement dans l'eczéma chronique des mains, a été testé dans une petite étude randomisée [11], en double aveugle *vs* placebo, étudiant principalement l'expression du ligand 9 de la chimiokine (CXCL9), du ligand 10 (CXCL10) et de l'IFN- γ chez les patients atteints d'AFF. Les résultats cliniques ne semblent pas avoir été rapportés.

Actuellement, plusieurs études américaines sont prévues ou viennent de commencer (**tableau 1**) avec les deu-

cravacitinib, tofacitinib, baricitinib et ritlectinib *per os*. Il s'agit des études "de recherche de signal" d'efficacité : elles sont majoritairement ouvertes et incluent des petits nombres de patients avec une alopecie cicatricielle (AFF, LPP ou ACCCV). La durée de traitement varie entre 3 et 12 mois, et l'efficacité est évaluée par des scores cliniques et de QdV.

2. En direct de l'AAD 2024 – brepocitinib

Le brepocitinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase 2 (TYK2) et de la janus kinase 1 (JAK1), actuellement en développement dans plusieurs indications dermatologiques : hidradénite suppurée, lupus systémique (étude négative), dermatomyosite, psoriasis, arthrite psoriasique, pelade.

Lors de l'AAD 2024, une étude de phase IIA contrôlée en double aveugle *vs* placebo chez les patients avec une alopecie cicatricielle a été présentée. 37 patients ont été inclus dans le groupe actif et 12 dans le groupe placebo et traités pendant 6 mois. Ensuite, tous les patients étaient traités en ouvert par le produit actif pendant encore 6 mois. Le principal critère d'évaluation était le changement des marqueurs TH1 (CCL5, INF gamma, CXCL10, STAT1) sur biopsies du cuir chevelu en zone lésionnelle et le critère secondaire était l'efficacité clinique aux semaines 24 et 48. L'atténuation des biomarqueurs inflammatoires semble avoir été démontrée par rapport au placebo. Les résultats cliniques sont moins clairs à la semaine 24 ; les patients semblent s'améliorer avec la prolongation de traitement en ouvert au-delà de 24 semaines.

3. Anti-IL17

Une autre voie thérapeutique prometteuse est représentée par la voie anti-IL17. À part une petite étude ouverte avec l'ixekizumab en cours, la seule étude randomisée, en double aveugle, européenne et américaine

(PRELUDE), incluant au total 108 patients et d'une durée totale de 44 semaines, vient d'être terminée et sera bientôt publiée. Les 108 patients ont été divisés dans trois cohortes (LPP, LP, LP oral, 36 patients chacune) et randomisés pour recevoir le sécukinumab 300 mg SC 1x/mois (24 patients), sécukinumab 300 mg SC 2x/mois (24 patients) ou le placebo (12 patients). Même si le nombre de patients avec LPP est probablement trop faible pour conclure avec certitude d'une efficacité de sécukinumab par rapport au placebo dans cette pathologie, elle pourra fournir des éléments cliniques nécessaires pour des études à venir.

Parmi les études non médicamenteuses ouvertes, l'une rapporte l'efficacité des séances de LED dans la repousse des sourcils des femmes avec l'AFF ; au bout de 10 séances espacées d'une semaine, la repousse semble modeste [12]. Deux études prospectives sont en cours aux États-Unis, avec les séances standardisées de *microneedling* seul ou combiné avec PRP chez des patients avec AFF.

Dans une petite étude de mauvaise qualité publiée dans un journal de qualité très discutable, le naltrexone 3 mg/ja été prescrit en ouvert pendant 1 an aux 43 patients avec AFF ou LPP ; seulement 23 patients (majoritairement AFF) ont terminé 1 an de traitement. Les résultats étaient négatifs (seul l'érythème serait amélioré).

■ Conclusion

L'année 2023 nous apporte quelques espoirs thérapeutiques, fondés sur les anti-JAK et des traitements biologiques comme le sécukinumab. Dans l'immédiat, il n'existe pas de preuve clinique irréfutable de leur efficacité, et il faut continuer à se baser sur notre jugement et notre expérience clinique, auxquels il faut certainement ajouter des critères objectifs de quantification folliculaire dans la prise en charge thérapeutique de LPP et de l'AFF.

L'Année thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

1. KARIM N, MIRMIRANI P, DURBIN-JOHNSON BP *et al.* Protein profiling of forehead epidermal corneocytes distinguishes frontal fibrosing alopecia from androgenetic alopecia. *PLoS ONE*, 2023;18:e0283619.
2. KAM O, NA S, GUO W *et al.* Frontal fibrosing alopecia and personal care product use: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:2313-2331.
3. MAGHFOUR J, CERESNIE M, OLSON J *et al.* The association between frontal fibrosing alopecia, sunscreen, and moisturizers: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:395-396.
4. PASTOR-NIETO MA, GATICA-ORTEGA ME, BORREGO L. Sensitisation to ethylhexyl salicylate: Another piece of the frontal fibrosing alopecia puzzle. *Contact dermatitis*, 2023.
5. PORRIÑO-BUSTAMANTE ML, MONTERO-VÍLCHEZ T, FERNÁNDEZ-PUGNAIRE MA *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia Quality of Life Index: A Validated Disease-Specific Questionnaire Involving Women. *J Clin Med*, 2023;12:824.
6. HO A, SHAPIRO J. Medical therapy for frontal fibrosing alopecia: a review and clinical approach. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:568-580.
7. MINA SABER, MARYAM FAROKHSHAHI, FARAHNAZ FATEMI NAEINI *et al.* Clinical effectiveness of finasteride versus hydroxychloroquine in the treatment of frontal fibrosing alopecia: A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*, 2024;23:576-584.
8. ELAHMED H, HUSSEIN-ELAHMED S. A systematic review and Bayesian network metaanalysis of medical therapies for lichen planopilaris. *Dermatology*, 2024;240:103-110.
9. ABDUELMULA A, BAGIT A, MUFTI A *et al.* The Use of Janus Kinase inhibitors for lichen planus: an evidence-based review. *J Cutan Med Surg*, 2023;12034754231156100.
10. MOUSSA A, BHOYRUL B, ASFOUR L *et al.* Treatment of lichen planopilaris with baricitinib: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:663-666.
11. LI-CHI CHEN *et al.* Topical tofacitinib for patients with lichen planopilaris and/or frontal fibrosing alopecia. *JAAD*, 2024; S0190-9622:00209-3.
12. HAMEL RK, CHE L, O'CONNELL C *et al.* Oral low-dose naltrexone in the treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: uncontrolled open-label prospective study. *Cureus*, 2023;15:e34169.

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



→ B. MATARD

Quoi de neuf en dermatoses folliculaires inflammatoires du cuir chevelu ?

Trois cas pédiatriques de FD: existe-t-il des formes génétiques de FD ?

La folliculite décalvante (FD) est une maladie de l'adulte dont les formes familiales sont très rares (**fig. 1**). Les diagnostics différentiels de la FD chez l'enfant sont surtout les teignes mais aussi la folliculite spinulosique décalvante, la



Fig. 1 : Dermoscopie d'une folliculite décalvante de Quinquaud.

pustulose érosive et le lupus. Jusqu'ici, la plupart des cas dits pédiatriques concernaient, en fait, des enfants post-pubères. Deux cas (assez mal documentés), histologiquement compatibles avec une forme "LPP like" de FD ont été rappor-

tés en 2021 chez deux enfants de 7 et 8 ans [1]. Plus intéressants, les cas de deux patients indiens, tout aussi peu documentés mais cliniquement et histologiquement compatibles avec une FD, survenus chez un père et son fils de 8 ans [2]. Ces observations suggèrent l'existence de formes génétiques pouvant favoriser, dès l'enfance, l'apparition de FD (accompagnées éventuellement d'autres anomalies phénotypiques). À l'appui de cette hypothèse, l'étude de deux frères et deux sœurs issus d'une même famille libanaise aux parents consanguins (cousins germains) qui présentaient un phénotype de FD ayant débuté dans la deuxième année de vie, associé à des folliculites pustuleuses généralisées, avec un aspect très lymphocytaire des histologies du scalp. L'étude par séquençage du génome complet et du transcriptome avait montré une mutation faux sens du gène *TRAF3IP2* qui joue un rôle majeur dans l'activation des lymphocytes T et B et dans la différenciation kératinocytaire, et dont la mutation était, en l'occurrence, responsable d'une diminution de la sensibilité de l'IL17 A [3].

Existe-t-il un “spectre phénotypique” entre la folliculite décalvante et le lichen plan pilaire ?

En 2020, une série de 13 patients qui présentaient simultanément (ou plus souvent successivement) un tableau clinique de folliculite décalvante et/ou de lichen plan pilaire avait conduit les auteurs à envisager l’hypothèse d’un continuum physiopathologique entre ces deux maladies [4]. Cependant, comme nous l’avons rappelé [5], les données actuelles montrent que FD et LPP ont des profils immunitaires tout à fait différents [6] appuyant l’hypothèse, formulée d’ailleurs par

les auteurs de l’article princeps, que ces aspects “LPP like” ne sont que des formes peu inflammatoires de FD. Pourtant, plusieurs publications récentes [7-9] continuent de rapporter sous l’appellation “spectre phénotypique folliculite décalvante/lichen plan” des patients ou séries de patients suggérant l’hypothèse d’une véritable entité, alors qu’il semble ne s’agir que de FD en fin d’évolution traitée [5, 10].

À noter un cas d’association FFA/FD [11] et un cas d’AFF pustuleuse [12], seul cas actuel de la littérature à ma connaissance, associant véritable pustule stérile à PNN et infiltrat lichénien.

L’excision chirurgicale de la zone atteinte pourrait être une solution de traitement durable et peut être de guérison pour certaines FD sévères

Umar S *et al.* [13] rapportent cinq observations de FD sévères résistantes aux traitements dont l’ablation de la zone atteinte a été suivie d’une cicatrisation dirigée. Celle-ci a été optimisée par des sutures sous tension rendues possibles grâce à un système de plaques en plastique destinées à répartir les tractions pour éviter les déchirures. Ce procédé a été suffisant dans trois cas. Dans deux cas, une greffe de peau saine complémentaire a dû être réalisée. L’absence de

Traiter tôt et fort le psoriasis : pour quels bénéfices ?



Un podcast du Dr Nathalie QUILÈS
Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE



Avec le soutien institutionnel du laboratoire



I L'Année thérapeutique

récidive chez ces cinq patients, avec un recul de 10 à 24 mois, fait de cette technique une modalité thérapeutique très intéressante dont l'intérêt, compte tenu de sa lourdeur, est à confirmer sur de plus grandes séries avec plus de recul.

Folliculites du cuir chevelu à type de folliculites décalvantes sous inhibiteurs de l'EGFR

Plusieurs nouveaux cas à type de folliculite décalvante sous inhibiteurs de l'EGFR ont été rapportés en 2023 : afatinib (n = 3) [14] erlotinib (n = 2) et gefitinib (n = 3) [15]. Le tableau clinique est assez stéréotypé : apparition après plusieurs mois d'anti EGFR d'une folliculite inflammatoire alopeciante dont l'histologie montre, outre la destruction des follicules pileux, un infiltrat le plus souvent neutrophilique ou lymphoplasmocytaire parfois associé à des cellules géantes. Un staphylocoque doré est le plus souvent trouvé. Les traitements par tétracycline apportent parfois une amélioration plus ou moins complète. L'inflammation cède en général à l'arrêt du traitement ou diminue avec la réduction des doses d'anti EGFR. La destruction du follicule pileux, due aux anti EGFR, pourrait être la cause de l'altération de la barrière épidermique à l'origine de la folliculite décalvante.

Confirmation d'anomalies histologiques en peau saine chez les patients atteints d'acné chéloïdienne de la nuque

Des biopsies en peau non atteinte au niveau de zones d'érythème périfolliculaire ou de squames, repérées par trichoscopie chez 41 hommes atteints "d'acné chéloïdienne de la nuque" ont montré, dans 100 % des cas, un infiltrat périfolliculaire infundibulo-isthmique associé à une fibrose périfolliculaire [16], confirmant ainsi les résultats de Sperling *et al.* publiés en 2000 [17] qui avaient trouvé ces signes chez six patients sur dix. Une

destruction des glandes sébacées est trouvée dans 42 % des cas. Ces anomalies en peau saine, dont l'existence paraît maintenant solidement établie, pourraient favoriser la survenue d'une folliculite chronique destructrice selon un mécanisme similaire à celui de la folliculite décalvante, suggérant l'hypothèse selon laquelle "l'acné chéloïdienne de la nuque" ne serait qu'une forme clinique fibrosante de la folliculite décalvante, survenant sur un terrain particulier.

BIBLIOGRAPHIE

- RAMOS PM, MELO DF, LEMES LR *et al.* Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: case report of two paediatric cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35:e674-e676.
- NEEMA S, VENDHAN S, VASUDEVAN B *et al.* Folliculitis Decalvans in Father and Son - Genes, Environment or Both? *Dermatol Pract Concept*, 2023;13: e2023100.
- NEMER G, EL-HACHEM N, EID E *et al.* A novel TRAF3IP2 variant causing familial scarring alopecia with mixed features of discoid lupus erythematosus and folliculitis decalvans. *Clin Genet*, 2020;98:116-125.
- YIP L, BARRETT TH, HARRIES MJ. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: a case series of biphasic clinical presentation and theories on pathogenesis. *Clin Exp Dermatol*, 2020;45:63-72.
- MATARD B, CAVELIER BALLOY B, ASSOULY P *et al.* It has the erythema of a lichen planopilaris, it has the hyperkeratosis of a lichen planopilaris, but it is not a lichen planopilaris: about the "lichen planopilaris-like" Form of Folliculitis Decalvans. *Am J Dermatopathol*, 2021;43:235-236.
- EYRAUD A, MILPIED B, THIOLAT D *et al.* Inflammation activation characterizes lesional skin of folliculitis decalvans. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:570-575.
- MELIÁN-OLIVERA A, MORENO-ARRONES Ó, BURGOS-BLASCO P *et al.* clinical characterization and treatment response of folliculitis decalvans lichen planopilaris phenotypic spectrum: a univariate retrospective series of 31 patients. *Acta Derm Venereol*, 2024;104:adv12373.
- ZHANG X, ZHU M, ZHOU J *et al.* Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: a case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022;15:993-996.
- MIOLA AC, RAMOS PM, MIOT HA. Case for diagnosis. Cicatricial alopecia on the vertex - Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum. *An Bras Dermatol*, 2023;98:533-536
- TRÜEB RM. Comment on: folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: a case report of two paediatric cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e888-e889.
- KARRAKCHOU B, FLITI A, EL FIBOUMI A *et al.* Folliculitis decalvans with frontal fibrosing alopecia in a dark phototype: presentation of folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum. *Dermatol Pract Concept*, 2023;13:e2023229.
- LOBATO-BEREZO A, GONZÁLEZ-FARRÉ M, PUJOL RM. Pustular frontal fibrosing alopecia: a new variant within the folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum? *Br J Dermatol*, 2022;186:905-907.
- UMAR S, WATERMAN A, TON D *et al.* Refractory folliculitis decalvans treatment success with a novel surgical excision approach using guarded high-tension sutures. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023;16:2381-2390.
- NOWACZYK J, FRET K, KAMINSKA-WINCIOREK G. EGFR inhibitor-induced folliculitis decalvans: a case series and management guidelines. *Anticancer Drugs*, 2023;34:942-948.
- STARACE M, PIRACCINI BM, CARPANESE MA *et al.* Folliculitis-decalvans like alopecia during treatment with egr inhibitors for lung cancer: a case series of 6 patients. *Dermatol Pract Concept*, 2023;13:e2023180.
- UMAR S, TON D, CARTER MJ *et al.* Unveiling a Shared precursor condition for acne keloidalis nuchae and primary cicatricial alopecias. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023;16:2315-2327.
- SPEHLING LC, HOMOKY C, PRATT L *et al.* Acne keloidalis is a form of primary scarring alopecia. *Arch Dermatol*, 2000;136:479-484.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER

Services de Dermatologie et Oncodermatologie, Hôpital de la Timone, AP-HM, MARSEILLE.

Bien que leur nombre reste difficile à estimer précisément, les cancers cutanés sont en tête du box-office des cancers dans le monde. Le mélanome ne représente que 20 % des cancers cutanés (soit 325 000 cas et 57 000 décès en 2020) mais les récentes projections annoncent pour 2040 une augmentation de 50 % des cas et de 68 % des décès par mélanome [1]. On estime que 3/4 des nouveaux cas de mélanomes sont liés aux rayonnements ultra-violet, qui constituent pourtant une exposition “évitable”. Les cancers cutanés représentent également un coût médical et financier en plein essor. Les évolutions démographiques de la population générale et des dermatologues sont alarmantes quant à notre capacité de faire face à ces patients, qu’il s’agisse de la prise en charge précoce ou avancée. Le coût des traitements innovants (et de leurs effets secondaires), ainsi que leur positionnement de plus en plus précoce dans le cours de la maladie sans bons biomarqueurs prédictifs sont préoccupants. L’irruption de l’intelligence

artificielle va-t-elle régler certaines de ces difficultés ? Nous aider à épargner des traitements inutiles ou toxiques à certains patients en ciblant de façon plus personnalisée ? Probablement. Mieux “expliquer” les contraintes des traitements ? Possiblement. Mieux “trier” les patients nécessitant une expertise dermatologique lors d’un dépistage large ? Probablement. Pendant ce temps, la recherche continue d’avancer et, avec elle, le flot continu d’informations à trier. Les moyens de diffusion de l’information médicale se sont multipliés (congrès en visioconférences, podcasts, vidéos à la demande, etc.), mais pas le temps pour les “digérer”. Plébiscité depuis de nombreuses années, ce format du “quoi de neuf” de Réalités Thérapeutiques permet de “se poser” et de ne pas rater l’essentiel des connaissances dans chaque domaine de notre riche spécialité qu’est la dermatologie !

POUR ou CONTRE le nicotinamide en prophylaxie des cancers cutanés chez les patients transplantés d’organes ?

L’immunodépression induite par les traitements anti-rejets après greffe d’organe augmente de façon majeure le risque de cancers cutanés, ainsi que leur agressivité. La photoprotection externe réduit le risque de kératoses actiniques (KA) et de carcinomes cutanés épidermoïdes (CEC) chez les transplantés, mais la faisabilité et la compliance sont mauvaises. Les rétinoïdes diminuent le risque de carcinomes cutanés, mais sont mal supportés aux doses protectrices, donc souvent abandonnés. Le nicotinamide, la forme hydrosoluble de la vitamine B3,

favorise entre autres la réparation des dommages UV induits de l’ADN. Il avait montré son intérêt en prophylaxie des KA et des CEC chez les immunocompétents à haut risque (réduction du risque de 20-30 %). Il vient d’être évalué contre placebo dans une étude australienne de phase III publiée dans le NEJM, chez 158 transplantés d’organes ayant fait au moins deux CEC dans les 5 ans précédents [2]. Les patients étaient examinés par un dermatologue en aveugle tous les 3 mois. Le nicotinamide à la dose de 500 mg 2 x/j pendant 1 an n’a pas montré de différence de taux de survenue de KA et de carcinomes cutanés (CEC et CBC) comparé au placebo : environ 2,6 en 1 an, soit un chiffre plus bas qu’attendu. La tolérance clinique et biologique était superposable au placebo. Bien que limitée par un recrutement lent et un nombre de patients insuffisant (158 au lieu des 254 escomptés), cette étude sans promoteur industriel ne permet donc pas de conseiller le nicotinamide dans cette population très à risque, alors qu’elle est préconisée chez les patients immunocompétents à haut risque de CEC. L’hypothèse des auteurs est que le nicotinamide ne serait pas assez efficace pour contrebalancer l’effet de l’immunosuppression sur le risque carcinogène.

Imiquimod en néo adjuvant dans le mélanome de Dubreuilh *in situ*

Bien que de croissance lente et superficielle, le mélanome de Dubreuilh pose des difficultés de prise en charge. Ils surviennent en zones photoexposées chroniques, en particulier tête et cou, chez des sujets âgés qui consultent parfois

I L'Année thérapeutique

tardivement. Son incidence augmente du fait du vieillissement de la population. Au stade débutant de mélanose de Dubreuilh (mD ou *lentigo maligna* des Anglo-saxons), le diagnostic histologique peut être délicat et nécessiter plusieurs biopsies. La chirurgie est parfois problématique sur le plan esthétique ou fonctionnel, du fait de la taille, de la topographie, du caractère souvent limité de la lésion et parfois du terrain. En l'absence de chirurgie micrographique (dite de Mohs) disponible, les marges habituellement recommandées sont de 5 à 10 mm. L'imiquimod 5 % est un immunomodulateur topique ayant des propriétés anti-tumorales (activation de l'immunité innée *via* les *Toll-Like* récepteurs et production de cytokines pro-inflammatoires), indiqué dans les KA et les carcinomes basocellulaires. Depuis les années 2000, son utilisation dans le mD a surtout fait l'objet de cas cliniques ou de séries rétrospectives, et avec des modalités d'administration variables, dont seulement six en situation néo adjuvante [3], mais sans essai prospectif randomisé. L'utilisation de l'imiquimod (Imiq) dans le mD est néanmoins intégrée dans plusieurs recommandations internationales (EADO, AAD).

Un essai prospectif multicentrique français, coordonné par le CHU de Nantes, a été réalisé chez 259 patients atteints de mD de l'extrémité céphalique, confirmés histologiquement [4]. Cet essai IMIREduc a évalué l'efficacité de l'Imiq 5 % appliqué 5 jours sur 7 pendant 4 semaines vs placebo. La crème était appliquée sur la surface de la lésion en débordant autour de 1 cm. Une résection avec des marges de 5 mm était réalisée par un chirurgien en aveugle 4 semaines après la fin des applications. En cas d'exérèse en zone lésionnelle, une nouvelle chirurgie à 5 mm était effectuée. L'objectif principal était le taux d'exérèses complètes. 130 patients ont été randomisés dans le bras Imiq (126 traités) et 129 patients dans le bras placebo (121 traités). Les auteurs rapportent un taux d'exérèse

complète de 92 % sous Imiq vs 84 % sous placebo, différence non significative en analyse univariée mais significative en multivariée ($p = 0,0493$). La diminution moyenne de la surface de la lésion était de 1,6 cm² sous Imiq (passée de 4,6 à 3,1 cm² sous traitement), alors que la surface moyenne avait augmenté de 0,2 cm² dans le bras placebo ($p < 0,001$). On observait un taux de réponse complète de 26 % sous Imiq vs 0,008 % pour le placebo. Le nombre de nouvelle chirurgie pour exérèse intralésionnelle était de 8/130 (6 %) sous Imiq, contre 22/129 (18 %) sous placebo. Avec un suivi moyen de 25 mois (bras placebo) et 28 mois (Imiq), trois récurrences étaient observées sous Imiq et deux sous placebo. La tolérance locale était moins bonne sous Imiq, mais généralement de grade 1 à 2.

Cette étude académique courageuse, avec un recrutement de longue haleine (de 2012 à 2019) incluant 23 centres, montre, avec des marges d'exérèse de 5 mm, des taux d'exérèse complète très satisfaisants (92 %) après 1 mois d'Imiq bien toléré. La réduction moyenne de surface et le nombre moindre de reprises nécessaires sont également des paramètres auxquels les patients sont sensibles. Compte tenu de la lenteur d'évolution du mD et du recul insuffisant, il est prématuré de statuer sur le bénéfice additionnel de l'imiquimod quant au risque de récurrence.

Nivolumab : le deuxième anti PD1 efficace en traitement adjuvant des mélanomes de stades IIB/IIC

Le stade IIB de la classification AJCC correspond à un mélanome épais (2-4 mm) et ulcéré, ou à un mélanome très épais (> 4 mm) sans ulcération. Le stade IIC correspond à un mélanome de plus de 4 mm ulcéré. Malgré l'absence d'atteinte du ganglion sentinelle (GS), les stades IIB et IIC ont une survie spécifique au mélanome (SSM) inférieure

à celle des stades IIIA (mélanomes < 2 mm sans ulcération mais avec atteinte micro métastatique au GS) et proche des stades IIIB. Près de 1/3 des mélanomes de stade IIB et la moitié des stades IIC vont récidiver à 5 ans. Le pembrolizumab a été approuvé par la FDA en décembre 2021, puis en Europe en juin 2022 et disponible en France depuis février 2023, comme traitement adjuvant des mélanomes de stades IIB et IIC, sur la base de l'essai KEYNOTE-716 et d'une réduction du risque de récurrence de 35 % vs placebo.

En parallèle, un essai très similaire a évalué le nivolumab (480 mg/mois) vs placebo pendant 1 an, avec une randomisation 2/1 dans les mélanomes de stades IIB ou C opérés [5]. Ainsi, 790 patients de stades IIB (60 %) ou IIC (40 %) avec ganglion sentinelle négatif, ont été inclus. Avec un suivi médian de plus de 15 mois, on observait une réduction significative de 58 % du risque de récurrence sous nivolumab (nivo) par rapport au placebo, soit un *hazard ratio* (HR) de 0,42 (IC95 % : 0,30-0,59 ; $p < 0,0001$), avec un bénéfice, quels que soient les sous-groupes. La réduction du risque de récurrence était de 66 % pour les stades IIB et de 49 % pour les stades IIC. Une amélioration de la Survie sans métastase à distance (SSMD) était également retrouvée sous *nivo* (HR = 0,47 ; IC95 % : 0,30-0,72). Le traitement était bien toléré, avec 10,3 % d'effets indésirables sévères (EI) sous *nivo* (dont un décès par insuffisance rénale et défaillance cardiaque) contre 2,3 % sous placebo. La principale cause d'arrêt de traitement était la toxicité dans 17,9 % des patients sous *nivo* (contre 2,7 % sous placebo), alors que dans le bras placebo, c'était la récurrence qui était la 1^{re} cause d'arrêt : 15,5 % contre 5 % sous *nivo*. Les EI endocriniens étaient classiquement retrouvés : hypothyroïdie (12,2 %), hyperthyroïdie (7,6 %) et insuffisance surrénalienne (2,3 %). À noter que 14,9 % des patients avaient dû recevoir un traitement hormonal substitutif. Ces résultats confortent l'intérêt de l'immunothérapie adjuvante

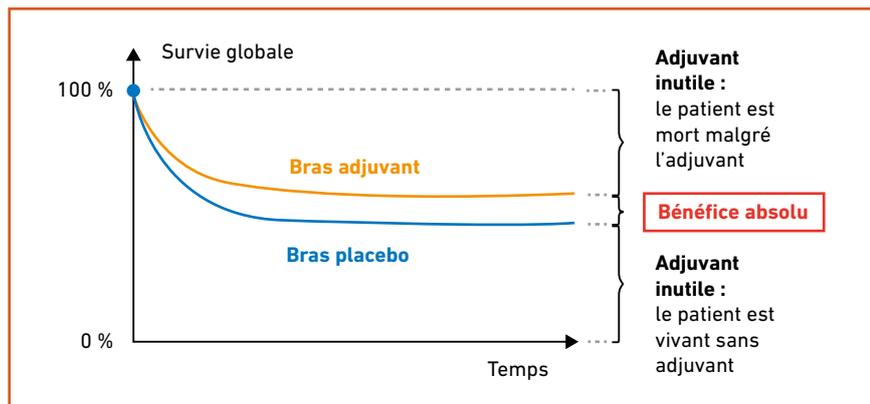


Fig. 1 : Concept de bénéfice absolu d'un traitement adjuvant, applicable à différents types de survies : sans récurrence, sans métastase à distance ou globale. D'après Van Akkooi A, Session "Early stage melanoma (II/III) : risk stratification and treatment decision", ESMO 2023.

dans ces stades IIB ou IIC dont la survie spécifique au mélanome est proche des stades IIIB, même si le bénéfice absolu du traitement est réduit. On quantifie le bénéfice absolu d'un traitement adjuvant à l'écart entre les courbes de survies sous adjuvant et sous placebo (**fig. 1**). Les différences de *HR*, obtenus sous pembrolizumab dans l'essai Keynote-716 et sous *nivo* dans l'essai CheckMate-76K, sont possiblement liées à des différences de populations mal appréciées par les caractéristiques standards de population. Le 20 décembre 2023, la commission de transparence de la HAS a rendu un avis favorable au remboursement "en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète, lui attribuant un service rendu important (SMR) et une amélioration du SMR IV (mineure) (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3486116/fr/opdivo-nivolumab-melanome).

Enfin, d'autres essais adjuvants incluent ces populations de stades IIB/IIC (associations anti PD1 + anti TIGIT ou anti LAG3 ou vaccin à ARN messager). L'identification de meilleurs marqueurs prédictifs de réponse est activement recherchée pour mieux cibler les patients réellement bénéficiaires et épargner les coûts et la toxicité (parfois persistante à l'arrêt du traitement).

Référentiel INCA sur les biomarqueurs moléculaires dans le mélanome

La recherche d'anomalies moléculaires (on parle souvent de "mutations") sur les cellules tumorales, que ce soit par voie sanguine ou sur tissu tumoral, permet parfois d'accéder à un traitement dit "ciblé". C'est typiquement le cas des mutations BRAF dans le mélanome, mais il existe d'autres cibles pouvant faire l'objet d'un traitement. Dans ce contexte de développement de thérapies ciblées pour divers cancers, l'INCA a établi en septembre 2023 un référentiel sur l'indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision dans le mélanome (<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Recommandations-et-referentiels>). Les conclusions sont les suivantes :

- stades I et IIA : pas de recherche de biomarqueurs moléculaires en routine ;
- stades IIB et IIC : possibilité de rechercher les mutations BRAF V600 ;
- stades III : rechercher une mutation BRAF V600 (par biologie moléculaire uniquement ou par IHC puis biologie moléculaire si IHC négatif, douteux ou non contributif) ;
- stades métastatiques : rechercher une mutation BRAF V600 de préférence sur une métastase si non réalisée avant ; si

absence de mutation BRAF V600 ou résistance, ou impasse thérapeutique, il peut être utile de rechercher les mutations BRAF non V600, NRAS et KIT. D'autres anomalies peuvent être recherchées et/ou discutées en RCP moléculaire en fonction des essais cliniques ouverts.

Il existe aussi un accès à un séquençage large du génome/exome/RNAseq tumoral prévu par le plan France Médecine Génomique 2025 (type AURAGEN et SeqOIA) pour des patients avec un cancer avancé en échec thérapeutique, sous certaines conditions (<https://pfmg2025.aviesan.fr>). L'intérêt de ce document est aussi de trouver la liste des principales mutations rares ou complexes de BRAF et les données d'efficacité qui s'y rapportent, ainsi que les mutations KIT et leur sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

Peut-on traiter les patients vivant avec le VIH par immunothérapie ?

Du fait de leur exclusion d'office des essais thérapeutiques, on sait peu de choses sur l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie chez les patients VIH positifs (VIH+). Une étude rétrospective multicentrique mondiale CATCH-IT regroupait 390 patients VIH+ traités pour divers cancers à base d'anti PD1/PDL1 (28 % poumon, 10 % hépatocarcinome, 11 % tête et cou, 10 % cancers cutanés y compris mélanomes), dont 70 % en monothérapie [6]. 30 % des patients avaient un taux de CD4 < 200/μL et 21 % avaient un PS ECOG > 1. 20 % ont rapporté des EI immuns avec seulement 7 % d'EI sévères (grade ≥ 3). Le temps médian de survenue des EI était de 8 semaines, avec un profil non différent des EI chez des patients sans VIH. Les taux de réponses variaient en fonction de la tumeur traitée. Les meilleurs taux correspondaient aux lymphomes de Hodgkin (67 %) ou aux tumeurs cutanées : carcinomes cutanés non mélaniques (69 %), Kaposi (60 %),

I L'Année thérapeutique

mélanome (47 %). Le taux de CD4 restait stable dans le temps avec des modifications modestes de la charge virale et sous le seuil de significativité, y compris chez les patients traités par anti CTLA4 + anti PD1. Ces données rassurantes justifient que les patients vivant avec le VIH soient éligibles aux essais d'immunothérapie, ce qui est désormais le cas dans la plupart des nouveaux essais thérapeutiques en oncologie.

L'immunothérapie est-elle efficace en cas de leucémie lymphoïde chronique associée ?

De même que pour les patients VIH positifs, les hémopathies associées au mélanome constituent généralement un critère d'exclusion en recherche clinique. La leucémie myéloïde chronique (LLC) est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez l'adulte et elle est associée à un risque accru de mélanome (x3,8). L'immunodépression induite par l'hémopathie pourrait impacter négativement sur la réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Une étude rétrospective tricentrique (États-Unis + Australie) a permis d'analyser l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie pour un mélanome avancé (MA) chez 58 patients également atteints de LLC entre 1997 et 2020, avec une comparaison effectuée sur une cohorte contrôle australienne de 148 patients sans LLC [7]. L'analyse radiologique, réalisée par deux radiologues indépendants, excluait les adénopathies pour que la LLC ne fausse pas l'évaluation. 15 patients sur 58 avaient ensuite reçu d'autres traitements pour leur mélanome, ce qui a pu influencer sur les réponses et la survie. En ce qui concerne la comparaison australienne des 19 MA-LLC avec 148 MA sans LLC, les taux de réponse et les courbes de survie étaient similaires (ORR 53 % pour les MA-LLC), malgré des différences entre les populations : cohorte MA sans LLC plus âgée et avec plus d'organes atteints. Concernant les 58 MA-LLC inclus dans

l'étude, 58 % avaient reçu un anti PD1, 31 % un anti CTLA4 et 10 % une combinaison des deux. 2/3 des patients n'avaient pas eu de traitement antérieur pour leur LLC. Le taux de réponse globale (ORR) était de 41 % (39 % sous anti PD1 et 60 % sous combinaison) et la médiane de survie était de 26 mois. Un traitement antérieur pour la LLC était associé à pronostic plus défavorable (ORR 21 % vs 51 % et médiane de survie de 7 mois vs 52 mois). Le taux d'EI immuns était de seulement 39 %, quel que soit le grade, avec 26 % d'arrêts de traitement liés à la toxicité. La fréquence des EI hématologiques était rare (thrombopénie 9 %, thrombose 9 %). Ainsi, dans un contexte de vieillissement de la population, où LLC et mélanomes seront plus fréquents, il est utile de savoir que l'immunothérapie est une option efficace pour traiter un mélanome avancé associé à une LLC, sans sur-toxicité évidente. L'exposition antérieure à un traitement de la LLC semble néanmoins avoir un impact défavorable sur la réponse à l'immunothérapie. L'impact biologique de l'immunothérapie sur la LLC est encore mal étudié, mais dans cette étude, aucun patient n'était décédé de sa LLC et dans 94 % des cas, le statut de la LLC était resté stable sous immunothérapie.

Ipilimumab + nivolumab chez les octogénaires et nonagénaires : est-ce bien raisonnable ?

Avec le vieillissement de la population, les besoins en oncodermatologie ne vont pas cesser d'augmenter. La part des mélanomes survenant chez des patients de plus de 75 ans est de 25 %. Malgré le concept d'immuno-senescence, les études semblent montrer une efficacité et une tolérance des anti PD1 relativement superposables chez les sujets âgés. Toutefois, les données de la double immunothérapie anti CTLA4 et anti PD1 sont limitées dans cette catégorie de la population, où la gestion des toxicités peut être plus problématique, du

fait de l'isolement ou des comorbidités. Une étude rétrospective *via* le Groupe de cancérologie cutanée de la SFD a colligé 60 patients âgés de plus de 80 ans traités dans la vraie vie par ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) pour un mélanome avancé entre 2011 et 2022 [8]. Comme attendu, 92 % d'entre eux étaient en bon état et à domicile. 65 % recevaient ce traitement en première ligne et 35 % avaient déjà été traités par un anti PD1 (donc vraisemblablement avec une bonne tolérance). 55 % ont reçu la dose réduite d'IPI (1 mg/Kg) et 45 % la dose de l'AMM (3 mg/kg). La fréquence rapportée des effets indésirables (EI) sévères était en moyenne de 27 %, mais plus élevée sous IPI3 + NIVO1 (44 %) que IPI1 + NIVO3 (12 %). Ces chiffres sont concordants avec les données connues en vraie vie d'IPI + NIVO et des essais pour la dose de l'AMM. Le profil de toxicité était classique, mais avec une plus grande fréquence des myocardites : 2/27, soit 7 %. La toxicité conduisait à un arrêt de traitement dans 44 % à la dose IPI3 + NIVO1, contre 12 % sous IPI1 + NIVO3. Les modalités d'évaluation du traitement étaient assez hétérogènes et difficilement exploitables mais le taux de réponse partielle était de 38 % (zéro réponse complète). Chez des patients vraisemblablement "sélectionnés", on confirme la faisabilité d'une double immunothérapie, avec une toxicité moindre sous IPI1 + NIVO3, en phase avec les données antérieures. Dans cette catégorie de patients pour lesquels on anticipe des difficultés de gestion en cas de toxicité, l'accessibilité prochaine de la combinaison nivolumab + relatlimab, moins toxique, devrait constituer une bonne alternative. Rappelons que cette association dispose d'une AMM européenne depuis l'été 2022 mais, jusqu'à présent, non remboursée en France. La Commission de transparence de la HAS a émis le 10 janvier 2024 un avis favorable à son remboursement uniquement "en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés

de 12 ans et plus, avec une expression de PD-L1 < 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active” (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3490820/fr/opdualag-nivo-lumab/relatlimab-melanome).

La toxicité chronique des immunothérapies : parlons-en !

Après des décennies de chimiothérapies désastreuses et l'apprentissage difficile de la toxicité immune de l'ipilimumab, les anti PD1 se sont imposés dans le mélanome métastatique pour leur profil efficacité/tolérance très favorable. L'obtention de survies prolongées pour une partie des patients (y compris après arrêt de l'immunothérapie), ainsi que leur administration aux stades précoces (stades III, puis désormais II) doivent nous faire réfléchir sur les effets à long terme de ces molécules. Mal appréhendées dans les essais cliniques, où le suivi n'est pas très prolongé, nous commençons à disposer de données de qualité rétrospectives en vraie vie sur la toxicité à long terme des immunothérapies. Une des difficultés consistait à se mettre d'accord sur les définitions. Ainsi la SITC (*Society for Immunotherapy of Cancer*) a proposé dans ses recommandations en 2023 une définition de la toxicité chronique : celle qui persiste au-delà de 3 mois après l'arrêt de l'immunothérapie. Dans une étude rétrospective multicentrique de 387 patients atteints de mélanomes traités par immunothérapie adjuvante, la fréquence des EI immuns chroniques était de 46 % [9]. 2/3 de ces EI chroniques persistaient au-delà de 18 mois après l'arrêt du traitement. Il s'agissait surtout d'EI de grade 1 ou 2, mais ils étaient symptomatiques et 1/3 nécessitait une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur. Les EI chroniques étaient surtout représentés par les EI endocriniens, rhumatologiques ou cutanés : hypothyroïdie 15 % ; insuffisance surrénalienne 2,5 % ; arthralgies 8,2 % ; dermatite/prurit 6,6 % ; xerostomie 3,1 %. Les auteurs distinguent

deux mécanismes à l'origine de ces EI persistants : d'une part, ceux liés à une inflammation active, comme les arthrites ou la toxicité cutanée, et d'autre part, les EI liés à des dommages cellulaires irréversibles, comme l'hypothyroïdie, le diabète ou le syndrome sec buccal, expliquant l'irréversibilité de ces atteintes.

Même si le profil de toxicité des anti PD1 reste très bon dans le paysage des traitements anti cancéreux, il ne faut pas négliger l'existence d'EI chroniques impactant sur la qualité de vie des patients, surtout s'ils survivent longtemps et en particulier en situation adjuvante, où ils ne se sentent finalement pas aussi "menacés" qu'au stade métastatique.

Rechallenge par BRAF/MEK inhibiteurs : une option acceptable, faute de mieux

Malgré les progrès réalisés cette dernière décennie dans le mélanome, le contrôle de la maladie métastatique peut nous échapper et notre sacochette thérapeutique n'est pas si garnie. La présence d'une mutation BRAF offre une opportunité de traitement supplémentaire, mais les échappements sont fréquents, nous obligeant à basculer sur un traitement alternatif. Après avoir "épuisé" toutes les cartouches, il peut nous arriver de retraiter ces patients par thérapie ciblée (TC), on parle alors de "rechallenge". Les données disponibles sur l'efficacité de ces rechallenges sont rares, hétérogènes, difficiles à analyser du fait d'un (ou plusieurs autres) traitements dans l'intervalle mais un bénéfice peut être attendu, même s'il est malheureusement de courte durée.

Le registre hollandais des traitements du mélanome recense tous les patients atteints de mélanomes avancés de stades III ou IV traités entre 2013 et 2022 [10]. Une analyse a permis d'étudier 468 patients ayant reçu des BRAF/MEK inhibiteurs à deux moments différents de leur prise en charge. Le suivi

médian depuis le rechallenge était de 42 mois. Lors du rechallenge (maladie plus avancée), le taux de réponse après était de 43 % avec une médiane de SSP de 4,6 mois et une survie globale médiane de 8,2 mois. La SSP était plus courte si le BRAF/MEKi avait été arrêté pour progression (3,1 mois) que pour d'autres motifs (5,2 mois). Les facteurs associés à des survies défavorables étaient : la progression comme raison d'arrêt de la TC, le taux de LDH supérieur à 2 fois la normale, la présence d'une atteinte cérébrale. Un plus grand intervalle entre les deux séquences de TC était associé à une meilleure survie. À noter que les 3/4 des patients inclus dans cette analyse avaient reçu la TC en première ligne (dont certains en monothérapie), ce qui ne correspond plus aux pratiques majoritaires actuelles, où l'immunothérapie est souvent le premier traitement reçu. Une médiane de SSP lors de la première séquence de TC, plus courte (6,8 mois) que celle des essais pivots, reflète une population "en vraie vie" au pronostic plus défavorable (31 % de métastases cérébrales, 17 % de PS ECOG ≥ 2 , 17 % de LDH ≥ 2 XN). Ces résultats sont concordants avec une étude rétrospective sur 116 patients [11], qui avait montré des taux de réponse globale de 43 % (dont 39 % de réponses partielles), une SSP médiane de 5 mois et une survie globale médiane de 9,8 mois. Enfin, ces données correspondent tout à fait à notre pratique : le rechallenge de TC peut être tenté, faute de mieux, car son bénéfice est rarement durable, surtout si le patient avait progressé sous TC et si l'intervalle entre les deux traitements était bref. Dans ces situations, l'inclusion dans des essais thérapeutiques doit toujours être privilégiée, si disponible.

Tebentafusp dans le mélanome uvéal : un recul de 3 ans

Présentée pour la première fois au congrès de l'ACR (*American Academy of Cancer Research*) en 2021, l'étude de phase III, comparant le tebentafusp (tebe)

I L'Année thérapeutique

au traitement choisi par l'investigateur, avait permis l'obtention d'une AMM dans le mélanome uvéal avancé HLA A*02:01 restreint, sur la base d'une différence significative de survie globale en première ligne. Il s'agissait de la première AMM dans le mélanome uvéal, qui est une tumeur rare (3-5 % des mélanomes), très différente du mélanome cutané sur le plan moléculaire (mutations GNAQ et GNA11), immunologique (faible charge mutationnelle, micro-environnement différent), d'où l'échec des traitements classiques et leur pronostic sombre (médiane de survie estimée à 1 an). Le tebentafusp appartient à la famille des ImmTAC (pour *Immune-Mobilising Monoclonal T-cell receptors Against Cancer*). C'est une protéine de fusion bispécifique qui permet la redirection des lymphocytes T vers les cellules mélanocytaires exprimant gp100, puis leur lyse cellulaire. Une actualisation des résultats à 3 ans a été publiée en 2023 dans le *NEJM* [12].

Dans cette étude de phase III en ouvert chez 378 patients atteints de MU métastatiques naïfs et HLA-A*02:01 positifs, le tebe (n = 252) était comparé au traitement conventionnel choisi par l'investigateur ou TCI (n = 126), majoritairement du pembrolizumab (81 %), mais sans combinaison anti PD1 + anti CTLA4. Le tebe était administré en perfusion hebdomadaire avec surveillance en hospitalisation de 24 h les 3 premières semaines du fait des risques de syndrome de relargage cytokinique. L'objectif principal de l'essai était la survie globale (SG) avec analyse en intention de traiter. Les caractéristiques de la population étaient classiques (taux de LDH élevés dans 36 %, atteinte extra hépatique dans 50 %), mais avec un bon état général (ECOG PS = 0) dans 76 % des cas. Lors de la 1^{re} analyse avec suivi médian de 14 mois, la survie globale à 1 an était de 73 % sous tebe vs 59 % sous TCI, soit une réduction du risque de décès de 49 % (HR = 0,51 ; p < 0,001), contrastant avec des taux de réponse antitumorale (partielle + complète) très faibles. Avec un suivi minimum de 36 mois,

le bénéfice du tebe était maintenu : la médiane de survie globale (SG) était de 21,6 mois sous tebe vs 16,9 mois pour le TCI (HR = 0,68 ; IC95 % : 0,54-0,87). La SG à 3 ans était de 27 % pour tebe vs 18 % pour le TCI. Le taux de réponse globale (RP + CR) était de 11 % sous tebe (contre 5 % pour TCI). La médiane de durée de réponse était de 11,1 mois pour le tebe contre 9,7 mois pour le TCI. Le taux de contrôle de la maladie (RP + RC + stabilité) sous tebe était de 46 % vs 27 % pour le TCI. Le bénéfice de SG était maintenu à 3 ans, même chez les patients dont la meilleure réponse observée était la progression, ce qui signifierait que l'évaluation classique de type RECIST sous-estime le bénéfice du tebe pour le patient. Une analyse exploratoire de l'ADN total circulant (ctDNA) a pu être faite chez 202/252 patients traités par tebe. Pour les patients avec ctDNA détectable à la *baseline* (123/202, soit 61 %), 88 % ont eu une réduction du ctDNA à la semaine 9, dont 37 % ont eu une disparition complète. Cette négativation du ctDNA à S9 était associée à un bénéfice de SG (HR = 0,32). Il n'y avait pas de signal nouveau en termes de toxicité chez les 245 patients traités par tebe. La majorité des effets indésirables (EI) survenait surtout dans les 4 premières semaines, essentiellement des rashes cutanés (83 %), prurit (70 %) et des syndromes de relargage cytokinique (89 %, essentiellement de grades 1 ou 2) avec ensuite une réduction en fréquence et en intensité. La fréquence des EI de grades ≥ 3 était de 47 %. Les investigateurs considéraient ces EI comme gérables, conduisant rarement à l'arrêt du traitement (2 %) et sans décès lié au traitement. Un groupe d'experts allemands a récemment édité des recommandations sur la gestion des EI sous tebe, qui pourront être utiles aux équipes peu habituées à ce traitement.

Malgré l'approbation d'un traitement prolongeant la survie globale vs les traitements classiques dans cette maladie orpheline, le pronostic du mélanome uvéal métastatique reste sombre : à 3 ans,

seulement 27 % des patients traités par tebe sont vivants. À noter que ce traitement n'a jamais été comparé à la double immunothérapie anti PD1 + anti CTLA4, qui a pu montrer une efficacité chez certains patients. Il est primordial de mieux monitorer le bénéfice de ce traitement coûteux et contraignant (perfusion hebdomadaire) pour guider la poursuite du traitement du fait d'une évaluation radiologique paraissant inadaptée. La surveillance du ctDNA, s'il est positif lors de l'initiation du traitement, pourrait être un biomarqueur utile. Le tebe fait actuellement l'objet d'une évaluation dans le mélanome cutané résistant à l'immunothérapie, seul ou en association avec un anti PD1 vs un bras contrôle (TCI) [NCT : NCT05549297].

■ Carcinomes épidermoïdes

1. Quoi de neuf dans les recommandations européennes dans le CEC ?

Une actualisation des recommandations issues de plusieurs sociétés savantes européennes (EADO, EORTC, EADV, etc.) pour le diagnostic et la prise en charge des CEC est parue en 2023 [13, 14]. Certains points pratiques méritent d'être rappelés. Au stade localisé, la chirurgie avec des marges saines reste le traitement de référence dans les CEC : marges cliniques de 5 mm pour les CEC à risque faible et entre 6 et 10 mm pour les CEC à haut risque, ou chirurgie micrographique si disponible. Les critères amenant à qualifier les CEC à risque élevé sont résumés dans le **tableau I** et doivent être communiqués si le dossier est soumis en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire). Tant que la confirmation histologique de marges saines n'est pas obtenue, il faut éviter la fermeture de la perte de substance par un lambeau. En cas de résection chirurgicale saine pour des CEC dits "à haut risque de récurrence", des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'intérêt de traitements adjuvants pour diminuer le

risque de récurrence. Une radiothérapie adjuvante après curage ganglionnaire peut être proposée, notamment dans les atteintes “tête et cou” et en cas d’effraction capsulaire, mais le bénéfice de l’irradiation du site cutané en cas de résection en zone saine n’est pas clair. En cas d’exérèse incomplète et impossibilité de reprise chirurgicale, l’irradiation peut néanmoins être considérée. Les indications de radiothérapie comme premier traitement sont limitées aux patients ne pouvant être opérés pour diverses raisons : chirurgie non carcinologique (du fait de l’infiltration des tissus et/ou du

risque de mutilation), contre-indication opératoire liée à des comorbidités ou refus du patient. Les experts considèrent qu’en cas de CEC ne relevant pas de la chirurgie ou d’une radiothérapie, l’immunothérapie anti PD1 est le traitement de première ligne. Le cemiplimab est le seul anti PD1 actuellement approuvé en Europe. En cas d’échec, le cetuximab (inhibiteur de l’EGF-R) ou la radiochimiothérapie peuvent être proposés. Un suivi des patients est proposé à titre indicatif, en fonction du risque de récurrence élevé ou faible et du statut immuno-déprimé (**tableau II**).

2. Révision par la HAS du service médical rendu pour le cemiplimab dans les CEC avancés

Le cemiplimab (cemi) est un anti PD1 bénéficiant d’une AMM européenne depuis 2019 dans le CEC localement avancé ou métastatique non éligible à une chimiothérapie. Après avoir été disponible en France en ATU, puis en AMM conditionnelle, son remboursement aux établissements de santé n’a plus été assuré depuis janvier 2021, par suite d’un avis de la Commission de transparence de l’HAS

Recos EADO/EORTC 2023 Haut risque de récurrence locale / métastase	NCCN* 2023 Très haut risque récurrence/métastase/décès	British Association of Dermatologists 2022 Très haut risque de récurrence, métastase ou décès
Diamètre > 20 mm	Diamètre > 40 mm	Diamètre > 40 mm
Topographie lèvre/oreille/tempe	-	-
Épaisseur > 6 mm	Épaisseur > 6 mm	Épaisseur > 6 mm
Extension au-delà de l’hypoderme	Extension au-delà de l’hypoderme	Extension au-delà de l’hypoderme
Érosion osseuse	-	Envahissement osseux
Type desmoplastique	Type desmoplastique	Type desmoplastique/fusiforme/dénosquameux/sarcomatoïde/métaplasique
Faible différenciation	Faible différenciation	
	Embole lymphatique ou vasculaire	Métastase en transit
Immunodépression	-	Immunodépression
Envahissement péri nerveux	Envahissement péri nerveux	Envahissement péri nerveux
Marges histologiques positives	-	Au moins une marge non saine ou < 1 mm pour une tumeur à haut risque

Tableau I : Facteurs des CEC à haut risque en fonction des différentes recommandations disponibles d’après Stratigos *et al.* De [13]. *NCCN: National Comprehensive Cancer network.

Année de suivi	Examen clinique				Échographie ganglionnaire				Scanner/IRM/TEP scanner			
	1	2	3-5	6+	1	2	3-5	6+	1	2	3	4+
Risque faible	12m	12m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Haut risque	3-6m	3-6m	12m	12m	3-6m	3-6m	-	-	-	-	-	-
CEC-la ou CEC-m	3m	3m	3m	6-12m	3-6m	3-6m	3-6m	6-12m	3-6m	3-6m	3-6m	Suivant réponse
Immuno-dépression (LLC, transplanté)	Tous les 3-6 mois suivant les caractéristiques du CEC				Suivant les caractéristiques du CEC				Suivant les caractéristiques du CEC			

Tableau II : Proposition de suivi des patients avec antécédent de CEC suivant recommandations EADO/EORTC 2023, de [14]. CEC-la = CEC localement avancé ; CEC-m = CEC métastatique ; m = mois.

I L'Année thérapeutique

émis en mars 2020, qui avait jugé que l'absence de bras comparateur justifiait un service médical rendu (SMR) faible et une absence d'amélioration du SMR. Une étude de comparaison indirecte (TOSCA) rétrospective comparant les données des patients traités dans l'ATU de cohorte en 2019 (n = 147), et une cohorte historique de patients (n = 133) traités en France dans les mêmes centres par des traitements systémiques utilisés hors-AMM entre 2013 et 2018 a été présentée à l'ESMO 2023 [15]. Après réalisation de la pondération et un suivi médian respectivement de 19,7 mois dans le groupe cemi et 9,5 mois dans le groupe contrôle, 62,7 % et 85,5 % des patients étaient décédés respectivement sous cemi et groupe contrôle. La médiane de survie globale était de 21,16 mois dans le groupe cemi et de 9,79 mois dans le groupe contrôle, soit une réduction du risque de décès de 43 % en faveur du cemi (HR = 0,57 ; IC95 % : [0,45 ; 0,73], p < 0,0001).

Prenant en compte notamment les données de l'étude TOSCA, la Commission de transparence, dans son avis du 30/08/2023 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20301_LIBTAYO_PIC_REEV_AvisDef_CT20301.pdf), a considéré que le SMR du cemi était important chez les patients non candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative et non éligibles à une chimiothérapie (échec ou contre-indication) et qu'il apportait une amélioration du SMR mineure (ASMR IV) dans cette population.

3. La déferlante néo adjuvante gagne les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC)

Nous sommes très souvent confrontés aux difficultés de prise en charge de CEC qui surviennent chez des sujets de plus en plus âgés et fragiles, pour lesquels la chirurgie est compliquée, voire risquée, voire refusée par l'entourage ou les patients eux-mêmes. La difficulté d'accès aux soins de cette population, liée à

des délais de rendez-vous qui s'allongent dangereusement en France, devient pré-occupante. Validée dans le CEC au stade localement avancé ou inopérable, l'immunothérapie anti PD1 a ensuite été évaluée en situation néo adjuvante dans une étude multicentrique de phase II publiée en 2022 dans le *NEJM*. L'actualisation de cette étude avec une durée médiane de suivi de 18,7 mois a été publiée fin 2023 [16]. Des patients atteints de CEC opérables de stades II à IV, étaient traités par 2 à 4 doses de cemiplimab (350 mg IV toutes les 3 semaines) avant d'être opérés. Ils pouvaient ensuite recevoir du cemi en adjuvant ou une radiothérapie ou une simple surveillance, à la discrétion de l'investigateur. L'objectif principal était le taux de réponse pathologique complète (RCp) et comme objectif secondaire, la Réponse Pathologique Majeure (RMp ; définie par un pourcentage de cellules tumorales viables ≤ 10 %) et les différents taux de survie.

Les 79 patients inclus étaient majoritairement mâles (85 %), caucasiens (87 %), âgés en moyenne de 73 ans, et en bon état général (76 % de PS 0). 60 % avaient une atteinte ganglionnaire. 70 patients sur 79 ont été opérés, avec des données de suivi disponibles pour 65 d'entre eux. 25 % ont ensuite reçu du cemi en adjuvant, 26 % une radiothérapie adjuvante et 45 % une simple surveillance. Les taux de réponses pathologiques étaient élevés : 51 % de RCp, auxquelles s'ajoutaient 13 % de RMp. Aucun des 40 patients en RCp n'avait récidivé. Seulement un patient sur dix en RMp avait récidivé. La survie sans événement à 1 an était de 89 %. On entend par événement à la fois la progression empêchant la chirurgie, l'impossibilité d'avoir une chirurgie carcinologique, la récurrence ou le décès, quelle que soit la cause. La survie sans récurrence (SSR) à 1 an était de 92 %, ainsi que la survie globale à 1 an. 25 % des 16 patients traités ensuite en adjuvant ont eu un EI de grade 3 (dont une cardiomyopathie et une hypophysite), sans grade 4 ni décès toxique. Ces résultats sont très encourageants et risquent de modifier

profondément la prise en charge des carcinomes épidermoïdes opérables, à condition que les patients puissent accéder rapidement aux soins !

4. Peut-on traiter sereinement les patients transplantés d'organes par immunothérapie ?

L'immunodépression chronique des patients transplantés d'organes solides (TOS) majeure de façon importante le risque de cancers cutanés, ainsi que leur agressivité. Les cancers cutanés représentent la première cause de cancer chez les TOS, devant les cancers du rein, les lymphomes et les maladies de Kaposi. Le risque varie en fonction de l'ancienneté de l'immunodépression, mais aussi de la nature du traitement anti-rejet : l'azathioprine ou les inhibiteurs de calcineurine sont associés à une augmentation du nombre des cancers cutanés, mais pas les inhibiteurs de mTOR. Les données sur les risques et l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) chez les transplantés d'organes sont essentiellement issues d'études rétrospectives et de revues de la littérature, du fait de leur exclusion des essais thérapeutiques pivots. Une revue de la littérature parue en 2022 portait sur 119 cas de TOS traités par ICI [17], majoritairement par anti PD1/PDL1 (77 %), mais également anti CTLA4 (12,6 %) ou combinaison/traitement séquentiel (10 %). Les tumeurs traitées étaient des mélanomes (35 %), hépato carcinomes (22,5 %) ou des carcinomes cutanés (18,5 %). La durée moyenne de réponse était de 8 mois et le taux de réponse globale était de 34,5 %, avec une meilleure efficacité pour les carcinomes cutanés (68 %). Les facteurs associés à une meilleure réponse étaient l'ancienneté de la greffe et la diminution du traitement immunosuppresseur. Le taux de rejet était de 41,2 % et la fréquence des effets indésirables immuns était de 18,5 %.

Dans un intéressant article de synthèse paru dans *Transplantation* en 2023 [18], les auteurs soulignent que, malgré un risque de rejet de greffe variable sui-

vant les études (de 10 à 65 %), les ICI peuvent apporter un réel bénéfice chez les transplantés d'organes, même si on observe des taux de réponses un peu moins bons et une durée d'efficacité plus courte. Les auteurs recommandent même l'usage de l'immunothérapie en première ligne pour les cancers cutanés avancés (carcinomes, mélanomes et Merkel) chez les transplantés rénaux. En traitement adjuvant des mélanomes opérés, les auteurs ne conseillent pas l'immunothérapie mais plutôt les BRAF/MEK inhibiteurs (en cas de mutation BRAF), faute de données suffisantes. En cas de rejet de greffe, celui-ci survient dans 70 à 80 % des cas dans les 3 premières semaines, mais il peut être plus tardif (1-2 ans). Le risque de rejet est significativement associé au marquage PDL1 du greffon. Chez les patients sous ICI, le rejet de greffe est difficile à traiter et aboutit plus souvent à la perte de fonction de l'organe (24 à 81 %, suivant les études). Malgré un taux de rejet plus élevé chez le transplanté rénal, la mortalité est la plus basse, comparée aux autres organes, notamment chez les greffés hépatiques. Des conseils de gestion du traitement anti-rejet avant et pendant l'immunothérapie sont détaillés, ainsi que la gestion en cas de rejet. Naturellement, chaque situation doit être étudiée au cas par cas, en concertation multidisciplinaire, et bien sûr, en incluant le patient dans la décision.

Soulignons que des essais cliniques s'intéressent désormais aux modalités de traitement par immunothérapie chez les TOS [19] et que des traitements intra-tumoraux sont également amenés à se développer dans ce contexte.

Carcinomes à cellules de Merkel

1. L'immunothérapie adjuvante dans le carcinome de Merkel moins convaincante que dans le mélanome ?

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur neuroendocrine cutanée

très agressive survenant chez les sujets âgés ou immunodéprimés. On distingue actuellement deux catégories au sein des CCM : les tumeurs viro-induites (MCPyV pour *Merkel Cell Polyomavirus*), qui représentent la majorité, et les autres, viro-négatives. La fréquence de ces deux entités varie en fonction de l'origine géographique, et notamment de l'exposition aux UV. Le risque de récurrence à 5 ans des CCM varie en fonction du stade, mais est estimé en moyenne à 40 %, soit un chiffre plus élevé encore que dans le mélanome. Au stade avancé, les immunothérapies constituent un essor thérapeutique majeur, mais des progrès sont nécessaires pour vaincre l'immunorésistance primaire et secondaire. Comme dans le mélanome, l'intérêt d'exposer les patients à l'immunothérapie plus tôt au cours de la maladie est en évaluation, que ce soit en stratégie adjuvante ou néo-adjuvante.

Un essai prospectif randomisé de phase II (ADMEC-O) a comparé 1 an de nivolumab (480 mg/mois) en adjuvant vs observation chez 179 patients opérés d'un CCM [20]. 2/3 des patients avaient un stade 3 ou 4. 2/3 étaient âgés de plus de 65 ans. La seule différence entre les deux bras était une plus grande fréquence de la radiothérapie (RT) adjuvante post-chirurgie dans le groupe observation : 74 % vs 50 % (qu'il s'agisse du site du CCM ou de l'aire ganglionnaire). Avec un suivi médian de 2 ans, l'analyse intermédiaire en intention de traiter montrait des taux de Survie sans progression (SSP) favorables pour les patients sous nivolumab, bien que la différence ne soit pas significative (HR : 0,58 ; IC95 % 0,30-1,12 ; p = 0,10) : SSP à 2 ans de 84 % vs 73 % pour le bras observation, soit un bénéfice absolu du risque de réduction de 10 % à 2 ans. Les chiffres de survie globale n'étaient pas matures et la toxicité sévère (grades 3 ou 4) liée au nivolumab était de 20 %, avec 15 % de patients arrêtant le traitement à cause de la tolérance. Ces résultats intermédiaires non significatifs sont à mettre en balance avec la taille des

effectifs (115 patients sous nivolumab et 61 en observation), dans un essai non dimensionné pour démontrer une supériorité dans une maladie rare avec un recrutement s'étendant de 2014 à 2021. Les auteurs signalent un taux de récurrence dans le bras contrôle plus faible qu'attendu et une différence en termes d'irradiation adjuvante ayant pu "défavoriser" le bras nivolumab. Quelles que soient les faiblesses de cette étude, les données du groupe observation seront utiles comme référence pour les essais adjuvants de phase III en cours dans le CCM évaluant le pembrolizumab ou l'avelumab.

2. Peut-on arrêter l'immunothérapie dans le CCM avancé ?

L'immunothérapie anti PD1/PDL1 est désormais le traitement de référence en première ligne des CCM avancés ne relevant pas de la chirurgie. La place de la chimiothérapie est réduite aux contre-indications à l'immunothérapie (rares) ou à but de réduction tumorale en cas de maladie rapidement menaçante. L'avelumab (anti PDL1) est disponible dans plus de 40 pays dans le monde et le pembrolizumab (anti PD1) et le retifanlimab (anti PDL1) sont également approuvés aux États-Unis dans le CCM, respectivement en 2018 et 2023. Ces molécules ont montré, dans des populations de patients naïfs et incluables dans des essais, des taux de réponse globale allant de 52 à 62 %, dont 14 à 24 % de réponses complètes. La durabilité des réponses semble moins bonne que dans le mélanome, mais nous disposons de peu de données sur la durée de traitement nécessaire et le risque de rechute en cas d'arrêt, qui peut aller de 35 à 60 %. Deux études rétrospectives en "vraie vie" ont été publiées en 2023 sur le devenir des patients atteints de CCM avancés, après arrêt de l'immunothérapie pour un autre raison que la progression.

La première étude concerne une cohorte issue du *Netherlands Cancer Institute* de 65 patients traités par avelumab pour un CCM (77 %

I L'Année thérapeutique

de stades IV et 23 % de stades III) entre 2017 et 2022 [21]. Elle recense 25 patients ayant arrêté le traitement après 1 an pour réponse complète (RC) confirmée au TEP scanner. Les causes d'arrêt du traitement étaient la durée "protocolaire" de 1 an (52 %), une toxicité jugée inacceptable (20 %) ou le choix du patient (28 %). La durée médiane de traitement était de 11 mois pour ces 25 patients en RC (contre 6 mois pour la cohorte totale). Avec un suivi médian de 27 mois, la SSR à 1 an était de 88 %. La durée médiane de réponse était de 23 mois. Seulement deux patients (8 %) avaient récidivé, à 4 et 7 mois de l'arrêt de l'avelumab. Les forces de cette étude sont le protocole d'arrêt standardisé avec TEP scanner, une seule molécule d'immunothérapie utilisée, mais le faible effectif ne permet pas d'analyser les éventuels facteurs de rechute.

La deuxième étude rétrospective multicentrique (dix centres dans trois pays) portait sur 40 CCM ayant arrêté l'immunothérapie pour une autre raison que la progression [22]. Cette population était plus hétérogène dans sa durée de traitement, la nature de l'immunothérapie (90 % avelumab/7,5 % pembrolizumab), le suivi radiologique (scanner dans 28 % /TEP-scanner dans 73 %) et n'incluait pas que des RC : 78 % de RC (soit 31 patients), 18 % de RP et 5 % de stabilité. 42 % des patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure (contre 11 % dans l'étude précédente). Dans cette population, la durée médiane de traitement était de 13,5 mois et le temps médian sous immunothérapie après obtention de la meilleure réponse était de 8 mois. Avec un suivi médian de 1 an après arrêt du traitement, 35 % des patients avaient progressé (dont 43 % sur des sites multiples). La médiane de survie sans progression (SSP) après arrêt du traitement était de 21 mois. 1/3 des patients ayant progressé l'avait fait dans l'année suivant l'arrêt du traitement. La durée de traitement ne semblait pas influencer la SSP, contrairement à la réponse au moment de l'arrêt de l'im-

munothérapie. Le taux de réponse après reprise de la même immunothérapie était de 75 % (soit 8/14 patients).

On voit bien à quel point les résultats diffèrent en fonction de la population, des modalités de traitement et d'arrêt, mais il semble que les perspectives d'arrêt de traitement dans le CCM ne soient pas aussi "roses" que dans le mélanome. Nous allons devoir encore "naviguer à vue" un certain temps dans cette population plus âgée et plus comorbide, à moins que des biomarqueurs validés nous facilitent la tâche. Aucune de ces deux études ne mentionnait l'usage de la surveillance du taux d'anticorps anti MCPyV sous et après arrêt de l'immunothérapie, sans doute du fait de la grande hétérogénéité de réalisation de ce suivi en pratique : sérologies effectuées dans 45 % des cas pour l'étude hollandaise et 30 % pour la 2^e étude. Rappelons que les taux d'anticorps anti MCPyV sont positifs chez 50 % des CCM liés au virus (qui représentent environ 80 % des CCM). Ils sont actuellement surtout dosés pour détecter des récidives après la prise en charge chirurgicale initiale. Leur monitoring ou celui de l'ADN total circulant sous immunothérapie permettrait peut-être de mieux guider la stratégie thérapeutique.

■ Lymphomes cutanés

1. La greffe de moelle allogénique au secours des lymphomes T cutanés ?

Les lymphomes cutanés T (LTC) regroupent des formes hétérogènes. Le mycosis fongoïde, le syndrome de Sézary et les lympho proliférations CD30+ représentent plus des 3/4 des lymphomes T. On considère que 30 % des stades précoces (stades IA-IIA) vont évoluer vers une maladie agressive dans les 10 ans, mais pour un patient donné, l'évolution est difficile à prévoir car beaucoup de facteurs entrent en jeu. L'arsenal thérapeutique s'est bien enrichi ces 10 dernières années mais le pronostic reste sombre aux stades avancés. Dans

les LCT, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (ou allogreffe de moelle AGM) avait surtout été évaluée dans des études rétrospectives ou sans comparateur. L'essai CUTALLO est le premier essai prospectif d'envergure à tester l'AGM chez 99 patients atteints de LCT, de mauvais pronostic au stade avancé (IIB-IVB). Dans ce PHRC français ayant impliqué 17 centres [23], l'AGM était évaluée (n = 55) vs le traitement choisi par l'investigateur (TCI) pour ceux qui n'avaient pas de donneur compatible (n = 44). L'allogreffe était effectuée après un conditionnement dit "réduit" (non myélo-ablatif) qui favorise la prise de la greffe en détruisant en partie le système immunitaire du receveur. Avec analyse en intention de traiter (ITT), l'objectif principal était atteint puisqu'une SSP, significativement plus élevée, a été observée dans le groupe allogreffe (9 mois vs 3 mois). Le taux de rechute était significativement plus grand dans le groupe TCI. Toutefois, il n'y avait pas de bénéfice en termes de survie globale en ITT pour l'AGM. Le prix à payer étant une grande fréquence des EI graves (78 % pour le groupe AGM et 67 % pour le groupe TCI), surtout infectieux. Quoique considéré comme un traitement lourd et non accessible pour tous les patients, l'AGM est probablement le seul traitement qui puisse laisser espérer une rémission durable des LCT aux stades avancés.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARNOLD M, SINGH D, LAVERSANNE M *et al.* Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*, 2022;158:495.
2. ALLEN NC, MARTIN AJ, SNAIDR VA *et al.* Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. *N Engl J Med*, 2023;388:804-812.
3. VAIENTI S, CALZARI P, NAZZARO G. Topical Treatment of Melanoma *In situ*, Lentigo Maligna, and Lentigo Maligna Melanoma with Imiquimod Cream: A Systematic Review of the Literature. *Dermatol Ther*, 2023;13:2187-215.
4. DAUDE M, DINULESCU M, NGUYEN J *et al.* Efficacy of imiquimod in the manage-

- ment of lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1785-1791.
5. KIRKWOOD JM, DEL VECCHIO M, WEBER J *et al*. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med*, 2023;29:2835-2843.
 6. EL ZARIF T, NASSAR AH, ADIB E *et al*. Safety and Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV and Cancer: A Real-World Report From the Cancer Therapy Using Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV-International (CATCH-IT) Consortium. *J Clin Oncol*, 2023;41:3712-23.
 7. CASS SH, TOBIN JWD, SEO YD *et al*. Efficacy of immune checkpoint inhibitors for the treatment of advanced melanoma in patients with concomitant chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol*, 2023;34:796-805.
 8. REICHERT C, BALDINI C, MEZGHANI S *et al*. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Octogenarian and Nonagenarian Melanoma Patients. *Cancers*, 2023; 15:4330.
 9. GOODMAN RS, LAWLESS A, WOODFORD R *et al*. Extended Follow-Up of Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-Risk Resected Melanoma. *JAMA Netw Open*, 2023;6:e2327145.
 10. VAN NOT OJ, VAN DEN EERTWEGH AJM, HAANEN JB *et al*. BRAF/MEK inhibitor rechallenge in advanced melanoma patients. *Cancer*, 2024:35178.
 11. VALPIONE S, CARLINO MS, MANGANA J *et al*. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*, 2018;91:116-124.
 12. HASSEL JC, PIPERNO-NEUMANN S, RUTKOWSKI P *et al*. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 2023;389:2256-2266.
 13. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al*. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention—Update 2023. *Eur J Cancer*, 2023;193:113251.
 14. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al*. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment—Update 2023. *Eur J Cancer*, 2023;193:113252.
 15. GERARD E, LEBBE C, LANOY E *et al*. 1140P Cemiplimab *versus* historical systemic treatments for locally advanced (la) or metastatic (m) cutaneous squamous cell carcinomas (CSCC): Results from the French study TOSCA. *Ann Oncol*, 2023;34:S683.
 16. GROSS ND, MILLER DM, KHUSHALANI NI *et al*. Neoadjuvant cemiplimab and surgery for stage II–IV cutaneous squamous-cell carcinoma: follow-up and survival outcomes of a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2023;24:1196-205.
 17. PORTUGUESE AJ, TYKODI SS, BLOSSER CD *et al*. Immune Checkpoint Inhibitor Use in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2022;20:406-416.e11.
 18. FERRÁNDIZ-PULIDO C, LEITER U, HARWOOD C *et al*. Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Organ Transplant Recipients With Advanced Skin Cancers—Emerging Strategies for Clinical Management. *Transplantation*, 2023;107:1452-1462.
 19. HANNA GJ, DHARANESSWARAN H, GIOBBIE-HURDER A *et al*. Cemiplimab for Kidney Transplant Recipients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2024;JCO.23.01498.
 20. BECKER JC, UGUREL S, LEITER U *et al*. Adjuvant immunotherapy with nivolumab *versus* observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC-O): disease-free survival results from a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 2023;402:798-808.
 21. ZIJLKER LP, LEVY S, WOLTERS W *et al*. Avelumab treatment for patients with metastatic Merkel cell carcinoma can be safely stopped after 1 year and a PET/CT-confirmed complete response. *Cancer*, 2024;130:433-438.
 22. WEPLER AM, DA MEDA L, PIRES DA SILVA I *et al*. Durability of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic Merkel cell carcinoma after treatment cessation. *Eur J Cancer*, 2023; 183:109-118.
 23. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, RAM-WOLFF C *et al*. Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study. *The Lancet*, 2023;401:1941-50.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: BMS, MSD, Pierre Fabre oncologie, Sanofi, Novartis.

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique, CHU de NANTES.

■ Dermatite atopique (DA) : nouveaux traitements systémiques

Les traitements actuellement disponibles dans la DA de l'enfant sont le dupixent à partir de 6 mois (les données de l'étude de phase III ont été publiées précédemment [1], les données de l'accès précoce en France seront présentées prochainement), et l'upadacitinib à partir de 12 ans.

Les alternatives thérapeutiques sont donc moins nombreuses que chez l'adulte et les besoins tout aussi importants !

Les données de l'étude de phase III Breeze-AD Peds sur le traitement de la DA de l'enfant par baricitinib en association aux dermocorticoïdes ont été publiées. Les patients (âgés de 2 à < 18 ans) ont été randomisés (1:1:1:1) pour recevoir 1 x/j une faible dose de baricitinib (équivalent à 1 mg = 0,5 mg pour les 2-10 ans et 1 mg pour les > 10 ans), une dose moyenne (équivalent à 2 mg = 1 mg pour les 2-10 ans et 2 mg pour

les > 10 ans), une forte dose (équivalent à 4 mg = 2 mg pour les 2-10 ans et 4 mg pour les > 10 ans) ou un placebo pendant 16 semaines. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu un score *Investigator Global Assessment* (vIGA-AD) de 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points à la semaine 16. Au total, 483 patients ont été randomisés (âge moyen de 12 ans). L'équivalent de 4 mg de baricitinib a permis une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) de l'état de santé des patients sur tous les critères d'évaluation à 16 semaines (vIGA 0/1 avec amélioration ≥ 2 points, EASI-75, EASI-90, SCORAD 75, changement moyen du score EASI et diminution du prurit) (**fig. 1**). Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement dans cette population pédiatrique ayant reçu une dose équivalente à 4 mg de baricitinib étaient les suivants : douleurs abdominales, acné, maux de tête, diarrhée, rhinopharyngite et infection des voies respiratoires supérieures [2]. Ainsi, le baricitinib, pourrait être disponible chez l'enfant, son remboursement en France est en attente.

Le **tralokinumab** devrait également être bientôt disponible pour le traitement de la DA de l'adolescent à partir de 12 ans avec les résultats de cette étude de phase III : ECZTRA 6 [3]. 301 patients étaient randomisés, 289 analysés. Un plus grand nombre de patients recevant 150 mg de tralokinumab ($n = 98$) et tralokinumab 300 mg ($n = 97$), ont atteint un score IGA de 0 ou 1 sans traitement local de secours à la semaine 16 (critère de jugement principal) (21 [21,4 %] et 17 [17,5 %], respectivement) par rapport au placebo ($n = 94$; 4 [4,3 %])

($p < 0,001$). Un plus grand nombre de patients recevant le tralokinumab, 150 mg (28 [28,6 %]) et le tralokinumab, 300 mg, (27 [27,8 %]) par rapport au placebo (6 [6,4 %]) ont atteint l'EASI 75 sans traitement de secours à la semaine 16 ($p < 0,001$). Le taux de conjonctivite était de 3,1 % et 4,1 % dans les bras traitements et 2,1 % dans le bras placebo. Le tralokinumab, en attente de remboursement chez l'adolescent en France, a une AMM à la posologie de 300 mg/2 semaines à partir de 12 ans (meilleurs résultats sur les critères de jugement secondaires avec ce dosage).

Le **nemolizumab** est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine 31. Son efficacité sur le prurit dans la DA et le prurigo, a été démontrée chez l'adulte et les adolescents âgés de ≥ 13 ans. Cette étude évalue l'efficacité du nemolizumab chez les enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de DA sur la réduction du prurit. Il s'agit d'une étude de phase III portant sur 98 enfants japonais. Les auteurs ont observé une amélioration plus importante du prurit avec le nemolizumab (dès le jour 2 après la première administration du traitement) par rapport au placebo. Le profil de tolérance global était similaire à celui précédemment rapporté chez les patients âgés de ≥ 13 ans et le nemolizumab a également amélioré la qualité de vie [4].

■ Étude TREAT

De nouvelles données sont également disponibles concernant les traitements systémiques, dit conventionnels : la ciclosporine et le méthotrexate, qui n'ont pas d'AMM pédiatriques. Une étude ran-

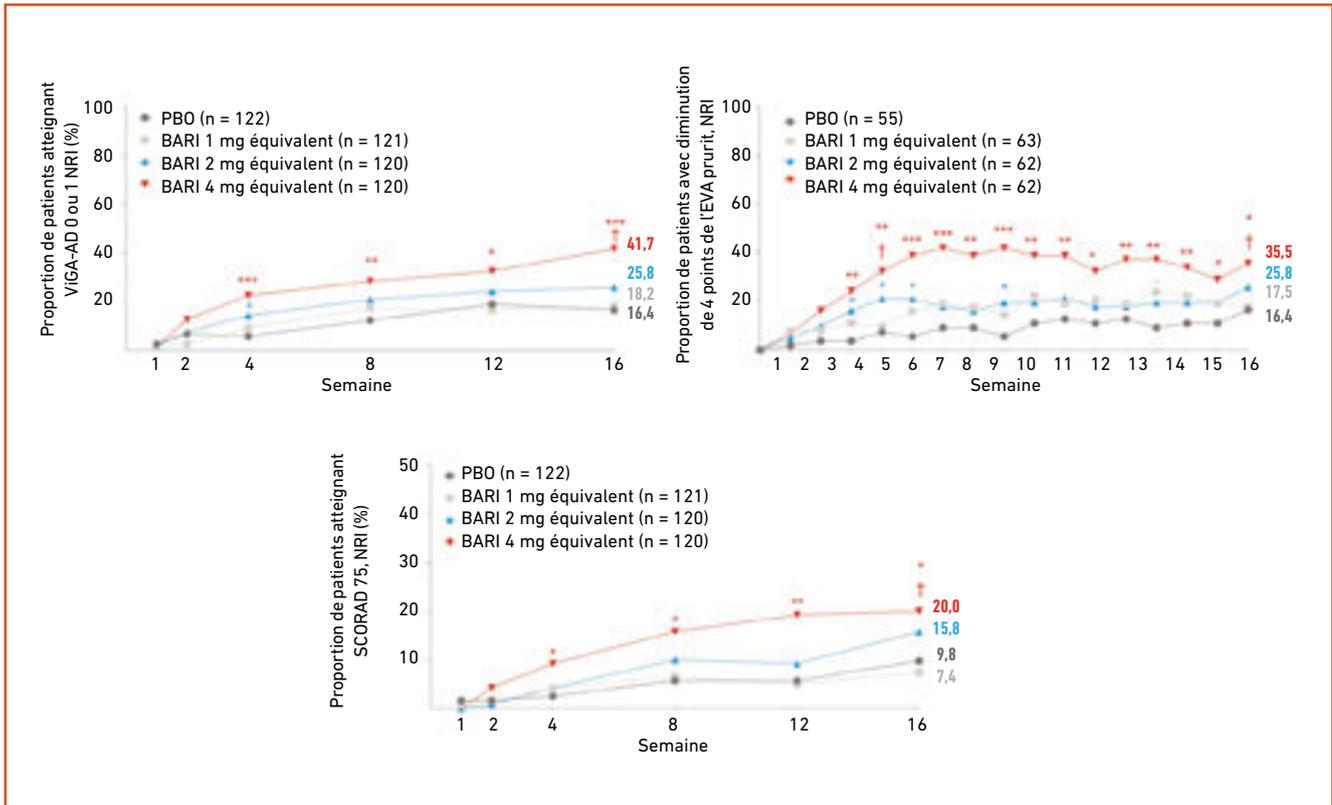


Fig. 1 : Efficacité du baricitinib chez l'enfant.

domisée contrôlée visant à comparer l'efficacité et la tolérance du méthotrexate et la ciclosporine chez les enfants de 2 à 16 ans atteints de DA a été réalisée dans 13 centres en Irlande et au Royaume-Uni. 103 enfants en échec de traitement local ont été inclus. Ils recevaient soit la ciclosporine 4 mg/kg/j (n = 52) soit le méthotrexate 0,4 mg/kg/j (n = 51) pendant 36 semaines, puis le traitement était arrêté avec une période de surveillance de 24 semaines. Le critère de jugement principal était le score SCORAD objectif. Une amélioration significativement plus rapide avec la ciclosporine vs MTX a été observée à la semaine 12, mais l'efficacité était plus importante avec le MTX à la semaine 36 et pendant toute la phase de surveillance (fig. 2). Plus de patients du bras ciclosporine ont rapporté une poussée à l'arrêt du traitement (48 % bras ciclo vs 35 % bras MTX). Le nombre d'effets secondaires était comparable dans les deux bras [5].

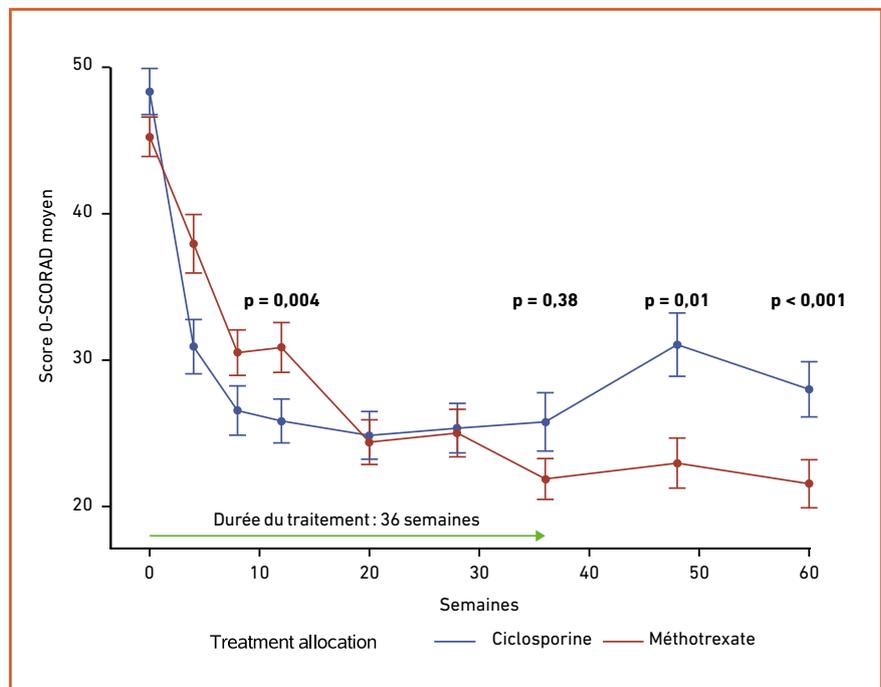


Fig. 2 : Résultats de l'étude TREAT ciclosporine vs methotrexate chez l'enfant.

I L'Année thérapeutique

■ Dermatite atopique et comorbidités

La DA et l'allergie alimentaire (AA) ont en commun une inflammation de type 2 et coexistent fréquemment, mais la proportion précise de patients atteints de DA et de AA ainsi que l'effet de la sévérité de la maladie sur la force de cette association restent incertains. L'objectif de cette revue systématique avec méta-analyse était de déterminer la prévalence et les associations bidirectionnelles entre la DA avec la sensibilité alimentaire (SA), l'AA et l'allergie alimentaire prouvée par un test de provocation (AATP). Les prévalences globales du SA, de l'AA et de l'AATP chez les personnes atteintes de la DA étaient de 48,4 % (IC95 % : 43,7-53,2), 32,7 % (28,8-36,6) et 40,7 % (34,1-47,5) respectivement. Ces prévalences étaient plus importantes chez les

adultes que chez les enfants. De plus, les prévalences de SA et de l'AA augmentent avec la sévérité de la DA. Le SA, l'AA et l'AATP sont des comorbidités courantes de la DA et sont étroitement liées. Les médecins doivent être attentifs à cette relation afin d'optimiser la prise en charge et les stratégies de traitement des patients [6].

■ Dermatite atopique et prévention primaire

L'efficacité de la stratégie de prévention primaire de la DA par application d'émollients chez les nourrissons reste controversée. Une étude britannique de grande envergure a analysé cet effet (application quotidienne d'émollient chez les nourrissons à risque pendant la première année de vie) : étude BEEP

(*Barrier Enhancement for Eczema Prevention trial*) et présente dans cette publication les résultats à 5 ans. 1 394 nourrissons nés à terme et ayant des antécédents familiaux de maladie atopique ont été randomisés (1:1) pour recevoir un émollient quotidien en plus des soins cutanés habituels (693 groupes émollissants) ou des soins cutanés habituels seuls (701 témoins). Un suivi *via* questionnaire administré aux parents était réalisé à 3, 4 et 5 ans. Le critère de jugement était la notification d'un diagnostic clinique par les parents de DA et d'AA. Un diagnostic clinique de DA entre 12 et 60 mois était rapporté chez 188/608 (31 %) dans le groupe émollient et 178/631 (28 %) dans le groupe témoin (risque relatif ajusté de 1,10 ; IC95 % : 0,93-1,30 donc non significatif). Bien qu'un plus grand nombre de parents du groupe émollient aient

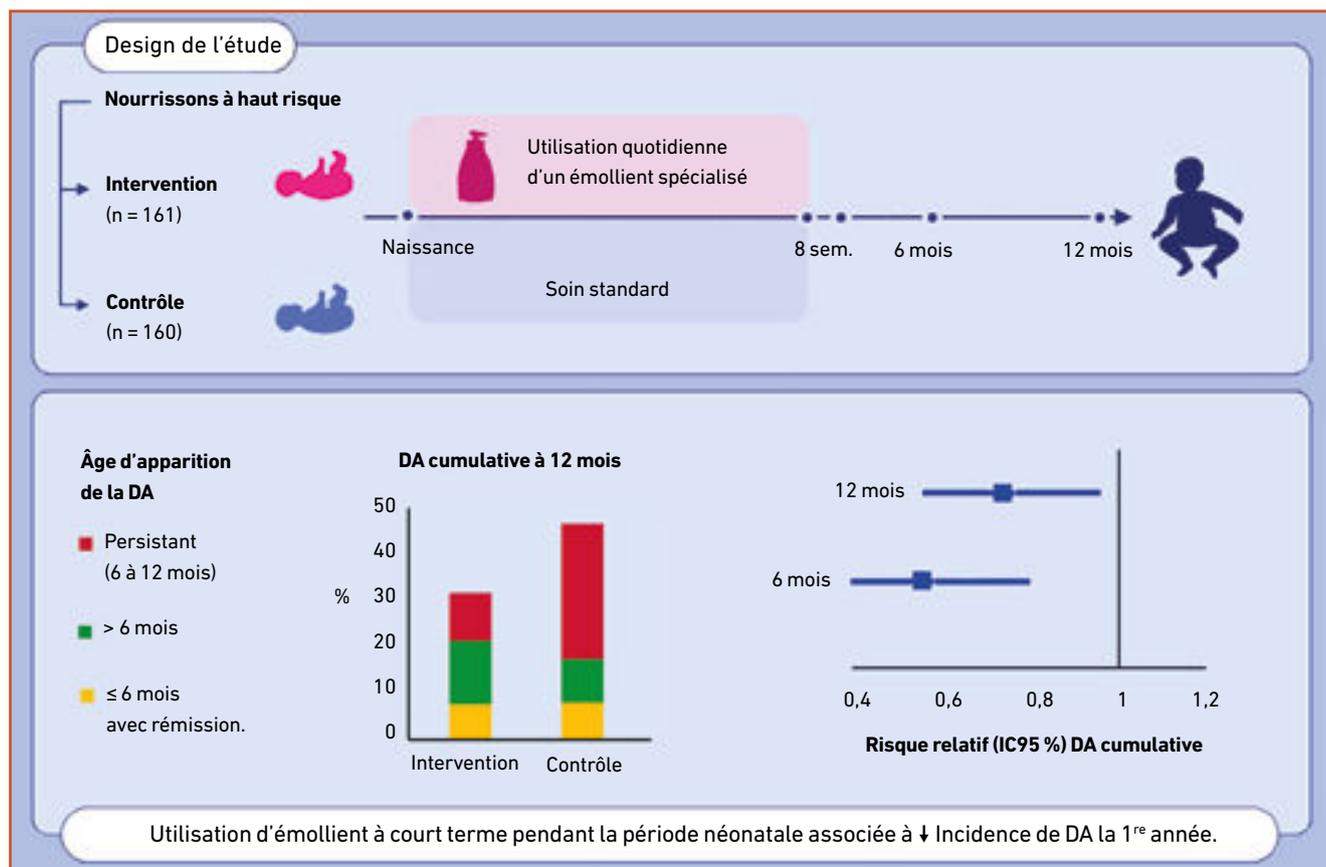


Fig. 3 : Intérêt de l'application 2 x/j d'un émollient riche en céramides durant les deux premiers mois de vie chez les nourrissons à risque de DA.

OUVREZ LE CHAMP DES POSSIBLES

NOUVELLE INDICATION
CHEZ LES
ENFANTS D'ÂGE DE 6 MOIS

PLUS DE 750 000 PATIENTS
TRAITÉS PAR DUPIXENT®
DANS LE MONDE (1).

Efficacité démontrée sur l'amélioration :

- » des **signes** et **symptômes** de la maladie
- » de la qualité de vie chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 mois (2).

Profil de tolérance documenté

chez l'enfant à partir de 6 mois, chez l'adolescent et chez l'adulte (2).

Praticité pour les professionnels de santé et les patients.

- » **Facilité d'administration** grâce au stylo injecteur (≥ 12 ans).

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 mois 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 ans - 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, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie.

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

Chez l'enfant (6 mois - 11 ans) :

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

Visitez notre site Campus Sanofi pour en savoir plus :

References : 1. Données internes Sanofi. Décembre 2023. 2. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®. 3. HAS. Avis de CT du 11 juillet 2018. 4. HAS. Avis de CT du 11 mars 2020. 5. HAS. Avis de CT du 21 avril 2021.

sanofi

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

DUPIXENT®
(dupilumab) Injectable
200mg · 300mg

I L'Année thérapeutique

signalé des réactions alimentaires au cours de l'année précédente à 3 et 4 ans, l'incidence cumulative de l'allergie alimentaire diagnostiquée par le médecin à 5 ans était similaire entre les groupes (92/609 [15 %] pour les émoullients et 87/632 [14 %] pour les témoins. Les résultats étaient similaires pour l'asthme et la rhinite allergique. Ainsi, cette étude montre avec un bon niveau de preuve que l'application quotidienne d'émoullient au cours de la première année de vie ne prévient pas la DA, l'asthme et la rhinite allergique [7].

Une revue récente de la littérature avec méta-analyse qui inclut deux essais de grande envergure sur le sujet (dont l'étude BEEP mais aussi l'étude *PreventADALL*) conclut à l'absence de bénéfice d'une application quotidienne d'émoullient chez les enfants à risque [8].

Des chercheurs de l'université de Cork ont mené une étude pour savoir si une intervention plus ciblée pouvait être utile. En effet, ils ont analysé la perte en eau transépidermique qui est critique de la naissance à 2 mois, puis se stabilise ensuite. C'est pourquoi ils ont cherché à savoir si l'application d'émoullient de la naissance à 2 mois (période nettement plus courte) chez des nouveau-nés très à risque (un des deux parents atteints de DA, AA rhinite allergique ou asthme) pouvait réduire l'incidence de la DA à 1 an. Il s'agissait d'une étude monocentrique. Les nourrissons nés à terme et identifiés comme présentant un risque élevé de DA ont été recrutés dans les 4 jours qui ont suivi leur naissance et ont été randomisés 1:1 pour une application biquotidienne soit d'émoullient 2 x/j pendant les 8 premières semaines de vie (groupe d'intervention), en utilisant un émoullient spécifiquement formulé pour les peaux très sèches, soit à des soins de routine standards (groupe témoin). 321 enfants ont été inclus (161 bras expérimental et 160 bras contrôle), avec 61 sorties d'essai (41 pour l'intervention, 20 pour le contrôle). L'incidence cumulative de la DA à 12 mois était de

32,8 % dans le groupe d'intervention contre 46,4 % dans le groupe contrôle, $p = 0,036$ [risque relatif (IC95 % : 0,707 (0,516-0,965)]. Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence des infections cutanées entre le groupe contrôle (5 % contre 5,7 %, $p > 0,05$). Cette stratégie paraît donc potentiellement intéressante (**fig. 3**) [9].

Dermatite atopique et troubles de l'apprentissage

Les enfants atteints de DA souffrent de prurit, qui peut être grave, et affecter la qualité du sommeil et la vie quotidienne. Ils peuvent également être victimes de brimades, avoir une mauvaise estime d'eux-mêmes, être isolés socialement, s'absenter de l'école et voir leur qualité de vie diminuer. La DA a été associée à des troubles comportementaux et à une diminution des performances neurocognitives. Cette étude danoise compare les performances scolaires des enfants atteints de DA pris en charge à l'hôpital à ceux sans DA ainsi que la moyenne d'obtention du diplôme dans l'enseignement secondaire inférieur et supérieur, le besoin d'une assistance éducative spéciale et le QI au moment de l'évaluation pour le service militaire. Au total, 770 611 (12 137 avec DA), 394 193 (6 261 avec DA) et 366 182 (4 539 avec DA) enfants et adolescents ont été inclus dans les populations 1 (diplôme d'études secondaires inférieures), 2 (diplôme d'études secondaires supérieures) et 3 (conscription : service militaire) respectivement. Dans le premier cycle de l'enseignement secondaire, les enfants atteints de la forme sévère de DA avaient des moyennes globales, écrites et orales significativement inférieures à celles des enfants atteints d'une forme légère de DA. Dans l'enseignement secondaire supérieur, les adolescents atteints de DA ont obtenu des résultats similaires à ceux de leurs pairs sans DA. Lors de l'examen de conscription, les jeunes hommes atteints de DA ont obtenu des moyennes de test de QI significativement infé-

rieures à celles des conscrits masculins non atteints de DA. Cette étude suggère que la DA, en particulier lorsqu'elle est sévère, est associée à une baisse des résultats scolaires dans l'enfance et du QI chez les jeunes hommes. Il pourrait être nécessaire d'optimiser le traitement des enfants atteints de DA et d'apporter un soutien éducatif spécifique aux enfants atteints de DA sévère [10].

Consensus sur les modalités d'utilisation du méthotrexate chez l'enfant pour la prise en charge des DA

Aux États-Unis comme en France, le méthotrexate (MTX) n'a pas d'AMM pour la prise en charge des dermatoses inflammatoires de l'enfant mais n'en est pas moins utilisé. Cette publication est un consensus d'experts américains relatifs aux modalités d'utilisation du MTX en dermatologie pédiatrique. Les experts sont d'accord pour retenir une indication à l'utilisation du MTX pour le traitement : de la sclérodémie cutanée, du psoriasis, de la dermatomyosite, de la DA, du lupus, de la sarcoïdose, de la pelade et pour prévenir l'immunisation vis-à-vis des biothérapies. La posologie peut être adaptée au poids ou à la surface corporelle. La dose maximale à ne pas dépasser est 1 mg/kg et pas plus de 25 mg/sem, la forme sous-cutanée peut être utile pour améliorer l'efficacité, une dose test n'est pas nécessaire. Concernant les vaccinations : un rappel ROR et VZV peut être réalisé sous traitement mais il n'y a pas assez de données pour autoriser une primovaccination avec les vaccins vivants. Les autres recommandations sont très similaires à celles de l'adulte [11].

Psoriasis paradoxal sous anti-TNF chez l'enfant

L'éruption psoriasiforme induite par un inhibiteur du TNF α (TNF) est bien reconnue chez l'adulte, mais peu rap-

portée chez l'enfant. L'objectif de cette étude est de préciser les caractéristiques cliniques et l'évolution de ces éruptions chez l'enfant. Il s'agit d'une étude rétrospective américaine qui a inclus 103 enfants de moins de 18 ans traités par anti-TNF (âge médian, 13,8 ans [IQR, 11,7-16,4 ans]; 52 filles [50 %]; 57 patients caucasiens [55 %]), avec 67 patients (65 %) traités par infliximab, 35 (34 %) par adalimumab et 1 (1 %) par certolizumab pégol. La plupart des patients n'avaient pas d'antécédents personnels (101 [98 %]) ou familiaux de psoriasis (60 patients [58 %]). Les maladies inflammatoires de l'intestin étaient l'indication la plus courante du traitement par anti-TNF (94 patients [91 %]). La principale maladie extra cutanée était contrôlée chez 95 patients (92 %) ayant développé l'éruption. La plupart des patients (n = 85 [83 %]) ont développé des éruptions psoriasiformes sur plusieurs sites anatomiques, avec atteinte du cuir chevelu étant la plus fréquente (65 patients [63 %]). L'effet secondaire cutané apparaissait en moyenne à 14,5 mois (IQR, 9-24 mois) après l'initiation des anti-TNF. Pour traiter l'éruption psoriasiforme, des traitements topiques et des dermocorticoïdes ont été prescrits à tous les patients. Un traitement systémique a été ajouté, associé au maintien de l'anti-TNF initial pour 15 patients : méthotrexate pour 12 patients, corticoïdes oraux pour un patient, photothérapie (n = 1), photothérapie + acitretine (n = 1). Pour 26 patients (25 %), une efficacité insuffisante des traitements topiques seuls a incité à l'arrêt de l'anti-TNF initial et passage à un anti-TNF de deuxième intention avec amélioration cutanée chez 23 patients (88 %) en une durée médiane de 3 mois (IQR, 2-4 mois), un traitement systémique a été ajouté dans certains cas (MTX n = 5, photothérapie + MTX n = 1, photothérapie + CT n = 1, CT n = 2). Huit patients (31 %) ayant commencé un inhibiteur du TNF de deuxième intention ont développé une éruption psoriasiforme ultérieure, en un délai médian de 6 mois (IQR, 4-8 mois). 12 patients ont arrêté

l'anti-TNF et ont débuté un autre traitement : DC seuls (n = 2), MTX (n = 2), azathioprine (n = 1), ustekinumab (n = 2). Au total, avec l'utilisation de traitements topiques, 85 patients (83 %) ont pu poursuivre leur traitement initial ou un anti-TNF de deuxième intention. Ainsi, la plupart des patients qui développent une éruption psoriasiforme induite par un inhibiteur du TNF peuvent poursuivre le traitement avec un traitement local associé [12].

■ Nævus congénital

Les mutations les plus fréquemment retrouvées dans les nævus congénitaux concernent des mutations NRAS/BRAF en mosaïques. Cependant, parmi les enfants atteints de multiples nævus mélanocytaires congénitaux, 25 % n'ont aucune cause génétique établie, dont beaucoup développent un phénotype hyperprolifératif et très prurigineux. Les fusions de gènes ont été rapportées dans des cas individuels de nævus mélanocytaires congénitaux. Les auteurs ont étudié 169 patients atteints de nævus mélanocytaires, dont 38 n'avaient pas de mutation identifiée pour les variants pathogènes NRAS/BRAF. Parmi ces 38 patients, un séquençage de l'ARN a pu être réalisé pour 19 patients, qui a révélé des fusions mosaïques de BRAF chez 11 patients et des fusions mosaïque RAF1 chez un patient. De manière récurrente, les fusions impliquaient la perte de la zone régulatrice 5'. Ces fusions ont été retrouvées dans deux nævus distincts chez cinq patients sur douze, confirmant la clonalité. L'absence de fusion retrouvée dans le sang chez huit patients sur douze confirme le mosaïcisme. Le traitement de deux patients par trametinib a permis une amélioration rapide de l'épaississement tissulaire, améliorant les mouvements corporels et réduisant l'inflammation et le prurit sévère. Ces résultats permettent un diagnostic génétique à un groupe supplémentaire de patients avec phénotype sévère, et le trametinib comme option thérapeutique [13].

■ Pelade

Le baricitinib, inhibiteur de JAK 1 et 2, a actuellement l'AMM pour la prise en charge de la pelade de l'adulte, avec un remboursement qui devrait arriver prochainement. Les études de phase III sont en cours chez l'enfant en France. Les données d'une cohorte rétrospective à propos de 19 enfants atteints de pelade sévère ou très sévère (SALT score > 50 %) et traités par baricitinib sont rapportées dans cette étude. L'âge moyen était de 10,8 ans (intervalle de 8 à 12). L'âge moyen d'apparition de la pelade était de 6 ans. Le score SALT médian de base était 94 %. Treize patients (59 %) avaient une pelade totale. Des comorbidités atopiques étaient présentes chez 14 enfants (63 %). Après un traitement avec une dose quotidienne moyenne de baricitinib de 4 mg, la réduction moyenne du score SALT était de 68 %. Cinq enfants (23 %) ont obtenu une repousse complète (SALT 0 %) et 10 des enfants (45 %) ont obtenu un score SALT < 20 %. Six enfants ont eu une rechute de la pelade sous traitement par baricitinib ; une infection COVID-19 ou grippe a été identifiée chez quatre enfants, ayant peut-être favorisé la rechute. Les deux autres enfants ont rechuté après avoir atteint un score SALT de 0 %, lors de la réduction de la dose de traitement de moitié après 3 mois sans rechute. Seuls trois enfants ont eu des effets secondaires liés au baricitinib : deux acnés légères et une récurrence herpétique spontanément résolutive. Les anomalies biochimiques ont montré un taux de cholestérol élevé (5,5-6,5 mmol/L) chez quatre, hypertriglycéridémie chez un et neutropénie légère (> 1 × 10⁹ cellules/L) dans trois cas [14].

Le ritlecitinib est un inhibiteur de JAK3/TEC dont les études de phase IIb/III (ALLEGRO) ont montré une efficacité dans la pelade à partir de 12 ans. Cette étude est une analyse des cas adolescents de l'étude (12-17 ans). Dans cette étude, 105 adolescents étaient randomisés. À la semaine 24, 17 à 28 %, des adolescents ont obtenu un score SALT ≤ 20 dans les groupes de traitement

I L'Année thérapeutique

ritlécitinib 30 mg et plus contre 0 % pour le placebo. À la semaine 48, 25 à 50 % des patients présentaient un score SALT ≤ 20 pendant le traitement par le ritlécitinib (bras traitement 30 mg et plus). Les événements indésirables rapportés chez les adolescents étaient des céphalées, de l'acné et une rhinopharyngite. Aucun décès, événements cardiovasculaires indésirables majeurs, tumeurs malignes, embolies pulmonaires, infections opportunistes ou infections HSV/VZV n'a été signalé [15].

■ Anomalies vasculaires

Cette étude de l'Ouest de la France a cherché à analyser les facteurs associés à une rechute dans les 3 mois après l'arrêt du traitement des hémangiomes traités par propranolol pendant 6 mois. Les patients de quatre centres hospitaliers universitaires (Nantes, Rennes, Brest et Tours) ont été inclus : 225 enfants dont 36 ont rechuté dans les 3 mois après l'arrêt du traitement, comparés à 144 témoins appariés par âge et par centre. Le taux de rechute était de 16 %. Sur les 36 patients qui ont rechuté, un seul n'a pas reçu de deuxième traitement (en raison du refus des parents). L'âge médian à la rechute était de 16 mois. Il y avait 15 (48 %) HI profonds et 10 (32 %) HI mixtes. 9 des 17 enfants atteints d'IH parotidien ont rechuté. En analyse univariée, la décroissance avant l'arrêt (réalisée chez la moitié des patients) n'est pas associée à une diminution du risque de rechute. En analyse multivariée, la composante profonde de l'HI était un facteur de risque majeur de rechute précoce de l'HI après un premier traitement oral par propranolol. De manière inattendue, une dose de propranolol < 3 mg/kg/jour était associée à un risque plus faible de rechute précoce [16].

1. Suivi à long terme des patients atteints de syndrome PHACE

Peu de données sont disponibles concernant le suivi à long terme des patients atteints de syndrome PHACE. Cette

étude a inclus 104 enfants âgés de plus de 10 ans atteints de syndrome PHACE. L'âge médian était de 14 ans (10-77 ans). 94,1 % avaient un hémangiome résiduel. Sur le plan neurologique, 72,1 % des patients rapportaient des céphalées/migraines, 45,1 % présentaient des difficultés d'apprentissage et 39,4 % avaient besoin de plans d'éducation individualisés. L'artériopathie vasculaire cérébrale était présente dans 91,3 % des cas, avec une progression identifiée dans 20/68 (29,4 %) de ceux disposant de rapports d'imagerie de suivi disponibles. Parmi eux, 6/68 (8,8 %) ont développé une vasculopathie de Moyamoya ou une occlusion progressive. Malgré la prévalence de l'artériopathie vasculaire cérébrale, la proportion de personnes ayant subi un AVC ischémique était faible (2/104 ; 1,9 %). Ainsi, le syndrome PHACE est associé à des complications légères à graves à long terme y compris des HI résiduels, des maux de tête, des difficultés d'apprentissage et une artériopathie progressive [17].

2. Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)

Le CMTC est une malformation capillaire congénitale caractérisée par une couleur bleu foncé/violacée congénitale, réticulée et bien délimitée, avec un patron livedoïde fixe, le plus souvent associée à des zones contiguës d'atrophie cutanée et/ou d'ulcération. Le CMTC est généralement localisé mais peut parfois être diffus, pouvant alors s'intégrer à un Syndrome d'Adams-Oliver (AOS). Il persiste actuellement une certaine confusion nosologique autour du terme CMTC et le risque d'anomalie associée reste incertain. Les auteurs présentent une revue ; de la littérature associée à la description de cas de CMTC pour préciser les contours de cette entité. 78 patients ont été inclus. La majorité des patients avait un CMTC localisé. Les anomalies associées à un CMTC localisé étaient majoritairement dermatologiques, avec atrophie, ulcération ou érosion dans 71 % des cas. Des signes extracu-

tanés étaient présents chez 34,4 % des patients et consistaient principalement en une asymétrie des extrémités (24,5 %) qui s'est améliorée avec le temps. Parmi les 17 patients avec un CMTC diffus, 15 avaient un syndrome d'Adams Oliver.

Les auteurs suggèrent de ne réaliser un examen ophtalmologique qu'en cas de CMTC diffus ou, dans le cas de CMTC localisé, qu'en cas d'atteinte du visage.

Les diagnostics différentiels du CMTC sont résumés dans le **tableau I** [18].

3. Anomalies du métabolisme calcique associées aux mosaïques GNAQ/GNA11

Les mutations mosaïques des gènes GNAQ ou GNA11 conduisent à un large éventail de maladies, dont le syndrome de Sturge-Weber (SWS), la phacomatose pigmentovasculaire avec mélanocytose dermique. Le constat de la présence de calcification cérébrale, associée à une détérioration neurologique postnatale, a conduit les chercheurs à s'intéresser au métabolisme du calcium dans une cohorte de 42 enfants. 74 % des enfants présentaient au moins une mesure anormale du métabolisme du calcium, la plus courante étant un taux de calcium ionisé sérique modérément faible (41 %) ou un taux élevé d'hormone parathyroïdienne (17 %). Des niveaux plus bas de calcium ionisé, même dans les valeurs normales, étaient associés de manière significative aux convulsions et à un traitement antiépileptique malgré des taux normaux de vitamine D. Des mesures successives ont montré des variations intra individuelles au cours du temps et les ostéodensitométries étaient normales chez les patients avec des taux faibles de calcium. Les analyses anatomopathologiques de cinq prélèvements neurologiques issus de la chirurgie de l'épilepsie chez cinq patients ont révélé, non seulement des effets intravasculaires, mais aussi péri-vasculaires et des dépôts minéraux intraparenchymateux, associés à une maladie microvasculaire intraparenchymateuse.

Diagnostic clinique	Caractéristiques cliniques	Syndromes associés	Gènes causals décrits
CMTC	Macules ou plaques congénitales, réticulées, bien délimitées, bleu foncé, rouge-violet ou violacées, avec un motif de livedo fixe grossier. Presque toujours avec quelques zones contiguës d'atrophie ou d'ulcération cutanée.	AOS dans les cas généralisés	ARHGAP31 DLL4 NOTCH1 RBPJ DOCK6 EOGT
MC réticulé	Plus rosé, bleu-violet, moins réticulé, limites floues, pas/peu de zones atrophiques.	DCMO M-CM PROS	PIK3CA GNA11
MC Géographique	Bordures bien définies, non réticulées.	CLOVES Klippel-Trenaunay PROS	PIK3CA GNA11
Malformation capillaire type angiome plan	Macule homogène non réticulée.	SWS	GNAQ GNA11
Hémangiome infantile avec croissance minimale ou arrêtée	Plus érythémateuse et télangiectasie que violacée. Au moins une certaine prolifération après la naissance. Peut avoir des papules érythémateuses situées en périphérie.	PHACE LUMBAR	-
Lupus érythémateux néonatal	Aspect marbré rouge-violet avec atrophie. Généralement la tête et le cou.	Aucun	-
<i>Cutis marmorata</i> physiologique	Érythème moins intense, réponse vasculaire normale au froid se résorbe donc avec le réchauffement.	Aucun	-
<i>Cutis marmorata</i> non physiologique	Érythème moins intense, ne se résorbant pas avec le réchauffement.	Down (trisomie 21), Edward (trisomie 18), Cornelia de Lange.	-

Tableau I : Diagnostics différentiels du CMTC et anomalies génétiques associées (MC = malformation capillaire).

Les examens neuroradiologiques ont clairement démontré des dépôts progressifs de calcium chez les individus au cours du temps. Ces résultats suggèrent que les dépôts de calcium dans le cerveau des patients présentant un mosaïcisme *GNAQ/GNA11* peuvent ne pas être un signe non spécifique comme on le pensait auparavant, mais pourrait plutôt refléter le processus pathologique postnatal central dans ce spectre de maladies [19].

4. Syndrome de Sturge Weber (SWS) : recommandations d'un groupe d'experts espagnols

Le SWS est une maladie neurocutanée congénitale, sporadique et rare, caractérisée par la présence d'une malformation capillaire faciale, d'un glaucome et de manifestations neurologiques, notamment un angiome leptoméningé et une épilepsie. Elle est causée par une mutation postzygotique, somatique,

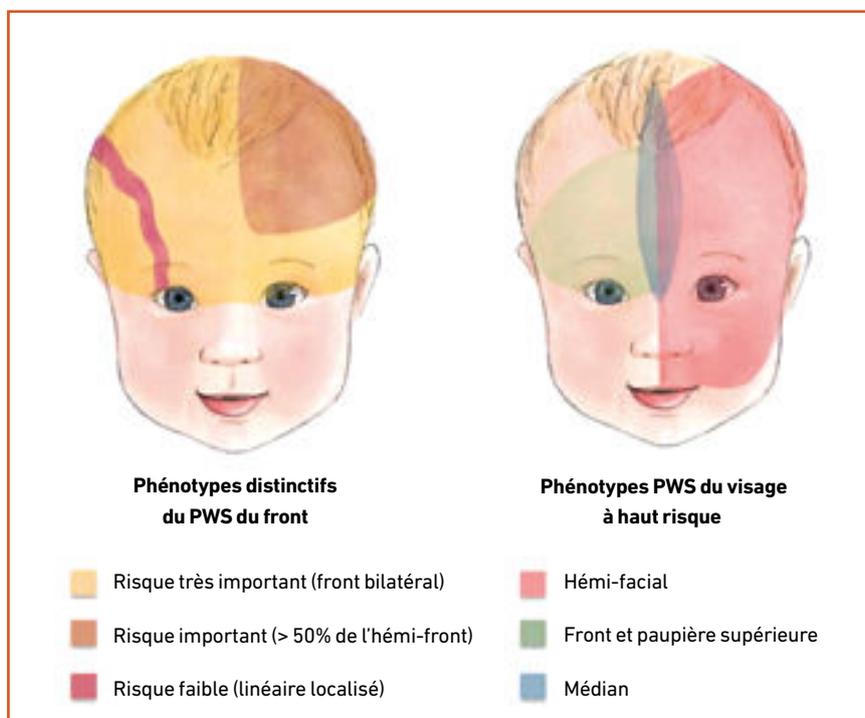


Fig. 4 : Phénotype à risque d'atteinte neurologique.

I L'Année thérapeutique

gain de fonction du gène *GNAQ* et, plus récemment mise en évidence par le gène *GNA11*. L'IRM cérébrale peut aider à identifier et à stratifier les patients à risque de complications importantes et permettre un suivi plus étroit ; bien qu'aucun traitement présymptomatique n'ait démontré son efficacité à ce jour, ces patients pourraient bénéficier d'un traitement précoce anti épileptique. La mesure de l'épaisseur du plexus choroïde en IRM a une sensibilité et une spécificité élevée pour les modifications précoces du SWS. Les enfants atteints de SWS doivent être évalués sur les plans dermatologique, neurologique et ophtalmologique, selon un algorithme suggéré par les auteurs (fig. 4 et 5) mais aussi sur les plans dentaire (en cas d'atteinte intrabuccale), orthopédique (en cas d'atteinte d'un membre) et endocrinologique (association à un hypopituitarisme et une hypothyroïdie). En cas d'IRM cérébrale précoce normale, une deuxième IRM peut être proposée à 1 ou 2 ans selon les

équipes, pour les enfants avec un phénotype à risque [20].

■ Génomodermatose

1. Morphée pansclérotique et mutation gain de fonction STAT4

L'étude du génome de quatre enfants atteints de morphée pansclérotique a permis d'identifier une mutation gain de fonction dans le gène *STAT4*. La morphée pansclérotique est une maladie inflammatoire systémique rare, caractérisée par un retard de cicatrisation des plaies, une fibrose cutanée, des cytopénies, une hypogammaglobulinémie, et le risque de carcinomes épidermoïdes. La cause était inconnue et la mortalité élevée. Quatre patients issus de trois familles non apparentées, présentant un mode de transmission autosomique dominant de morphée pansclérotique, ont été analysés par séquençage génomique. Ce qui

a permis d'identifier indépendamment trois variants hétérozygotes dans une région spécifique du gène codant pour le transducteur de signal et activateur de la transcription 4 (*STAT4*). *In vitro*, l'analyse des fibroblastes a montré une sécrétion accrue d'interleukine-6, avec une altération de la cicatrisation, de la contraction de la matrice de collagène. Un traitement par JAK inhibiteur ruxolitinib a permis d'améliorer le phénotype hyperinflammatoire des fibroblastes *in vitro* mais également *in vivo* avec l'amélioration des symptômes cliniques chez les patients traités [21].

2. JAK inhibiteurs et syndrome d'Aicardi-Goutières

Les JAK inhibiteurs sont utilisés dans d'autres pathologies inflammatoires de l'enfant, en particulier celles impliquant la voie de l'interféron et notamment le syndrome d'Aicardi-Goutières qui est une interféronopathie de type 1 avec

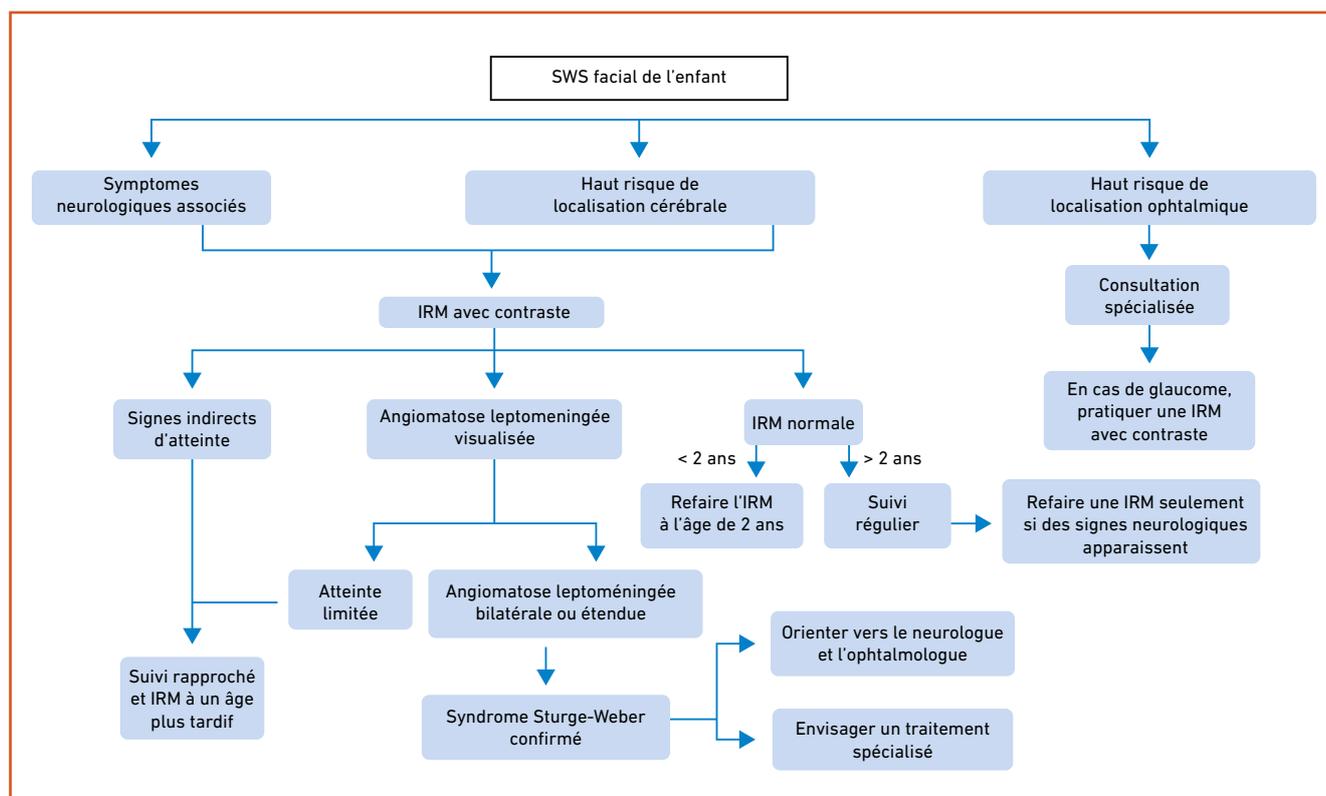


Fig. 5 : Algorithme de prise en charge. Adapté de [20].

manifestations cutanées systémiques et neurologiques graves. Dans les publications antérieures, il semble que les JAK inhibiteurs anti JAK 1 et 2 aient une bonne efficacité sur les plans cutané et systémique mais pas sur le plan neurologique. Les auteurs rapportent ici l'expérience de traitement par inhibiteur de JAK 1/2 à propos de 11 patients. Au cours d'un suivi médian de 17 mois, un bénéfice clair de l'inhibition de JAK 1/2 sur certaines caractéristiques systémiques du syndrome d'Aicardi-Goutières a été observé. En revanche, il n'y a pas eu d'efficacité neurologique. Des infections bactériennes graves sont survenues chez quatre des onze patients. Dans l'ensemble, nos données nous amènent à conclure qu'il est urgent d'adopter d'autres approches thérapeutiques pour les caractéristiques neurologiques du syndrome d'Aicardi-Goutières, car les JAK inhibiteurs ont un passage faible de la barrière hémato-encéphalique (concentrations dans le LCR correspondant à environ 10 % des concentrations sériques) [22].

3. Syndrome PROS et risque de tumeur

Les syndromes PROS (*PIK3CA related overgrowth spectrum*) englobent diverses affections causées par des mutations activatrices en mosaïques de *PIK3CA*. Les variants somatiques de *PIK3CA* sont également impliqués dans divers types de cancer. Par ailleurs, certains syndromes avec hypertrophie comme le syndrome de Wiedemann-Beckwith sont associés à un risque accru de tumeur de Wilms (WT). Dans le cadre du PROS, la surveillance par échographie abdominale a été préconisée pour détecter la tumeur de Wilms par analogie avec les autres syndromes avec hypertrophie. Les auteurs ont cherché à déterminer le risque de tumeurs embryonnaires et d'autres types de tumeurs chez les patients atteints de PROS afin d'évaluer la pertinence de la surveillance. Une cohorte de 267 patients avec mutation *PIK3CA* a été analysée, associée à une revue de la littérature.

Parmi les 267 patients, six ont développé un cancer (2,2 %), avec une probabilité estimée de survenue d'un cancer à l'âge de 45 ans de 5,6 % (IC95 % = 1,35 %-21,8 %). La présence de la variante *PIK3CA* n'a été confirmée que dans deux des quatre échantillons tumoraux. Dans la littérature et dans la cohorte, six cas de tumeur de Wilms ont été recensés (0,12 %) et quatre cas d'autres cancers ont été rapportés sur les 483 patients *PIK3CA* rapportés, en particulier le variant p, (His1047Leu/Arg). Ainsi, cette étude montre que ce risque de WT dans les PROS étant < 5 %, les preuves sont insuffisantes pour recommander une imagerie abdominale de routine [23].

4. Traitements par inhibiteurs de MEK des neurofibromes plexiformes associés à la NF1

Le selumetinib (inhibiteur de MEK 1/2) a maintenant l'AMM pour les neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables, dus à une neurofibromatose de type 1 [24, 25]. D'autres anti MEK sont en développement dans cette indication (binimetinib, mirdametinib, cabozantinib et le trametinib) [26].

Dans une étude rétrospective à partir de 98 enfants traités par inhibiteurs de MEK pour un gliome (n = 41), un neurofibrome plexiforme (n = 38), une anomalie vasculaire (n = 13) ou pour une autre indication (n = 6), les auteurs mettent en évidence dans la population pédiatrique la fréquence des effets secondaires du traitement par anti MEK (selumetinib mais aussi benimetinib, trametinib, dabrafenib/trametinib). L'âge moyen des enfants était de 10 ans. Le premier effet indésirable cutané a été signalé dans un délai médian de 15 jours après le début du traitement, et 25,5 % des cas ont nécessité une visite chez le dermatologue. Au total, 85,7 % des patients ont présenté un effet secondaire cutané, et les réactions les plus fréquentes étaient l'éruption acnéiforme (45,9 %) une éruption cutanée non précisée (30,6 %),

une paronychie (25,5 %) et la xérose (20,4 %). Bien que rares (< 3 %), d'autres effets secondaires cutanés ont été observés, notamment l'alopecie, l'éclaircissement des cheveux, la panniculite, la photosensibilité et l'urticaire [27].

5. Innovation thérapeutique dans l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (EBDR)

Le Vijuvek, *beremagene geperpavec* (B-VEC), est le premier traitement utilisant une thérapie génique permettant la synthèse de collagène 7, approuvée par la FDA dans l'EBDR.

L'épidermolyse bulleuse dystrophique est une maladie génétique rare, liée à une mutation de *COL7A1*, qui code pour le collagène de type VII. B-VEC est une thérapie génique topique expérimentale basée sur le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), conçue pour restaurer la protéine collagène 7 en délivrant *COL7A1*. Dans un essai de phase III, en double aveugle, randomisé intra-patient, contrôlé par placebo, auprès de patients âgés de 6 mois ou plus, les plaies ont été appariées par paire en fonction de leur taille, de leur région et de leur apparence. Les plaies de chaque paire ont été randomisées au hasard dans un rapport 1:1 pour recevoir une application hebdomadaire de B-VEC ou de placebo pendant 26 semaines. Le critère d'évaluation principal était la cicatrisation complète des plaies traitées, par rapport aux plaies non traitées à 6 mois. 31 patients ont été inclus. Au bout de 6 mois, une cicatrisation complète de la plaie a été observée chez 67 % des patients, contre 22 % de celles exposées au placebo (IC95 % : 24 à 68 ; p = 0,002). Il y avait également significativement moins de douleurs dans le bras traitement vs placebo. Les effets indésirables observés avec le B-VEC comprenaient le prurit et des effets systémiques modérés, comme des frissons [28]. Actuellement, ce traitement n'est pas encore disponible en France.

L'Année thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

- 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 Lond Engl*, 2022;400:908-919.
- TORRELO A, REWERSKA B, GALIMBERTI M *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*, 2023;189:23-32.
- PALLER AS, FLOHR C, CORK M *et al.* Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2023;159:596-605.
- IGARASHI A, KATSUNUMA T, MATSUMURA T *et al.* Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol*, 2023;190:20-28.
- FLOHR C, ROSALA-HALLAS A, JONES AP *et al.* Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*, 2023;189:674-684.
- CHRISTENSEN MO, BARAKJI YA, LOFT N *et al.* Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:984-1003.
- BRADSHAW LE, WYATT LA, BROWN SJ *et al.* Emollients for prevention of atopic dermatitis: 5-year findings from the BEEP randomized trial. *Allergy*, 2023;78:995-1006.
- KELLEHER MM, PHILLIPS R, BROWN SJ *et al.* Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;11:CD013534.
- NI CHAOIMH C, LAD D, NICO C *et al.* Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants-The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy*, 2023;78:984-994.
- VITTRUP I, ANDERSEN YMF, SKOV L *et al.* The association between atopic dermatitis, cognitive function and school performance in children and young adults. *Br J Dermatol*, 2023;188:341-349.
- SIEGFRIED EC, ARKIN LM, CHIU YE *et al.* Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:789-808.
- EICKSTAEDT J, PALLER AS, LUND E *et al.* Paradoxical Psoriasiform Eruptions in Children Receiving Tumor Necrosis Factor α Inhibitors. *JAMA Dermatol*, 2023;159:637-642.
- MARTIN SB, POLUBOTHU S, BRUZOS AL *et al.* Mosaic BRAF Fusions Are a Recurrent Cause of Congenital Melanocytic Nevi Targetable by MAPK Pathway Inhibition. *J Invest Dermatol*, 2023;S0022-202X(23)02568-X.
- ASFOUR L, BOKHARI L, BHOYRUL B *et al.* Treatment of moderate-to-severe alopecia areata in pre-adolescent children with baricitinib. *Br J Dermatol*, 2023;189:248-250.
- HORDINSKY M, HEBERT AA, GOODERHAM M *et al.* Efficacy and safety of ritlicitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:1003-1009.
- MAUGUEN C, MARUANI A, BARBAROT S *et al.* Factors associated with early relapse of infantile haemangioma in children treated for at least six months with oral propranolol: A case-control study using the 2014-2021 French Ouest DataHub. *Ann Dermatol Venereol*, 2023;150:189-194.
- BRAUN M, FRIEDEN IJ, SIEGEL DH *et al.* Multicenter Study of Long-term Outcomes and Quality of Life in PHACE Syndrome after Age 10. *J Pediatr*, 2024;113907.
- DOWNNEY C, METRY D, GARZON MC *et al.* Cutis marmorata telangiectatica congenita: Incidence of extracutaneous manifestations and a proposed clinical definition. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:820-828.
- KNÖPFEL N, ZECCHIN D, RICHARDSON H *et al.* GNAQ/GNA11 Mosaicism Is Associated with Abnormal Serum Calcium Indices and Microvascular Neurocalcification. *J Invest Dermatol*, 2023;S0022-202X(23)02604-0.
- SÁNCHEZ-ESPINO LF, IVARS M, ANTONANZAS J *et al.* Sturge-Weber Syndrome: A Review of Pathophysiology, Genetics, Clinical Features, and Current Management Approaches. *Appl Clin Genet*, 2023;16:63-81.
- BAGHDASSARIAN H, BLACKSTONE SA, CLAY OS *et al.* Variant STAT4 and Response to Ruxolitinib in an Autoinflammatory Syndrome. *N Engl J Med*, 2023;388:2241-2252.
- FRÉMOND ML, HULLY M, FOURNIER B *et al.* JAK Inhibition in Aicardi-Goutières Syndrome: a Monocentric Multidisciplinary Real-World Approach Study. *J Clin Immunol*, 2023;43:1436-1447.
- FAIVRE L, CRÉPIN JC, RÉDA M *et al.* Low risk of embryonic and other cancers in PIK3CA-related overgrowth spectrum: Impact on screening recommendations. *Clin Genet*, 2023;104:554-563.
- DOMBI E, BALDWIN A, MARCUS LJ *et al.* Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*, 2016;375:2550-2560.
- GROSS AM, WOLTERS PL, DOMBI E *et al.* Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*, 2020;382:1430-1442.
- ARMSTRONG AE, BELZBERG AJ, CRAWFORD JR *et al.* Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*, 2023;23:553.
- AHMED F, FISHER MJ, SNYDER KM *et al.* Adverse cutaneous reactions associated with MEK inhibitor therapy in a pediatric population. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1066-1068.
- GUIDE SV, GONZALEZ ME, BAĞCI IS *et al.* Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*, 2022;387:2211-2219.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



P. FOULC
Centre de la Femme, NANTES.

Cette année, les publications font la part belle au mélasma, aux bio-inducteurs et aux rhinoplasties médicales.

Le mélasma

L'année 2023 retrouve un regain d'intérêt pour les publications sur le mélasma.

>>> La physiologie du mélasma est complexe et multifactorielle. La grossesse, les traitements hormonaux, l'exposition aux UV (mais aussi à la lumière visible) sont des facteurs favorisants.

>>> Histologiquement, le mélasma se traduit pas des dépôts de mélanine sur toute la hauteur de l'épiderme, une augmentation des mélanocytes à la jonction dermo-épidermique, et une augmentation au sein du derme des mélanophages, des mastocytes et des facteurs de croissance vasculaires (**fig. 1**).

>>> Alors que le mélasma est une pathologie bénigne, on sait que son retentisse-

ment sur l'estime de soi des patients est parfois majeur. Deux études, respectivement sur la qualité de vie et sur la dépression chez les patients ayant un mélasma ont été publiées :

- **La première**, d'une équipe de Durban [1], montre sur une cohorte de 150 patients, étude analytique transversale, principalement féminine (95 %) et d'Afrique noire (76 %), la corrélation du score MELASQoL avec le MASI (*Melasma Area and Severity Index* : score clinique extension et intensité de la pigmentation).

Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- 89,3 % des patients interrogés appliquent l'écran solaire tous les jours, mais 92,5 % d'entre eux, soit la très grande majorité, n'en réappliquent pas dans la journée et n'en appliquent pas une quan-

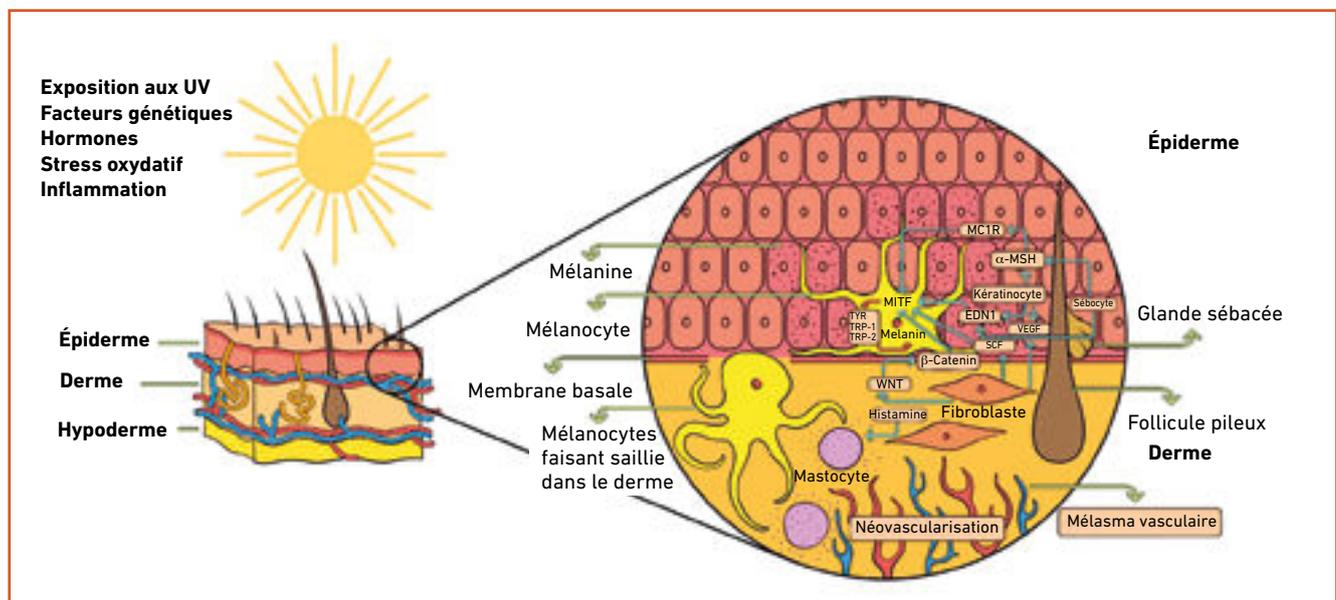


Fig. 1 : Causes du mélasma.

I L'Année thérapeutique

tité suffisante, loin des 2 mg/cm² recommandés. Cela correspond bien à ce qu'on observe dans notre pratique clinique.

- Elles confirment la notion, déjà rapportée dans de nombreuses études, de la prédisposition génétique.

- Elles confirment l'impact négatif du mélasma sur la qualité de vie des patients : frustration, honte, perte de la confiance en soi.

- Les auteurs identifient quatre facteurs corrélés avec le MELASQoL :

- corrélation positive logique et attendue entre le score MASI et le MELASQoL ;

- corrélation négative : l'atteinte de la joue ; zone fréquemment atteinte dans le mélasma, plus facilement maquillable et moins négative que la lèvre supérieure et la zone médiofrontale ;

- corrélation positive : le bon niveau d'éducation est corrélé avec un MELASQoL élevé. Les auteurs expliquent cela par les exigences professionnelles et sociales impliquées par leur niveau de vie ;

- corrélation négative : la ménopause est corrélée avec un MELASQoL bas, alors qu'on sait que la ménopause est un facteur aggravant du mélasma en raison du taux d'œstrogènes élevés, notamment des patientes sous THM. Les auteurs expliquent cela par une accoutumance des patientes à leur mélasma, un meilleur vécu au regard des autres à cet âge où les femmes sont souvent mieux installées dans sa vie personnelle et professionnelle.

- **La deuxième étude** [2] portait sur la prévalence de la dépression parmi des patients atteints de mélasma. Cette méta analyse (sur 16 études portant sur 2 963 patients) met en évidence une augmentation de la dépression chez les patients ayant un mélasma (43,4 %) par rapport à la population générale (3,4 %). Pour autant, les auteurs concluent que la relation de causalité ne peut être affirmée.

>>> **Concernant les traitements topiques**, on pourra lire avec intérêt cet article

publié par une équipe de l'université de Pharmacie de Campinas au Brésil [3]. C'est une belle mise au point, facile d'accès. Les traitements locaux, dont le chef de file est l'hydroquinone (HQ), visent à inhiber la tyrosinase et à altérer la formation des mélanosomes. En outre, elle est un puissant agent oxydant induisant parfois la mort des mélanocytes (d'où les lésions de leucodermie parfois observées chez les patients en ayant reçu de grandes quantités sur du long terme). On notera que l'emploi de l'hydroquinone n'est plus autorisé dans certains pays. Son emploi en préparation magistrale est par conséquent plus répandu mais on doit garder à l'esprit que l'hydroquinone est très instable dans le temps, nécessitant un renouvellement régulier. Lorsqu'elle change de couleur pour devenir jaune ou marronasse, elle est impropre à l'utilisation. L'utilisation de rétinoïdes dans ces préparations a pour objectif d'inhiber également l'activité de la tyrosinase, d'accélérer le *turn over* des kératinocytes pour disperser la mélanine. L'emploi des corticoïdes dans ces préparations sert à contrôler l'inflammation et l'irritation. C'est ainsi que le fameux trio de Kligman (hydroquinone 5 % + trétinoïne à 0,1 % et dexaméthasone à 0,1 %) est toujours très utilisé car très efficace. Mais attention, sur certaines peaux et sur certaines zones (notamment zygomatoc-malaire), le trio de Kligman est mal toléré. On le remplacera par une préparation à 4 % d'HQ dans laquelle le fluocinolone acétonide à 0,01 % remplace la dexaméthasone. Dans les effets secondaires à long terme de l'HQ, on notera les risques de leucodermie, d'ochronose sur phototype foncé et de grain de milium.

>>> **L'arbutine** est un actif antioxydant, anti inflammatoire et dépigmentant ; c'est un actif stable. À un pH compris entre 4 et 8, il n'est pas photosensibilisant. On se souviendra que le véhicule ne doit pas être une solution aqueuse.

>>> **L'acide kojique** est un puissant inhibiteur de la tyrosinase (dérivé fongique). Il est parfois mal toléré car irritant.

>>> **L'acide azélaïque**, dérivé lui, du *Pityrosporum ovale*, montre une bonne efficacité, en application biquotidienne.

>>> **La vitamine C** est un antioxydant, limitant la propagation des radicaux libres ; outre son rôle sur la neocollagénose, elle exerce aussi un rôle dépigmentant en inhibant la tyrosinase (mais aussi la voie I-DOPA et la voie DHICA). Sa stabilité est médiocre et le véhicule sera choisi lipophile. C'est pour cette raison que vous la trouverez souvent utilisée dans ses formes estérifiées (*ascorbyl palmitate ester* et *palmitoyl et estearoyl ascorbates*).

>>> **Le niacinamide**, la forme active de la vitamine B3, réduit le transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Il n'agit aucunement sur la tyrosinase. Il est très bien toléré.

>>> **Le méthimazole** est un antithyroïdien, utilisé en France pour l'usage vétérinaire seulement. Il est utilisé par voie topique à 5 % pour inhiber la tyrosinase. Il semble d'efficacité comparable à l'HQ, et il a également des effets secondaires à type d'irritation. En outre, bien que plusieurs études n'aient pas retrouvé de répercussion sur les dosages des hormones thyroïdiennes, malgré l'ancienneté de son existence, il ne semble pas s'être implanté comme agent dépigmentant.

>>> **L'acide rétinolique** est un dérivé de la vitamine A acide. Comme dit plus haut, il a pour but d'accélérer le *turn over* kératinocytaire et donc de disperser la mélanine. De plus, c'est aussi un inhibiteur de la tyrosinase.

>>> **L'acide tranexamique topique** est d'efficacité discutée en fonction des études, alors que son efficacité lors de son utilisation orale est avérée.

>>> **Une très jolie étude** est rapportée par des dermatologues américains (Boston, Philadelphie, Dallas) [4]. C'est une méta-analyse portant sur l'efficacité et l'innocuité des différents traitements

du mélasma. 45 études (2 359 patients) sont incluses concernant l'efficacité et 55 études (4 539 patients), les effets secondaires. Les traitements étudiés sont les suivants : hydroquinone seule, hydroquinone modifiée selon des préparations magistrales, acide tranexamique topique, cysteamine, acide kojique, acide azélaïque et zinc. Tous les produits testés, excepté le zinc, mettent en évidence une diminution du score MASI ou mMASI. Cette méta-analyse montre que les produits à base d'hydroquinone et les produits sans HQ ont une efficacité comparable. Seul le zinc ne montre pas d'efficacité réelle sur le mélasma. L'hydroquinone pure, les préparations à base d'hydroquinone et la cysteamine ont plus d'effets secondaires que les autres ; majoritairement des effets secondaires à type d'irritation. Les acides azélaïque, kojique et tranexamique topique sont peu irritants. Les auteurs ne parlent pas de l'ochronose comme potentiel effet secondaire de l'hydroquinone, ni de l'arbutine comme agent dépigmentant.

>>> Une autre revue des traitements topiques est publiée par Sadick et

Arrunda [5] ; on y retrouve des propos similaires avec l'accent mis sur l'utilisation des rétinoïdes et, notamment, de l'adapalène et du tazarotène pour l'hyperpigmentation post-inflammatoire et le mélasma, respectivement.

>>> L'acide tranexamique (TXA) – ou trans-4-aminométhylcyclohexanecarboxylic acide – est un inhibiteur de la fibrinolyse ; il inhibe le plasminogène inhibiteur qui permet la conversion du plasminogène en plasmine. Le TXA est prescrit (en l'absence de facteur favorisant thrombogène) dans les ménométrorragies et les situations hémorragiques. Le rôle du TXA sur le mélasma a été décrit par Sadako en 1970. Son action est la suivante : étant structurellement identique à la tyrosinase, le TXA en est un inhibiteur compétitif, bloquant ainsi l'oxydation de la tyrosine et donc la synthèse de mélanine dans le mélanocyte (fig. 2). Dans le mélasma, la posologie (250 à 500 mg 2x/j) est inférieure à celle utilisée dans les saignements.

On notera que la plupart des études ont été réalisées sur des populations asia-

>>> Milibary et Mahjoub publient une revue de la littérature [7] englobant de nombreux troubles pigmentaires, dont le lichen plan pigmentogène et la mélanose de Riehl, sur lequel l'acide tranexamique, aux posologies données dans le mélasma, semble actif.

>>> Un article de Qaisar Ali Khan et Arroba Khandans [8] montre, par une méta-analyse de la littérature de neuf études randomisées contrôlées après application de la norme PRISMA incluant ainsi 559 patients, l'efficacité de l'association laser + application d'acide tranexamique topique. Les études comparaient un groupe laser + acide tranexamique vs laser seul dans le mélasma exclusivement. En effet, parce que le laser présente un risque d'hyperpigmentation postinflammatoire accru, le laser pigmentaire n'est pas recommandé dans le traitement du mélasma. L'acide tranexamique (TXA), quant à lui, diminue non seulement la quantité de mélanine présente, mais réduit en outre sa production. On déplore cependant que les types de lasers, les paramètres, le nombre de sessions, la durée de traitement, ne soient pas les mêmes (laser alexandrite picosecond, laser Nd Yag QS, laser fractionné thulium, laser fractionné CO₂), les durées d'application du TXA non plus. Les auteurs concluent de cette méta-analyse, que l'association d'application de TXA après traitement par laser du mélasma, permet une amélioration significativement plus importante du mélasma. Le laser le plus efficace serait le laser CO₂ fractionné. C'est ce qui ressort aussi de l'article de Kim et Lim [9], laser CO₂ fractionné avec des fluences modestes. Le TXA topique appliqué en propénétration et en topique simple par la suite, permettrait de réduire le risque d'hyperpigmentation postinflammatoire et de maintenir le résultat sur du long terme. Une étude prospective en double aveugle serait bienvenue.

>>> Un autre travail, dirigé par H. Konisky et K. Kobets, dermatologues à New York [10], rapporte différentes

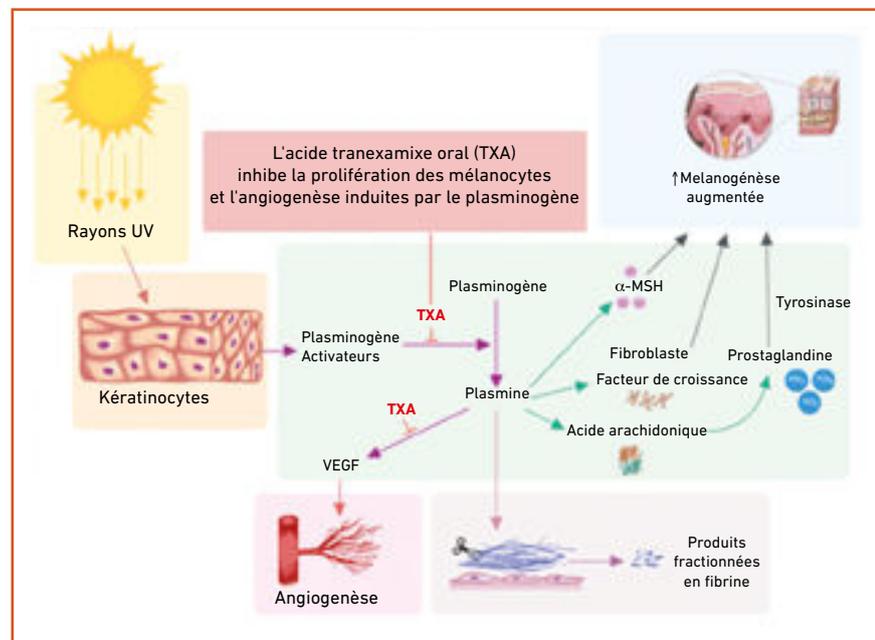


Fig. 2 : Acide tranexamique dans le traitement du mélasma. De [6].

I L'Année thérapeutique

études portant sur les modalités de traitement par TXA : par voie orale, par voie topique, intra lésionnelle et par micro *needling* (**tableau I**). Plus intéressante, la comparaison entre les différentes voies d'administration. Selon les études, les conclusions sont différentes ; il est donc difficile de dire si la voie orale a une supériorité nette par rapport à la voie intra lésionnelle ou *via* micro *needling*. On notera que les injections intra lésionnelles sont plus difficiles à réaliser et peuvent être sources de plus d'effets

secondaires (douleur et hypopigmentation). À noter cependant qu'aucune de ces études ne disposent d'un long *follow up*, ce qui est évidemment très dommageable pour étudier le mélasma.

>>> **Les Chinois de Dongguan** proposent un article assez similaire [11] mais beaucoup plus fourni. C'est une méta analyse selon la méthode PRISMA, avec 44 études retenues sur les 700 fournies par les recherches sur les bases de données (après avoir éliminé les doublons).

L'étude la plus ancienne date de 2012. Les effets secondaires rapportés sont les troubles gastro-intestinaux et les troubles menstruels pour le TXA oral, les irritations pour la voie topique, la douleur et l'érythème et les hypopigmentations pour la voie intra lésionnelle. Les conclusions des auteurs sont la supériorité de l'association TXA oral et routine dépigmentante classique. L'efficacité de l'acide tranexamique oral se fait sentir plus précocement que par voie intra lésionnelle, topique ou *via* micro *needling*.

Mécanisme d'action				
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe l'activateur du plasminogène. • Bloque l'interaction entre les mélanocytes et les kératinocytes et inhibe l'activité de la tyrosinase. 				
	Dosage	Bénéfices	Inconvénients	Effets secondaires
Oral	À noter : aux États-Unis, les comprimés disponibles à 650 mg peuvent donc être divisés en comprimés de 325 mg et pris à raison de 325 mg 2x/j. Contre-indications : maladies pulmonaires, cardiovasculaires, maladies rénales. Malignité. Maladie thrombolytique. Médicaments – anticoagulants, hormonothérapie. Immobilisation prolongée, long voyage, chirurgie, tabac.	Peut montrer des résultats dès 4 semaines. Peut traiter le mélasma sévère réfractaire aux autres traitements	Effets secondaires systémiques. Risque d'événements thromboemboliques et nécessité d'un dépistage des états d'hypercoagulabilité au départ. Les symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.	Principalement noté à des doses plus élevées, utilisé pour traiter les cas d'hémorragie. Procoagulant, risque théorique de thromboses artérielles et veineuses. Les douleurs abdominales, les ballonnements, les acouphènes, les maux de tête sont fréquents.
Topique	Crème 5 %, crème 2 %	Mieux toléré que les autres traitements topiques. Facile d'utilisation. Pas d'effets systémiques.	Peut être moins efficace sur le mélanome sévère. Résultats au bout de plusieurs semaines. Doit être composé. Non remboursé.	Non décrits
Micro <i>needling</i>	4 mg/mL de solution TXA (5 % ou 10 % TXA). Profondeur d'aiguille de 1,5 mm avec un dermapen ou un dermaroller.	Répartit uniformément le produit en profondeur dans le derme. Non invasif. Présente des avantages supplémentaires pour la peau, tels que la réduction des rides, des ridules et de l'apparence des cicatrices. Temps de récupération minimum.	Nécessite un outil spécial et le coût associé. En général, davantage de patients ressentent des effets secondaires. Il faut plusieurs traitements pour que les bienfaits se manifestent.	Brûlure, démangeaison, erythème.
Intralésionnel	4 mg/mL de solution TXA. Injections séparées de 1 cm. Seringue d'insuline, aiguille de 30 G.	Délivre le médicament concentré en profondeur dans la peau sans absorption systémique. L'équipement est plus universel. Temps de récupération minimal.	Exige une main compétente. Chronophage. Zone limitée.	Ecchymoses, hypopigmentation.

Tableau I : Présentation de l'acide tranexamique sous différentes formes pour traiter le mélasma, de [10].

>>> Une autre étude de la littérature ne confirme pas que le TXA délivré par voie orale est le plus efficace sur le mélasma. Les traitements à faible dose, soit inférieurs à 1 g/j sur une durée prolongée sont plus efficaces que les traitements à forte dose au-dessus de 2 g/j sur un court laps de temps. En 2019, Zhu *et al.* avaient montré l'absence de différence d'efficacité entre les doses de 500 mg/j, 750 mg/j, 1 g/j et 2 g/j [12]. Les auteurs rapportent également l'intérêt de l'acide tranexamique topique pour limiter le rebond pigmentaire ou l'hyperpigmentation postinflammatoire dans l'association thérapeutique laser et TXA. L'article, écrit après la pandémie SARS COV2, incite à la prudence pour l'utilisation du TXA en raison de l'association pro-coagulabilité à la fois du TXA et de la maladie SARS COV2 (**tableau I**).

>>> Un consensus d'experts aurait pu nous aider [13]. Mais, malheureusement, l'article est assez pauvre. Le consensus a été établi par dix dermatologues de différents pays (Philippines, Indonésie, Singapour, Vietnam, États-Unis), avec pour objectif d'intégrer l'utilisation du TXA topique. On y apprend tout de même que *in vitro*, les formulations du TXA topiques ont une efficacité très variable en raison des différences majeures de pénétration dans l'épiderme et le derme. C'est intéressant, mais on ne nous explique pas pourquoi de telles différences, si c'est extrapolable *in vivo*, sous quelle forme et quel dosage topique ?

>>> Un très bel article, pratique, sur les peelings dans le mélasma avec nombreuses références bibliographiques, a été publié par Sarkar et Katoch [14]. Sa conclusion porte sur la nécessité de laisser les peelings dans le mélasma aux mains de médecins expérimentés, car le risque d'hyperpigmentation postinflammatoire et de rebond du mélasma est fort. À ce jour, les peelings à l'acide glycolique et les TCA légers ont leur préférence (TCA légers pour les phototypes plus clairs). Les peaux sensibles

pourront avoir recours aux peelings, aux acides phytiques ou mandéliques ou aux lipohydroxy acides. Les peelings aux beta hydroxy acides conviendront aux phototypes foncés V et VI. En pratique, cet article est très complet et donne un bon aperçu des peelings dans le mélasma, mais la conclusion indique qu'il y a peu de changement par rapport aux données antérieures.

>>> Photobiomodulation et mélasma : le thème est abordé dans cette belle revue de la littérature sur les 10 dernières années [15]. Outre son intérêt pour le sujet, l'article possède une très belle partie physiopathologique. À ce jour, l'apport de la photobiomodulation dans la prise en charge du mélasma semble faible, mais aucune aggravation n'a été décrite et quand il y a amélioration, elle semble être de longue durée. On attend maintenant des études à niveau de preuve élevé.

On retiendra la notion de la difficulté d'observance d'application répétée d'écran solaire dans la journée, contrastant avec la proportion importante de patients utilisant une photoprotection au quotidien. De même, la quantité appliquée est insuffisante. Il nous faut donc insister sur ce point auprès de nos patients. L'acide tranexamique oral semble être un traitement efficace des mélasmas réfractaires, on aimerait trouver des études prospectives. Il convient de respecter strictement les contre-indications. La posologie de 250 mg 2x/j pour 3 mois semble ressortir de la littérature comme étant la plus efficace. Les formes intralésionnelles ont leur intérêt en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance à la forme orale. Et enfin, la forme topique, bien que n'ayant pas montré de supériorité par rapport aux autres topiques, est utile pour éviter les rebonds pigmentaires et a l'avantage d'être bien tolérée.

■ Les bio-inducteurs

Cette année, les congrès et les publications parlent beaucoup des bio-in-

ducteurs. On les connaissait depuis longtemps (le Radiesse, hydroxyapatite de calcium reçoit l'approbation FDA en 2006, le *New Fill*, acide polylactique, commercialisé initialement par Sanofi Aventis obtient en France le remboursement dans l'indication lipoatrophie faciale chez le patient VIH en 2005); mais leurs utilisations étaient moins diffuses, et il faut bien admettre qu'elles étaient restreintes à certains injecteurs qui les maîtrisaient bien.

L'arrivée, ces dernières années, de nouveaux bio-inducteurs (Radiesse "Plus", Harmonyca, Lanluma, Neauvia Stimulate, l'approbation FDA obtenue par Sculptra pour les rides jugales en 2023) a dopé le marché. Les laboratoires ont repris leur communication sur ce sujet. Les injecteurs s'y mettent de plus en plus, y trouvant un bénéfice net sur le tonus cutané, sans effet projection exagéré. Les difficultés rencontrées au début de leur utilisation ont été partiellement levées ou sont maintenant mieux connues et appréhendées. Les prochaines années verront certainement se développer les effets secondaires (sa popularité augmentera la probabilité de voir émerger des effets secondaires) et les cas de mésusage.

La biostimulation – ou médecine régénérative – est le fait de faire régénérer la qualité cutanée par l'individu lui-même. Sur le plan cellulaire, ça correspond à la stimulation des fibroblastes par différentes méthodes : chaleur (laser, radio fréquence, HIFU), injectables (PLLA = acide polylactique, PCL = polycaprolactone, CaHA = hydroxyapatite de calcium, CaHA/HA, NCTF, PPLA/HA, PMMA = polyméthacrylate), et mécano-stimulation (massages). À cela, il faut rajouter injections de graisse autologue, PRP, cellules souches, exosomes.

Ici, nous ne parlerons que des injectables. L'activité des bio-inducteurs repose sur la réponse des macrophages aux particules injectées et la fibrose induite. Autant la littérature 2023 est riche d'ar-

I L'Année thérapeutique

articles sur l'hydroxyapatite de calcium, autant on retrouve peu d'articles sur le PLLA et le polycaprolactone (Ellansé).

Vous trouverez dans l'article écrit par Amy Miller [16], le détail des explications que je tente de vous résumer dans le paragraphe suivant. Comme l'ont expliqué Alijotas-Reig et Bachour il y a quelques années, l'injection d'un produit de comblement induit forcément une réaction inflammatoire à corps étranger et de la fibrose. La fibrose consiste en un tissu conjonctif cicatriciel.

L'objectif de ces comblements est donc d'induire un certain degré de régénération du tissu conjonctif, tout en contrôlant l'intensité de la fibrose et l'intensité de la réaction inflammatoire. Selon les bio-matériaux, l'un ou l'autre axe sera plus stimulé. En effet, un bio-inducteur est un produit injectable comportant un véhicule et une molécule active qui va induire, par la réaction à corps étranger qu'elle suscite, la synthèse de nouveaux composants de la matrice extracellulaire. Cette matrice extracellulaire est composée de collagène de type I et III, majoritairement. C'est la richesse et le ratio de ces deux types de collagène qui déterminent le tonus dermique. L'élastine joue, elle aussi, un rôle important dans la tonicité, alors que l'acide hyaluronique et les protéoglycanes assurent l'hydratation et la souplesse. Les facteurs intrinsèques de vieillissement et les facteurs environnementaux vont, par le biais des métalloprotéases et des radicaux libres, détruire petit à petit cette matrice extracellulaire. Or, une matrice extracellulaire en mauvais état ne joue pas son rôle dans le maintien de la tension fibroblastique. Les fibroblastes se rabougrissent et synthétisent de moins en moins de collagène.

Sur cette partie physiopathologique, il faut s'intéresser au bel article de Niamh Corduff et Kate Goldie [17]. Il s'agit d'une étude *in vitro* comparant le PLLA (Sculptra ou Lanluma) et l'hydroxyapatite de calcium (Radiess). Le CaHA

donne un résultat immédiat grâce à son véhicule, la carboxyméthyl cellulose, qui va être remplacé de manière progressive par du néocollagène III dont la production est induite par les particules d'hydroxyapatite de calcium. Sous l'effet du TGF- β , le collagène III est remplacé par du collagène de type I pour une durée plus longue. L'injection de PLLA, au contraire, donne au départ un volume trop important à cause de sa dilution dans un grand volume de sérum physiologique ; ce volume se résorbe rapidement en quelques jours. Le volume et l'amélioration de la qualité cutanée n'apparaîtront qu'au bout de 3 à 4 mois ; le résultat est prolongé. Sur le plan cellulaire, le PLLA et le CaHA n'ont pas les mêmes propriétés de surface. Le CaHA va stimuler directement les fibroblastes, possiblement en favorisant le stretching fibroblastiques (théorie montrée par Wang en 2007 avec l'acide hyaluronique). Les particules de CaHA sont plus petites, plus rondes, plus lisses que les particules de PLLA ; forte de ces éléments, l'inflammation induite par le CaHA devrait être moins intense qu'avec le PLLA.

Sur cette comparaison PLLA vs CaHA, Mazzucco *et al.* ont publié une étude prospective contrôlée en *split side* [18] en 2022, révélant des résultats cliniques similaires et des résultats histologiques ne montrant pas cette différence de niveau d'inflammation. La critique de cette étude a été publiée en 2023. En effet, l'échantillon est faible et ne permet pas des analyses statistiques fiables [19].

À cet article, vient s'associer une publication très complète de Aguilera [20] sur le mécanisme d'action du CaHA. C'est une revue de la littérature sur le rôle du Radiess dans la régénération tissulaire. C'est une biocéramique, entièrement biocompatible et biodégradable, qui a de nombreuses applications biomédicales. On notera qu'elle est thermostable jusqu'à de très hautes températures. On y apprend que :

- la taille (microsphères de taille homogène de 20 à 45 μ m) ;
- la régularité de la surface de la particule ;
- le caractère sphérique ou aplati de la particule ;
- l'homogénéité des particules au sein du produit injecté.

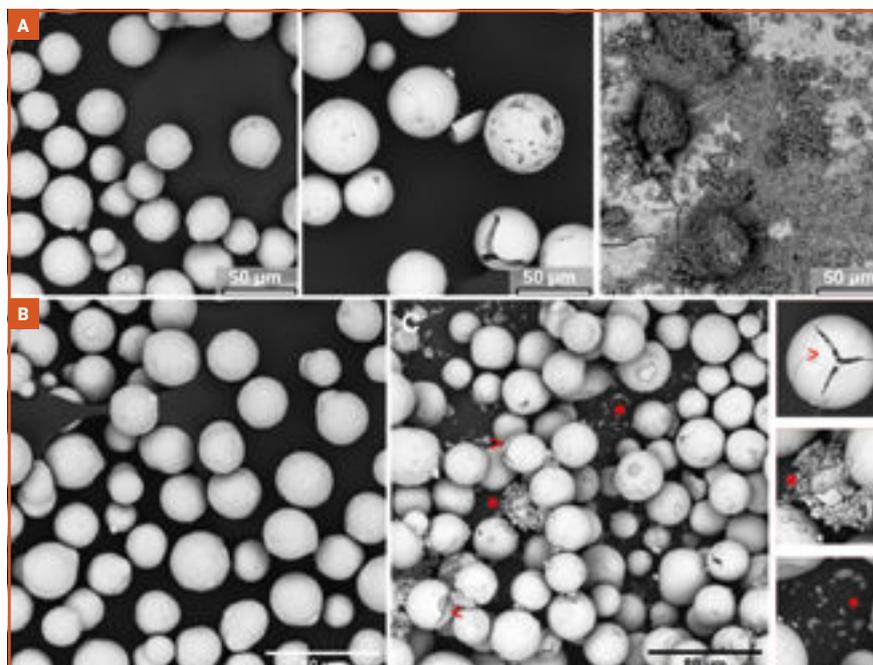


Fig. 3 : Différences d'homogénéité des particules. D'après [20].

L'ensemble de ces caractéristiques détermine l'intensité de la réponse inflammatoire et la qualité de la stimulation fibroblastique (**fig. 3**). La taille idéale pour une particule de bio-inducteurs est de 20 à 50 nm. Pour limiter la réaction inflammatoire, on sait que les particules ne doivent pas être < 10 nm sinon elles sont phagocytées trop rapidement et ne donnent pas lieu à une stimulation durable, voire elles induisent une réaction inflammatoire trop intense. Les trop grosses particules posent le problème de leur agglomération, favorisent la formation de nodules et limitent la production de néocollagène. La qualité de la surface (sphères bien lisses) entre aussi en ligne de compte dans la réponse cellulaire. Le PPLA est reconnu comme un corps étranger et va induire une réaction inflammatoire et granulomateuse. C'est par cette réaction inflammatoire et fibrotique que les fibroblastes vont être stimulés.

Dans un autre article vivement recommandé, les auteurs reprennent les propriétés physicochimiques et les mécanismes d'actions des différents compléments [21].

Un article [22], montre l'augmentation de la synthèse de collagène de type III (puis de manière retardée mais importante de collagène de type I) en fonction de la surface de particules de CaHA en contact avec les fibroblastes. À ce jour, le mécanisme expliquant pourquoi le contact des particules de CaHA avec les fibroblastes induit une augmentation de la production de collagène n'est pas totalement élucidé.

Une autre revue de la littérature, publiée par Amiri *et al.* [23], synthétise les différentes études mettant en évidence la prolifération fibroblastique, la production de collagène I et III (progressivement remplacé par le collagène de type I), l'augmentation de la production d'élastine et l'augmentation de la néoangiogénèse.

Une autre étude intéressante sur le sujet, conduite par une équipe russe, compare

les résultats immunohistologiques obtenus soit avec des injections successives à 1 mois, soit avec des injections simultanées d'acide hyaluronique (Belotero) et de CaHA (Radiesse). Les patientes (quatre dans chaque groupe) ont eu des biopsies (injections et biopsies sur la zone rétro-auriculaire). Les résultats montrent une augmentation de l'élastine, du collagène I et III dans une plus grande proportion pour le groupe pour lequel l'injection a été successive. Bien sûr, on doit se poser la question de la reproductibilité sur un échantillon plus important.

Interférence radiologique et injections de CaHA : qu'en est-il ? Malheureusement c'est un article peu intéressant [24]. Cette étude prospective porte sur les injections du dos des mains avec du Radiesse. Elle montre que, dans 100 % des cas, on observe des radio-opacités décrites comme non gênantes pour l'interprétation radiologique. Malheureusement, l'étude ne comportait pas de radio tardive, au-delà de 6 mois après injection. Quelle est la durée de persistance de ces opacités ? L'interprétation est probablement plus compliquée quand les injections concernent le visage, notamment pour l'interprétation des panoramiques dentaires.

Cohen SR *et al.* publient également un article dont le titre est attirant : "*Radiesse rescue, for the removal of calcium hydroxyapatite*". Les auteurs décrivent sur quelques cas, une technique d'aspiration en cas de nodules avec une canule 18 G montée sur une seringue de 5 ou 10 mL. Ils ont l'honnêteté de dire que cette technique ne peut être efficace en cas d'accident d'injection intravasculaire.

Une autre revue de la littérature publiée par Guida *et al.* [25] porte sur les recommandations d'utilisation du Radiesse, toujours dans les injections au visage. Seules les études prospectives ou rétrospectives, comparatives, contrôlées, et de langue anglaise, étaient sélectionnées. Les "*case reports*", les études non cli-

niques ou ne portant pas sur l'humain étaient exclues, de même que celles portant sur glabre, périoculaire, péri-buccal, tempes, nez et front. Les études portant sur d'autres hydroxyapatites de calcium étaient aussi exclues. Les études étaient classées par niveau d'*evidence based medicine*.

Sur 92 études éligibles, 20 sont sélectionnées pour leur qualité : cinq études randomisées, dix études prospectives, quatre études rétrospectives et une revue de littérature. Les recommandations faites par les auteurs à l'issue de cette revue de littérature sont :

- injections exclusivement à la canule 22 ou 25 G : elles sont ressenties plus douloureuses, mais les résultats semblent plus durables et surtout on minimise le risque d'injection intravasculaire ;
- il convient de limiter la quantité injectée par séance à deux ou trois seringues maximum par session ;
- l'injection doit être faite dans le bon plan de traitement pour limiter les effets secondaires et avoir un meilleur résultat ;
- le respect des localisations contre-indiquées est primordial pour limiter les nodules ;
- concernant les injections diluées et hyperdiluées ; les auteurs proposent des protocoles de 2 à 3 et des sessions à 1 ou 2 mois d'intervalle, mais ils notent que les études sont peu robustes pour l'instant.

Cette fois, un article qui ne porte que sur le Radiesse hyperdilué pour le rajeunissement du visage, du cou, du décolleté et des mains a été publié. L'hydroxyapatite de calcium n'est pas hydrophile, il n'y a pas de risque d'œdème sur la zone injectée. Comme l'ont montré Nowag et Casabona [21] dans une étude *in vivo* et *in vitro*, l'injection de Radiesse diluée (1:1) ou hyperdiluée (1:2 à 1:4) favorise la dispersion du produit et donc son contact avec plus de fibroblastes, permettant ainsi plus de contact entre fibroblastes et microsphères de calcium, dont il résulte une synthèse accrue de collagène III puis de collagène I. Dans cette étude, les auteurs ont isolé

I L'Année thérapeutique

des groupes de patients par tranches d'âge : groupe 1, patients de 30 à 40 ans (20 patients), groupe 2, patients de 40 à 60 ans (20 patients) et dans le groupe 3, les patients de plus de 60 ans (10 patients). Plus les patients étaient jeunes, plus la dilution du Radiesse était importante. De même, plus la peau est fine, voire atrophique, plus la dilution doit être importante. Chaque patient pouvait recevoir jusqu'à trois injections à 1 mois d'intervalle. Une réinjection était effectuée entre 6 et 12 mois, selon les besoins des patients. Les auteurs rapportent une amélioration objective de la trophicité cutanée, de l'éclat de la peau et de sa fermeté, attribuée à la néocollagénose et à l'angiogénèse. Les patients rapportent une amélioration de l'effet "glow". Les patients jeunes ont reçu peu de sessions et montraient une amélioration supérieure à 95 %. Les patients de plus de 60 ans, nécessitaient trois sessions et l'amélioration était tout de même de 70 %.

Les auteurs proposent le schéma thérapeutique suivant : entre une et trois injections par an avec séances d'entretien tous les 12 à 18 mois ensuite. Vous y trouverez, en outre, une très bonne bibliographie.

On assiste donc à un regain d'intérêt pour les bio-inducteurs. Les publications récentes traitent surtout de l'hydroxyapatite de calcium. On retiendra la nécessité d'injecter à la canule par des injections retraçantes, puisqu'on rappelle qu'il n'y a pas d'antidote à ces produits. Les quantités à injecter sont faibles. Les sessions doivent être répétées, d'autant plus que le patient est âgé. On retiendra la notion de dilution ou d'hyperdilution pour les sujets jeunes et les peaux fines.

■ La rhinoplastie

La rhinoplastie médicale est à l'honneur en 2023. Elle est dénommée NSR : *Non Surgical Rhinoplasty*.

L'article publié par Hall et Kontis [26] nous apprend que ce n'est pas une nouveauté ; au XIX^e siècle, des injections de paraffine étaient déjà réalisées pour augmenter les nez. De nombreux autres produits ont été essayés puis abandonnés en raison de réactions granulomateuses. En 2003, la FDA approuve le premier acide hyaluronique Restylane pour l'utilisation cosmétique. Dès lors, plusieurs études ont montré un bénéfice des injections pour modifier un nez ou pour compléter une rhinoplastie chirurgicale. Sur les plans anatomiques, recouvrant l'os ou le cartilage, on retrouve de la superficie vers la profondeur, la peau, le tissu conjonctif, la graisse, le système musculo-aponévrotique et le périoste ou périchondre. La peau est épaisse au niveau du nasion et de la pointe et fine sur le rhinion (**fig. 4**).

La vascularisation du nez vient de la carotide interne et externe : c'est donc une zone d'anastomose entre les deux systèmes et donc une zone de danger pour les injections avec risque de cécité en cas d'embolisation de l'artère dorsale du nez qui, en raison d'un flux rétrograde vers le système carotidien interne, risquerait d'emboliser l'artère ophtalmique. Les artères sont superficielles sur le SMAS. Dans environ 14 % des cas, l'artère dorsale du nez croise la ligne médiane pour aller s'anastomoser avec l'artère controlatérale. L'auteur insiste sur les dangers vasculaires des injections du nez. Il conseille d'injecter profondé-

ment, en position médiane. Il rappelle que toutes les injections du nez sont "off label" qu'elles soient d'acide hyaluronique, d'hydroxyapatite de calcium, de PLLA ou de PMMA. Certains injecteurs préfèrent la graisse autologue. Dans le nez, il faut choisir un acide hyaluronique avec un G^e élevé et une forte cohésivité. Le Radiesse est également un produit de choix pour la rhinoplastie médicale mais on devra garder à l'esprit qu'il n'y a pas d'antidote en cas d'accident d'embolisation vasculaire. Les rhinoplasties médicales peuvent être primaires ou secondaires à une rhinoplastie chirurgicale. On se rappellera que lorsqu'une rhinoplastie de réduction est indiquée, la rhinoplastie médicale n'a pas sa place. Mais pour des déformations modérées à minimes, elle prend alors tout son intérêt, réduisant le coût financier et l'indisponibilité sociale, en se rappelant du risque de nécrose cutanée et de cécité en cas d'accident vasculaire.

La rhinoplastie médicale peut corriger le radix, une bosse, une asymétrie latérale, relever la pointe du nez, améliorer l'infra tips. La rhinoplastie médicale peut également être utilisée à visée fonctionnelle pour renforcer le cartilage et traiter une dysfonction de la valve nasale. Cet article reprend de manière complète les injections du nez.

Les informations données par ce dernier article sont corroborées par la publica-

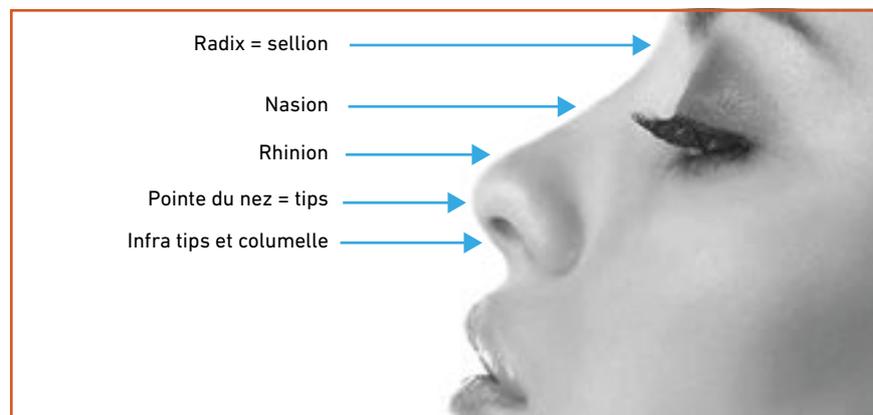


Fig. 4 : Anatomie du nez.

tion de Al Taie *et al.* [27]. Il s'agit d'une revue de la littérature, qui a sélectionné 16 études. Leurs conclusions sont similaires. Rien de nouveau à apprendre, les rhinoplasties médicales par comblement sont réservées aux corrections modestes. L'acide hyaluronique a retenu leur préférence en raison de l'existence d'un antidote en cas d'accident vasculaire et en cas de non-acceptation du résultat par le patient. Là aussi, peu de suivi dans le temps, donc difficile d'avoir un pourcentage objectif des effets secondaires à long terme et de la durée du résultat.

L'équipe de Meningaud et Hersant a publié une étude de la littérature pour étudier la longévité de la rhinoplastie médicale à l'acide hyaluronique [28] (entre 12 mois et 8 ans) qui montre la difficulté de conclure liée à l'absence d'évaluation standardisée et de précision sur l'acide hyaluronique utilisé. Cependant, on en retiendra que la durée de la rhinoplastie médicale avec de l'acide hyaluronique est prolongée.

Dans une lettre en commentaire à un article publié en 2019 par Jung sur une technique de rhinoplastie en deux plans (superficiel et profond) [29], les auteurs Won Lee *et al.* [30], chirurgiens plasticiens coréens réputés pour leurs dissections anatomiques, expliquent :

- la notion d'injection en deux plans oblige à une injection dans le plan superficiel, or c'est justement dans ce plan que circule l'artère dorsale du nez ;
- la recommandation d'utilisation de la canule de 25 G ne doit pas faire oublier la possibilité de risque d'accident vasculaire, surtout avec des canules de petit diamètre. En effet, le diamètre de l'artère dorsale du nez est de 1 à 1,2 mm et le diamètre d'une canule de 25 G est de 0,51 mm de diamètre ;
- enfin, ils reprécisent la nécessité d'injecter un produit de G'et de cohésivité élevés.

Un autre article publié par Mortada [31] est une revue de la littérature sur 3 928 patients inclus dans 23 études

remplissant les critères d'éligibilité. La majorité des cas traités portait sur la pointe et la columelle. L'acide hyaluronique le plus utilisé était le Juvederm ultra. Malheureusement, cet article ne rapporte pas plus de précisions sur les qualités rhéologiques des acides hyaluroniques employés. Il y a eu huit complications sévères rapportées sur l'ensemble des patients.

On retiendra donc la nécessité de privilégier plutôt l'acide hyaluronique, compte tenu des complications vasculaires sévères inhérentes à la zone de traitement qu'est le nez. Cet acide hyaluronique devra être de G'et cohésivité élevés. Il devra être injecté à la canule de diamètre > 25 G et avec une extrême prudence. Enfin, les rhinoplasties médicales seront à réserver à des besoins de corrections minimales ou modérées. La tenue est probablement prolongée. Nous manquons encore d'études contrôlées prospectives avec une longue période de suivi.

Remerciements à Florence Vialatte et Sylvie Merigard des Laboratoires l'Oréal par leur disponibilité et leur efficacité et au Laboratoire dermatologique La Roche-Posay pour la bibliographie.

BIBLIOGRAPHIE

1. MPOFANA N, PAULSE M, GQALENI N *et al.* The Effect of Melasma on the Quality of Life in People with Darker Skin Types Living in Durban, South Africa. *Int J Environ Res Public Health*, 2023;20:7068.
2. CHEN W, WAN Y, SUN Y *et al.* Prevalence of depression in melasma: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*, 2023;14:1276906.
3. DE FREITAS ACP, RIGON RB, BAGATIN E *et al.* Perspectives of topical formulations for melasma. *Int J Dermatol*, 2023;62:260-268.
4. CHANG YF, LEE TL, OYERINDE O *et al.* Efficacy and safety of topical agents in the treatment of melasma: What's evidence? A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:11681176.

5. SADICK N, PANNU S, ABIDI Z *et al.* Topical Treatments for Melasma and Post-inflammatory Hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:1118-1123.
6. FOSS M, NETHERS K, BHUKHAN A *et al.* Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Case Series and Novel Dosing Regimen. *J Drugs Dermatol*, 2022;21:393-398.
7. MAHJOUR TT, MILIBARY HH. Oral tranexamic acid in the treatment of hyperpigmentation disorder beyond melasma: A review. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:1157-1162.
8. KHAN QA, ABDI P, FARKOUH C *et al.* Effectiveness of laser and topical tranexamic acid combination therapy in melasma: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci*, 2023;38:139.
9. KIM KM, LIM HW. The uses of tranexamic acid in dermatology: a review. *Int J Dermatol*, 2023;62:589-598.
10. KONISKY H, BALAZIC E, JALLER JA *et al.* Tranexamic acid in melasma: A focused review on drug administration routes. *J Cosmet Dermatol*, 2023; 22:1197-1206.
11. LIANG R, LUO H, PAN W *et al.* Comparative efficacy and safety of tranexamic acid for melasma by different administration methods: a systematic review and network meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*, 2023;
12. ZHU CY, LI Y, SUN QN *et al.* Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatol*, 2019;29:55-58.
13. DESAI S, CHAN L, HANDOG E *et al.* Optimizing Melasma Management With Topical Tranexamic Acid: An Expert Consensus. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:386-392.
14. SARKAR R, KATOCH S. Chemical Peels in Treatment of Melasma. *Dermatol Clin*, 2024;42:2132.
15. GALACHE TR, SENA MM, TASSINARY JAF *et al.* Photobiomodulation for melasma treatment: Integrative review and state of the art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2023;40:e12935.
16. MILLER A. The dichotomy of dermal fillers: when does the biostimulatory response become one of regeneration versus one of replacement? *J Aesthetic Nurs*, 2023;12:262-272.
17. CORDUFF N. Introducing aesthetic regenerative scaffolds: An immunological perspective. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:8-14.

I L'Année thérapeutique

18. MAZZUCO R, EVANGELISTA C, GOBBATO DO *et al.* Clinical and histological comparative outcomes after injections of poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite in arms: A split side study. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:6727-6733.
19. MCCARTHY AD, SOARES DJ. Letter to the Editor: Post hoc analysis of "Clinical and histological comparative outcomes after injections of poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite in arms: A split side study". *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:2871-2873.
20. AGUILERA SB, MCCARTHY A, KHALIFIAN S *et al.* The Role of Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) as a Regenerative Aesthetic Treatment: A Narrative Review. *Aesthet Surg J*, 2023; 43:1063-1090.
21. GUO J, FANG W, WANG F. Injectable fillers: current status, physicochemical properties, function mechanism, and perspectives. *RSC Adv*, 2023;13:23841-58.
22. NOWAG B, CASABONA G, KIPPENBERGER S *et al.* Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to stimulate neocollagenesis. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:426-432.
23. AMIRI M, MEÇANI R, NIEHOT CD *et al.* Skin regeneration-related mechanisms of Calcium Hydroxylapatite (CaHA): a systematic review. *Front Med*, 2023; 10:1195934.
24. MORADI A, ĐAKOVIĆ R, ODENA G. Aesthetic Implantation of Calcium Hydroxylapatite Does Not Interfere With Radiological Assessment of Bones in the Dorsum of the Hands. *Aesthet Surg J*, 2023;43:696-703.
25. GUIDA S, GALADARI H. A systematic review of Radiesse/calcium hydroxylapatite and carboxymethylcellulose: evidence and recommendations for treatment of the face. *Int J Dermatol*, 2024;63:150-160.
26. HALL SS, KONTIS TC. Nonsurgical rhinoplasty. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*, 2023;9:212219.
27. AL-TAIE DS, ALEDANI EM, GURRAMKONDA J *et al.* Non-surgical Rhinoplasty (NSR): A Systematic Review of Its Techniques, Outcomes, and Patient Satisfaction. *Cureus*[Internet]. 18 déc 2023[cité 29 janv 2024]; <https://www.cureus.com/articles/196251-non-surgical-rhinoplasty-nsr-a-systematic-review-of-its-techniques-outcomes-and-patient-satisfaction>
28. BENEDEUCE N, BOTTER C, COIANTE E *et al.* The longevity of the nonsurgical rhinoplasty: A literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2023;124:101319.
29. JUNG GS. Filler rhinoplasty based on anatomy : the dual plane technique. *JPRAS Open*, 2019;20:94-100.
30. LEE W, MOON HJ, YANG EJ. Comments on "Filler rhinoplasty based on anatomy: The dual plane technique". *JPRAS Open*, 2023;38:313-315.
31. MORTADA H, KORB A, MAWDSLEY E *et al.* The Use of Hyaluronic Acid in Non-surgical Rhinoplasty: A Systematic Review of Complications, Clinical, and Patient-Reported Outcomes. *Aesthetic Plast Surg*, 2024;48:194-209.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?



R. PRUD'HOMME

Centre médical Beurepaire,
SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS,
CHU Ambroise-Paré, BOULOGNE-BILLANCOURT.

Cette année, une attention particulière a été portée sur les articles chirurgicaux dans le domaine de l'hidradénite suppurée (HS). Cela a motivé la volonté d'une journée annuelle commune entre le groupe thématique HS en octobre dernier. Une autre grande partie de ce *Quoi de neuf?* sera consacrée à d'importantes publications sur la chirurgie micrographique de Mohs et l'imagerie cutanée, deux domaines en pleine expansion, comme l'a souligné le Dr François Habib lors de son QDN aux JDP 2023. Bonne lecture.

Hidradénite suppurée (HS) et chirurgie dermatologique

1. Le tabac doit-il être un frein à l'intervention chirurgicale ? [1]

Le tabac est souvent un frein à tout chirurgien pour intervenir. Cela engendre une certaine stigmatisation des patients taba-

giques atteints d'HS aboutissant parfois à une rupture de suivi.

Dans un éditorial paru dans les *Annales*, Nicolas Kluger s'appuie sur trois articles montrant que le tabac ne paraît pas être un facteur de risque de complication postopératoire ni de retard à la cicatrisation des chirurgies d'HS. Il ne doit donc pas être un frein pour opérer des patients HS même si son arrêt reste justifié afin de réduire les poussées de la maladie.

2. Intérêt de la chirurgie associée à l'adalimumab dans la prise en charge thérapeutique [2]

C'est ce qu'a montré cette étude randomisée contrôlée, menée d'août 2018 à juillet 2022, comparant l'association adalimumab seul vs adalimumab couplé à la chirurgie (31 patients dans chaque bras) pour le traitement d'HS avec pour critère de jugement principal le score IHS4 à 12 mois. Les résultats sont clairs et significatifs, montrant une plus

grande efficacité de l'association (**fig. 1**). L'explication suggérée dans l'article serait que la chirurgie traite les fistules contrairement à l'adalimumab et que ces dernières sont souvent associées à un infiltrat inflammatoire. À noter que le DLQI (critère de jugement secondaire) était également amélioré dans le bras chirurgie associé à l'adalimumab.

3. Taux d'infection post-chirurgie cutanée chez des patients HS par rapport à la population générale [3]

Prudence chez les patients HS que vous devez opérer. Cette étude rétrospective américaine, portant sur 4 020 patients, montre sur une analyse multivariée ajustée avec tous les autres facteurs confondants, que l'HS est un facteur de risque d'infection lors de chirurgies avec incision cutanée (**tableau 1**). Ceci peut être expliqué par la dérégulation du système immunitaire inné et adaptatif, du microbiome cutané et des thérapies immunomodulatrices des patients HS.

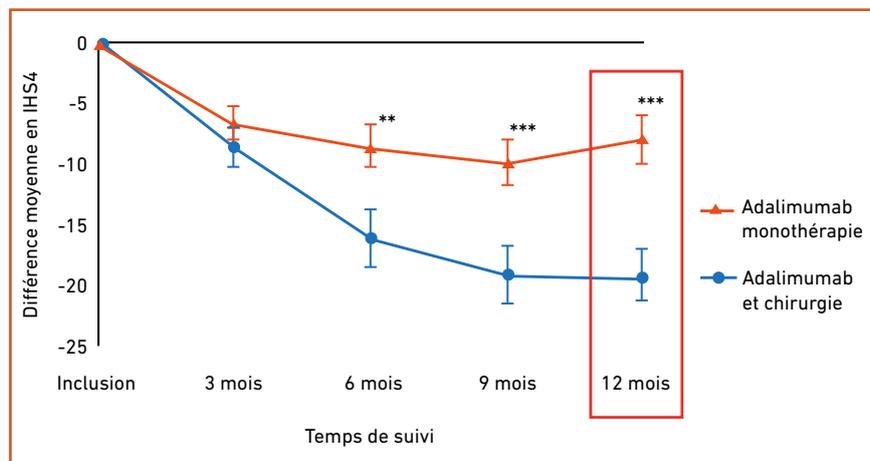


Fig. 1 : Comparaison adalimumab seul vs adalimumab couplé à la chirurgie.

L'Année thérapeutique

	Toutes procédures		Appendicectomie		Cholécystectomie		CABG		TKR		Fusion vertébrale	
	aOR (IC 95 %)	p	aOR (IC 95 %)	p	aOR (IC 95 %)	p	aOR (IC 95 %)	p	aOR (IC 95 %)	p	aOR (IC 95 %)	p
HS	6,42 (5,03-8,19)	< 0,0001	7,94 (3,50-18,03)	< 0,0001	6,94 (4,81-10,01)	< 0,0001	5,65 (1,28-24,91)	0,02	5,61 (3,72-8,48)	< 0,0001	11,47 (3,88-33,88)	< 0,0001
Diabète	1,33 (1,00-1,78)	0,5	1,71 (0,54-5,41)	0,36	1,50 (0,95-2,35)	0,08	1,27 (0,71-2,30)	0,42	1,18 (0,76-1,84)	0,46	1,08 (0,30-3,87)	0,90
Hypertension	1,20 (0,92-1,55)	0,17	1,36 (0,55-3,32)	0,51	0,97 (0,66-1,43)	0,89	0,93 (0,55-1,58)	0,80	1,23 (0,77-1,96)	0,38	0,76 (0,25-2,36)	0,64
Immunosuppression/ compromis	2,36 (1,09-5,12)	0,03	7,66 (1,61-36,35)	0,01	2,23 (0,68-7,38)	0,19	1,62 (0,28-9,38)	0,59	0,80 (0,10-6,13)	0,83	3,55 (0,13-96,15)	0,45
Malnutrition	1,04 (0,41-2,64)	0,93	< 0,001 (< 0,001->999)	0,99	0,96 (0,27-3,42)	0,94	0,83 (0,17-4,10)	0,82	1,05 (0,20-5,44)	0,95	2,26 (0,11-55,80)	0,55
Obésité	1,76 (1,36-2,27)	< 0,0001	1,88 (0,80-4,41)	0,15	1,38 (0,95-2,01)	0,09	1,35 (0,79-2,29)	0,27	1,82 (1,18-2,80)	0,01	5,04 (1,72-14,77)	0,003
Tabac	1,51 (1,09-2,08)	0,01	1,23 (0,41-3,69)	0,71	2,29 (1,47-3,57)	0,0002	2,32 (1,32-4,08)	0,003	0,88 (0,46-1,68)	0,69	1,27 (0,38-3,44)	0,70
Antibiotiques périopératoires	1,36 (0,98-1,91)	0,07	3,64 (1,57-8,43)	0,003	1,39 (0,82-2,35)	0,22	1,56 (0,80-3,06)	0,20	1,01 (0,57-1,78)	0,97	0,30 (0,03-3,44)	0,33

Bolded values are statistically significant (p < 0,05).
aOR, Adjusted odds ratio, adjusted for all comorbidities listed and use of perioperative antibiotics; CABG, coronary artery bypass grafting; CI, confidence interval; HS, hidradenitis suppurativa; SSI, surgical site infection; TKR, total knee replacement.

Tableau 1: Risques infectieux post-chirurgie avec incision cutanée chez patients HS.



Fig. 2: Injection d'eau oxygénée dans les fistules HS et SP.

4. Utilisation d'eau oxygénée comme produit de contraste échographique pour HS et sinus pilonidal (SP) [4]

Le bilan échographique préopératoire est indispensable pour opérer avec succès les fistules dans les HS et SP. Une technique simple et peu onéreuse pour mieux les visualiser à l'échographie est d'utiliser un mélange d'eau oxygénée et de NaCl 0,9 % en dilution 1/1 qu'on injecte dans la fistule. Cela permet de produire du gaz dans les fistules et faciliter le repérage échographique des voies primaires et secondaires (fig. 2).

5. Standardisation des procédures chirurgicales dans l'hidradénite suppurée [5]

Cette étude d'accord de consensus dirigée par un comité d'experts, com-

posé de cliniciens et chirurgiens expérimentés dans l'HS aux États-Unis, Canada et en Europe, a standardisé la dénomination des procédures chirurgicales dans l'HS. On parle désormais d'excisions lorsque le geste chirurgical va jusqu'à l'hypoderme ou de *deroo-fing* lorsque la résection s'arrête sur le plan dermique. Le *deroo-fing* se définit comme l'ablation de la totalité ou de la grande majorité de la peau recouvrant une collection d'hidradénite suivie du débridement du contenu de la cavité, le plancher de la cavité restant intacte. L'excision ou le *deroo-fing* sont dits partiels lorsqu'il persiste des lésions d'HS sur les berges de la résection et complets si les berges de la résection sont en zone saine. Le caractère lésionnel ou régional de la chirurgie doit également être précisé, elle est dite lésionnelle lorsqu'elle s'intéresse à une seule

lésion (nodule, fistule) et régionale lorsque le geste chirurgical est pratiqué sur l'ensemble de la zone anatomique concernée (fig. 3).

6. Attention à tout nodule résistant au traitement chez un patient HS [6]

Cette observation doit nous alerter sur tout nodule résistant au traitement chez des patients HS. Il s'agissait d'une patiente de 49 ans, HS Hurley 2 évoluant depuis 6 ans, qui présentait un nodule de la fesse évoluant depuis 10 mois, confondu avec un nodule HS. La biopsie de ce dernier, du fait de sa résistance au traitement, montrait finalement un mélanome nodulaire Breslow 4,3 mm pT4a (fig. 4).

Par ailleurs, plusieurs études montrent une augmentation du risque de néopla-

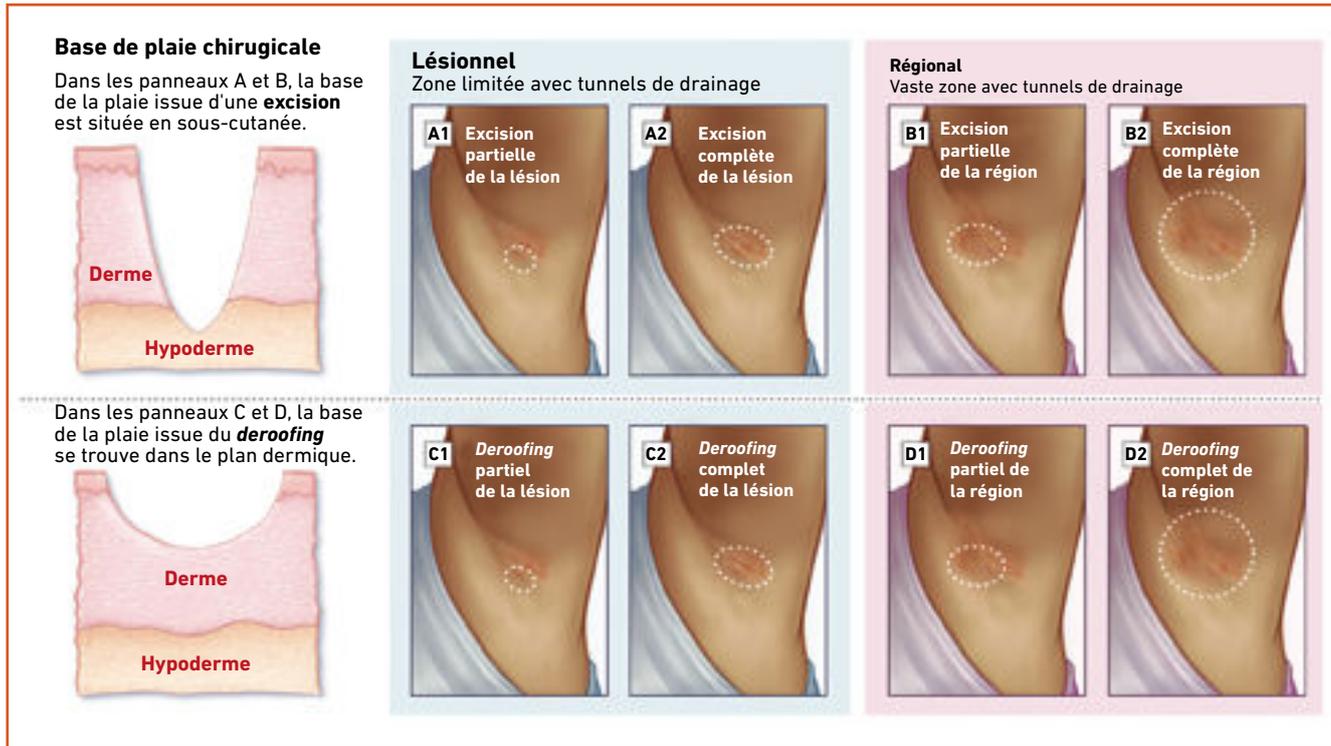


Fig. 3 : Standardisation des procédures chirurgicales dans l'HS.



Fig. 4 : Mélanome nodulaire mimant un nodule HS.

sies cutanées non mélanocytaires, carcinomes épidermoïdes (CE) principalement, chez les patients HS en lien avec une augmentation de cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IFN gamma, IL10, IL17) générée par l'augmentation de la colonisation bactérienne, aboutissant à une majoration de la prolifération kératinocytaire et donc un risque de cancer cutané [7-11].

Chirurgie micrographique de Mohs (CMM)

La CMM, introduite en France en 1997 par le service de dermatologie d'Ambroise-Paré, devient le *gold standard* pour des indications de plus en plus nombreuses aux États-Unis. Au vu de son intérêt grandissant dans la littérature, son indication et utilisation doivent s'étendre pour l'intérêt du patient. Pour faciliter cela, son remboursement doit être réévalué du côté de l'anatomo-pathologiste.

1. Intérêt de la CMM pour limiter le risque évolutif des CE [12]

Le CE est la 2^e tumeur maligne cutanée et son incidence ne cesse d'augmenter dans le monde. On prédit que le nombre de décès en rapport au CE dépassera celui du mélanome dans 5 ans. Il est donc primordial de détecter les CE à risque pour leur proposer une chirurgie adaptée. Cette étude de cohorte rétros-

pective multicentrique menée de 1996 à 2019 sur 10 196 CE classés en faible, haut et très haut risque a montré que les CE de haut et très haut risques, selon la classification NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) (**tableau II**), étaient significativement plus à risque de récurrence locale, métastase et décès. La chirurgie micrographique de Mohs réduisait significativement les risques de récurrence locale, de métastase à distance et de décès des CE à haut et très haut risques (**tableau III**).

2. Suivi des carcinomes épidermoïdes à haut risque traités par chirurgie micrographique de Mohs [13]

Une autre étude vient confirmer l'intérêt de la CMM pour des CE à haut risque. Il s'agit de la plus grande étude cohorte multicentrique portant sur 581 CE traités par CMM. La survie spécifique à la maladie à 5 ans était de 95,7 %, avec une durée de survie moyenne de 18,6 ans. La survie sans récurrence à 5 ans

L'Année thérapeutique

était de 96,9 %, la survie sans métastase ganglionnaire régionale était de 93,8 % et la survie sans métastase était de 97,3 %. Les taux de récurrence locale, de métastases ganglionnaires et de mortalité sont plus faibles que ceux rapportés

avec la chirurgie standard pour les CEC à haut risque. La CMM semble réduire la fréquence des métastases régionales et peut conférer un avantage de survie, même pour les patients qui développent des métastases. Bien qu'il s'agisse néan-

moins d'un travail rétrospectif, il faut tout de même, au vu de ces deux études, considérer la CMM comme chirurgie de 1^{re} intention pour les CE à haut risque, comme c'est le cas aux États-Unis où elle est devenue un *gold standard*.

Caractéristiques	Groupe à risque NCCN		
	Faible	Haut	Très haut
Histoire et aspects			
Localisation et taille	Tronc, extrémités < 2 cm	Tronc, extrémités 2 à < 4 cm ; tête, cou, mains, pieds, pré tibial, anogénital (toute taille)	≥ 4 cm (toute localisation)
Bordures	Bien définies	Mal défini	NA
Primaire vs récurrent	Primaire	Récurrent	NA
Immunosuppression	Négatif	Positif	NA
Site d'une RT antérieure ou d'un processus inflammatoire chronique	Négatif	Positif	NA
Tumeur à croissance rapide	Négatif	Positif	NA
Symptômes neurologiques	Négatif	Positif	NA
Constatations pathologiques			
Degré de différenciation	Bien ou moyennement différencié	NA	Faible différenciation
Caractéristiques histologiques : sous-types acantholytiques (adénoïdes), adénosquameux (montrant une production de mucine) ou métaplasiques (carcinosarcomateux)	Négatif	Positif	CSC desmoplastique
Profondeur : épaisseur ou niveau d'invasion	≤ 6 mm et pas d'invasion au-delà de la graisse sous-cutanée	NA	> 6 mm ou invasion au-delà de la graisse sous-cutanée
Atteinte périneurale	Négatif	Positif	Cellules tumorales situées dans la gaine nerveuse d'un nerf plus profondément que le derme ou mesurant ≥ 0,1 mm
Atteinte lymphatique ou vasculaire	Négatif	Négatif	Positif

Tableau II : Classification NCCN des CE.

Variable	SHR (IC95 %)	Valeur P
Récurrence locale (n = 188)		
Risque faible	1 [référence]	NA
Risque élevé	1,99 (1,21-3,27)	0,007
Risque très élevé	12,66 (7,86-20,39)	< 0,001
WLE	1 [référence]	NA
Mohs	0,65 (0,46-0,90)	-0,009
Métastases ganglionnaires (n = 96)		
Risque faible	1 [référence]	NA
Risque élevé	4,26 (1,28-14,23)	0,02
Risque très élevé	62,98 (19,24-206,17)	< 0,001
WLE	1 [référence]	NA
Mohs	0,83 (0,54-1,28)	0,40
Métastases à distance (n = 32)		
Risque faible/élevé	1 [référence]	NA
Risque élevé	2,2 x 10⁷ (4,7 x 10³ - 1,1 x 10¹¹)	< 0,001
Risque très élevé	6,3 x 10⁸ (1,4 x 10⁵ - 2,9 x 10¹²)	< 0,001
WLE	1 [référence]	NA
Mohs	0,38 (0,18-0,83)	0,02
Décès spécifique à une maladie (n = 114)		
Risque faible/élevé	1 [référence]	NA
Risque élevé	4,02 (1,18-13,71)	0,03
Risque très élevé	93,87 (29,19-301,85)	< 0,001
WLE	1 [référence]	NA
Mohs	0,55 (0,36-0,84)	0,006

Tableau III : Intérêt de la CMM pour les CE à haut et très haut risques.

3. CE du cuir chevelu, penser à la CMM [14]

Une étude cohorte prospective portant sur 374 CEC a étudié quels étaient les critères d'agressivité pouvant être révélés en examen extemporané post CMM alors que la biopsie préopératoire ne les avait pas identifiés, augmentant ainsi leur stadification selon les classifications BWH et AJCC 8. Ce sont les tumeurs du cuir chevelu qui étaient le plus souvent reclassifiées à haut risque (BWH $p = 0,29$; AJCC-8 $p = 0,11$). L'immunodépression était également un facteur de risque de reclassification selon la classification BWH seulement ($p = 0,030$).

La localisation du cuir chevelu et l'immunodépression doivent donc être pris en compte dans notre décision de recourir à une CMM.

4. Survie globale post CMM pour des carcinomes de Merkel débutants [15]

Tout comme la plupart des autres néoplasies cutanées, l'incidence du carcinome à cellules de Merkel (CCM) est en augmentation et sa mortalité reste élevée. Bien qu'il soit admis que le traitement optimal des tumeurs localisées soit chirurgical, les données concernant l'approche chirurgicale optimale sont mitigées, et les lignes directrices actuelles du NCCN indiquent que la CMM et l'excision locale large (ELL) peuvent toutes deux être utilisées sans préférence pour l'une ou l'autre. Cette étude cohorte prospective américaine portée sur 2 313 patients a comparé la CMM et l'ELL sur la survie globale des CCM T1/T2 localisés (donc sans atteinte ganglionnaire). L'analyse multivariée a montré une survie globale plus importante après CMM qu'ELL (RR 0,59; IC95 % : 0,36-0,97, $p = 0,04$) (fig. 5). La CMM devrait donc être retenue comme chirurgie de première intention pour les CCM stade 1 et 2, bien que l'absence de randomisation et le risque de biais de sélection dans cette étude soulignent la nécessité d'un futur travail prospectif évaluant cette modalité chirurgicale.

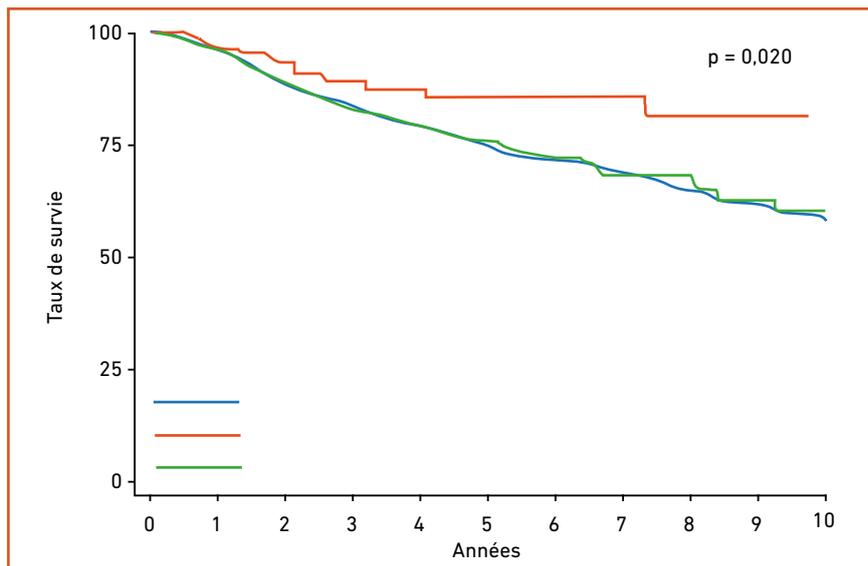


Fig. 5 : Survie globale des CCM traités par CMM ou ELL.

5. Infection du site opératoire (ISO) post CMM par site corporel [16]

L'objectif de cette méta analyse était de fournir une analyse sur les taux d'ISO pour différentes techniques de fermeture, avec une stratification par site corporel dans le cadre de CMM. Cette méta analyse incluait des séries de cas, des études cas-témoins, des études de cohorte et des essais cliniques randomisés faisant état du taux d'ISO chez les patients ayant subi une CMM avec fermeture par lambeau/greffe, fermeture primaire ou cicatrisation dirigée.

Au total, les lambeaux et les greffes ont des taux d'ISO plus élevés que les autres types de fermeture et les extrémités inférieures ont des taux d'ISO plus élevés pour tous les types de fermeture.

6. Mohs et IA, une révolution en marche ? [17]

L'intelligence artificielle (IA) prend une place de plus en plus importante dans nos vies. C'est le cas également en anatomopathologie où elle peut détecter des foyers carcinologiques presque aussi bien qu'un anatomopathologiste. C'est ce qu'a montré cette

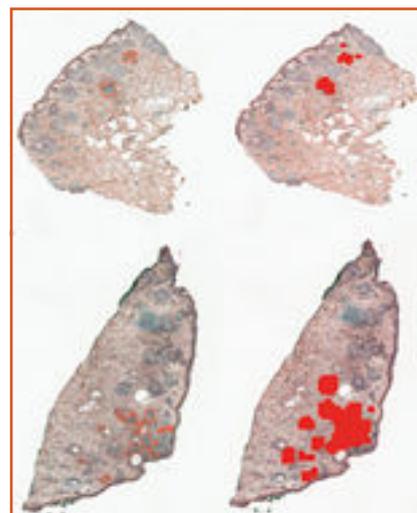


Fig. 6 : Détection des foyers de CBC par IA.

étude rétrospective nîmoise qui a évalué un algorithme de détection de foyers de carcinomes basocellulaires (CBC) qu'elle a élaboré, sur 246 lames numérisées. Ces foyers de CBC ont été préalablement entourés par un anatomopathologiste et l'algorithme a correctement localisé 843/877 foyers de CBC (Se 0,961 et VPP 0,894) (fig. 6). L'IA pourrait donc être d'une aide précieuse dans les cas de CMM et accélérer la réponse anatomo-pathologique entre les étapes de CMM

I L'Année thérapeutique

Imagerie cutanée et chirurgie dermatologique

1. LC OCT pour distinguer la bénignité et malignité des lésions pigmentées génitales [18]

La tomographie confocale à cohérence optique en ligne (LC-OCT, DAMAE Medical, Paris) est une nouvelle technique d'imagerie permettant d'acquérir des images *in vivo* de tissus biologiques, similaires aux coupes histologiques, de façon non invasive, avec une résolution spatiale d'environ 1 micromètre. Cet outil a prouvé sa performance dans le diagnostic de mélanome avec une bonne sensibilité (92,9 %) et spécificité (100 %) [19] mais n'a jamais été utilisé pour analyser les lésions génitales pigmentées, de sémiologie dermoscopique le plus souvent difficile. Ce travail prospectif sur neuf patients a permis d'obtenir des données préliminaires sur l'utilité de cet outil dans l'examen des lésions pigmentées génitales de façon non invasive, pour distinguer les lésions bénignes des lésions malignes. Certains signes LC-OCT ont été relevés pour des lésions mélaniques bénignes comme un épiderme fin, une jonction chorion épiderme (JCE) bien définie et hautement réfléchissante, une interruption brusque du motif papille allongée de la JCE de la zone pigmentée, par rapport à la zone non pigmentée qui est plate et non réfléchissante. Le mélanome a une architecture désorganisée des papilles du chorion avec des cellules dendritiques brillantes et de grands mélanocytes atypiques.

2. Quels sont les signes en microscopie confocale *in vivo* (MCIV) permettant de repérer des foyers invasifs de mélanome de Dubreuilh IS ? [20]

Cette étude prospective a porté sur 210 cas de mélanome de Dubreuilh *in situ* et 19 cas de mélanomes invasifs analysés par MCIV. L'identification correcte d'une composante invasive a été réalisée pour 17 des 19 cas de mélanome invasif (89 %) et l'absence d'une composante

dermique a été correctement diagnostiquée dans 190 des 210 cas de mélanome de Dubreuilh *in situ* (90 %). La désorganisation épidermique et jonctionnelle, la grande taille des mélanocytes et les nids de mélanocytes étaient des signes prédictifs indépendants de MCIV pour détecter des foyers de mélanomes invasifs dans l'analyse multivariée.

■ Dans la pratique

1. Attention aux saignements postopératoires de patients sous ibrutinib

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton. Il fait partie des traitements de 1^{re} intention de pathologies hématologiques, telles que la leucémie lymphoïde chronique. Il entraîne une augmentation du risque hémorragique postopératoire comme le rapporte cette étude rétrospective de l'équipe de chirurgie de Mohs de San Diego. Elle montrait un risque significativement plus élevé de complications liées aux saignements (RR de 39; IC95 % : 2,35-646, $p = 0,011$) et de toutes complications postopératoires (RR de 6,83; IC95 % : 2,002-23,3 $p = 0,0022$) dans les 2 semaines suivant l'intervention, comparativement aux patients ne prenant pas d'anticoagulant ni de traitement contre la LLC. Rappelons que l'ibrutinib provoque une thrombocytopénie induite par le médicament et diminue la fonction plaquettaire. Ainsi, les auteurs recommandent d'arrêter le traitement 3 jours avant et après la chirurgie et de vérifier le taux de plaquettes la veille de l'intervention [21]. Selon les hématologues, cet arrêt de quelques jours du médicament n'affecte pas la survie globale de la maladie.

2. L'administration locale d'acide tranexamique (AT) réduit les complications hémorragiques en chirurgie dermatologique

Une étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo a mon-

tré une diminution du saignement dans les 48 h suivant l'intervention des plaies postchirurgicales en cicatrissage dirigée avec administration locale d'AT [22]. Les injections locales d'AT sont rentrées dans la pratique courante outre-Atlantique particulièrement chez les patients sous anticoagulants [23]. Une solution composée de 1,5 mL de lidocaïne à 2 % et de 1,5 mL d'AT à 100 mg/mL (soit une seringue de 3 mL contenant 150 mg d'AT) est injectée par voie sous-cutanée 15 minutes avant l'intervention sur le site à opérer. Une seconde seringue équivalente est parfois injectée en peropératoire si un saignement en nappe est observé lors du décollement. Le patient peut recevoir une dose maximale de 300 mg d'AT au cours de la procédure. Des études antérieures ont démontré la parfaite innocuité de l'AT en injection intradermique. Cela constitue certainement une nouvelle option thérapeutique à proposer dans des cas complexes chez les patients sous anticoagulants.

3. Algorithme simplifié de réparation de la paupière inférieure après exérèse de carcinome basocellulaire (CBC) [24]

Cet algorithme a été proposé par une équipe espagnole et basé sur l'étude rétrospective de 65 patients. D'après les auteurs, seulement trois techniques sont suffisantes pour réparer la majorité des pertes de substances palpébrales inférieures : la résection transfixiante pentagonale avec ou sans cantholyse (*fig. 7*) et le lambeau de transposition de paupière supérieure à pédicule latéral 1 (*fig. 8*). On notera que les défauts importants de la lamelle postérieure étaient exclus.

4. CBC avec invasion périnerveuse : pas de radiothérapie, la chirurgie suffit ! [25]

C'est ce que conclut cette méta-analyse sur treize études cohorte. La chirurgie est suffisante si l'exérèse est complète, la radiothérapie adjuvante n'améliore pas leur pronostic.

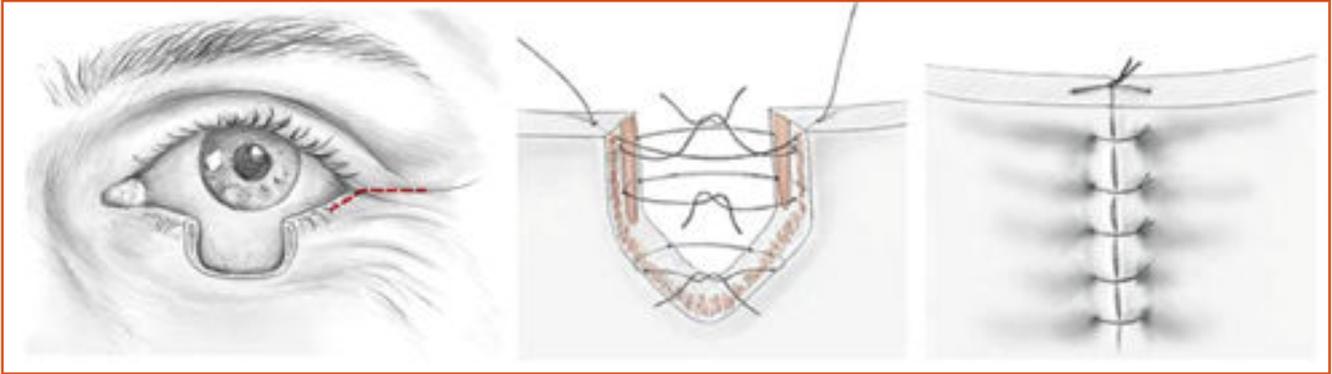


Fig. 7 : Résection pentagonale avec cantholyse externe (pointillots rouges).

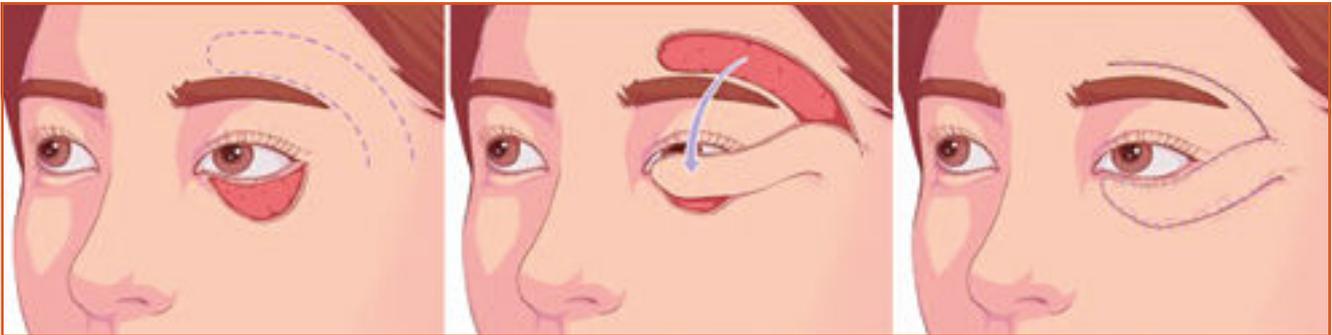


Fig. 8 : Lambeau de transposition de paupière supérieure à pédicule latéral.

5. Pénurie de xylocaïne adrénalinée, comment faire ? [26]

Afin de pallier les tensions d'approvisionnement de lidocaïne adrénalinée 1 % et 2 % du laboratoire Aspen, certains articles proposent des alternatives comme ici en présentant une alternative sûre et efficace à la préparation tumescence de Klein pour des chirurgies importantes. Pour préparer cette solution, il faut une ampoule à dose unique de 1 mL d'épinéphrine 1 mg/mL, un flacon de 50 mL de lidocaïne à 2 %, une poche 500 mL de chlorure de sodium à 0,9 %. La solution peut être tamponnée avec 6,5 mL de bicarbonate de sodium. Elle a été utilisée chez 21 patients. Les effets anesthésiants et hémostatiques étaient remarquables et aucun effet secondaire n'a été noté. Les auteurs disent même pouvoir conserver cette solution au réfrigérateur à 4 °C pendant 2 semaines, sans perte d'efficacité. De

façon anecdotique, certaines pharmacies hospitalières diffusent en interne un protocole simple pour préparer soi-même une seringue de 20 mL de lidocaïne adrénalinée 400 mg/0,1 mg. Il faut pour cela un flacon de lidocaïne 400 mg/20 mL, une ampoule d'adrénaline 1 mg/1 mL et une seringue d'1 mL pour prélever, à l'aide de cette dernière, 0,1 mL de l'ampoule d'adrénaline pour l'injecter dans le flacon de lidocaïne et homogénéiser le tout en retournant le flacon.

■ Trucs et astuces

1. Suture interdomale pour maintenir la projection nasale antérieure [27]

Cet article présente une technique simple pour éviter l'écrasement de la pointe nasale (fig. 9) consécutive à des lambeaux qui exercent une tension transversale séparant les cartilages des



Fig. 9 : Écrasement de la pointe nasale.

I L'Année thérapeutique

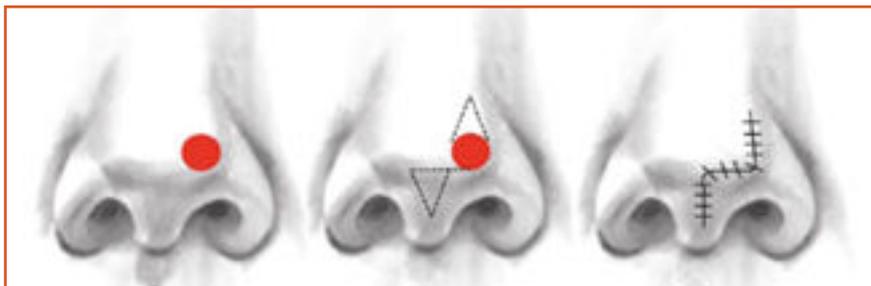


Fig. 10 : Lambeau Est-Ouest.

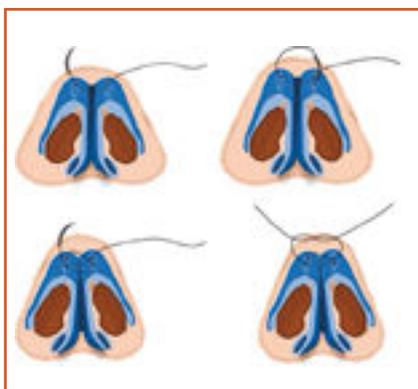


Fig. 11 : Suture intercartilagineuse à la manière d'un point en X.

hémipointes comme le lambeau est-ouest (fig. 10) ici. Il suffit de suturer les deux hémipointes avec un point équivalent à un point en X avant la réparation (fig. 11 et 12).

2. Technique de retrait de fils sans besoin de les couper [28]

Le retrait des fils de suture peut parfois être douloureux et contraignant car dépendant d'un acte infirmier. La technique du nœud coulissant décrit dans cet article permet au patient de retirer les fils lui-même sans douleur et sans dépendre d'un acte infirmier. Ce nœud est réalisé en saisissant l'extrémité libre à 1 cm de la plaie et en laissant au moins 3 cm entre le porte-aiguille et l'extrémité du fil (fig. 13). Après l'avoir noué avec deux tours, une boucle est formée (fig. 14). On coupe l'autre extrémité du fil plus court. Pour éviter que le nœud ne se défasse accidentellement pendant les soins de la plaie, les extrémités longues des fils seront fixées à



Fig. 12 : Suture interdomale (scannez-moi).

la peau avec un Steri-Strip. Le patient devra enlever et tirer ce Steri-Strip pour retirer les points de suture. Par ailleurs, le nœud n'est pas moins solide qu'un nœud standard.

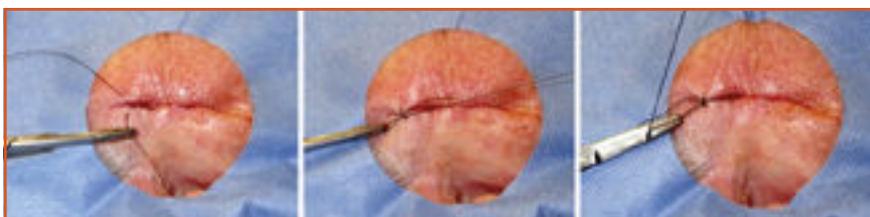


Fig. 13 : Nœud à autoretrait.



Fig. 14 : Formation des boucles.



Fig. 15 : lame de bistouri électrique comme avulseur d'ongle (scannez moi).

3. Utilisation de la lame du bistouri électrique pour l'ablation de la tablette unguéale [29]

Cet article espagnol montre qu'utiliser une lame de bistouri électrique peut être un moyen aussi efficace et non traumatique pour avulser la tablette unguéale (fig. 15) si on ne dispose pas de décolleur de Lempert ou d'élévateur de Freer.

4. Utilisation des anses des instruments chirurgicaux pour l'hémostase [30]

Un autre article espagnol montre que l'utilisation de l'anse d'un instrument



Fig. 16: Utilisation des anses d'instruments comme outil hémostatique (scannez-moi).

peut s'avérer efficace pour assurer l'hémostase de PDS circulaire, en incluant cette dernière dans l'anse et en exerçant une pression (fig. 16).

5. Utilisation des dermoscopes utilisant la lumière UV pour repérer les zones biopsiées peu visibles avant la chirurgie [31]

Les sites de biopsie peuvent parfois être difficiles à repérer avant la chirurgie. Ces derniers peuvent facilement être mis en évidence en dermoscopie utilisant la lumière UV (mode d'examen proposé par certains dermoscopes de dernière

génération). En effet les sites de biopsie ont tendance à être plus foncés que la peau environnante, probablement en lien avec l'inflammation et l'hypermétabolisation post-biopsiques (fig. 17). Il n'y a pas eu cependant de corrélation histologique contrairement à cet autre article [32] mentionnant la lumière de Wood pour repérer les sites opératoires de CMM (fig. 18).

BIBLIOGRAPHIE

1. KLUGER N. Rigorous insistence on smoking cessation as a condition for surgery is detrimental for hidradenitis suppurativa patients. *Ann Dermatol Venereol*, 2023;150:1-2.
2. AARTS P, VAN HUIJSTEE JC, VAN DER ZEE HH *et al*. Adalimumab in conjunction with surgery compared with adalimumab monotherapy for hidradenitis suppurativa A randomized controlled trial in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:677-684.
3. JEFFERSON IS, FRITSCHÉ M, MACZUGA SA *et al*. Patients with hidradenitis suppurativa have a higher rate of postoperative infections. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:705-708.
4. GARCÍA-MARTÍNEZ FJ, CABO FRANCÉS F. Contrast-enhanced ultrasound with peroxide hydrogen for hidradenitis suppurativa and pilonidal sinus pre-surgical mapping. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:e163-e164.
5. BUI H, BECHARA FG, GEORGE R *et al*. Surgical procedural definitions for hidradenitis suppurativa developed by expert delphi consensus. *JAMA Dermatol*, 2023;159:441-447.
6. JAFRY M, NOVICE T, MOHAMMAD TF. Cutaneous Malignancy in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*, 2023;49:892.
7. STEVENS JS, MURAD F, SMILET D *et al*. Validation of the 2022 national comprehensive cancer network risk stratification for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*, 2023;159:728-735.
8. SOLEYMANI T, BRODLAND DG, ARZENO J *et al*. Clinical outcomes of high-risk cutaneous squamous cell carcinomas treated with mohs surgery alone: an analysis of local recurrence, regional nodal metastases, progression-free survival, and disease-specific death. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:109-117.



Fig. 17: Identification du site de biopsie avec la lumière UV en dermoscopie.

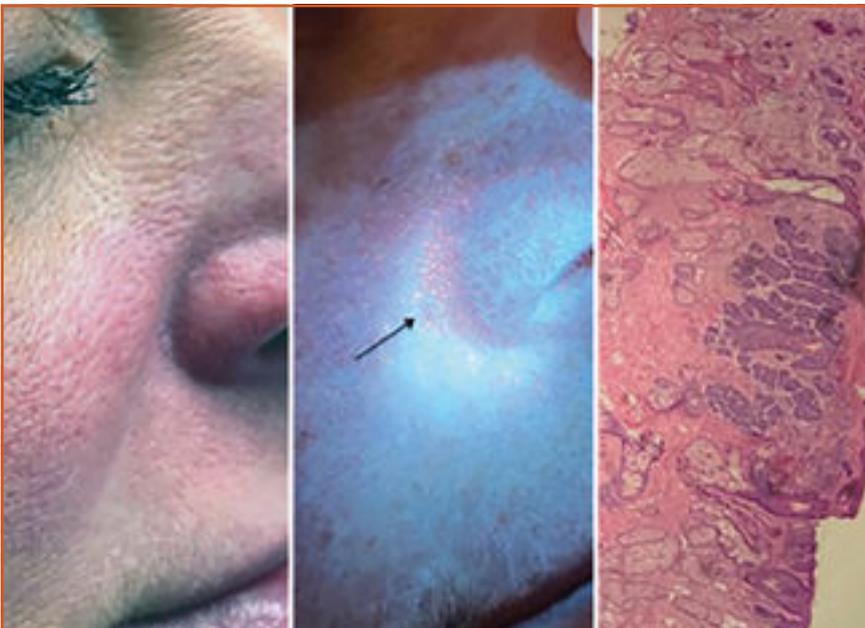


Fig. 18: Identification du site opératoire sous lumière Wood.

I L'Année thérapeutique

9. CHERAGHLOU S, DOUDICAN NA, CRISCITO MC *et al.* Overall survival after Mohs surgery for early-stage Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*, 2023;159:1068-1075.
10. BONNEFILLE H, ABBAS M, ROGER P *et al.* A deep-learning algorithm to localize basal cell carcinoma foci on Mohs surgery frozen sections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:e631-e632.
11. LAPINS J, YE W, NYRÉN O *et al.* Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol*, 2021;137:730-734.
12. STEVENS JS *et al.* Validation of the 2022 national comprehensive cancer network risk stratification for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*, 2023;159:728-735.
13. SOLEYMANI T, BRODLAND DG, ARZENO J *et al.* Clinical outcomes of high-risk cutaneous squamous cell carcinomas treated with Mohs surgery alone: an analysis of local recurrence, regional nodal metastases, progression-free survival, and disease-specific death. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:109-117.
14. CANAVAN TN. *et al.* A cohort study to determine factors associated with upstaging cutaneous squamous cell carcinoma during Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:191-194.
15. CHERAGHLOU S, DOUDICAN NA, CRISCITO MC *et al.* Overall survival after Mohs surgery for early-stage Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*, 2023;159:1068-1075.
16. CHEN A *et al.* Surgical site infection rates following Mohs micrographic surgery by body site: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89, 862-864.
17. BONNEFILLE H, ABBAS M, ROGER P *et al.* A deep-learning algorithm to localize basal cell carcinoma foci on Mohs surgery frozen sections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:e631-e632.
18. EL ZEINATY P, SUPPA M, DEL MARMOL V *et al.* Line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT): A novel tool of cutaneous imaging for non-invasive diagnosis of pigmented lesions of genital area. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
19. SCHUH S, RUINI C, PERWEIN MKE *et al.* Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography: A New Tool for the Differentiation between Nevi and Melanomas? *Cancers*, 2022;14:1140.
20. GOUVEIA BM, CARLOS G, WADELL A *et al.* *In vivo* reflectance confocal microscopy can detect the invasive component of lentigo maligna melanoma: Prospective analysis and case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1293-1301.
21. HIROTSU K E, LOH TY, CHENG J *et al.* Postoperative complications in chronic lymphocytic leukemia patients undergoing Mohs surgery: increased risk of bleeding-related complications from ibrutinib. *Dermatol Surg*, 2023;49:103.
22. CASTILLO B, ANOKHIN A, GOLDA N. Randomized study on the topical application of tranexamic acid to the wound bed of granulating defects for hemostasis in the setting of Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:1134-1135.
23. SELBY T, CALL W, DONNELLY H. How we do it: tranexamic acid injection for patients on anticoagulant therapy. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc*, 2023;49:529-530.
24. REDONDO P, BARRIO J, SALIDO-VALLEJO R *et al.* Simplified lower eyelid reconstruction algorithm after basal cell carcinoma surgery: A retrospective series of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:e496-e498.
25. ASH MM, LACY FA, PATEL J *et al.* Surgery Alone (without adjuvant radiation) adequately treats histologic perineural basal cell carcinomas: a systematic review with meta-analysis. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc*, 2023;49:1-7.
26. RAHMAN R, ROKHSAR C. Effective and safe alternative to traditional local anesthetic methods for Mohs micrographic surgery and surgical excision. *Dermatol Surg*, 2023;49:205.
27. PROFFER S, BEHSHAD R, MAHER I *et al.* Interdomal suture: maintaining nasal tip projection with east-west advancement flap repairs. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc*, 2023;49, 204-206.
28. CRUAÑES-MONFERRER J, ÚBEDA CLEMENTE MI, HERNÁNDEZ-GIL SÁNCHEZ J. Self-removal of skin suture using the slip knot technique. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:e35-e36.
29. JIMENEZ-CAUHE J, DIAZ-GUIMARAENS B, DOMINGUEZ-SANTAS M *et al.* Use of a standard blade-tip electrosurgical device as a nail plate elevator. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:e303-e304.
30. BOIX-VILANOVA J, MANUBENS E, BENNASSAR A. The circular tourniquet. *J Am Acad Dermatol*, 89, e41-e42.
31. NAVARRETE-DECHENT C, PIETKIEWICZ P, DUSZA SW *et al.* Ultraviolet-induced fluorescent dermoscopy for biopsy site identification prior to dermatologic surgery: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:841-843.
32. ABDULHAK AH, QUE SK, SOMANI AK. How we do it: handheld wood's flashlight for surgical site identification before Mohs surgery. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol*, 2023;49:964-965.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en lasers dermatologiques ?



JM MAZER, N. SCHATZ, I. DOUKHAN, Y. ROZBAN
Centre Laser international de la Peau, PARIS.

Chaque année apporte son lot de nouveautés qui, malheureusement pour certaines, ne se révèlent que des copies plus ou moins réussies de techniques déjà proposées depuis des années. D'autres sont originales, novatrices, mais se révèlent finalement décevantes. Les "vraies" nouveautés sont plus rares. Toutefois, 2024 pourrait en la matière être une grande année : en effet, elle marque l'arrivée en Europe de ce qui pourrait réellement représenter une avancée très importante dans un domaine majeur de la dermatologie : le traitement de l'acné... Nous parlons bien ici de l'acné évolutive, et non des cicatrices d'acné.

Le laser 1 726 nm : un laser ciblant les glandes sébacées, vraiment intéressant, car induisant des effets durables ?

En lisant ces lignes, le réflexe de nombreux dermatologues sera probablement de se dire "Encore une technique qui va

se révéler décevante, car pas durable !", ou bien pire, comme "Encore une fois, la volonté de toujours utiliser plus de lasers, d'étendre toujours plus leurs indications dans les divers champs de la dermatologie ce qui, finalement, se termine par des déceptions".

À la réflexion, cette déception, conduisant à une logique réticence à proposer des lasers pour traiter l'acné, semble justifiée, dans la mesure où, d'une façon générale, ces techniques, quelle que soit leur efficacité à court terme, avaient un mode d'action qui ne pouvait laisser espérer un effet durable. En effet, toutes ces techniques ciblent l'inflammation

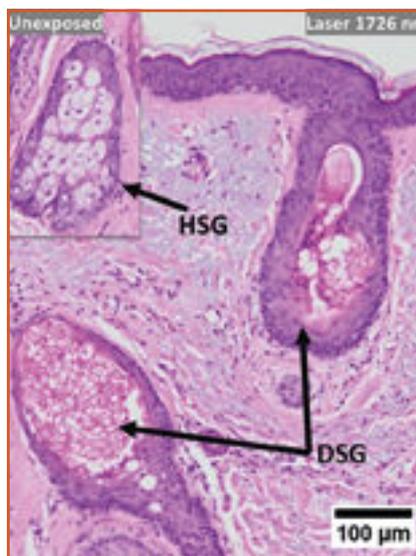


Fig. 1 : Biopsie de peau montrant l'effet de la photothermolysé des glandes sébacées, présentant des lésions importantes à J5, visant à conduire à son atrophie secondaire. En comparaison, en médaillon dans le coin supérieur gauche, image de glande sébacée normale, présente en zone non "lasérisée". On remarque également la quasi-absence de réaction inflammatoire dans le derme, illustrant le caractère très spécifique de cette longueur d'onde sur les glandes sébacées dermiques.

des lésions d'acné, que ce soit par un mécanisme direct, ou par un mécanisme indirect (par le biais d'une action sur la composante bactérienne de l'acné). Mais aucune ne ciblait la source de l'acné, à savoir la glande sébacée. Jusqu'à présent, nous savons bien qu'un seul traitement peut permettre des résultats réellement durables : il s'agit bien sûr de l'isotrétinoïne, par voie orale et à forte dose, dont nous connaissons tous l'efficacité importante et prolongée dans le temps. Or, forcément, toute technique photonique a un prix, et par la répétition des séances, cela finit par représenter des traitements onéreux, surtout par rapport à la durabilité espérée des progrès. La grande nouveauté de l'année 2024 est une technologie laser spécifique, totalement différente de ce que nous connaissions, car **ciblant directement la glande sébacée afin de provoquer par un mécanisme de photothermolysé, son atrophie (fig. 1).**

Nous savons que la pathogénie de l'acné est complexe, mais nous savons aussi que sans glandes sébacées actives, il n'y a pas d'acné. Ceci peut paraître simpliste, mais c'est une réalité. Donc si une technologie photonique permettait réellement d'atrophier durablement des glandes sébacées, en les ciblant spécifiquement, nous pourrions espérer une efficacité importante et surtout durable. C'est à partir de cette réflexion que les équipes de R. Anderson et F. Sakamoto ont travaillé, depuis 2006, pour mettre au point un laser qui, par sa longueur d'onde et sa durée d'impulsion, était capable d'induire une photothermolysé puissante des glandes sébacées. Nous avons déjà connu deux techniques allant dans ce sens : les lasers de remodelage (SmoothBeam et Aramis),

I L'Année thérapeutique

et la technique Sebacia. Des résultats durables ont pu être observés, mais ces deux techniques n'ont pu se développer, disparaissant prématurément.

Dans un premier temps, en 2012, les équipes de F. Sakamoto et R. Anderson ont annoncé avoir identifié une longueur d'onde particulièrement intéressante, 1 726 nm. Pourquoi particulièrement intéressante ? Parce que, à cette longueur d'onde, l'absorption est très importante par le sébum, alors qu'elle est très faible pour les autres chromophores présents dans la peau (protéines, eau, mélanine...). Ceci permettait, en théorie, d'avoir une action thermique sur les glandes sébacées, pas seulement puissante, mais aussi spécifique. La photothermolyse spécifique des glandes était née ! Aujourd'hui, après des années de développement, deux lasers (1 726 nm AviClear et Accure) proches l'un de l'autre, car utilisant cette longueur d'onde, nous sont aujourd'hui proposés. Évidemment, il s'agissait initialement d'espoirs à confirmer, ce que seules des études de qualité, avec un suivi conséquent pouvaient faire, surtout devant ce passé décevant pour les techniques laser. Des études ont été réalisées, incluant des formes sévères d'acné (grade III et IV de l'acné), et surtout avec un suivi prolongé, jusqu'à 2 ans, en monothérapie, c'est-à-dire sans aucun autre traitement que le laser. Les résultats publiés sont cette fois-ci beaucoup plus convaincants que ceux que nous étions habitués à voir avec

les autres techniques laser et laissent penser que ce laser pourrait réellement rentrer dans nos habitudes thérapeutiques dans la prise en charge de l'acné.

Plusieurs études ont été réalisées. La plus importante et la mieux détaillée étant l'étude de J. Dover *et al.* portant sur le traitement de 104 patients atteints d'acné évolutive de grade III ou IV. Il s'agit d'une étude contrôlée aux normes de la FDA. L'objectif étant de démontrer que les résultats obtenus avec trois séances du laser 1 627 nm AviClear étaient non seulement importants en termes de réduction des lésions d'acné, mais aussi, et surtout, durables. Ainsi, 104 patients (de phototypes de I à IV) ont été inclus et ont reçu trois séances espacées d'environ 1 mois. Un *wash-out* était réalisé 1 mois avant la première séance. À partir de photographies reproductibles, un comptage des lésions a été réa-

lisé par des praticiens, lesquels étaient en aveugle par rapport au traitement. L'évaluation a été faite avant traitement, puis à la 3^e séance et surtout à 3, 6, 9 et 12 mois au minimum après le traitement laser, sans nouveau traitement, avec dans certains cas un suivi sur 2 ans. Le but de cette étude était que la FDA accorde son agrément pour le traitement de l'acné évolutive "*with long terme results*". C'est là tout l'intérêt de cette étude, car elle démontre **des chiffres de réduction des lésions de l'ordre de celles observées après isotrétinoïne *per os***, même de 92 % pour le comptage des nodules présents dans les formes sévères (**fig. 2**). À 2 ans, si tous les patients n'ont pas encore été revus, il s'avère que ceux qui ont pu l'être ont une réduction permanente par rapport aux chiffres observés à 1 an (**fig. 3**). Le point essentiel, qui fait toute l'originalité et tout l'intérêt de ce laser, est cette durabilité des résultats. Il n'est



Fig. 2 : Exemple de résultat avec AviClear, avant, puis 6 mois et 1 an après trois séances, sans aucun nouveau traitement. Doc. Propriété de Cutera™.

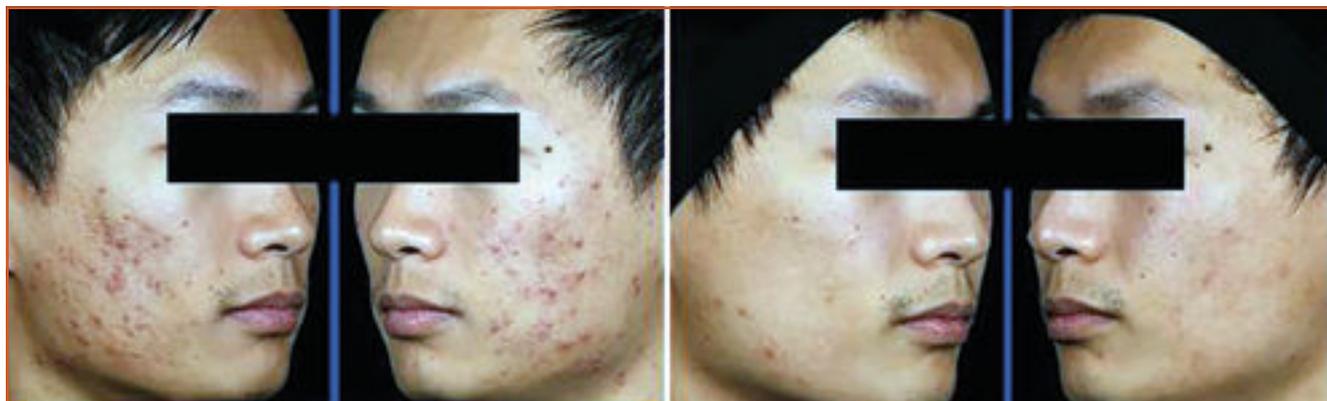


Fig. 3 : Exemple de résultat avec AviClear, avant, puis 2 ans après trois séances, sans aucun nouveau traitement. Doc. Propriété de Cutera™.

évidemment pas question aujourd'hui de parler de résultats définitifs, mais il semble particulièrement encourageant de constater de telles améliorations 1 an après la dernière séance, et c'est ce point-là qui change la donne, et qui peut nous laisser penser que, comme pour le traitement de la rosacée, le laser pourrait venir prendre une place importante dans la prise en charge de l'acné.

Concernant les points négatifs, on retiendra surtout que les résultats n'apparaissent pas rapidement, ce qui est logique puisque ce ne sont pas les lésions récentes et leur caractère inflammatoire, qui sont la cible du traitement, mais les anomalies de la glande sébacée, expliquant cette relative lenteur dans l'apparition des progrès mais aussi la durabilité des résultats. Ceci nous rappelle ce que l'on voit lorsque l'on prescrit de l'isotrétinoïne par voie orale à fortes doses. Nous prévenons nos patients, quand nous prescrivons de l'isotrétinoïne, que les premiers résultats seront longs à apparaître ; il faudra, avec ce laser, en faire de même pour que le patient ne soit pas déçu rapidement. D'autant plus déçu, que le principal inconvénient de ce traitement est son coût. Du fait du coût de l'appareil, actuellement très élevé, aussi bien en France qu'aux États-Unis, mais également de celui d'un consommable utilisé à chaque séance, le prix des séances est de l'ordre de 1 500 \$ aux États-Unis. En France, il est légèrement inférieur à 800 € TTC (cette technique n'est pas remboursée, et le tarif de base de 650 € HT passe à 780 € TTC en raison d'une TVA à 20 %).

Les effets secondaires du traitement sont très faibles, marqués par un érythème et un œdème peu durable, comparables à ce que l'on observe en matière d'épilation laser. Le traitement est peu douloureux, du moins avec l'AviClear, puisqu'aucune utilisation de crème anesthésiante n'est nécessaire. L'Accure semble plus douloureux, impliquant des anesthésies locales, probablement parce qu'il n'intègre pas de saphir de refroidissement à visée anesthésique.

Les patients AviClear, qui ont pu comparer les traitements, estiment qu'une épilation laser est plutôt plus douloureuse. La durée de la séance est relativement longue, environ 3/4 d'heure pour un visage. Un autre point négatif est que, actuellement, toutes les études ayant porté sur le visage, le traitement doit être réservé exclusivement au visage, car aucune étude n'a encore été réalisée au niveau du dos. Dans l'attente, il faut donc éviter de traiter cette zone, tant que l'on n'est pas sûr que les résultats soient comparables.

À l'inverse, il existe d'autres points positifs : le traitement est bien toléré, et tous les phototypes seront traités de la même façon, car l'absorption par la mélanine à cette longueur d'onde est quasiment nulle. Enfin, les témoignages provenant des États-Unis semblent confirmer les résultats à court terme des études (la technique y est diffusée depuis environ une petite année). En France, nous ne disposons de ce laser que depuis... le mois de janvier ! Nous ne pouvons que confirmer la simplicité des suites, et le caractère peu douloureux des trois séances habituellement proposées.

Reste à discuter les indications de ce laser. On peut considérer qu'il s'agit d'une alternative possible à l'isotrétinoïne par voie orale à fortes doses en cas d'acné sévère, même si le traitement médicamenteux reste le traitement de référence. Toutefois nous savons que certains patients ne peuvent, ou ne veulent suivre ce traitement, du fait de ses effets secondaires potentiels. Évidemment, ce traitement risque surtout de trouver sa place dans les très nombreuses formes plus modérées (stade II et III), dès lors que le patient qui présente de l'acné depuis déjà un certain temps, récidivant à l'arrêt des traitements classiques, ou ayant des résultats insuffisants, souhaitera un traitement permettant d'espérer un effet durable. Devant le coût du traitement, il n'est pas recommandé de le proposer à des patients présentant des

acnés de grade I, car ceux-ci espèrent passer de "presque rien" à "plus rien", alors qu'en réalité si la diminution est de l'ordre de 85 % il restera toujours quelques lésions que le patient aura du mal à accepter s'il s'attendait à un effacement complet. D'autres indications pourraient se discuter dans l'avenir, telles que rhinophyma débutant, une hyperséborrhée simple (où, peut-être, une seule séance pourrait suffire).

Ce traitement donne réellement de gros espoirs mais pose aussi des questions, en particulier sa place exacte dans notre arsenal thérapeutique. Ceci peut rappeler les débuts du laser à colorant pulsé, dans le traitement de la rosacée, où certains praticiens, dans les années 90, doutaient fortement de l'intérêt de proposer un laser, bien onéreux pour nos patients. L'épilation laser s'est également imposée après que certains doutaient devant le coût du traitement. Aujourd'hui, le coût du traitement laser AviClear, et son absence de remboursement risquent de limiter sa prescription. Mais ce n'est qu'un début et il représente un véritable progrès.

POUR EN SAVOIR PLUS

- SAKAMOTO FH, DOUKAS AG, FARINELLI WA *et al.* Selective photothermolysis to target sebaceous glands: theoretical estimations of parameters and preliminary results using a free electron laser. *Lasers Surg Med*, 2012;44:175-183.
- ALEXIADES M, KOTHARE A, GOLDBERG D *et al.* Novel 1726 nm laser demonstrates durable therapeutic outcomes and tolerability for moderate to severe acne across skin types. *J Am Acad Dermatol*, 2023; 89:703-710.
- DOVER J *et al.* FDA controlled clearance study on 104 patients with severe to moderate acne" Datas on Cutera files.
- GOLDBERG DJ, ANDRIESEN A, BHATIA AC *et al.* Treatment of mild to severe acne with 1726 nm laser: A safe alternative to traditional acne therapies. *J Cosmet Dermatol*, 2023;00:1-7.

I L'Année thérapeutique

■ Lasers vasculaires

En matière de lasers vasculaires, nous avons l'habitude de considérer que la tolérance de ces lasers est excellente, en particulier pour les lasers à colorant pulsés. Mais il est toujours intéressant de confirmer ces données, reposant sur quelques études, et surtout, sur une très grande expérience. Nous bénéficions quand même de près de 35 années de recul, ce qui a son importance ! Une méta-analyse [1] a repris les complications observées après traitement par LCP des angiomes, c'est-à-dire l'indication où nous utilisons les fluences les plus élevées, et sur des peaux considérées comme particulièrement fragiles, celles des nourrissons. Finalement, cette méta-analyse confirme la remarquable tolérance du laser à colorant pulsé, puisque les effets secondaires se révèlent bénins, dominés par les hyperpigmentations post inflammatoires transitoires (12,8 %), les hypopigmentations (0,9 %), et des atrophies cicatricielles de seulement 0,2 %, soit 2 cas sur 1 000. Aucune complication réellement grave n'a jamais été observée.

Une autre méta-analyse (120 articles analysés, pour retenir finalement 241 patients de phototype IV à VI, âgés de 1 mois à 74 ans) a évalué plus spécifiquement la tolérance et l'efficacité de ce laser sur les peaux de phototype foncé (IV à VI), dans l'indication "angiomes plans". Les conclusions des auteurs [2] confirment nos impressions ; en termes de tolérance, le principal problème est représenté par les hyperpigmentations, et plus rarement les hypopigmentations. En termes d'efficacité, les auteurs confirment une donnée bien connue, mais insistent sur celle-ci : plus les patients sont jeunes, meilleurs sont les résultats sur les deux plans de l'efficacité et de la tolérance. Toutefois, ceci prend une importance particulière chez les patients de phototype IV à VI, car la jeunesse crée un biais positif : plus le patient est jeune, moins sa peau est foncée. Donc, si un nouveau-né, issu de parents de photo-

type élevé, présente un angiome plan, il faut au maximum traiter pendant la première année, sans attendre que sa peau fonce avec les premières expositions solaires.

Signalons aussi une publication semblant mettre en évidence l'efficacité du laser à colorant pulsé dans le traitement des rosacées granulomateuses [3]. Les conclusions des auteurs sont positives, mais reposent sur une expérience limitée de trois patients présentant une rosacée granulomateuse résistante à l'ensemble des traitements classiques. Point intéressant, les auteurs ont évalué l'évolution de l'expression de certaines chemokines, dont le ligand CXCL9. Celui-ci est reconnu comme fortement impliqué dans les processus inflammatoires et la formation de granulomes inflammatoires. Des études *in vitro* sur des fibroblastes ont démontré qu'une exposition au laser à colorant pulsé diminuait de façon très significative leur expression CXCL9. Les auteurs suggèrent que le laser à colorant pulsé pourrait moduler la sécrétion du CXCL9 par les fibroblastes, limitant le recrutement de cellules immunitaires pro-inflammatoires dans les lésions.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHI MD, YANG K, LI SB *et al.* Complication rates and safety of pulsed dye laser treatment for port-wine stain : a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2023;39:16.
2. ECKEMBRECHER FJ. A review of treatment of port-wine stains with pulsed dye laser in Fitzpatrick skin type IV-VI. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:2505-2511.
3. MAENG JE. Pulsed-dye laser as an effective treatment for recalcitrant granulomatous rosacea and a potential regulator of CXCL9 expression. *J Dermatol*, 2023 Nov 27.

■ Cicatrices et lasers

C'est aujourd'hui devenu une évidence : s'il est un domaine de la dermatologie où les lasers ont pris une place majeure,

c'est bien celui de la prise en charge des cicatrices et, pourrait-on préciser, quel que soit le type de cicatrices : atrophiques, hypertrophiques ou pigmentées. À l'exception de deux types de cicatrices : les cicatrices achromiques et les chéloïdes, où les avis sont très partagés. Dans ce dernier domaine, nous sommes beaucoup à penser que la place des lasers est très restreinte, pour ne pas dire nulle, comparée aux traitements classiques, telles les injections de cristaux de corticoïdes.

Concernant les cicatrices de brûlure, souvent hypertrophiques et très fibreuses, signalons la publication intéressante de AC Issler-Fisher [1], qui insiste sur le caractère synergique de la double prise en charge de ces cicatrices par laser CO₂ fractionné et chirurgicale. La chirurgie va permettre de briser les brides cicatricielles afin de réduire les phénomènes de tension extrême des cicatrices, alors que le laser va permettre plus d'assouplissement de ces cicatrices. Cet assouplissement va permettre aux cicatrices de s'étaler, perdant ainsi une partie importante de leur relief. Éventuellement, cette approche "kinétique" va, dans un deuxième temps, permettre d'envisager un autre type d'interventions, rendu plus facile par la perte du caractère fibreux de ces cicatrices.

Une deuxième publication [2], de type méta-analyse, signée par Kristen Kelly, revient sur ce qui constitue dorénavant notre principale limite, à savoir notre relative incapacité à obtenir une repigmentation du caractère achromique de certaines cicatrices. Il en ressort que faire repigmenter des cicatrices hypo-ou achromique reste bien difficile. Les irradiations focalisées par UV (lampes ou lasers UVB) donnent des résultats très incertains et, même en cas de repigmentation, impliquent de réaliser régulièrement de nouvelles séances. Et les taux de véritable succès, en termes de bonne qualité cosmétique, sont finalement assez faibles. Utilisés seuls, les lasers fractionnés, qu'ils soient ablatifs ou non

ablatifs, sont modérément efficaces au niveau du caractère hypochromique des cicatrices. Finalement, les résultats les plus encourageants sont observés lorsque l'on utilise ces lasers en synergie avec des applications topiques d'analogues de prostaglandines de synthèse, comme le bitamoprost, molécule qui a le mérite d'être utilisée en France sous la forme de collyres indiqués dans le traitement du glaucome. C'est en observant les cas de pigmentation de l'iris et des paupières inférieures (dans la mesure où le produit coulait un peu...) que l'attention a été portée sur leur rôle éventuel de "stimulateur" de la repigmentation. Évidemment, si une cicatrice n'est pas hypochromique, mais réellement achromique, donc probablement totalement dénuée de tout mélanocyte, on voit mal comment on peut stimuler une néo-mélanogénèse. En conclusion, le traitement du caractère hypochromique d'une cicatrice reste très incertain et marque notre principale limite.

Une autre analyse, type Cochrane [3], s'est intéressée à la place du laser dans le traitement des cicatrices chéloïdes et dans celui des cicatrices hypertrophiques. Il est important de faire la différence entre ces deux variétés ; on sait d'ailleurs que leur évolution, leur pathogénie, et leurs réponses aux traitements diffèrent totalement. De nombreuses publications ont été consacrées à cette problématique. La grande majorité d'entre elles sont des études ouvertes, non comparatives, et donc de méthodologie discutable, en tout cas de qualité moyenne. Les auteurs n'ont retrouvé que 15 études contrôlées avec randomisation, incluant chacune de 10 à 120 patients. Comme toujours en matière de lasers, le principal biais retenu par cette analyse critique a été le manque de double aveugle, bien difficile, voire impossible à réaliser avec des lasers... D'après cette analyse, c'est le laser à colorant pulsé qui apporte le plus de garanties sur son réel intérêt. Les autres lasers vasculaires ne bénéficient pas de beaucoup d'études. Quant aux

lasers fractionnés, aussi bien non ablatifs qu'ablatifs, les niveaux de preuve sont considérés comme faibles. Ceci est d'autant plus vrai lorsque l'on compare, sur les cicatrices chéloïdes, leur efficacité avec celle des injections de corticostéroïdes intra lésionnelles. Il en va de même, sur un plan de l'analyse de la qualité méthodologique, lorsque l'on compare un traitement laser seul avec le même traitement laser associé à un traitement classique, telle l'injection de triamcinolone. Le niveau de preuves est très faible.

Pour les auteurs de cette analyse critique, ceci ne signifie pas que ces lasers ne doivent pas être proposés, cela veut dire que nous manquons cruellement d'études de bonne qualité méthodologique. Nous retombons là sur un éternel problème avec les lasers : la difficulté pratique (quand ce n'est pas la volonté des industriels) de les faire. Redisons encore une fois que les études en double aveugle sont souvent impossibles à réaliser avec un laser, (quel est le placebo d'un laser ?) et que traiter un grand nombre de patients implique des coûts élevés, alors que les budgets des industriels, qui, pour la plupart sont des sociétés de relative petite taille, sont faibles. Affirmons surtout, que, si les études sont importantes afin de pouvoir affirmer la place d'un traitement, l'expérience l'est tout autant. Nous utilisons ces lasers sur des cicatrices depuis 20 à 30 ans suivant les appareils, et ceci a beaucoup de valeur, surtout quand des réunions de consensus permettent de conclure avec une véritable unanimité.

C'est ainsi le cas d'une réunion de consensus réunissant les meilleurs experts mondiaux dans le traitement des cicatrices, soit plus spécifiquement d'acné [4], soit les cicatrices post-chirurgicales et traumatiques [5].

On notera aussi au passage qu'une autre analyse type Cochrane a conclu que l'utilisation de pads et de gels de silicone ne reposait sur aucune preuve scientifique,

si l'on se réfère au faible nombre et à la médiocre qualité des études cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ISSLER-FISHER A. The importance of biomechanics and the kinetic chains of human movement in the development and treatment of burn scars - A narrative review with illustrative cases. *Burns*, 2023;49:707-715.
2. BAUGH E, KELLY K. Laser treatment of hypopigmentation in scars: A Review. *Dermatol Surg*, 2022;48:201-206.
3. LESZCZYNSKI R, SILVA E. Laser therapy for treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;9:CD011642.
4. 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.
5. SEAGO M, SHUMAKER PR, SPRING LK *et al*. Laser treatment of traumatic scars and contractures: 2020 international consensus recommendations. *J Lasers Surg Med*, 2020;52:96-116.

■ Cryolipolyse

Quelques publications font le point sur la cryolipolyse, technique bénéficiant, pour le *CoolSculpting*, d'un recul de plus de 15 ans maintenant (aux États-Unis, nombre d'appareils existant en Europe n'ont pas obtenu l'agrément de la FDA). Ces articles insistent sur la bonne tolérance de cette technique et son efficacité, laquelle dépend beaucoup du respect des bonnes indications. L'incidence des hyperplasies paradoxales est réellement très basse, la FDA évoquant un chiffre de 1 cas pour 3 000 traitements, voire moins ces dernières années, depuis la mise à disposition d'un nouveau modèle de *CoolSculpting* présentant des applicateurs retravaillés au niveau de leur profil [1, 2]. Plusieurs études mettent également en évidence un point important pour ce traitement de la silhouette : la diminution des volumes graisseux s'accompagne d'une néosynthèse collagénique importante, impliquant non seulement une absence de laxité secondaire, mais aussi une

I L'Année thérapeutique



Fig. 4 : Exemple de résultat de cryolipolyse CoolSculpting, avant et 3 mois après une séance avec quatre applicateurs placés en diamant autour du nombril. On observe bien non seulement la perte de volume, mais aussi l'amélioration de la laxité cutanée. Doc. Propriété JM Mazer CLIPP.

réelle amélioration d'une éventuelle laxité préexistante (**fig. 4**). Des biopsies ont confirmé ceci, montrant la formation de gros trousseaux de fibres collagène dans l'hypoderme [2, 3].

BIBLIOGRAPHIE

1. HETZEL J, AWAD N, BHUPALAM V *et al.* Cryolipolysis in the United States-Review of the clinical data. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:8-14.
2. DELIGONUL FZ, YOUSEFIAN F, GOLD MH. Literature review of adverse events associated with cryolipolysis. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:31-36.
3. GOLD MH, VARGAS LAMAS RE. A review of research for a cryolipolysis technology. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:25-30.

Traitement précoce du nævus de Ota

Une étude thaïlandaise, rétrospective, portant sur le traitement entre 2008 et 2018 de 84 patients atteints d'un nævus de Ota met en évidence une donnée importante, que nous connaissons pour le traitement des angiomes plans : il apparaît que plus le traitement est commencé tôt, moins il faut de séances. Les patients âgés de 4 mois pour le plus jeune (au jour de la 1^{re} séance) et de 50 ans pour le plus âgé, ont été traités, soit par laser Q Switched Nd Yag, soit, à partir de 2015, par laser picoseconde alexandrite ou Nd Yag. Au total, 18 patients débutant le trai-

tement avant l'âge de 5 ans ont requis une moyenne de 2, 4, et 7 sessions pour obtenir au moins respectivement > 25, 50 et 75 % de blanchiment, quand respectivement 66 patients (78,6 %) débutant après l'âge de 5 ans ont demandé une moyenne de 3, 7 et 11 sessions pour obtenir des résultats comparables. Le risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire était également statistiquement nettement plus faible lorsque le traitement était réalisé chez des enfants. À partir du moment où la diminution était supérieure à 95 %, les auteurs n'ont pas observé de récurrence.

Ces données sont confirmées par une autre étude, reposant sur l'utilisation d'un laser Nd Yag picoseconde, l'enfant le plus jeune étant âgé de 4 mois (au jour de la 1^{re} séance). Là encore, la tolérance a été excellente. En conclusion, exactement comme pour les angiomes plans, plus on commence tôt le traitement, meilleurs sont les résultats, en termes d'efficacité et de tolérance.

POUR EN SAVOIR PLUS

- ACHAVANUNTAKUL P, JANTARAKOLICA T. Early Treatment Initiation Improves Outcomes in Nevus of Ota: A 10-Year Retrospective Study. *Am J Clin Dermatol*, 2022;23: 105-114.
- YANG H. Treatment of nevus of Ota with 1064 nm picosecond Nd:YAG laser: A retrospective study. *Dermatol Ther*, 2021;34: e15152.

Conclusion

Une année qui risque surtout d'être marquée par les espoirs soulevés par le laser 1 627 nm pour le traitement durable de l'acné évolutive, même si, bien sûr, il faut rester prudent devant le manque actuel de recul. Nous attendons la publication de nouvelles études, mais ce sujet est passionnant, pour nous, dermatologues. Enfin, rappelons l'intérêt des analyses bibliographiques proposées par la SFLD, avec l'aide des laboratoires A-Derma.

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



ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous

REPLIQUER LA REVUE

Comprendre la physiopathologie des KA : des mutations au champ de cancérisation

Par N. Basset-Seguin

DOSSIER : ACTUALITÉS DANS LES KÉRATOSES ACTINIQUES

REVUES GÉNÉRALES

Les souffrances de l'enfant atteint d'eczéma atopique

REVUES GÉNÉRALES

Résistance des dermatophytes à la terbinafine

REVUES GÉNÉRALES

KA menaçantes et tertiaires à risque

REVUES GÉNÉRALES

Résistance des dermatophytes à la terbinafine

12 AVRIL 2024 12 0

La résistance des dermatophytes à la terbinafine est depuis quelques années un sujet d'actualité en dermatomycologie. *Trichophyton indotense*, espèce récemment décrite, responsable de lésions étendues de la peau glabre et très fréquemment résistante à la terbinafine, est au centre des inquiétudes du fait de sa diffusion internationale. Un mécanisme de résistance à la terbinafine est beaucoup plus rarement identifiable pour *T. rubrum* et *T. interdigitale*. C'est néanmoins une cause possible d'échec de traitement. Des outils diagnostiques sont disponibles pour réaliser le diagnostic d'espèce de *T. indotense* et évaluer la sensibilité à la terbinafine des dermatophytes. Toutefois, ils ne sont actuellement disponibles que dans certains laboratoires de parasitologie-mycologie. Le traitement des cas résistants à la terbinafine repose, en première intention, sur l'itraconazole lorsqu'un traitement systémique est nécessaire.

REVUES GÉNÉRALES

Les souffrances de l'enfant atteint d'eczéma atopique

18 AVRIL 2024 12 0

80% des enfants atteints d'eczéma atopique sont insuffisamment ou pas traités alors que 40% à 60% d'entre eux sont atteints d'eczémas modérés à sévères. Un eczéma chronique entraîne de nombreuses comorbidités [1], elles sont associées psychosociales. À l'ère des biotechnologies, il n'est pas inutile de repositionner les fondements pour aider les parents à comprendre les enjeux et à adhérer aux traitements de base.



REVUES GÉNÉRALES

Résistance des dermatophytes à la terbinafine

CONGRES

Les souffrances de l'enfant atteint d'eczéma atopique

Traiter tôt et fort le psoriasis : pour quels bénéfices ?

Le podcast de Dr. Nathalie D'ALE
Hôpital Edouard-Jaques, NANTES

avec le soutien institutionnel de la recherche

Skyrizi[®]
(risankizumab)

LIBÉREZ VOS PATIENTS

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



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

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

Place dans la stratégie thérapeutique ² :

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

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception conformément aux indications mentionnées dans la Fiche d'Information Thérapeutique. Agréé aux collectivités³

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

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

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

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

**PSORIASIS EN PLAQUES
modéré à sévère chez l'adulte**

**RHUMATISME PSORIASIQUE
actif chez l'adulte**

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

Place dans la stratégie thérapeutique ² :

Traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2^{ème} ligne et plus après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement de fond conventionnel.

Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :

- de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF,
- du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003),
- de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire, la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.

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

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



abbvie

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