

# réalités

■ Mensuel  
Avril 2025

## n° 340

*Thérapeutiques en* DERMATO-VÉNÉROLOGIE

L'année  
THÉRAPEUTIQUE

QUOI DE NEUF  
EN 2024 ?



**réalités**

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE  
présente

# Le PSO monte sur les planches



Avec les  
Drs Nathalie QUILES, Marseille  
et Thierry BOYÉ, Toulon



Maison Yellow  
Les Docks Village  
10, Place de la Joliette  
13002 MARSEILLE

À la suite d'une enquête menée auprès des dermatologues, nous avons le plaisir de vous convier à une soirée d'échanges sur vos pratiques et attentes, dans le contexte de la levée de la prescription initiale hospitalière.

La soirée s'articulera autour de **saynètes interactives** autour de la prescription des biothérapies dans la prise en charge du psoriasis.

Scannez-moi



Avec le soutien institutionnel du laboratoire

**Johnson & Johnson**

Retenez dès aujourd'hui les dates des

20<sup>es</sup>



Jeudi 16 octobre 2025

&

Vendredi 17 octobre 2025



Jeudi 16 octobre

**Dermatoses inflammatoires  
chroniques : actualités**

Sous la présidence du Pr Jean-David Bouaziz, Paris

&

Vendredi 17 octobre

**Peau et médecine interne :  
de l'enfant à l'adulte**

Sous la présidence du Pr Didier Bessis,  
Montpellier

CNIT Forest  
Paris-La Défense



Possibilité d'inscription  
et de règlement en ligne sur : [www.jird.info](http://www.jird.info)

JEUDI 16 OCTOBRE 2025

# DERMATOSES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES : ACTUALITÉS

Sous la présidence du PR JEAN-DAVID BOUAZIZ

## Allocution d'ouverture

J.-D. BOUAZIZ

## Mises au point interactives

9 h 10

–  
10 h 40

- Prise en charge médico-chirurgicale de la maladie de Verneuil
- Peut-on guérir du vitiligo?

▶ 10 h 40-11 h 10 : Pause ◀

11 h 10

–  
12 h 10

- Inhibiteurs de JAK : le point de vue de l'immunologiste
- Dermate atopique : les recommandations françaises

12 h 10-12 h 30 – Discussion générale

▶ 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀

## Questions flash

14 h 00

–  
15 h 45

- Petit cas de psoriasis pour la pratique
- Peau et articulations : démarche diagnostique
- Actualité sur le psoriasis pustuleux
- Pelade et pseudo-pelade : actualités thérapeutiques
- L'ongle dans les maladies inflammatoires

▶ 15 h 45-16 h 15 : Pause ◀

16 h 15

–  
17 h 45

- Mes plus belles histoires de MIC
- La méta-analyse, c'est quoi ?
- Méta-analyses dans les biothérapies : histoires de tolérance et d'efficacité
- Les maladies de système vues par la muqueuse buccale
- Quand penser à des aphtes syndromiques ?

17 h 45-18 h 15 – Questions aux experts

VENDREDI 17 OCTOBRE 2025

# PEAU ET MÉDECINE INTERNE : DE L'ENFANT À L'ADULTE

Sous la présidence du PR DIDIER BESSIS

## Allocution d'ouverture

D. BESSIS

## Mises au point interactives

9 h 15  
–  
10 h 30

- Du lupus érythémateux cutané au lupus systémique : démarche clinique et nouvelles perspectives de traitement
- Dermatomyosite : de l'enfant à l'adulte

▶ 10 h 30-11 h 00 : Pause ◀

11 h 00  
–  
12 h 15

- Maladies auto-inflammatoires : quand le dermatologue doit-il y penser ?
- Peau noire et maladies systémiques, repenser le concept d'érythème

12 h 15-12 h 30 : Discussion générale

▶ 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀

## Questions flash

14 h 00  
–  
15 h 45

- Corticothérapie orale chez l'enfant : principe de prescription dans les maladies systémiques
- Muqueuse buccale et maladies systémiques, les essentiels
- Vasculite cutanée induite par la cocaïne : clefs diagnostiques et conduite à tenir
- CAR-T-cells et maladies auto-immunes, quel avenir ?
- Autogreffe de cellules souches pour les connectivites : exemple de la sclérodermie

▶ 15 h 45 -16 h 15 : Pause ◀

16 h 15  
–  
17 h 30

- Petits indices cutanés, grandes implications en médecine interne
- Urticaire neutrophilique : mythe ou réalité ?
- Le syndrome VEXAS
- Phénomène de Raynaud : que faire en pratique ?
- Sarcoïdose à expression cutanée

17 h 30-18 h 15 – Questions aux experts

## Transformez la vie de vos patients



**Efficacité rapide  
et maintenue sur  
l'atteinte cutanée<sup>1</sup>**



**Efficacité rapide et  
maintenue sur les  
atteintes articulaires<sup>1</sup>**



**Tolérance  
évaluée à 5 ans<sup>1</sup>**

### Psoriasis en plaques de l'adulte<sup>1</sup>

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

#### Place dans la stratégie thérapeutique<sup>2</sup> :

La Commission considère que la spécialité TREMFYA® (guselkumab) est un traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence.

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

**Médicament d'exception :** prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.



Conformément à l'article R. 5122-11 du code de la santé publique, vous trouverez à l'adresse suivante : <https://www.janssen.com/france/domaines-therapeutiques/nos-medicaments> les informations qui accompagnent la présentation verbale d'un médicament Janssen. Vous pouvez flasher le code ci-après pour retrouver directement ces informations sur votre smartphone/tablette.

### Rhumatisme psoriasique de l'adulte<sup>1</sup>

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

#### Place dans la stratégie thérapeutique<sup>3</sup> :

TREMFYA® (guselkumab), anti-IL23, est un traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2<sup>ème</sup> ligne ou de 3<sup>ème</sup> ligne après échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par un 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 que les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de TREMFYA® (guselkumab) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus).

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



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'avis de la Commission de Transparence sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicament&txtCaracteres=TREMFYA>

1. Résumé des Caractéristiques du Produit TREMFYA®. 2 • Avis de la commission de transparence TREMFYA® du 11 juillet 2022. 3 • Avis de la commission de transparence TREMFYA® du 19 mai 2021.

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

## RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

## DIRECTEUR DES PUBLICATIONS

T. Klein

## DIRECTEUR DES PUBLICATIONS ADJOINT

Y. Catherin

## DIRECTEUR DES RÉDACTIONS

Dr C. Reitz

## DIRECTEUR DES RÉDACTIONS ADJOINT

Dr M.-S. Dilhuydy

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Oudry, A.-L. Languille

## RÉDACTEURS GRAPHISTES

B. Gattegno, M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## PUBLICITÉ

Y. Catherin, L. Younes

## RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est éditée 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<sup>e</sup> trimestre 2025



Avril 2025 **n°340**

## L'Année thérapeutique Quoi de neuf en 2024 ?

- 8** **Quoi de neuf dans le psoriasis ?**  
A.-C. FOUGEROUSSE, J. GOTTLIEB
- 17** **Quoi de neuf dans la maladie de Verneuil ?**  
Z. REGUIAÏ
- 23** **Quoi de neuf en dermatoses infectieuses ?**  
P. DEL GIUDICE
- 26** **Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?**  
O. BAYROU
- 38** **Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?**  
A. LASEK-DURIEZ
- 44** **Quoi de neuf dans l'acné ?**  
F. BALLANGER-DESOLNEUX
- 56** **Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?**  
S. MONESTIER
- 67** **Quoi de neuf en pathologies unguéales ?**  
R. ENCAOUA
- 70** **Quoi de neuf dans la pelade ?**  
P. ASSOULY
- 75** **Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?**  
P. REYGAGNE, M. PAVLOVIC, B. MATARD
- 89** **Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?**  
R. PRUD'HOMME, M. LACOMBE
- 99** **Quoi de neuf en lasers ?**  
J.-M. MAZER, I. DOUKHAN, Y. ROZBAN,  
A. MELIN

## SYMPOSIUM

- 105** **Symposium JDP**  
Rédaction : B Cribier

Un bulletin d'abonnement est en page 16.

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans le psoriasis ?



**A.-C. FOUGEROUSSE<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

<sup>2</sup> Services de Dermatologie et Chirurgie plastique, CH Georges-Renan, NIORT.

**J. GOTTLIEB<sup>2</sup>**

Il est toujours difficile de proposer un article sur les actualités thérapeutiques dans le psoriasis, car l'abondance de nouveautés et de données récentes concernant les traitements nous oblige à faire des choix draconiens ; la requête "Psoriasis AND Treatments" dans Pubmed, avec un filtre limitant les résultats à l'année 2024, propose en effet plus de 3 000 articles scientifiques différents et c'est, bien sûr, sans compter les différents congrès nationaux et internationaux. Il s'agit donc ici d'une sélection la plus adaptée possible à l'exercice clinique, en vue de faciliter les prochains choix thérapeutiques : nouvelles molécules disponibles ? Injectables ou orales ? Ainsi que les objectifs thérapeutiques...

### ■ Épidémiologie

Une étude américaine a évalué la prévalence du psoriasis à 3 % des adultes à partir d'une base de données en santé permettant de créer des échantillons représentatifs de la population américaine. Elle était comparable chez les hommes (3,1 %) et les femmes (2,9 %),

mais plus importante chez les sujets blancs d'ascendance non hispanique (3,8 %) et les obèses (3,6 %) [1].

Après un premier épisode de psoriasis en gouttes, une étude a démontré que 12,45 % des patients développaient un psoriasis au cours de leur vie, dont 7,86 % dans l'année suivant l'épisode de psoriasis en gouttes. Le risque de survenue d'un rhumatisme psoriasique était de 7,71 %, celui du psoriasis pustuleux généralisé de 2,86 % [2].

Une étude a confirmé le risque de survenue d'un psoriasis chez les patients exposés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Le délai médian d'apparition du psoriasis est de 60 jours et certaines molécules sont associées à la survenue d'une forme clinique particulière de psoriasis :

- lisinopril et ramipril pour le psoriasis érythrodermique ;
- ramipril et périndopril pour le psoriasis pustuleux ;
- benazépril et lisinopril pour le psoriasis en plaques.

L'évolution est favorable dans la plupart des cas après arrêt de l'IEC [3].

Une revue systématique a évalué l'impact des traitements du psoriasis sur le risque cardiovasculaire (CV). Elle a retrouvé que le méthotrexate avait des effets cardioprotecteurs (diminution du risque d'événements CV majeurs et cérébrovasculaires) [4] ; les anti-TNF apportent un bénéfice CV (réduction des biomarqueurs de risque CV et un risque plus faible d'évènement CV majeur, d'infarctus du myocarde, d'AVC et d'angine de poitrine), les résultats concernant les anti-IL17, IL12/23 et IL23 sont contradictoires, soulignant la complexité des effets de ces traitements [5].

### ■ Actualités dans les biologiques

L'année 2024 pourrait être considérée comme décevante, comparée aux précédentes, puisqu'aucun nouveau traitement biologique n'est arrivé pour le psoriasis en plaques.

#### 1. Deucravacitinib

Qu'à cela ne tienne, dirons-nous, puisque c'est une thérapie ciblée orale, le deucravacitinib, inhibiteur de TYK2, qui a fait l'actualité avec une commercialisation en juin 2024. Des données de tolérance actualisées à 3 ans ont depuis été publiées, dans une analyse regroupant les patients inclus dans les deux études pivotales POETYK-PSO 1 et 2, ainsi que dans leurs extensions en ouvert. Sur 513 patients ayant reçu du deucravacitinib au long cours, la réponse clinique était maintenue ; les effets indésirables étaient similaires à 1 et 3 ans avec, pour plus fréquents, des infections ORL type nasopharyngite et bronchopneumopathie, ce que l'on retrouve également habituellement avec les biothérapies. En ce qui concerne les effets secondaires "d'intérêt", le risque de zona, de cancer ou d'évènement cardiovasculaire majeur (MACE) était faible et sans risque cumulatif retrouvé à 3 ans [6]. Il est nécessaire ici de rappeler que le deucravacitinib a l'AMM pour tout adulte nécessitant un traitement systémique, mais que son remboursement est restreint à un échec, une intolérance ou une contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNF $\alpha$  et anti-interleukines) ce qui en fait, pour le moment, un traitement systémique de 3<sup>e</sup> ligne. L'HAS recommande par ailleurs une utilisation prudente du deucravacitinib chez les patients de 65 ans et plus, chez les patients à haut risque cardiovasculaire (CV) et/ou à risque de tumeur maligne,

# J'AI 10 ANS

d'expérience et de recul  
avec Cosentyx®\*

EMMA, MÉDECIN

Cosentyx® est le 1<sup>er</sup> et seul anti  
IL-17 commercialisé en France  
avec 8 indications à la fois en  
rhumatologie et dermatologie.

Cosentyx® a une efficacité  
démontrée et maintenue  
à 5 ans avec une tolérance en vie  
réelle documentée chez plus  
d'un million de patients.

Les données à 5 ans ne concernent que l'indication du psoriasis en plaques modéré à sévère.<sup>1,2</sup>

 **Cosentyx**<sup>®</sup>  
secukinumab

**DIX ANS PARTAGÉS À VOS CÔTÉS**  
et encore de belles histoires à venir



COSENTYX® EST INDIQUÉ DANS LE TRAITEMENT DES : Psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ; Psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique ; Hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS ; 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 ; Spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel ; Spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; Arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus, seul ou en association avec le Méthotrexate (MTX), en cas de réponse insuffisante au traitement conventionnel ; Arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus, seul ou en association avec le Méthotrexate (MTX), en cas de réponse insuffisante au traitement conventionnel.

Médicament de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention, avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

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

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale. Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Médicament d'exception, remboursement Séc. Soc. à 65 % et Agréé Collect. selon la procédure des médicaments d'exception dans les indications psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte, psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans, rhumatisme psoriasique de l'adulte, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite 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 et l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active modérée à sévère de l'adulte. Médicament non remboursable et non agréé aux collectivités à la date d'octobre 2024 (demande d'admission à l'étude) dans l'indication de psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte et chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans pour le traitement en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une 1<sup>re</sup> ligne de traitement systémique non biologique (Méthotrexate, Ciclosporine ou Acitrétine) et/ou éventuellement à la photothérapie.

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/>

\* Obtention de l'AMM initiale de Cosentyx® en date du 15 janvier 2015.

1. Blauvelt A, et al. Secukinumab is superior to Ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):60-69. e9. 2. Bissonnette R, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507-14.

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>



## I L'Année thérapeutique

par analogie aux JAK inhibiteurs (même si cette analogie n'a pas forcément lieu d'être, le blocage de TYK2 par le deucravacitinib étant allostérique et donc assez spécifique *a priori*).

### 2. L'arrivée du deucravacitinib sonne-t-elle le glas de l'aprémilast ? Non

On aurait pu, en effet, se poser la question puisque l'AMM du deucravacitinib a été obtenue en partie sur sa supériorité thérapeutique par rapport à l'aprémilast (*cf.* POETYK PSO 1 et 2). Cependant, l'aprémilast reste une molécule largement prescrite, notamment en dermatologie libérale. L'étude SPROUT a amené à une AMM européenne pour les enfants dès l'âge de 6 ans. Dans cette étude randomisée, contre placebo, l'aprémilast a montré une amélioration significative avec, à la 16<sup>e</sup> semaine, un enfant sur trois obtenant un score PGA 0 ou 1,45 % de PASI 75 (contre 16 % pour le placebo), le tout sans nouveau signal de mauvaise tolérance [7]. Le traitement reste, pour l'instant, remboursable uniquement chez les patients adultes.

### 3. Alors que dire des biologiques ?

#### ● Quid du risque cardiovasculaire sous traitement ?

Chaque année, ou presque, revient le débat de savoir si le blocage de telle ou telle interleukine permet de réduire le risque de MACE chez les patients présentant un psoriasis modéré à sévère.

Une étude de pharmaciens chinois, reprenant des données américaines de pharmacovigilance (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*) retrouvait un taux de MACE élevé mais similaire pour les quatre classes de biologiques, en comparaison aux autres traitements systémiques du psoriasis avec, de façon importante, une association décroissante anti-IL12/23 > anti-IL17 > anti-IL23p19 > anti-TNF. Le signal était plus important pour les infarctus du myo-

carde que pour les AVC ou la mortalité globale. La tranche d'âge la plus à risque semblait être celle des patients de 45 à 64 ans, avec un délai médian de survenue du MACE à 228 jours de l'introduction du biologique [8].

Une étude allemande, exploitant des données de TriNetX, publiée en ligne fin 2024, semble indiquer, au contraire, que les traitements biologiques, en comparaison aux traitements systémiques classiques ou à l'aprémilast, diminuaient significativement la mortalité globale avec un Hazard Ratio (HR) à 2,21 (IC95 % : 1,21-3,71 ; p = 0,0073) et les MACE (HR : 1,66 ; IC95 % : 1,43-1,93 ; p < 0,0001) [9]. Cette étude ne permettait pas de comparer les classes de biologiques.

Une revue systématique a essayé également de trancher cette question, reprenant des articles publiés entre 2000 et 2023 : les anti-TNF $\alpha$  rassemblent les données les plus nettes en ce qui concerne la réduction de l'athérosclérose, mais les inhibiteurs de l'IL17 ont aussi une efficacité significative, notamment sur la diminution des plaques non calcifiées [10]. Nul doute que 2025 apportera encore son lot de données, parfois contradictoires, quant à la prévention des risques des différentes comorbidités du psoriasis, sous traitement systémique.

#### ● Quelle biothérapie choisir ?

Cette question est probablement la plus importante en consultation. Il y a de nombreux facteurs à prendre en compte (quel type de psoriasis ? Des localisations particulières ? Des échecs préalables ? Des contre-indications relatives ou formelles à certaines classes thérapeutiques ?).

Pour aider à y voir plus clair, et en attendant la mise à jour de recommandations françaises détaillées (attendues fin 2025), il est possible de s'appuyer sur le consensus d'expert national publié en

2024, suite à une méthode DELPHI ; en première ligne, les 33 experts français interrogés ont, en effet, proposé majoritairement l'utilisation du méthotrexate dans le psoriasis en plaque, de la ciclosporine en cas d'érythrodermie ou de psoriasis pustuleux généralisé, et de l'acitrétine en cas de psoriasis palmoplantaire et/ou hyperkératosique. En 2<sup>e</sup> ligne, en cas d'échec ou d'intolérance, les experts proposaient l'utilisation des anti-IL23p19 ou anti-IL17A. L'utilisation des anti-TNF était proposée en cas de haut risque CV [11]. En France, à ce jour, le prix des traitements n'est pas spécifiquement bloquant, mais on profitera de cet article pour rappeler que seuls certains anti-TNF, et désormais l'ustékinumab (anti-IL12/23p40), disposent de biosimilaires permettant une réduction affichée des coûts.

En ce qui concerne l'ustékinumab, justement, une étude danoise confirme son intérêt chez des patients porteurs de l'allèle HLA-C\*06:02. L'efficacité des autres biothérapies n'était, en revanche, pas modifiée en fonction de la présence, ou non, de cet allèle, même si les effectifs pour les patients traités par anti-IL23p19 étaient insuffisants pour conclure [12]. Cette recherche d'HLA en préthérapeutique n'est pas entrée dans nos pratiques courantes, mais elle apporte une nouvelle pierre à l'édifice de la médecine dite "personnalisée" avec nécessité d'identifier au mieux des marqueurs cliniques et des biomarqueurs prédictifs de la réponse et de la tolérance attendues afin de permettre le meilleur choix de traitement à nos patients.

#### ● Faut-il traiter tôt ? Faut-il traiter fort ?

De multiples données d'essais récents (STEPin, GUIDE, etc.) tendaient à montrer qu'un traitement précoce permettait de modifier l'histoire naturelle du psoriasis en plaque. Un effet modulateur sur les lymphocytes T régulateurs et les T résidents mémoire est notamment évoqué dans ces travaux. À l'AAD 2024, c'est un concept légèrement différent qui

a été présenté avec KNOCKOUT : cette étude de phase II a permis de montrer qu'avec seulement trois injections de risankizumab, à des doses plus élevées qu'habituellement (soit 300 ou 600 mg contre 150 mg dans l'AMM), il existait des taux de réponse élevés jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine, sans nouveau signal défavorable en termes de tolérance. Là encore, c'est la déplétion en lymphocytes T résidents mémoires qui serait à la base de ce résultat clinique [13]. D'autres pistes sont actuellement à l'étude pour comprendre ces très bonnes réponses lors de traitements précoces et notamment celle de la modification du microbiote cutané et digestif [14]. Tout ceci est important dans la compréhension des mécanismes amenant au contrôle ou à la rechute de nos patients mais, n'amènera pas, à très court terme, à une modification des libellés de remboursement des traitements systémiques tels qu'ils existent actuellement. Il est donc important de suivre l'évolution des pratiques et l'actualisation des recommandations qui pourraient en découler dans les années à venir.

## ■ Traitements en développement

### 1. Topiques

Une étude préliminaire a évalué la rosuvastatine crème à 5 % et la mélatonine crème à 5 % vs placebo chez 77 patients avec un psoriasis léger à modéré (touchant < 10 % de la surface cutanée) pendant 12 semaines. La réduction du score PASI était de 70 % à 60 jours avec la rosuvastatine et de 51 % avec la mélatonine, résultats significatifs vs placebo. Les effets secondaires rapportés étaient le prurit (16 %) et des desquamations (8 %) [15].

Un nouvel inhibiteur de la phosphodiesterase 4 topique (PF 07038124) a été évalué dans le psoriasis en plaques touchant 5 à 15 % de la surface cutanée vs placebo. 34 patients étaient inclus. Le PASI moyen à *baseline* était de 8,68 dans le bras traitement et 8,3 dans

le bras véhicule. À la semaine 6, le PASI avait diminué en moyenne de 4,8 points dans le bras traitement, vs 0,1 point dans le bras véhicule. La tolérance était excellente [16].

### 2. Systémiques/biologiques

Une étude de phase II a évalué le cedirogant (agoniste inverse du récepteur nucléaire ROR-gamma T, régulant la voie IL17/23) chez des patients avec un psoriasis modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Les patients ayant présenté un échec primaire aux anti-IL17, IL23 ou ILK12/23 n'étaient pas inclus. 156 patients étaient randomisés pour recevoir cedirogant 75 mg 1cp/j, cedirogant 150 mg 1cp/j, cedirogant 375 mg 1cp/j ou placebo. Étant donné l'interruption prématurée de l'étude par le sponsor (du fait de données précliniques retrouvant une perte de poids et des effets secondaires gastro-intestinaux chez des chiens) et de l'arrêt du développement de cette molécule, seuls 44 patients recevaient 16 semaines de traitement. Le critère principal d'évaluation était le PASI 75 à la semaine 16 (fig. 1). Les niveaux sériques d'IL17 A et F diminuaient au cours de l'étude chez les patients traités par cedirogant 150 et 375 mg. Les effets secondaires les plus fréquents parmi les patients recevant le cedirogant étaient l'infec-

tion à COVID 19 (6 %), les nausées (3,4 %) et l'aggravation du psoriasis (3,4 %). Les données d'efficacité de cette étude sont à prendre avec prudence du fait du nombre limité de patients analysés [17].

Une étude de phase III, évaluant le piclidenoson 2 et 3 mg (agoniste oral de l'adénosine récepteur A3, inhibant la production kératinocytaire d'IL17 et d'IL23) vs aprémilast et placebo dans le psoriasis modéré à sévère, a été publiée. 529 patients étaient inclus, dont 29,9 % interrompaient l'étude prématurément, majoritairement du fait de la pandémie COVID 19. Seul le piclidenoson 3 mg prouvait sa supériorité vs placebo pour le PASI 75 à la semaine 16 – critère principal (fig. 2). La non-infériorité du piclidenoson 2 et 3 mg vs aprémilast n'était pas établie pour le PASI 75. L'un des critères secondaires était l'amélioration du score *Psoriasis Disability Index* (PDI), le piclidenoson n'était pas supérieur au placebo sur ce critère. La tolérance du piclidenoson était comparable à celle du placebo et plus favorable que celle de l'aprémilast. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nasopharyngites (2,5 %) et les infections urinaires (3,4 %) [18].

Une étude a comparé l'efficacité du roflumilast 500 µg/j (inhibiteur de la phosphodiesterase 4, approuvé dans la

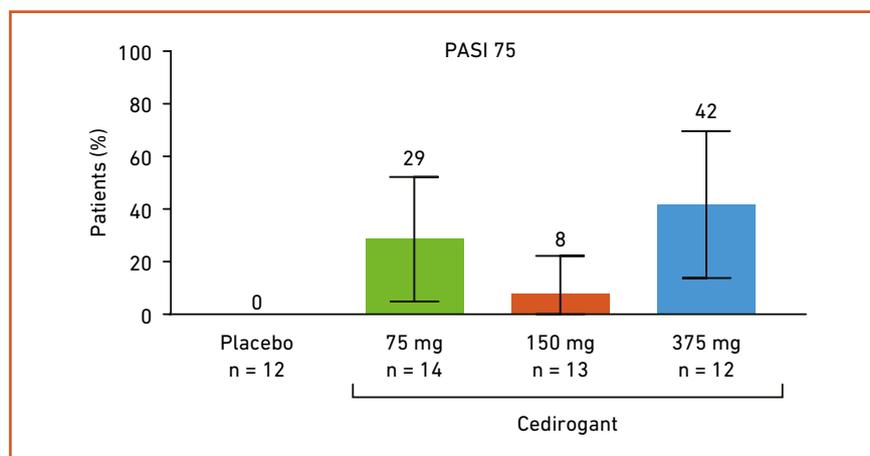


Fig. 1 : Proportion de patients atteignant le score PASI 75 à la semaine 16.

## L'Année thérapeutique

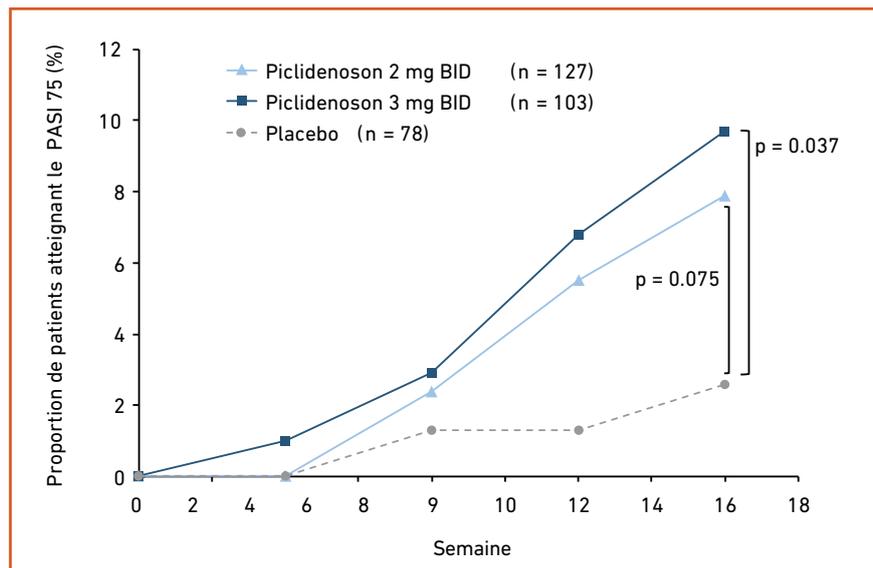


Fig. 2 : Proportion de patients atteignant le PASI 75 jusqu'à la semaine 16.

prise en charge de la BPCO) à celui du méthotrexate (0,2 à 0,4 mg/kg/semaine par voie intramusculaire) chez 30 patients adultes avec un psoriasis en plaques éligibles à un traitement systémique. Les patients dans le bras méthotrexate avaient un psoriasis plus sévère que ceux du bras roflumilast (PASI respectifs à *baseline* 11,4 et 8, BSA respectif 25 et 8 %), mais le DLQI était plus élevé dans le groupe roflumilast (13 vs 10). Le critère d'évaluation principal (PASI 75 à la semaine 12) était numériquement plus fréquemment atteint dans le bras roflumilast (67 %) que méthotrexate (60 %). Les effets secondaires les plus fréquents dans le bras roflumilast étaient digestifs [19].

Une sous-analyse de l'étude PSORRO a évalué l'impact du roflumilast sur le poids et les paramètres cardiométaboliques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère et un IMC  $\geq 30$ . Les patients étaient randomisés 1:1 pour recevoir du roflumilast ou du placebo pendant 12 semaines puis tous les patients recevaient du roflumilast jusqu'à la semaine 24. 46 patients étaient inclus, le poids moyen à *baseline* de ceux traités par roflumilast était de 102 kg avec un IMC de 33,3 kg/m<sup>2</sup>; les

caractéristiques étaient comparables dans le groupe placebo. Dans le groupe roflumilast, on observait une diminution de poids de 2,6 puis 4 % aux semaines 12 et 24, vs 0 % et 1,3 % dans le groupe placebo puis roflumilast, une diminution de l'appétit était notée; il n'y avait pas de modification dans les valeurs de la TA ou les paramètres biologiques [20].

Les données à 1 an de l'extension de l'étude de phase II évaluant JNJ 77242113 (un peptide oral inhibant le récepteur de l'IL23) dans le psoriasis modéré à sévère ont mis en évidence un maintien de la réponse thérapeutique avec pour la posologie de 100 mg 2 x/j, 75 % de PASI 75, 64 % de PASI 90 et 40 % de PASI 100. Il n'y avait pas de nouveau signal de tolérance, les effets secondaires les plus fréquents étaient les nasopharyngites, les infections des voies aériennes supérieures et les infections à COVID 19 [21].

ESK001 est un inhibiteur oral de TYK2 qui a prouvé son efficacité vs placebo à la semaine 12 dans l'étude de phase II STRIDE (64,1 % de PASI 75, 38,5 % de PASI 90 et 15,4 % de PASI 100 pour la posologie la plus élevée [40 mg x 2/j]). Les données de l'extension de cette

étude à 28 semaines où tous les patients recevaient 40 mg x2/j, retrouvaient des niveaux élevés de PASI 75 (82,7 %), PASI 90 (63 %) et PASI 100 (30,9 %), avec un bon profil de tolérance [22].

ORKA-001 est un nouvel anticorps monoclonal humanisé IgG1 à demi-vie prolongée qui se lie à l'IL23 p19. *In vitro*, l'affinité de liaison à l'IL23 et les puissances fonctionnelles pour l'antagonisme de l'IL23 sont  $\geq$  à celles du risankizumab et du guselkumab. La demi-vie d'ORKA-001 est significativement prolongée chez les singes cynomolgus par rapport au risankizumab et du guselkumab. Sur la base de l'évaluation allométrique de la clairance d'ORKA-001 observée dans cette étude, des simulations prédictives de la pharmacocinétique d'ORKA-001 chez l'homme suggèrent qu'un dosage d'entretien sous-cutané tous les 6 à 12 mois pourrait être atteint [23].

Une étude randomisée et contrôlée évaluant les effets d'une intervention brève (< 2 semaines) basée sur la pleine conscience chez 39 patients atteints de psoriasis en association au traitement conventionnel du psoriasis (topique, systémique ou biologique) vs traitement conventionnel seul, a mis en évidence un effet d'interaction significatif sur la pleine conscience et un effet non significatif sur l'autocompassion [24].

### Pourra-t-on un jour guérir le psoriasis ?

C'est ce que suggèrent ces auteurs anglais, grâce à une intervention précoce, en particulier avec des anti-IL23 p19 ou anti-IL17, dans la première année d'évolution de la maladie afin d'empêcher l'accumulation de TRM au niveau cutané. Les traitements avancés comme les CAR T cell, les transplantations de cellules souches hématopoïétiques, les engageurs bispécifiques de cellules T pourraient avoir un intérêt. Les modifications du style de vie (perte de

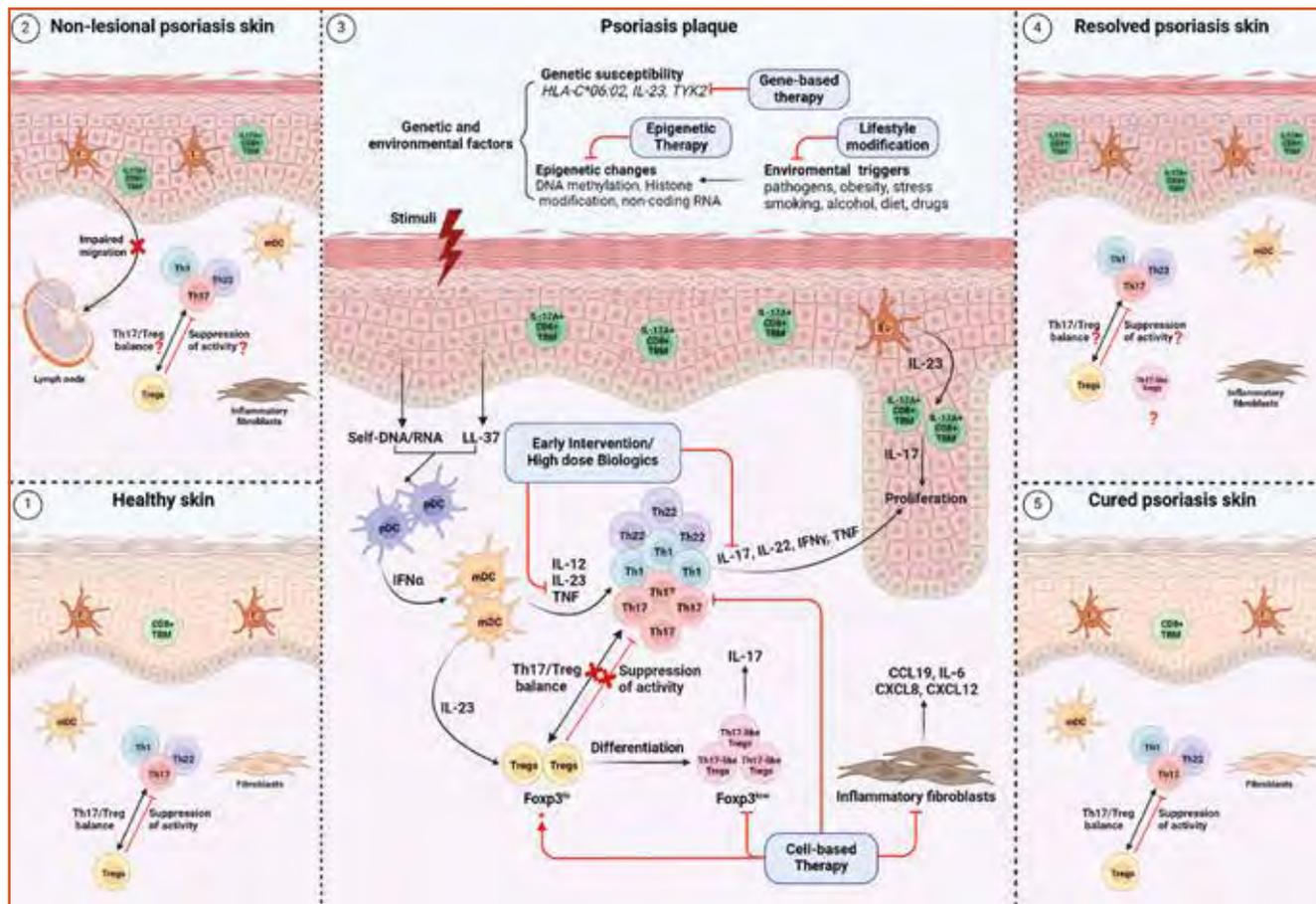


Fig. 3: Interventions ciblées pour guérir le psoriasis et restaurer l'homéostasie immunitaire cutanée.

poids, sevrage tabagique, diminution de la consommation d'alcool, gestion du stress) seront nécessaires dans cette approche (fig. 3) [25].

### Actualités dans le rhumatisme psoriasique (PsA)

Le rhumatisme psoriasique concerne jusqu'à 30 % de nos patients psoriasiques (selon les séries). Sa connaissance est donc importante, surtout qu'elle peut nous amener à des choix différents en matière de traitement systémique.

#### 1. Intercepter le rhumatisme psoriasique ?

Le concept de traiter tôt et fort existe déjà en rhumatologie. C'est la notion

de "treat-to-target" qui a déjà fait ses preuves dans la polyarthrite rhumatoïde (TICORA, 2009) puis dans le PsA avec l'étude TICOPA en 2015. La tendance actuelle est donc désormais à l'étude d'une "interception" du rhumatisme psoriasique, c'est-à-dire de le traiter avant même qu'il soit déclaré. C'est le concept du "treat-to-intercept". De nombreuses biothérapies ont été étudiées depuis quelques années et notamment l'ustékinumab et le sécukinumab (IVEPSA).

Une étude rétrospective sur des données de 2007 à 2023 a étudié l'impact d'un traitement par biothérapie chez des patients psoriasiques sur la survenue, ou non, d'un rhumatisme psoriasique. Les données, avec un suivi allant jusqu'à 3 ans, montrent que le risque de

développer un rhumatisme inflammatoire était de 4,99, 7,29, 6,06 et 9,39 pour 100 patients-années respectivement pour les inhibiteurs de l'IL23p19, de l'IL17, de l'IL12/23p40 et du TNF. Les HR ajustés étaient significativement supérieurs pour les inhibiteurs de l'IL17 et du TNF (respectivement 1,44 et 1,90) ce qui laisserait à penser que l'interception du rhumatisme psoriasique serait plus efficace avec des inhibiteurs de l'IL23. Ces données sont, bien sûr, à pondérer du fait du risque de biais, notamment un biais protopathique, c'est-à-dire qu'il est probable que chez de nombreux patients, le choix se soit porté sur un anti-TNF ou un anti-IL17 du fait de douleurs articulaires préexistantes, non encore classées comme rhumatisme psoriasique, ou pour une atteinte unguéale dont on

## I L'Année thérapeutique

sait qu'elle est intimement liée au risque de développer un rhumatisme psoriasique [26]. Ces données restent actuellement sources de débat et font insister sur la nécessité de pouvoir échanger avec nos confrères rhumatologues, ce qui est rappelé dans cette très belle revue clinique publiée cette année dans le JAAD [27].

Il est important d'avoir des études prospectives de qualité sur ce sujet, et nul doute qu'il sera fait mention de telles études lors des prochaines éditions de "l'année thérapeutique" et notamment de l'étude PAMPA étudiant le guselkumab dans cette situation.

### 2. Nouveautés thérapeutiques ?

Même si le bimékizumab est arrivé en dermatologie en 2022, la nouveauté 2024 pour cette molécule bloquant l'IL17A et l'IL17F est l'obtention d'un remboursement dans l'indication rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate ou ayant été intolérant à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), seul ou en association avec le méthotrexate. Les données cliniques d'efficacité et de tolérance ont été résumés dans un article publié cette année, concluant à une efficacité importante, rapide et maintenue au cours du temps, sans nouveau signal en termes de tolérance. Il est tout de même rappelé l'augmentation du risque de candidose localisée sous ce traitement, ainsi que la nécessité d'avoir plus de données de vraie vie afin de préciser la place du bimékizumab dans l'arsenal thérapeutique du PsA [28].

Il est, par ailleurs, trop tôt pour parler de la place du deucravacitinib dans le PsA puisque les études de phase III sont en cours. Cependant, il est à noter qu'il existe déjà des courtes séries de cas d'association de biothérapies au deucravacitinib (voire JAK inhibiteurs) chez des patients atteints d'un psoriasis et/ou d'un PsA réfractaire [29, 30].

### Actualité dans le psoriasis pustuleux localisé et généralisé

#### 1. Pustulose palmoplantaire (PPP)

On sait que la PPP est une entité difficile à traiter, avec efficacité souvent décevante des traitements systémiques dont les biothérapies. Une étude de cohorte rétrospective sur des données de santé a permis de mettre en évidence l'utilisation de biologiques chez 10 à 15 % des patients seulement et une faible persistance du traitement (moins de 1 an en moyenne) avec faible adhérence également. Cette étude suggère une efficacité insuffisante des traitements proposés même si le schéma de l'étude ne permet pas d'affirmer que c'est la seule cause d'arrêt [31].

Une revue systématique a d'ailleurs étudié les options dans la PPP : à partir de treize études, il était conclu à l'efficacité potentielle de la photothérapie et notamment du laser Excimer avec 95 % d'amélioration d'au moins 75 % (obtention d'un score PPPASI-75). L'association à des rétinoïdes était proposée. Comme celle avec la photothérapie dans les maladies. Il y avait également des preuves d'une efficacité, au moins partielle, de biothérapies telles le guselkumab et le brodalumab, ainsi que pour des petites molécules (aprémilast, JAK inhibiteurs, etc.). Les données avec spésolimab, notamment, étaient décevantes [32].

Une équipe allemande apporte des données pour le traitement de la PPP avec le deucravacitinib : ils décrivent une aggravation initiale chez de nombreux patients mais une amélioration progressive ensuite jusqu'à la semaine 16, sans nouveau signal de tolérance à court terme. Ces données sont bien sûr à confirmer, idéalement prospectivement [33].

#### 2. Psoriasis pustuleux généralisé (PPG)

2024 a été prolifique pour le PPG, dans le sillage de la commercialisation d'un traitement spécifique, le spésolimab

(bloquant l'IL36). La *National Psoriasis Foundation* (NPF, institution américaine) a émis un consensus en plusieurs points et notamment :

- le PPG est une maladie menaçant le pronostic vital et nécessite un traitement au plus vite ;
- le diagnostic de PPG est essentiellement clinique (érythème diffus surmonté de pustules monomorphes, stériles, avec du psoriasis en plaque associé dans 46 % des cas, et fréquemment des douleurs diffuses dont douleurs articulaires + fièvre élevée) ;
- la biopsie cutanée n'est pas indispensable au diagnostic du fait de patterns aspécifiques et ne doit, en tout cas, pas retarder la prise en charge thérapeutique [34].

Un consensus européen quant aux objectifs thérapeutiques dans le PPG a également émergé récemment : le PPG nécessite un plan de traitement personnalisé, issu de la décision médicale partagée avec le patient ; il est proné une approche multidisciplinaire prenant en compte la complexité, l'hétérogénéité et la chronicité de cette maladie. À court terme, l'objectif est la disparition des pustules en moins de 7 jours et la prévention de leur récurrence, la diminution d'au moins 4 points dans les échelles de douleur et de prurit, l'amélioration rapide (moins de 3 jours) des signes systémiques dont la fièvre et la fatigue, et la prévention de complications menaçant le pronostic vital. À long terme, les objectifs thérapeutiques sont d'obtenir une activité minimale de la maladie pustuleuse, une amélioration nette de la qualité de vie et le contrôle des comorbidités [35].

Une étude française sur le fardeau du PPG, assez méconnu jusque-là, a bien montré l'altération de la qualité de vie au décours des poussées, l'état de stress post-traumatique avec forte prévalence de l'anxiodépression chronique, ainsi qu'une prévalence importante de patients obèses et de douleurs articulaires chroniques chez les patients atteints de PPG [36]. C'est dans ce

contexte que le spésolimab a obtenu une AMM, sous la forme sous-cutanée, en prévention des poussées ultérieures de PPG, avec un accès précoce en cours, en attendant un remboursement probable à venir.

### 3. Acrodermatite continue de Hallopeau

Il aurait été dommage de conclure sur les pustuloses sans évoquer deux cas de réponse d'une acrodermatite continue de Hallopeau au spésolimab, publiés en 2024, dont l'un associait un PPG et cette atteinte distale pustuleuse des ongles [37, 38]. D'autres cas similaires ont été présentés en congrès, et notamment à l'EADV 2024.

## Conclusion

Pour résumer, l'année 2024 a une nouvelle fois été riche en nouveautés, que ce soit en termes d'actualisation de données de molécules bien connues, de nouvelles molécules, et surtout de nouveaux dogmes thérapeutiques avec des objectifs toujours plus ambitieux et adaptés à nos patients. Il faut donc se réjouir d'être médecins/dermatologues en ces temps d'innovation incroyables.

## BIBLIOGRAPHIE

- SMITH B, KIM YJ, TUNG JK. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2024;S0190-9622(24)03365-6.
- KRIDIN K, DE LUCA DA, MRUWAT N *et al*. The risk of different subtypes of psoriasis following an episode of guttate psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:315-316.
- AZZOUZ B, VIGUIER M, TRENQUE T. Psoriasis after exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors: Clinical features of a signal from the WHO pharmacovigilance database. *J Am Acad Dermatol*, 2024;S0190-9622(24)03252-3.
- MAI S *et al*. Unveiling the hidden shield: methotrexate emerges as a cardio-protector in psoriasis—insights from a scoping review. *EADV*, 2024.
- MAI S *et al*. Bridging the gap: exploring cardiovascular risk with modern biotherapies in psoriasis. *EADV* 2024.
- ARMSTRONG AW, LEBWOHL M, WARREN RB *et al*. Safety and efficacy of deucravacitinib in moderate to severe plaque psoriasis for up to 3 years: an open-label extension of randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*, 2025;161:56-66.
- 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;90:1232-1239.
- DING L, CHEN C, YANG Y *et al*. Major cardiovascular events under biologic psoriasis therapies: a 19-year real-world analysis of FAERS data. *Front Immunol*, 2024;15:1349636.
- KRIDIN K, BIEBER K, VOROBYEV A *et al*. Biological, as opposed to classic antipsoriatic drug or apremilast, treatment mitigates the risk of death and cardiovascular disease in psoriasis. *EBioMedicine*, 2025;111:105485.
- Ji L, RAVI S, WRIGHT L *et al*. Psoriasis treatments in the stabilization of atherosclerosis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*, 2024;317:159.
- POIZEAU F, LEDUCQ S, FARDET L *et al*. Treatment of moderate-to-severe psoriasis in adults: An expert consensus statement using a Delphi method to produce a decision-making algorithm. *Ann Dermatol Venereol*, 2024;151:103287.
- BERGMANN MS, LOFT N, SCHWARZ CW *et al*. HLA-C\*06:02 in Danish patients with psoriasis and response to biological treatment. *J Dermatol*, 2025;52:142-145.
- BLAUVELT A, GUDJONSSON JE, MATHESON R *et al*. High induction dosing of Risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52 week results from the Phase 2 KNOCKOUT study. Abstract presented at: American Academy of Dermatology (AAD) 2024 Annual Meeting. March 7-12, 2024. San Diego, CA.
- KORNEEV A, PESHKOVA M, KOTENEVA P *et al*. Modulation of the skin and gut microbiome by psoriasis treatment: a comprehensive systematic review. *Arch Dermatol Res*, 2024;316:374.
- MOHAMMADI F, HAROFTTEH FZ, SAHEBNASAGH A *et al*. Efficacy and safety of topical rosuvastatin & melatonin vs. placebo in patients with mild to moderate plaque psoriasis: A preliminary randomized double-blinded clinical trial. *Skin Res Technol*, 2024;30:e13689.
- EICHENFIELD LF, TARABAR S, FORMAN S *et al*. Efficacy and safety of PF-07038124 in patients with atopic dermatitis and plaque psoriasis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2024;160:156-163.
- TYRING S, MOORE A, MORITA A *et al*. Cedirogant in adults with psoriasis: a phase II, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Dermatol*, 2024;49:1347-1355.
- PAPP KA, BEYSKA-RIZOVA S, GANTCHEVA ML *et al*. Efficacy and safety of piclidenoson in plaque psoriasis: Results from a randomized phase 3 clinical trial (COMFORT-1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:1112-1120.
- SAADI DG, EL-KOMY MHM, KHEDR H *et al*. A randomized, controlled pilot study of oral roflumilast compared with intramuscular methotrexate for plaque and scalp psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1063-1065.
- GYLDENLØVE M, SØRENSEN JA, FAGE S *et al*. Effects of oral roflumilast therapy on body weight and cardiometabolic parameters in patients with psoriasis - results from a randomized controlled trial (PSORRO). *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:64-71.
- FERRIS LK, BAGEL J, HUANG YH *et al*. FRONTIER-2: A phase 2b, long-term extension, dose-ranging study of oral JNJ-77242113 for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2024;S0190-9622(24)03152-9.
- BLAUVELT A *et al*. Efficacy and safety of ESK-001, a highly selective oral TYK2 inhibitor, in moderate-to-severe plaque psoriasis: Phase 2 results through week 28; *EADV* 2024.
- KWAN B *et al*. Characterization of ORKA-001, a novel extended half-life monoclonal antibody targeting IL23 for the treatment of psoriasis. *EADV* 2024.
- ECKARDT M, STADTMUELLER L, ZICK C *et al*. Effects of a brief mindfulness-based intervention in patients with psoriasis: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*, 2024;104:adv18277.
- LWIN SM, AZRIELANT S, HE J *et al*. Curing Psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2024;144:2645-2649.
- STROBER B, SOLIMAN AM, LI C *et al*. Risk of developing inflammatory arthritis in patients with psoriasis initiating treatment with biologics: A population-based analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:1143-1149.
- MEROLA JF, CHAKRAVARTY SD, CHOI O *et al*. A clinical review of structural damage in psoriatic arthritis for derma-



## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans la maladie de Verneuil ?



**Z. REGUIĀ**  
Service de Dermatologie  
Polyclinique Courlancy, REIMS-BEZANNES.

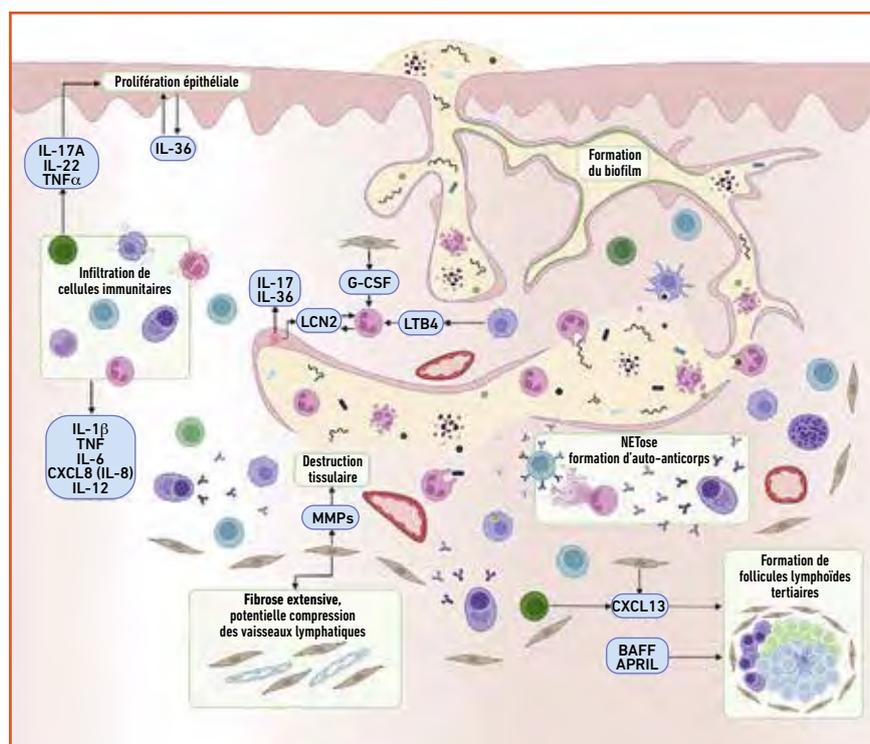
Alors que l'on vivait avec nos patients une véritable révolution en termes de traitements et de stratégies thérapeutiques pour le psoriasis, l'urticaire chronique et plus récemment la dermatite atopique et la pelade, la maladie de Verneuil (MV) a longtemps été le parent pauvre des dermatoses inflammatoires. Fréquente dans la population générale, lésée par une errance diagnostique majeure, lourdement impactante pour les patients qui en sont atteints, elle est, en effet, longtemps demeurée quasi dénuée de traitements médicaux dont l'efficacité et la tolérance avaient été validées par des méthodologies scientifiques rigoureuses. Mais, heureusement, les temps changent. Le long des canaux d'Amsterdam à l'EADV, près des plages floridiennes d'Orlando à l'AAD et dans le froid glacial de Vilnius lors de l'EHSF, ont été présentées de multiples communications scientifiques d'excellente qualité qui augurent d'un avenir plus radieux pour nos patients.

### Les tunnels drainants : un élément fondamental de la sévérité et de l'impact de la maladie de Verneuil

La MV est définie par l'existence de lésions caractéristiques inflammatoires (abcès, nodules) et de tunnels drainants ou non siégeant au niveau des plis ou de la zone périnéale durant plus de 6 mois ou récidivant au cours de l'année. Les tunnels (ou fistules) drainantes sont un élément fondamental pour l'évaluation de la sévérité clinique de la MV. Elles vont lourdement impacter la qualité de vie du patient du fait de leur caractère

suintant, douloureux et affichant entraînant la persistance de cicatrices définitives. Le temps médian d'apparition de ces lésions est rapide (environ 5 ans pour passer à un stade Hurley 2 ou 3) et à mettre en perspective avec le délai du retard diagnostique qui demeure majeur et qui ne s'est que modestement amélioré au cours des dernières années (passant de 7,2 ans en 2015 à 6,5 ans en 2024).

La dysbiose bactérienne fait partie des éléments impliqués dans la physiopathologie de la MV. De nombreuses études avaient déjà mis en évidence la prolifération des bacilles à Gram



**Fig. 1 :** Caractéristiques des cascades inflammatoires des formes sévères de la maladie de Verneuil. D'après VAN STRAALEN K, PRENS EP, GUDJONSSON JE. Insights into hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:1151-1161.

## I L'Année thérapeutique

négatives (BGN) dans ces tunnels (vs bactéries de type commensale pour les abcès et nodules). Des données récentes ont mis en évidence l'impact de ces BGN dans la réponse immune kératinocytaire impliquée au cours de la MV par le biais de relargage de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL17, IL1...) et par le biais de l'inflammasome dans le processus de fibroses cicatricielles ultérieures. Ces différents éléments pouvant expliquer en partie l'efficacité "anti-inflammatoire" des antibiothérapies telles que l'ertapénem sur les formes sévères de la MV. En réduisant la masse bactérienne présente dans ces tunnels, les antibiotiques vont ainsi réduire, de manière indirecte, la réponse inflammatoire qu'ils sont capables d'induire. Les tunnels drainants se caractérisent, par ailleurs, par une prolifération kératinocytaire et un chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (par le biais de CXCL1, CXCL8, CCL20). L'analyse transcriptomique de ces tunnels a démontré une hyper-expression des gènes associés à la voie de l'IL17 se traduisant par des niveaux élevés d'IL17A et d'IL17F dans ces structures anatomiques. Tous ces éléments associés vont jouer un rôle majeur dans la perpétuation des boucles inflammatoires au cours de la MV (fig. 1).

La transmission du signal inflammatoire au cours des dermatoses inflammatoires peut être médiée au niveau intracellulaire par la voie JAK/STAT qui joue un rôle pivotant dans l'immunité innée et notamment dans les voies Th1, Th2 de manière directe et Th17 de manière indirecte. Son implication dans les mécanismes inflammatoires de certains endotypes de la MV semble également se confirmer ; ce qui donne tout son sens au ciblage de ces voies majeures au cours de la MV.

### Une prise en compte du caractère systémique de la maladie de Verneuil

La MV est une maladie complexe dans sa physio-pathogénèse, hétérogène dans sa

présentation clinique et diverse concernant les maladies et comorbidités qui lui sont associées. Les lésions cutanées peuvent ne représenter que la pointe immergée de l'iceberg. Une prise en charge holistique de cette maladie systémique est indispensable pour agir sur les manifestations cutanées et systémiques de la maladie, de ses comorbidités et de leurs conséquences.

Dans le cadre des dernières recommandations de l'EHSF, cet élément a été pris en compte, à la suite d'un consensus utilisant la méthode DELPHI, pour dépister à la consultation initiale, puis de manière annuelle, le risque dépressif (questionnaire PHQ-2), le risque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de spondylo-arthrite ainsi que les facteurs de risque cardiovasculaires (activité physique, alimentation, tabagisme, poids, indice de masse corporelle [IMC], périmètre abdominale, tension artérielle, bilan biologique lipidique et glycémique).

L'obésité est l'une des principales comorbidités de la MV. Une augmentation de la fréquence et de la sévérité de la MV est observée en cas d'obésité. L'obésité augmente, par ailleurs, le risque de maladies métaboliques (diabète, stéatose hépatique non alcoolique notamment), cardiovasculaires, inflammatoires chroniques et peut contribuer à réduire de manière significative l'espérance de vie des patients et l'efficacité des traitements.

Certaines anti-GLP-1 (glucagon-like peptide-1) ont récemment été commercialisés pour la prise en charge du diabète et de l'obésité. Des études récentes ont mis en évidence une amélioration des symptômes de la MV chez des patients obèses sous traitement anti-GLP-1 suggérant une double action sur l'inflammation cutanée et la réduction pondérale. Ceci a été conforté par des résultats présentés à la dernière AAD qui objectivaient un moindre recours aux antibiotiques, à la chirurgie et moins de passages aux

urgences de patients atteints de MV et traités par sémaglutide. Des algorithmes ont été proposés, notamment en cas d'IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Ce qui renforce la notion d'une prise en charge multidisciplinaire et centrée sur les caractéristiques et comorbidités des patients.

### Des recommandations actualisées par l'EHSF

Depuis les premières recommandations européennes de 2015, un énorme chemin a été parcouru en termes de compréhension de la maladie et de possibilités thérapeutiques. De nouvelles recommandations ont récemment été publiées en fin d'année et apportent des changements importants.

#### 1. L'IHS4 (*International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*) devient le nouveau score de référence

La classification de Hurley est utilisée pour catégoriser la sévérité de la MV. Malheureusement, elle est trop statique et ne permet pas de mesurer l'évolution de la maladie. Le HiSCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) est le score reconnu par les autorités de santé, notamment la FDA, et est utilisé comme référence dans les essais thérapeutiques. Il est défini par une réduction d'au moins 50 % du nombre total des lésions inflammatoires (nodules + abcès) sans augmentation du nombre des tunnels drainants par rapport à l'état initial. Malgré sa simplicité et son caractère standardisé, il reste néanmoins limité par une sous-évaluation de la sévérité et de l'impact des tunnels drainants sur la qualité de vie des patients. L'IHS4 est un score de sévérité dynamique, récemment implémenté par l'EHSF, qui repose sur un système de pondération des lésions cliniques : 1 point par nodule inflammatoire, 2 points par abcès, 4 points par fistule drainante [IHS4 = (nombre de nodules)  $\times$  1 + (abcès)  $\times$  2 + (fistules drainantes)  $\times$  4]. Ce score dynamique est plus sensible que le HiSCR concernant

les variations de la maladie et permet de mieux refléter le poids des tunnels drainants dans le fardeau porté par les patients. Des études *post hoc* ont également montré qu'il permettait une meilleure analyse des essais thérapeutiques en réduisant l'effet placebo (notamment si on visait des objectifs plus ambitieux IHS4-55, IHS4-75, IHS4-90). Un score

IHS4 ≤ 3 correspond à une sévérité légère, un score de 4 à 10 à une forme modérée et un score ≥ 11 à une forme sévère. Dans ces nouvelles *guidelines*, l'utilisation du score IHS4 est recommandée pour discuter l'initiation d'un traitement systémique dès le stade modéré; ce qui pourrait permettre une prise en charge plus précoce et réduire

l'inertie thérapeutique. Les critères d'éligibilité retenus pour l'institution d'une biothérapie ou d'un traitement ciblé retenus étaient :  
 – des critères objectifs de MV de stade modéré à sévère : IHS4 ≥ 4 ou HS-PGA ≥ 3 ou stade de Hurley modifié IC, IIB, IIC, III ou une augmentation du stade de Hurley;

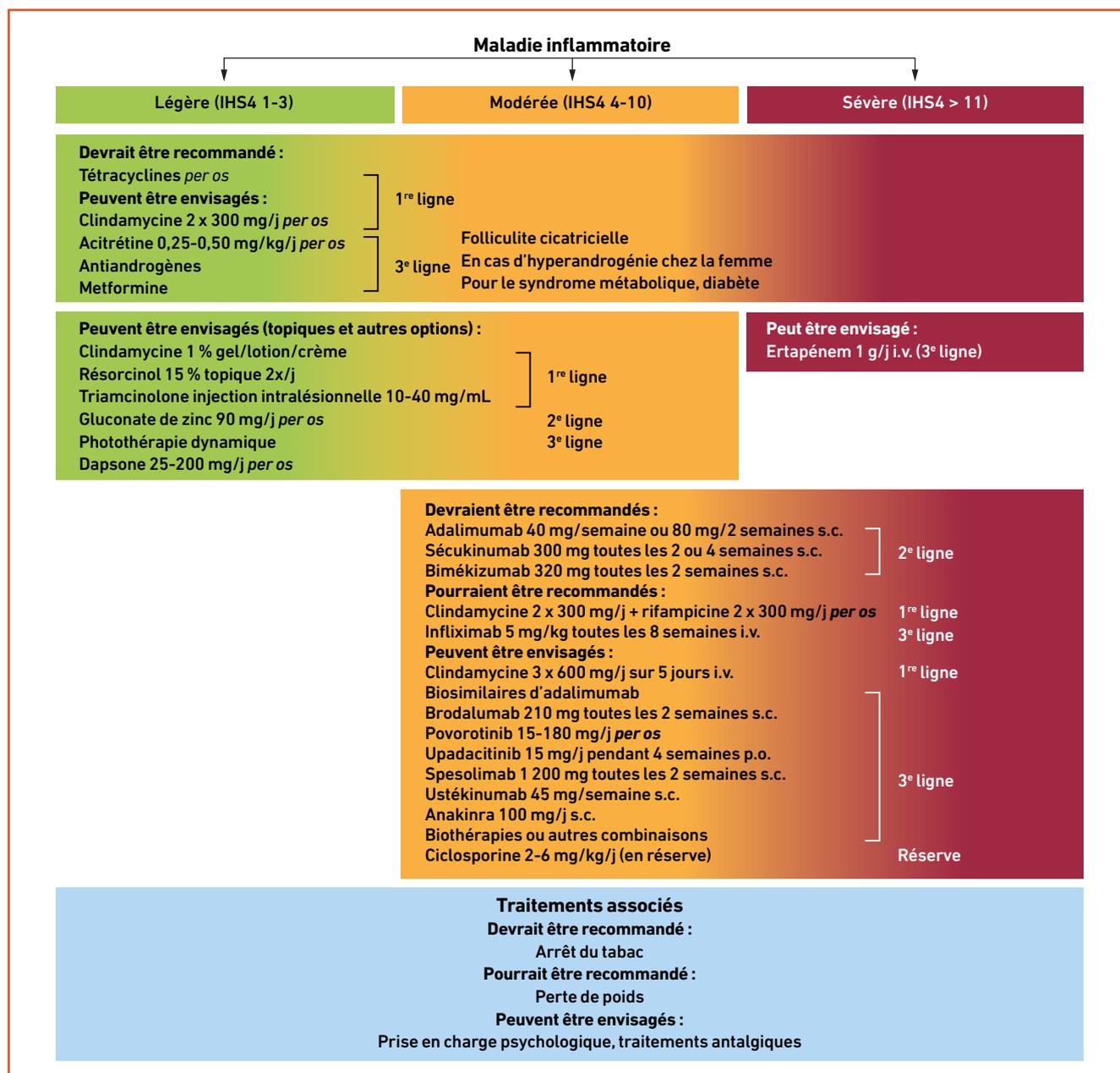


Fig. 2: Algorithme de traitement proposé par l'EHSF pour la prise en charge des lésions actives de la maladie de Verneuil.

## L'Année thérapeutique

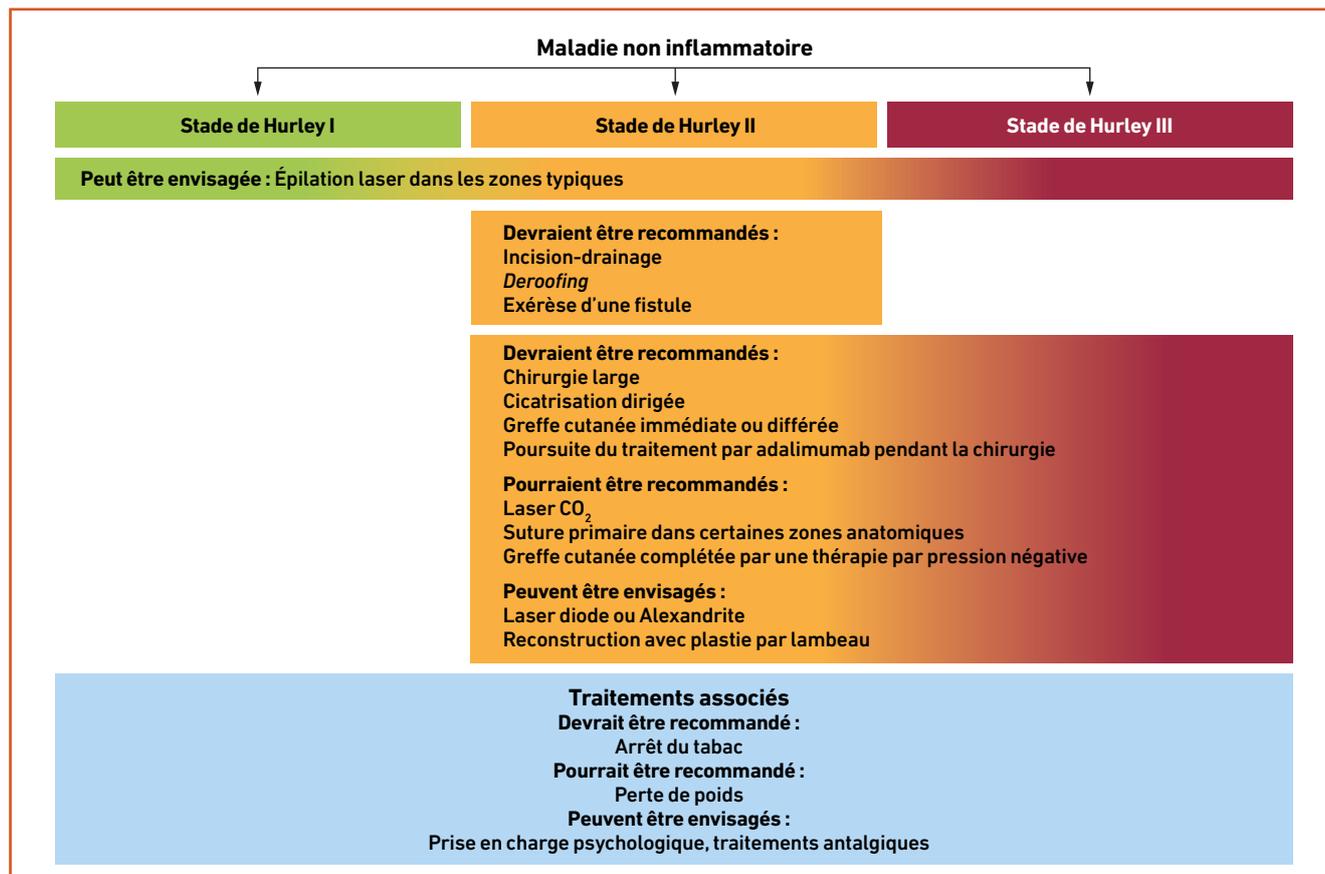


Fig. 3 : Algorithme de traitement proposé pour les lésions inactives de la maladie de Verneuil.

– un impact significatif sur la qualité de vie : DLQI > 10 ou HS-QoL > 20 ;  
 – des manifestations cliniques témoignant d'une maladie instable/évolutive : poussées sévères dans l'année ou maladie rapidement évolutive ou étendue ;  
 – des situations particulières : topographies spéciales (génitale, face, scalp, cou) ou complications locales (lymphœdème).

L'obtention d'une amélioration d'au moins 55 % de ce score (IHS4-55) est, elle, considérée comme l'objectif thérapeutique minimal d'efficacité.

### 2. Une distinction de prise en charge entre les formes actives et inactives de la maladie de Verneuil

Les recommandations européennes de 2015 et toutes les recommandations

ultérieures des sociétés savantes reposaient sur les différentes chirurgies, antibiothérapies et biothérapies. Les dernières recommandations de l'EHSF vont distinguer la prise en charge des formes actives et inactives de la MV. Elles sont basées sur le score IHS4 pour les formes actives de la maladie et sur le stade Hurley pour les formes inactives (**fig. 2 et 3**).

### De très nombreuses perspectives thérapeutiques

Trois molécules ont actuellement une AMM pour le traitement de la MV de l'adulte en cas de réponse insuffisante aux traitements systémiques conventionnels : l'adalimumab, le sécukinumab et le bimékizumab. De très nombreuses autres molécules sont en cours de développement dans l'indication.

### 1. Sécukinumab

Le sécukinumab qui est inhibiteur de l'IL17A a démontré sa bonne tolérance et efficacité pour le traitement des patients atteints de MV de stade modéré à sévère dans les études SUNNY. Des résultats des analyses *post hoc* de ces études et des données de son utilisation en vie réelle ont été présentés au cours des différents congrès. Elles permettent de mettre en évidence des résultats intéressants :

- un maintien de l'efficacité après 2 ans de traitement sans augmentation significative des effets secondaires ;
- un impact significatif sur les fistules drainants en diminuant de manière importante le risque de survenue de nouvelles fistules drainantes ;
- l'absence de retard de cicatrisation ou d'infection postopératoire en cas de

maintien du sécukinumab au cours des procédures chirurgicales de la MV ;

– la confirmation dans les données espagnoles des bonnes efficacité et tolérance en pratique courante. Au cours de cette année de suivi, 61 % des patients ont nécessité une optimisation des fréquences d'injection à un intervalle de 2 semaines (au lieu de 4 semaines).

## 2. Bimékizumab

Le bimékizumab, qui est un anti-IL17A/F, a récemment montré son intérêt pour le traitement de la MV de stade modéré à sévère dans les études BE HEARD permettant l'obtention d'une AMM dans cette indication.

Les différentes données de suivi à plus long terme ont également confirmé :

- le maintien de la réponse thérapeutique sur le long terme sans augmentation du risque d'effet secondaire ;
- la réduction des fistules drainantes et la diminution significative du risque d'apparition de nouvelles fistules drainantes au cours du suivi. Ce qui témoigne de l'importance du ciblage de l'IL17A et de l'IL17F dans cette indication ;
- une réduction significative du risque de nouvelles poussées de la MV au cours du suivi ;
- une meilleure réponse thérapeutique pour les patients ayant des durées plus courtes d'évolution de la maladie. Ce qui conforte le concept d'une intervention précoce pour ne pas passer à côté de la fenêtre d'opportunité.

## 3. Études en cours

De très nombreuses études de phases II et III sont en cours avec :

- **le sonélokimab** est un *nanobody* qui cible l'IL17A et l'IL17F. Un plus petit poids moléculaire (~40 kDa par rapport à ~150 kDa pour un Ac monoclonal conventionnel) et l'existence d'un domaine de liaison à l'albumine pour prolonger la demi-vie peuvent lui permettre une meilleure pénétration tissulaire et, de ce fait, un meilleur ciblage

de l'inflammation. De très nombreuses communications et analyse *post hoc* des études MIRA confirme l'intérêt de cette molécule ;

– **le lutikizumab**, qui est un inhibiteur de l'IL1 a/b, a montré, dans des études de phase II, son efficacité et sa bonne tolérance pour le traitement de patients atteints de MV modérée à sévère, y compris après échec des anti-TNF $\alpha$  ;

– **le rémibrutinib**, qui est un inhibiteur oral de tyrosine kinase de type Bruton (BTK), avec des résultats très prometteurs dans les études de phase II ;

– **l'upadacitinib**, qui est un inhibiteur de JAK1/3. La voie JAK/STAT étant particulièrement d'intérêt pour certains endotypes de patients ;

– **le ruxolitinib topique**, qui est un inhibiteur pan-JAK pour le traitement de patients ayant une MV moins sévère (stades Hurley 1 et 2).

## Conclusion

Notre connaissance de la maladie de Verneuil progresse de manière rapide. La prise en compte du caractère systémique de la maladie et de la nécessité d'un traitement précoce pour potentiellement éviter des conséquences définitives pour nos patients s'affirment et sont retranscrites dans les dernières recommandations actualisées. Longtemps extrêmement pauvre, notre arsenal s'élargit et est amené à s'enrichir de manière substantielle dans les années à venir ce qui pourrait nous permettre, à terme, d'affiner nos stratégies thérapeutiques en fonction des différents phénotypes de la MV.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- PRENS E. Novel aspects in HS pathogenesis. EADV 2024.
- KRUEGER J. New and evolving therapies for Hidradenitis suppurativa define a complex inflammatory pathogenesis. EADV 2024.
- VAN STRAALLEN K. Comorbidities: how to screen and take them into account. EADV 2024.

- TZELLOS T. New evidence based guidelines. EADV 2024.
- GOLDFARB N. Considering inflammatory comorbidities in patients with HS. AAD 2025.
- HSIAO J *et al.* The impact of continuous secukinumab treatment between weeks 52–104 on draining tunnels in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A *post hoc* analysis of the SUNSHINE and SUNRISE extension trial. Poster 63334. AAD 2025.
- TZELLOS T *et al.* Bimekizumab impact on draining tunnel reduction over 2 years in moderate to severe hidradenitis suppurativa Results from BE HEARD EXT. Poster 64414. AAD 2025.
- HILL P *et al.* Semaglutide weight loss effects on hidradenitis suppurativa severity. Poster 60888. AAD 2025.
- KIMBALL A *et al.* Remibrutinib in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa Patient reported outcomes from a randomized phase 2 double-blind placebo-controlled platform study. Poster 62279. AAD 2025.
- KIMBALL A *et al.* Improvement in draining tunnels in response to lutikizumab treatment in adult patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa who have failed anti-TNF therapy. Poster 63539. AAD 2025.
- GARG A *et al.* Maintenance of clinical efficacy in response to upadacitinib treatment in adult patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. Poster 64412 AAD 2025.
- KLEPFISCH L *et al.* Deciphering the contribution of JAK-STAT pathways in hidradenitis suppurativa. EHSF 2025.
- MARTORELL A *et al.* SECU-SPAIN: Real-world efficacy and safety of secukinumab in hidradenitis suppurativa – a 1-year follow-up analysis. EHSF 2025.
- REICH K *et al.* Evidence of a role for IL17F in the inflammatory mechanisms underlying hidradenitis suppurativa (HS), including in deep dermal tunnels. EHSF 2025.
- BECHARA *et al.* Deep dermal inflammatory lesions (DDILs) drive symptom and quality-of-life burden for patients with moderate-to-severe HS: Insights from the MIRA trial population. EHSF 2025.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : investigateur/consultant/orateur pour Abbvie, Amgen, Almirall, Bayer, Boehringer Ingelheim, Celltrion, Incyte, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi et UCB.

olumiant®  
(baricitinib) comprimés

1<sup>ÈRE</sup> SPÉCIALITÉ REMBOURSÉE

dans le traitement de la pelade  
(*Alopecia areata*) sévère de l'adulte<sup>(2,3)</sup>

**DONNÉES  
D'EFFICACITÉ**

à 2 ans sur la repousse  
des cheveux, cils  
et sourcils<sup>(2)</sup>

**TRAITEMENT  
DE PREMIÈRE  
INTENTION**

dans la  
pelade sévère  
(*Alopecia areata*)  
de l'adulte<sup>(2)</sup>

**MOLÉCULE  
D'EXPÉRIENCE**

dans 3 maladies  
auto-immunes  
chez l'adulte et  
2 chez l'enfant<sup>(1)</sup>

**RECU  
CLINIQUE**

de plus de  
10 ans\*\*<sup>(4)</sup>

Step into  
**POSSIBILITY\***

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.

OLUMIANT® ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants<sup>(1)</sup> :

- 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).

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

**INDICATION : Olumiant® est indiqué dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte.**<sup>(1,2)</sup>

**Olumiant® est un traitement de première intention dans le traitement de la pelade sévère de l'adulte.**<sup>(2)</sup>

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. Spécialité remboursée à 65% par la Sécurité Sociale et agréé aux collectivités et divers services publics comme défini par la Commission de la Transparence dans son avis.

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>.



\*Étendre le champ des possibles.\*\* Depuis l'essai Clinique RA-BEAM, débuté en 2012 chez 1 307 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, non répondeurs au méthotrexate (population AMM). 1 Résumé des Caractéristiques du Produit Olumiant® ; 2 HAS. Avis de la Commission de la Transparence OLUMIANT® du 25/10/2023 ; 3 Journal officiel du 29/03/2024 ; 4. Markham A. Baricitinib: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(6):697-704  
JAK : Januse kinases ; RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

LILLY France S.A.S.

24 boulevard Vital Bouhot - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél: 01 55 49 34 34  
Société par Actions Simplifiée - 609 849 153 R.C.S. Nanterre

Lilly

## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en dermatoses infectieuses ?



**P. DEL GIUDICE**  
Services d'Infectiologie et Dermatologie,  
CHI, FREJUS-SAINT-RAPHAËL.

### Premier cas fatal d'infection à Alaskapox [1]

Le virus de l'Alaskapox (AKPV) est un orthopoxvirus qui a été identifié pour la première fois chez un adulte vivant près de Fairbanks, en 2015. À ce jour, sept infections par AKPV ont été signalées, toutes chez des résidents de la région de Fairbanks et à l'origine d'une maladie spontanément résolutive consistant en une éruption cutanée localisée et une lymphadénopathie. Un cas d'évolution fatal a été rapporté chez un résident de la péninsule de Kenai.

En septembre 2023, un homme ayant des antécédents d'immunosuppression secondaire à un traitement contre le cancer, a remarqué une lésion cutanée. 2 mois plus tard, le patient était hospitalisé du fait de l'évolution de la lésion. Mais malgré un traitement antibiotique, d'autres lésions sont apparues sur le

corps. Le diagnostic a été réalisé par PCR d'un prélèvement local. L'évolution a été défavorable aboutissant au décès du patient.

### Une nouvelle rickettsiose identifiée aux États-Unis [2]

On pourrait penser que l'on a cerné le spectre des rickettsioses humaines, mais cette publication prouve que l'on peut encore découvrir de nouvelles espèces. Aux États-Unis, les principales espèces de rickettsioses humaines sont *R. rickettsiae* et *R. parkeri*. Les auteurs rapportent une nouvelle espèce *Rickettsia sp.* CA6269, responsable d'un tableau clinique sévère ressemblant à la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses chez deux cas-patients résidant dans le nord de la Californie.

### Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo chez les tiques *Hyalomma marginatum*, sud de la France [3]

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) est une maladie virale zoonotique grave provoquant de la fièvre et des manifestations hémorragiques chez l'homme. Le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV) a été détecté chez les tiques en Espagne et les anticorps contre le virus dans les sérums de ruminants en Corse. En 2022-2023, le CCHFV a été détecté chez 155 tiques collectées auprès de chevaux et bovins dans le sud de la France, ce qui pose un sérieux problème en termes de santé publique. Heureusement, aucun cas humain n'a

encore été détecté. La transmission du virus à l'homme se fait principalement par morsures des tiques *Hyalomma* en Europe, notamment l'espèce *H. marginatum* et *H. lusitanicum*, ou par exposition à du sang ou des tissus infectés d'animaux ou d'humains virémiques.

### Prophylaxie des IST par la prise de doxycycline [4]

Le risque d'infections sexuellement transmissibles (IST) est important chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. L'objectif de l'étude était d'évaluer si la prophylaxie post-exposition (PPE) avec la doxycycline pourrait réduire l'incidence des infections à *Chlamydia* ou de la syphilis (ou les deux) et si le vaccin anti-méningocoque du groupe B (4CMenB) pourrait réduire l'incidence de la gonorrhée dans cette population. 545 participants ont été inclus dans l'analyse. L'incidence d'un premier épisode de *Chlamydia* ou de syphilis (ou des deux) était 8,8 pour 100 personnes-années (35 événements chez 362 participants) dans le groupe PPE doxycycline et 53,2 pour 100 personnes-années (80 événements chez 183 participants) dans le groupe sans PPE (rapport de risque ajusté [aHR] 0,17 ; IC95 % : 0,12-0,26 ;  $p < 0,0001$ ). L'incidence d'un premier épisode de gonorrhée, à partir du 3<sup>e</sup> mois, était de 58,3 pour 100 personnes-années (103 événements en 274 participants) dans le groupe vacciné 4CmenB et 77,1 pour 100 années-personnes (122 événements chez 270 participants) dans le groupe vacciné (aHR : 0,78 ; IC95 % : 0,60-1,01 ;  $p = 0,061$ ).

## I L'Année thérapeutique

### Épidémie soutenue d'une nouvelle lignée de clade I du MPXV dans l'est de la RDC [5]

Depuis plusieurs mois, une épidémie de mpox sévit en République démocratique du Congo, causée par le clade I du MPXV. Les cas ont débordé la RDC pour toucher les pays limitrophes et quelques cas importés en Europe ont été rapportés. Le mpox clade I est responsable de manifestations cliniques sévères avec une mortalité non négligeable chez l'enfant.

### Ertapénem pour le traitement antibiotique dans la maladie de Verneuil [6]

Les auteurs de cette étude ont évalué l'intérêt du traitement antibiotique par ertapénem de la maladie de Verneuil. Les patients ont été traités avec 1 g d'ertapénem auto-administré à domicile via un cathéter central intraveineux périphérique à l'aide d'une pompe pendant 12 à 16 semaines. 76 patients (78 %) ont participé à l'enquête téléphonique, où 63 d'entre eux (80,3 %) ont déclaré une satisfaction moyenne à élevée. Les auteurs concluent que l'ertapénem intraveineux, administré pendant une durée moyenne de 13 semaines, est associé à une amélioration des marqueurs cliniques et inflammatoires, ainsi qu'à une augmentation de la satisfaction des patients. Toutefois, cette étude était assortie d'un éditorial insistant sur le caractère "pilote" de cette démarche thérapeutique, car l'utilisation pendant une durée prolongée d'une famille d'antibiotiques majeure que sont les carbapénèmes (classés parmi les antibiotiques critiques) pour traiter certaines infections à bactéries multirésistantes, pose question.

### Manifestations dermatologiques de la dengue [7]

Antoine Bertolotti *et al.* nous proposent une étude sur les signes cliniques de la dengue. Au total, 163 cas ont été inclus.



Fig. 1: Éruption érythémateuse généralisée de la dengue.

La prévalence des signes cutanéomuqueux était de 80,4 %. Un prurit a été rapporté dans 33,7 % des cas, une éruption érythémateuse dans 29,4 % (fig. 1) et une atteinte buccale, incluant lèvre, langue et joue, une chéilite angulaire, une pharyngite, aphtes et gingivites, dans 31,3 % des cas. Les études sur les manifestations dermatologiques de la dengue étant rares, celle-ci est d'autant plus bienvenue que bien menée, précise et bien documentée.

### Résistance du *Treponema pallidum* à l'azithromycine en France [8]

Le traitement de première intention contre la syphilis précoce est une dose de benzathine pénicilline G, la ceftriaxone et la doxycycline étant une alternative. L'azithromycine a également montré son efficacité dans le traitement de la syphilis précoce, mais la prévalence de la résistance au tréponème a augmenté ces dernières années dans le monde entier.

Cependant, les données sur la résistance des tréponèmes à l'azithromycine en France étaient manquantes. Le CNR de la syphilis a réalisé une étude sur sa prévalence en France à partir d'échantillons reçus au centre national de référence entre janvier 2010 et décembre 2022. Parmi les 413 patients dont les échantillons se sont révélés systématiquement positifs entre 2010 et 2022, le gène de l'*ARNr 23S*, responsable de la résistance à l'azithromycine, a été identifié dans 299 cas (72,4 %). Les auteurs concluent

que l'azithromycine ne peut plus être considérée comme un traitement de la syphilis en France.

### La bédaciline pour le traitement de la lèpre [9]

La polychimiothérapie standard contre la lèpre peut être associée à des effets secondaires graves. De plus, la menace posée par la lèpre résistante montre la nécessité de trouver des solutions alternatives. Les auteurs ont évalué l'intérêt d'une monothérapie par la bédaciline pendant 8 semaines. Au total, neuf patients ont été inclus. Après 7 semaines de traitement, tous les patients ont montré une amélioration de l'apparence des lésions cutanées. Chez les patients atteints de lèpre multibacillaire, la bédaciline en monothérapie a éliminé *Mycobacterium leprae* dès 4 semaines.

### Présence de cutavirus (CuV) dans le parapsoriasis en plaques [10]

55 patients japonais atteints de maladies inflammatoires chroniques de la peau, dont treize patients atteints de parapsoriasis en grandes plaques (PP), ont été étudiés. L'ADN du CuV a été détecté significativement plus fréquemment dans les biopsies de la peau lésionnelle des patients atteints de PP (38 % ; 4 sur 13) que dans celles des patients atteints d'autres maladies cutanées inflammatoires (2 % ; 1 sur 42 ; P = 0,009). Tous les cas de PP positifs au CuV étaient du sous-type de PP. Les charges virales variaient de 83 450 à 2 164, 170 copies/103 cellules. Le génome CuV semblait être présent dans les cellules lymphoïdes infiltrant l'épiderme et le derme. Les auteurs concluent que la détection de niveaux élevés d'ADN CuV avec l'expression d'ARNm viral suggère un rôle potentiel du CuV dans la pathogenèse du LPP.

### Variant résistant à la mupirocine du clone épidémique européen d'impétigo résistant à l'acide fusidique de *Staphylococcus aureus* [11]

La mupirocine topique est le traitement de référence pour l'impétigo localisé (fig. 2), mais cette attitude thérapeutique est-elle encore d'actualité? Les auteurs ont étudié la résistance à l'acide fusidique et à la mupirocine chez les staphylocoques dorés associés aux infections cutanées auprès de deux grands laboratoires belges entre 2013 et 2023. La résistance à la mupirocine a augmenté de 2013 à 2023, passant de 0,5-1,5 % à 1,7-5,6 %. Entre 2018 et 2023, 91,4 % (64/70) des isolats résistants à la mupirocine étaient co-résistants à l'acide fusidique. En septembre 2023, entre 8,9 % (15/168) et 10,1 % (11/109) des isolats étaient co-résistants. Les auteurs alertent sur l'augmentation de ces résistances qui rendent inopérants ces produits dans la pratique.



Fig. 2: Impétigo à staphylocoque doré.

### Épidémie d'infections à mycoplasmes en 2024 [12]

*Mycoplasma pneumoniae* est connu pour provoquer des infections des voies respiratoires supérieures et des pneumonies, en particulier chez les enfants de 5 à 15 ans. Bien que principalement sporadiques, les infections à *M. pneumoniae* peuvent survenir sous forme d'épidémies successives. Plusieurs rapports ont mentionné une situation épidémique en France et en Europe avec cette bactérie. Ces infections respiratoires ont été parfois accompagnées de manifestations dermatologiques en particulier d'érythème polymorphe (fig. 3). Dans cette étude marseillaise, à titre d'exemple, les auteurs ont rapporté 218 cas en 2023-2024.



Fig. 3: Érythème polymorphe associé au mycoplasme.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Fatal Alaskapox Infection in a Southcentral Alaska Resident: <https://health.alaska.gov/dph/Epi>
2. PROBERT WS, HAW MP, NICHOL AC *et al.* Newly recognized spotted fever group rickettsia as cause of severe rocky mountain spotted fever-like illness, Northern California, USA. *Emerg Infect Dis.* 2024;30:1344-1351.
3. BERNARD C, JOLY KUKLA C, RAKOTOARIVONY I *et al.* Detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Hyalomma marginatum ticks, southern France, May 2022 and April 2023. *Euro Surveill.* 2024;29:2400023.
4. MOLINA JM, BERCOT B, ASSOUMOU L *et al.* Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:1093-1104.
5. VAKANIAKI EH, KACITA C, KINGANDA-LUSAMAKI E. Sustained human outbreak of a new MPXV clade I lineage in eastern Democratic Republic of the Congo. *Nat Med.* 2024;30:2791-2795.
6. NOSRATI A, CH'EN PY, TORPEY ME. Efficacy and durability of intravenous ertapenem therapy for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *Jama Dermatol.* 2024;160:312-318.
7. FERA C, MAILLARD O, JOLY E *et al.* Descriptive and comparative analysis of mucocutaneous manifestations in patients with dengue fever: A prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38:191-196.
8. SALLE R, GRANGE PA, OLLAGNIER G *et al.* Treponema pallidum resistance to azithromycin in France: A nationwide retrospective study from 2010 to 2022. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38:e20-e21.
9. BARRETO J, SAMMARCO ROSA P, ADAMS L. Bedaquiline monotherapy for multibacillary leprosy. *N Engl J Med.* 2024;391:2212-2218.
10. HASHIDA Y, NAKAJIMA K, HIGUCHI T *et al.* Cutavirus infection in large-plaque parapsoriasis, a premalignant condition of mycosis fungoides. *J infect Dis.* 2024;230:109-119.
11. YIN N, MICHEL C, MAKKI N *et al.* Emergence and spread of a mupirocin-resistant variant of the European epidemic fusidic acid-resistant impetigo clone of *Staphylococcus aureus*, Belgium, 2013 to 2023. *Euro Surveill.* 2024; 29:2300668.
12. EDOUARD S, BOUGHAMMOURA H, COLSON P *et al.* Large-scale outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Marseille, France, 2023-2024. *Emerg Infect Dis.* 2024;30:1481-1483.

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 dermatite atopique ?



**O. BAYROU**

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

### ■ Biothérapie

#### 1. Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain bloquant le récepteur partagé de l'IL4 et de l'IL13, inhibant ainsi l'inflammation de type II dans de nombreuses maladies. De nombreux essais randomisés de phase III contrôlés par placebo, menés auprès d'adultes, d'adolescents et d'enfants à partir de 6 mois atteints de DA modérée à sévère, ont montré que le traitement par dupilumab peut conduire à des améliorations substantielles des signes, des symptômes et de la qualité de vie, avec un profil de sécurité acceptable. De nouvelles études sont venues préciser l'évolution à 5 ans en vie réelle et les moyens de faire face aux éventuels effets secondaires.

#### >>> Étude sur 5 ans [1]

L'étude ouverte de 5 ans LIBERTY AD a été menée de septembre 2013 à juin 2022, sur 550 sites dans 28 pays. L'étude a inclus 2 677 patients adultes

atteints de DA modérée à sévère ayant déjà participé à des études antérieures. Au total, 334 patients (12,5 %) ont terminé le traitement jusqu'à la semaine 260. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt étaient liées au réglementaire de l'étude (810 sur 1 380 [58,7 %]), le retrait du patient (248 sur 1 380 [18 %]) et les événements indésirables (116 sur 1 380 [8,4 %]). Les taux d'effets indésirables ajustés en fonction de l'exposition étaient généralement stables ou ont diminué tout au long de l'étude. Les plus courants (incidence de 5 % ou plus) comprenaient la rhinopharyngite, l'aggravation de la DA, l'infection des voies respiratoires supérieures, la conjonctivite, la conjonctivite allergique, les céphalées, l'herpès buccal et la réaction au site d'injection. À la semaine 260, 220 des 326 patients (67,5 %) ont obtenu un score IGA de 0 ou 1 ; et 288 des 324 patients (88,9 %) ont obtenu une amélioration de 75 % ou plus de l'EASI. Le score EASI moyen était de 16,39 au départ et de 2,75 à la fin de l'étude.

#### >>> Efficacité à long terme et raisons de l'arrêt du traitement [2]

L'objectif de cette étude hollandaise de cohorte était d'évaluer l'efficacité clinique du dupilumab dans une large cohorte de patients adultes et pédiatriques atteints de DA avec un suivi allant jusqu'à 5 ans de traitement en pratique quotidienne.

L'objectif secondaire était d'évaluer la fréquence et les raisons de l'arrêt du traitement par dupilumab. L'étude multicentrique a compris 1 286 patients atteints de DA de tous âges. Le dupilumab a montré une efficacité clinique et la réponse clinique a été maintenue pour

la plupart des patients tout au long de la période d'observation. Le pourcentage de patients ayant obtenu un EASI de 7 ou moins et un NRS pour le prurit de 4 ou moins était compris entre 63,6 % et 78,1 %. Une réponse assez similaire a été trouvée pour les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Cependant, 306 patients (23,8 %) ont stoppé leur traitement après une médiane de 54 semaines, en raison d'effets indésirables chez 98 (7,6 %) ou d'une inefficacité chez 85 (6,6 %) d'entre eux.

Parmi les effets indésirables, l'atteinte oculaire associée au dupilumab a été le plus souvent enregistrée comme raison d'abandon chez 38 patients (3 %), suivie de douleurs musculaires/articulaires chez huit patients (0,6 %) et de réactions lymphoïdes chez sept patients (0,5 %). Il est intéressant de noter que 218 patients (71,2 %) ont arrêté le traitement entre décembre 2020 et 2022 lorsque d'autres nouveaux médicaments systémiques sont devenus disponibles pour le traitement de la DA. Cinq patients (0,4 %) ont reçu un diagnostic de cancer, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement. Un mycosis fongique a été diagnostiqué sur des biopsies réalisées avant la mise sous dupilumab. Il faut noter que ce patient a montré une réponse initiale au traitement par dupilumab, mais que son état clinique s'est aggravé après quelques semaines de traitement. Un autre patient, diagnostiqué pour un lymphome systémique à cellules T, a repris le traitement par dupilumab (après consultation avec un hématologue) en raison d'une récurrence de la DA après qu'il l'a arrêté. Six patients (0,5 %) sont décédés au cours du traitement, une infection grave à la COVID-19 étant la cause du décès chez

deux patients. Les autres sont décédés d'une sclérose latérale amyotrophique progressive, d'un cancer du poumon, d'un infarctus du myocarde suspecté ou d'une euthanasie (en raison d'une défaillance grave de l'hémisphère gauche). 85 patients (6,6 %) ont arrêté le traitement pour échec thérapeutique.

### >>> Facteurs prédictifs d'efficacité [3]

L'efficacité du dupilumab a été démontrée dans plusieurs essais de phase III de 16 semaines, en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes ou les inhibiteurs de calcineurine topique. Néanmoins, le taux de réponse au dupilumab dans les études en situation réelle était d'environ 70 % sur 40 semaines, conforme au résultat de 65 % observé dans l'essai de phase III LIBERTY AD CHRONOS de 52 semaines. Ces données indiquent qu'un nombre substantiel de patients n'obtient pas de réponses satisfaisantes.

Par conséquent, l'identification des facteurs associés à une bonne réponse au dupilumab est particulièrement intéressante.

C'est pourquoi une équipe thaïlandaise, à partir d'une méta-analyse portant sur 21 études cliniques ayant enrôlé 5 575 patients atteints de DA, a identifié les facteurs prédictifs d'efficacité du dupilumab définis par l'obtention d'un EASI 75 à la semaine 12 ou 16.

Certains facteurs, notamment le sexe féminin, le jeune âge, l'absence de rhinite allergique, un IMC réduit et des taux diminués d'éosinophiles sanguins, étaient associés à une forte probabilité de réponse positive au traitement par dupilumab.

Cette méta-analyse n'a trouvé aucune association significative entre la réponse au dupilumab et les scores EASI initiaux, les taux d'IgE, l'âge au début de la DA et les taux sériques de LDH. Ceci suggère que ces paramètres ne sont peut-être pas

des indicateurs fiables de l'inflammation de type II chez les patients atteints de DA. Des études antérieures avaient montré qu'un important endotype de type II chez les patients atteints de DA est indépendant des scores EASI initiaux et des taux d'IgE. De plus, des analyses *post hoc* d'essais cliniques de phase III ont révélé que l'efficacité du dupilumab était constante, quel que soit l'âge au début de la DA.

Les taux sériques de LDH sont corrélés à la gravité de la DA. Cependant, l'association entre la LDH sérique et la réponse au dupilumab n'a pas été mise en évidence.

Une étude chinoise [4], plus modeste, portant sur 233 patients traités par dupilumab, a trouvé des résultats à peu près similaires avec quelques nuances. Aucune différence significative d'efficacité n'a été observée entre les quatre groupes d'âge. Cependant, des facteurs cliniques spécifiques se sont avérés être significativement associés à la réponse au traitement par le dupilumab. Les enfants et les adolescents atteints de DA à début précoce ont répondu moins favorablement au dupilumab, tandis que des antécédents de maladies allergiques, en particulier des antécédents d'asthme allergique chez les adultes étaient liés à une réponse positive au dupilumab. Il n'y avait aucune corrélation entre le taux total d'IgE ajusté selon l'âge et la réponse au dupilumab. Le nombre d'éosinophiles a été identifié comme un biomarqueur potentiel pour prédire une réponse favorable chez les patients adultes. Des améliorations précoces du prurit ont été constatées comme prédictives d'une efficacité clinique ultérieure, suggérant qu'un soulagement rapide des démangeaisons dans les 2 semaines suivant le début du traitement par dupilumab peut prédire un résultat positif du traitement.

### >>> Facteurs prédictifs chez le sujet âgé [5]

De plus en plus de DA sont observées chez le sujet âgé. Une équipe chinoise

a mené une étude rétrospective dans laquelle 181 patients âgés ( $\geq 65$  ans) atteints de DA modérée à sévère et ayant reçu un traitement par dupilumab ont été inclus. Dans cette cohorte de patients, 71 patients sur 161 (44,1 %) ont obtenu une rémission complète après 24 semaines de traitement. 35 patients (sur 181 : 19,3 %) ont arrêté le traitement par dupilumab en raison de son inefficacité (18 : 9,9 %), d'événements indésirables (EI) (7 : 3,9 %), de considérations financières (7 : 3,9 %) et de maladies nouvellement diagnostiquées, dont la schistosomiase (1 : 0,5 %), une maladie rénale chronique (1 : 0,5 %) et un cancer colorectal (1 : 0,5 %). Aucun patient n'a signalé d'aggravation des comorbidités systémiques pendant le traitement. Au cours des 24 semaines de suivi, 13 patients (7,1 %) ont présenté des EI, notamment un érythème facial ou corporel (5 : 2,6 %), une détérioration de la DA (4 : 2,2 %), une éruption cutanée médicamenteuse (2 : 1,1 %), de la fatigue (1 : 0,5 %) et une douleur au site d'injection (1 : 0,5 %). Aucun cas de conjonctivite n'a été rapporté.

L'obtention d'un score EASI-50 à la semaine 2 et d'un EASI-50 ou d'un EASI-75 à la semaine 4 prédisait un meilleur IGA 0/1 à la semaine 24. La présence de comorbidités n'était pas associée à une rémission complète pendant le traitement, ce qui suggère que les comorbidités ont des effets limités sur l'efficacité du dupilumab.

### >>> Hyperéosinophilie [6]

Le dupilumab peut provoquer une hyperéosinophilie périphérique transitoire en raison du blocage de la migration des éosinophiles dans les tissus mais pas de la moelle osseuse vers le sang périphérique. Une équipe hollandaise a observé, chez 200 patients atteints de DA, l'apparition d'une hyperéosinophilie dans 15 cas. Un seul patient a dû arrêter le dupilumab en raison de l'hyperéosinophilie. Il avait signalé des sueurs nocturnes et un essoufflement, possi-

## I L'Année thérapeutique

blement liés à une hyperéosinophilie. Aucune preuve d'infection parasitaire, de syndrome hyperéosinophilique ou de malignité n'avait été notée. Les signes ont régressé après l'arrêt du dupilumab. Lorsque le traitement a été repris, une hyperéosinophilie a été notée à nouveau après 16 semaines. Pour les 14 patients restants qui ont présenté une hyperéosinophilie pendant leur traitement, aucun symptôme potentiellement associé n'a été signalé, ce qui a conduit à une surveillance vigilante. Chez tous ces patients, les éosinophiles ont diminué à moins de 1 500 pendant le traitement. En conclusion, les auteurs ne recommandent pas de contrôle continu mais un dosage des éosinophiles au 6<sup>e</sup> mois.

### >>> Dupilumab et cancer [7]

Une analyse rétrospective américaine de 6 ans a montré que les patients exposés au dupilumab présentaient un risque significativement plus faible de développer des tumeurs malignes internes par rapport aux patients sous thérapies systémiques non-dupilumab et aux patients traités par thérapies non systémiques. Ainsi, trois groupes ont été comparés :

- DA sévère traitée par dupilumab : patients exposés au dupilumab mais pas à d'autres traitements systémiques (azathioprine, cyclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil ou photothérapie) ;
- DA sévère traitée par un traitement systémique sans dupilumab ;
- DA légère prise en charge sans dupilumab ni autre traitement systémique.

Pour réduire les risques de confusion liés à des médicaments relativement plus récents contre la DA, les patients ayant été exposés au baricitinib, à l'abrocitinib, à l'upadacitinib, au tralokinumab et au ruxolitinib par voie orale à tout moment ont été exclus.

Parmi les 1 857 patients atteints de DA traités par dupilumab et 1 857 patients atteints de DA n'ayant pas reçu de traitement systémique, l'exposition au dupilumab a été associée à un risque significativement réduit de carcinome

épidermoïde/carcinome basocellulaire (RR : 0,35 ; IC95 % : 0,18-0,68) et de cancer interne (RR : 0,47 ; IC95 % : 0,28-0,78) ( $p < 0,005$  dans les deux cas). Il n'y avait pas de différence significative pour les hémopathies malignes (RR : 0,72 ; IC95 % : 0,32-1,61). En comparant 1 378 patients atteints de DA traités par dupilumab et 1 378 patients atteints de DA traités par d'autres traitements systémiques, il a été observé une diminution significative des risques de cancer interne (RR : 0,45 ; IC95 % : 0,27-0,74) et d'hémopathie maligne (RR : 0,37 ; IC95 % : 0,18-0,76) avec l'exposition au dupilumab ( $p < 0,005$  dans les deux cas). De plus, il a été remarqué une tendance à la diminution du risque de carcinome épidermoïde/carcinome basocellulaire chez les patients traités par dupilumab (RR : 0,52 ; IC95 % : 0,26-1,05) ( $p < 0,063$ ).

Le dupilumab ne semble donc pas favoriser le développement de tumeurs malignes à court terme chez les patients atteints de DA. Cette diminution du risque de tumeur maligne associée au dupilumab est biologiquement plausible car l'IL4 et l'IL13, cytokines inhibées par le dupilumab, ont été liées à la tumorigenèse interne. Bien que des données antérieures aient montré que le dupilumab peut être associé au lymphome cutané à cellules T, cette étude n'a pas inclus suffisamment de patients atteints pour examiner spécifiquement cette tumeur maligne. Étant donné des travaux antérieurs suggérant un risque accru de lymphome dans la DA sévère et la constatation dans cette étude de l'augmentation d'hémopathies malignes dans la cohorte de DA sévère sans dupilumab, les patients atteints de DA sévère peuvent avoir un risque initial de lymphome plus élevé, quelle que soit l'exposition au traitement.

### >>> Dupilumab et grossesse [8]

La grossesse a souvent un effet aggravant sur la DA. Bien qu'il n'y ait pas de préoccupation spécifique concernant les risques secondaires à l'exposition au dupilumab

pendant la grossesse, les recommandations actuelles suggèrent l'utilisation d'autres médicaments systémiques chez les femmes enceintes atteintes de DA.

Afin d'essayer de préciser les effets de dupilumab sur la grossesse, une équipe turinoise a analysé les effets de cette biothérapie sur des grossesses non programmées. Il a été détecté 29 patientes exposées au médicament pendant la grossesse. La durée médiane du traitement par dupilumab avant la conception était de 22,5 semaines (fourchette : 3 à 118), et de 6 semaines (fourchette : 2 à 24) pendant la grossesse. Toutes les grossesses documentées n'étaient pas planifiées et le médicament a été arrêté dans tous les cas, une fois l'état de grossesse signalé. La comparaison de la cohorte de l'étude et du groupe témoin n'a révélé aucun risque significatif associé au médicament pour la grossesse, pour des anomalies congénitales, néonatales ou du post-partum. L'absence d'un effet statistiquement significatif de l'exposition sur l'évènement a été confirmée par l'analyse bivariée et l'analyse multivariée ajustée pour d'autres facteurs de confusion.

Ces résultats sont conformes aux rapports de cas antérieurs et aux données de pharmacovigilance, suggérant dans tous les cas un profil de sécurité favorable. De même, les études animales n'ont montré aucune anomalie fœtale ni effet sur la fertilité.

Cependant, les preuves actuelles ne sont pas encore suffisantes pour recommander définitivement l'utilisation du dupilumab pendant la grossesse. Mais cette cohorte de patientes enceintes exposées au dupilumab s'ajoute aux preuves existantes concernant la sécurité de cette biothérapie pendant la grossesse.

### >>> Passage du dupilumab au profit du tralokinumab ou des inhibiteurs de JAK pour atteinte oculaire ou faciale [9]

Près de 10 à 20 % des patients arrêtent le dupilumab après 2 ans de traitement,

souvent en raison d'événements indésirables. Dans les études en vie réelle, jusqu'à 19 % des patients atteints de DA traités par dupilumab ont développé une atteinte oculaire due au dupilumab. Celle-ci entraîne l'arrêt du dupilumab chez près de 24 % des patients. La rougeur faciale induite par le dupilumab affecte 10 % des patients dans la vie réelle et jusqu'à 11 % de ces patients arrêtent le dupilumab.

C'est pourquoi d'autres traitements ont été proposés pour éviter ces effets indésirables : le tralokinumab et les inhibiteurs de JAK (JAKi). Le tralokinumab a provoqué une conjonctivite chez 7 % des patients dans les essais cliniques, avec moins de 2 % des cas entraînant l'arrêt du traitement. De petites études de cas suggèrent que les effets indésirables graves ne réapparaissent pas après le passage du dupilumab au tralokinumab. En revanche, les JAKi ne provoquent pas d'atteinte oculaire.

Une étude multicentrique française portant sur 106 patients a évalué l'évolution de ces effets indésirables et le contrôle de la DA lors du passage au tralokinumab ou à un JAKi après l'arrêt du dupilumab en raison d'une atteinte faciale ou oculaire.

Le nombre de patients présentant une résolution ou une amélioration des effets indésirables graves (92 % contre 72 % ;  $p = 0,0244$ ) et une augmentation de la rémission complète (85 % contre 33 % ;  $p = 0,0006$ ) était plus élevé avec les JAKi qu'avec le tralokinumab.

Le nombre de patients atteignant un score d'évaluation globale de l'investigateur de 0/1 a augmenté de M0-M3 à M6 (22 % contre 42 % ;  $p = 0,0067$ ) dans le groupe JAKi et est resté similaire (32 % contre 35 %) dans le groupe tralokinumab. Cependant, 57 % ont arrêté le nouveau traitement après 8 mois en moyenne, principalement en raison d'un manque d'efficacité.

Pour l'atteinte oculaire, les deux traitements ont conduit à une évolution favorable mais avec une réponse significativement meilleure avec les JAKi qu'avec le tralokinumab. Le tralokinumab provoque également une atteinte oculaire probablement plus souvent en vie réelle que dans des essais cliniques. Dans cette étude, 15 des 36 patients (42 %) ont présenté une atteinte oculaire avec l'utilisation du tralokinumab, entraînant son arrêt chez six des 36 patients (17 %).

L'amélioration de la dermatose faciale rouge (DFR) était également meilleure avec les JAKi qu'avec le tralokinumab. Il a été démontré que cette dermatose serait médiée par les TH22. La voie IL22 est médiée par TYK2 et JAKi : ceci pourrait expliquer le meilleur résultat de la DFR sous traitement JAKi.

## 2. Lébrizumab [10]

Le lébrizumab est un anticorps monoclonal ayant une forte affinité pour l'IL13 ; il se lie avec une vitesse de désactivation lente et bloque les effets en aval de l'IL13. Le lébrizumab empêche l'hétérodimérisation de l'IL4R $\alpha$ /IL13R $\alpha$ 1 sans bloquer la liaison au récepteur leurre de l'IL13R $\alpha$ 2.

Dans des essais de phase III, le lébrizumab a démontré son efficacité et un profil bénéfice/risque positif dans la prise en charge de la DA modérée à sévère chez les adultes et les adolescents occidentaux, en monothérapie jusqu'à la semaine 52 et en association avec les dermocorticoïdes à la semaine 16.

Une équipe japonaise a réalisé une étude sur 68 semaines comparant le lébrizumab au placebo chez des patients atteints de DA de plus de 12 ans. Au cours des 16 premières semaines, les patients ont reçu une injection de lébrizumab toutes les 2 ou 4 semaines, ou un placebo toutes les 2 semaines. Après 16 semaines, les patients ont reçu du lébrizumab toutes les 2 ou 4 semaines. En outre, les patients

ont pu utiliser un dermocorticoïde. Le lébrizumab améliorait les symptômes de la DA chez certains patients après seulement 16 semaines de traitement. Les améliorations chez ces patients ont perduré lorsque le traitement a été poursuivi au cours de l'année suivante. Certains patients présentaient encore des symptômes de la DA après 16 semaines de traitement. Ils présentaient des symptômes moins graves à la fin de l'année lorsqu'ils continuaient à recevoir le traitement au lébrizumab. Bien que leur état ait mis plus de temps à s'améliorer, le traitement a été bénéfique.

Des effets indésirables liés au traitement sont survenus chez 21 % à 28 % des patients.

Une conjonctivite est survenue dans 3 % à 13 % des cas et une infection herpétique ou un zona chez 6 % à 18 % d'entre eux. Les infections cutanées ont été l'événement le plus fréquent, survenant chez 6 à 11 % des patients. Des réactions au site d'injection ont été signalées chez respectivement 5 % à 9 % des patients. Il n'y a eu aucun cas de réaction anaphylactique ou d'angioœdème le jour de l'administration du médicament à l'étude, de tumeurs malignes, d'exacerbation de la DA, de suicide ou d'automutilation, d'éosinophilie ou de troubles liés aux éosinophiles.

## 3. Cendakimab [11]

Le cendakimab est un anticorps monoclonal sélectif à haute affinité qui se lie à l'IL13, bloquant son interaction avec ses récepteurs IL13R $\alpha$ 1 et IL13R $\alpha$ 2.

Concernant l'efficacité et la sécurité du cendakimab chez 221 patients atteints de DA modérée à sévère dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, de phase II, on note que :

– **le critère d'efficacité principal** a été atteint pour le cendakimab, 720 mg, une fois par semaine par rapport au placebo mais la signification statistique n'a pas été démontrée pour 720 mg, toutes les

## I L'Année thérapeutique

2 semaines. L'effet du traitement pour 360 mg, toutes les 2 semaines était comparable à celui de 720 mg, une fois par semaine. Parmi les patients présentant des événements indésirables liés au traitement ayant conduit à l'arrêt du traitement, 4 (7,4 %) ont reçu 720 mg, une fois par semaine ; 2 (3,6 %) 720 mg, toutes les 2 semaines ; 1 (1,8 %) 360 mg, toutes les 2 semaines ; et 2 (3,6 %) le placebo ;

– **l'effet indésirable le plus fréquent** du groupe de conjonctivites était la conjonctivite allergique (quatre patients [7,4 %] traités avec 720 mg, une fois par semaine ; sept [12,7 %] avec 720 mg, toutes les deux semaines ; cinq [9,1 %] avec 360 mg, toutes les deux semaines ; et deux [3,6 %] avec un placebo).

### 4. Radémikibart [12]

Le radémikibart est un anticorps monoclonal IgG4 kappa humain de nouvelle génération dirigé contre l'IL4Ra humain, bloquant la signalisation des cytokines inflammatoires TH2 IL4 et IL13, qui interagissent toutes deux avec la sous-unité réceptrice. Dans des expériences précliniques, le radémikibart s'est lié avec une grande spécificité à un épitope unique sur l'IL4Ra humain et, par rapport au dupilumab, a été associé à une affinité de liaison plus élevée et à une régulation négative similaire ou plus puissante des réponses inflammatoires induites par TH2 *in vitro*, *in vivo* et *ex vivo*.

Dans une étude randomisée en double aveugle, 226 patients ont reçu du radémikibart sous-cutané (300 mg toutes les 2 semaines, 150 mg toutes les 2 semaines, 300 mg toutes les 4 semaines ; plus une dose de charge de 600 mg) ou un placebo. Le critère d'évaluation principale a été atteint : réduction significative en pourcentage par rapport à la valeur initiale de l'indice de gravité de la surface de l'eczéma (EASI) à la semaine 16 avec 300 mg de radémikibart toutes les 2 semaines (-63 %), 150 mg toutes les 2 semaines (-57,6 %), 300 mg toutes les 4 semaines (-63,5 %) par rapport au placebo (-39,7 %). Les scores EASI

ont diminué de manière significative avec 300 mg toutes les 2 semaines et toutes les 4 semaines lors de la première évaluation (semaine 2), sans signe de plateau à la semaine 16. Des améliorations significatives ont également été observées dans les critères d'évaluation secondaires, notamment le prurit. En ce qui concerne les critères d'évaluation primaires et secondaires, l'efficacité tendait à être comparable à celle des doses de 300 mg toutes les 2 semaines et toutes les 4 semaines.

Les effets secondaires du radémikibart par rapport au placebo étaient : herpès (0,6 % contre 1,8 %), conjonctivite de cause non spécifiée (2,9 % contre 0 %), conjonctivite allergique (0,6 % contre 0 %), céphalées (5,3 % contre 0 %) et réactions au site d'injection (1,8 % contre 1,8 %).

### 5. Voie OX40L-OX40 et amlitelimab : une amélioration durable [13-15]

La costimulation OX40 ligand (OX40L)-OX40 joue un rôle clé dans l'inflammation induite par les lymphocytes T. Les signaux de costimulation secondaires, OX40L et son récepteur OX40, s'expriment respectivement sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et les lymphocytes T, après les interactions initiales CPA-lymphocytes T. Les autres composants de la surface cellulaire de l'activation des lymphocytes T comprennent le récepteur des lymphocytes T, CD28, le CMH de classe I, le CMH de classe II, B7-1 et B7-2. La signalisation OX40 par OX40L exprimé sur les CPA déclenche l'expansion et la persistance des populations de lymphocytes T effecteurs et mémoires TH1, TH2, TH17 et TH22 et la libération de cytokines dans la DA, amplifiant et entretenant l'inflammation médiée par les lymphocytes T.

L'amlitelimab est un anticorps monoclonal IgG4 anti-OX40L entièrement humain, non déplétif, qui agit à l'interface APC-lymphocytes T, inhibant l'inflammation pathogène dépendante des

lymphocytes T sans dépléter les lymphocytes T. Dans un essai de phase IIa, l'amlitelimab a été bien toléré et a entraîné des améliorations cliniquement significatives des lésions et du prurit chez les patients adultes atteints de DA modérée à sévère à la semaine 16. Les réponses lésionnelles ont été maintenues jusqu'à 24 semaines après la dernière dose chez les patients qui ont obtenu une réponse IGA 0 ou 1 à la fin de la période en double aveugle. Ces données préliminaires suggéraient que l'inhibition de l'OX40L pourrait conduire à un contrôle durable de la DA.

L'amlitelimab a été évalué chez des patients atteints de DA modérée à sévère dans une étude de phase IIb. Les patients ont reçu de l'amlitelimab sous-cutané toutes les 4 semaines à des doses de 250 mg plus une dose de charge de 500 mg, 250 mg, 125 mg ou 62,5 mg ou un placebo pendant 24 semaines dans la partie I (randomisation 1:1:1:1:1). Dans la partie II, les réponders cliniques ont été réaffectés 3:1 pour arrêter de prendre l'amlitelimab ou poursuivre le schéma posologique précédent pendant 28 semaines. Le critère d'évaluation principal était l'EASI entre le début et la semaine 16. Une diminution significative de l'EASI a été observée avec les doses d'amlitelimab par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ). Les réponses cliniques à la semaine 24 (évaluation globale de l'investigateur 0/1 et/ou une réduction de 75 % de l'EASI) ont été maintenues à la semaine 52 chez les patients poursuivant ou arrêtant l'amlitelimab. Parmi ceux conservant une réponse clinique à la semaine 52 après avoir cessé de recevoir le traitement, plus de 80 % avaient des concentrations sériques d'amlitelimab  $< 4$  mg/mL pendant plusieurs semaines avant la semaine 52. Les réductions des biomarqueurs liés à la DA au cours de la partie I ont été maintenues tout au long de la partie II. L'amlitelimab a été bien toléré pendant 52 semaines.

En conclusion, le ciblage des interactions OX40L – OX40 avec l'amlitelimab a démontré des améliorations cliniques significatives pendant que les patients suivaient un traitement et le maintien de la réponse clinique jusqu'à 32 semaines après la dernière injection, en plus de montrer un profil de sécurité acceptable. Il est intéressant de noter que deux autres anticorps monoclonaux expérimentaux ciblant OX40 à la surface des lymphocytes T, le rocatinlimab et le télazorlimab, ont démontré le maintien des réponses cliniques chez les patients sans suivre de traitement pendant 20 semaines et 12 semaines, respectivement.

## Inhibiteurs de Janus Kinase : JAKi

### 1. Upadacitinib

#### >>> Upadacitinib en vie réelle [16]

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de JAK-1. Les essais cliniques de phase II et III avec l'upadacitinib ont montré une réduction significative des symptômes de la DA après 16 semaines de traitement, avec généralement une bonne tolérance. Cependant, l'efficacité dans un essai clinique peut différer de l'efficacité dans la pratique quotidienne. Les patients ne peuvent participer à un essai clinique que s'ils répondent à des critères stricts d'inclusion et d'exclusion. Les patients traités dans la pratique quotidienne présentent souvent des comorbidités et des médicaments concomitants et sont exclus des études cliniques. Les résultats des données de traitement dans la pratique quotidienne peuvent donner une meilleure représentation de l'efficacité et de la sécurité du traitement dans le monde.

C'est pourquoi une équipe hollandaise a inclus 48 patients dont la majorité (81 %) avaient résisté à d'autres thérapies ciblées, y compris d'autres inhibiteurs de JAK et des produits biologiques. 34 patients (71 %) utilisaient encore le

traitement par upadacitinib au dernier suivi (durée médiane de 46,5 semaines). 14 patients (29 %) ont arrêté le traitement en raison d'inefficacité ou d'EI. Le traitement par upadacitinib a entraîné une diminution significative de la gravité de la maladie au cours d'un suivi médian de 37,5 semaines. L'IGA médiane au départ est passée de 3 (IQR 2-3) à 1,5 (IQR 1-2) au dernier examen ( $p < 0,001$ ). Le NRS médian des démangeaisons est passé de 7 (IQR 5-8) au départ à 2,25 (IQR 0,25-6,5) au dernier examen ( $p < 0,001$ ). Trois patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. 48 effets indésirables ont été rapportés, dont des éruptions de type acnéique (25 %), des nausées (13 %) et des infections des voies respiratoires (10 %).

#### >>> Upadacitinib chez l'adolescent sur 76 semaines [17]

Une équipe américaine a évalué l'efficacité de l'upadacitinib, 15 mg et 30 mg, avec ou sans corticostéroïdes topiques chez 542 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de DA modérée à sévère pendant 76 semaines.

À la semaine 76, parmi les patients des essais *Measure Up 1*, *Measure Up 2* et *AD Up* (dermocorticoïdes autorisés en plus), l'EASI-75 a été atteint par 89,1 %, 84,4 % et 87,8 % des adolescents prenant de l'upadacitinib 15 mg, respectivement, et par 96,1 %, 93,6 % et 82,7 % des adolescents prenant de l'upadacitinib 30 mg, indiquant le maintien ou l'amélioration de l'EASI-75 sur 76 semaines avec l'upadacitinib. L'efficacité mesurée par l'obtention d'un score vIGA-AD de 0 ou 1 et une amélioration du WP-NRS de 4 points ou plus par rapport à la valeur initiale a été maintenue ou améliorée, de la même manière, jusqu'à la semaine 76 pour les adolescents prenant de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg.

Les deux doses d'upadacitinib étaient généralement sûres et bien tolérées chez les adolescents après une exposition à long terme pendant 76 semaines. Un

nombre plus faible d'eczéma *herpeticum* a été signalé dans le groupe upadacitinib, 30 mg, (un événement) par rapport au groupe upadacitinib, 15 mg, (huit événements). Le zona a été signalé plus fréquemment avec l'upadacitinib 30 mg, par rapport à l'upadacitinib 15 mg. Comme chez les adultes, la plupart des événements de zona, signalés chez les adolescents, impliquaient un seul dermatome. Aucun événement cardiovasculaire indésirable majeur, accident thrombo-embolique veineux, tuberculose active, lymphome, dysfonctionnement rénal, cancer de la peau non mélanocytaire (NMSC) ou perforation gastro-intestinale n'a été observé.

L'acné était l'effet indésirable le plus fréquent (essais *AD Up* et *Measure Up 2*) ou le deuxième effet indésirable le plus fréquent (essai *Measure Up 1*); le plus souvent, l'acné était d'intensité légère et entraînait rarement l'arrêt du traitement. La présentation de l'acné consistait en papules, pustules et comédons inflammatoires et touchait principalement le visage. Aucun cas de conjonctivite allergique n'a été signalé dans les groupes upadacitinib 15 mg et upadacitinib 30 mg au cours de cette période dans les trois études.

#### >>> Upadacitinib et acné : JAKné [18]

Une équipe italienne a dénombré, sur 15 centres, 48 patients atteints d'acné sur 290 patients traités par upadacitinib (16 %). Le terme de JAKné est utilisé pour nommer cette acné. Parmi eux, 43 patients ont présenté une JAKné d'apparition récente, et cinq ont connu une poussée d'acné préexistante. L'âge médian de la population étudiée était de 27 ans (intervalle : 16-75) et 28 sujets (58 %) étaient des femmes, avec une durée médiane de suivi de 52 semaines (intervalle : 4-148). Cependant, l'apparition de JAKné a été associée à la dose quotidienne de 30 mg d'upadacitinib chez 33 patients (68 %), et elle est survenue dans les 6 mois suivant le début du traitement chez 37 patients (77 %).

## I L'Année thérapeutique

La gravité de JAKné était légère à modérée dans la plupart des cas (grade I-II), avec seulement trois cas d'acné sévère (grade III) signalés. Lorsque le traitement était jugé nécessaire (31 %), les patients recevaient généralement des topiques (92 %). Chez 36 patients (75 %), l'apparition de JAKné n'a pas nécessité l'arrêt de l'upadacitinib, et une rechute n'a été observée que chez trois patients (6,3 %).

Pour les auteurs, le point notable de l'étude, et non rapporté précédemment, est l'identification d'un sous-ensemble de patients qui ont développé une JAKné avec une apparition relativement retardée comparée aux rapports précédents. Ils désignent un tel phénomène par le terme de "JAKné à apparition tardive" lorsque l'acné se produit 6 mois après l'introduction de l'upadacitinib.

### >>> Upadacitinib vs dupilumab [19, 20]

Une équipe multicentrique a évalué l'efficacité et la sécurité de l'upadacitinib une fois par jour, initié à 15 mg et augmenté à 30 mg en fonction de la réponse clinique, par rapport au dupilumab au sein d'une population d'adolescents et d'adultes atteints de DA (12 à 64 ans). À la semaine 16, davantage de participants du groupe upadacitinib ont atteint le critère principal d'amélioration : EASI 90 et de l'échelle numérique d'évaluation du pire prurit (WP-NRS) 0/1 à la semaine 16 (19,9 % contre 8,9 %), avec des différences observées dès la semaine 4.

L'upadacitinib était également supérieur au dupilumab pour les critères secondaires, notamment l'obtention d'un score EASI 90, d'un WP-NRS 0/1 et d'une amélioration  $\geq 4$  points du WP-NRS à la semaine 16. L'utilisation de traitement de secours topique était également moins fréquente chez les patients du groupe upadacitinib (9,6 % contre 25,1 %), ce qui souligne que cette approche peut également réduire la dépendance aux médicaments topiques tels que les stéroïdes topiques.

Les deux traitements ont été bien tolérés, 2 % des patients du groupe upadacitinib et 1,3 % des patients du groupe dupilumab ayant arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (12,7 % upadacitinib, 7,4 % dupilumab), l'acné (12 % upadacitinib, 1,5 % dupilumab), les céphalées (5,9 % upadacitinib, 3,5 % dupilumab) et les infections des voies respiratoires supérieures (5,9 % upadacitinib, 4,6 % dupilumab).

Pour environ 70 % des participants, la dose a été augmentée de 15 mg par jour à 30 mg par jour, la plupart des augmentations étant motivées par des critères de démanégeaisons (incapacité à obtenir une amélioration  $\geq 4$  points du score WP-NRS par rapport à la valeur initiale). Comme les effets secondaires de l'upadacitinib dépendent de la dose, cet essai souligne que le fait de commencer à une dose de 15 mg par jour, en l'augmentant si le patient ne fait pas de progrès cliniques suffisants au cours des 4 à 8 semaines suivantes, peut toujours entraîner des taux élevés d'efficacité clinique rapide, tout en permettant à de nombreux patients de rester à une dose plus faible qui peut être mieux tolérée.

### 2. Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) 1 et 2. Le baricitinib inhibe de manière transitoire la signalisation intracellulaire des cytokines pro-inflammatoires, notamment les cytokines TH2 : IL4, IL13 et IL31 ; la cytokine TH17/TH22 IL22 ; et la cytokine dérivée de TH1 : IFN- $\gamma$ . L'IL4, l'IL13 et surtout l'IL31 sont également des cytokines pruritogènes, favorisant le prurit lié à la DA par l'activation directe ou indirecte des neurones sensitifs.

Dans une analyse *post hoc*, Wollenberg *et al.* [21] ont cherché à étudier les effets du baricitinib sur les sous-scores EASI individuels, à savoir l'excoriation, l'œdème/papulation, l'érythème

et la lichénification, dans les essais en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes.

Le baricitinib 4 mg a montré des améliorations rapides et prolongées des quatre signes cliniques dans les deux cohortes. Des effets significatifs sont apparus à la semaine 1 pour les scores d'excoriation, d'œdème/papulation et d'érythème en monothérapie ( $p < 0,001$ ) et en thérapie combinée TCS ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ), ont atteint un plateau à la semaine 4 et sont restés significatifs par rapport au placebo jusqu'à la semaine 16. L'effet sur les scores de lichénification est également apparu précocement, à la semaine 1 en monothérapie ( $p < 0,05$ ) et à la semaine 2 en thérapie combinée ( $p < 0,001$ ), avec des scores s'améliorant continuellement sans plateau clair. L'ampleur de l'effet était la plus élevée pour les scores d'excoriation, présentant une réduction quasi-maximale à la semaine 1 de monothérapie et restant la plus élevée à tous les points temporels en thérapie combinée.

### >>> Baricitinib chez l'enfant [22]

Le baricitinib a reçu une autorisation réglementaire dans l'Union européenne pour les patients  $\geq 2$  ans atteints d'une DA modérée à sévère en octobre 2023. Wollenberg *et al.* ont rapporté les résultats d'innocuité et d'efficacité à long terme de BREEZE-AD-PEDS chez des enfants de 2 à 18 ans. Au total, 467 patients ont reçu du baricitinib pendant 750,7 années-patients. La proportion de répondeurs/répondeurs partiels (à la semaine 16) qui ont atteint le score vIGA-AD 0/1 à la semaine 52 était plus élevée pour l'équivalent de 4 mg de baricitinib (56,8 %) par rapport à tous les autres groupes de traitement (42,2 %, 47,7 % et 39,7 % pour l'équivalent de 2 mg, l'équivalent de 1 mg et le placebo, respectivement). La plupart des événements indésirables liés au traitement était d'intensité légère/modérée.

Aucun décès, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ou évé-

nement thrombotique artériel, événement cardiovasculaire indésirable majeur, tumeur maligne, événement de tuberculose ou perforation gastro-intestinale n'a été signalé. Le profil de tolérance était similaire avec le profil de sécurité établi pour le baricitinib chez les adultes atteints de DA modérée à sévère, sans nouveaux signaux de sécurité identifiés. Ces résultats suggèrent que le profil bénéfice/risque du baricitinib chez les patients pédiatriques reste favorable pendant un traitement à long terme.

### >>> Comparaison en vie réelle du baricitinib et du dupilumab [23]

Dans une étude taïwanaise, 76 personnes atteintes d'une DA modérée à sévère, ayant présenté de mauvaises réponses aux traitements topiques ont suivi un traitement d'au moins 16 semaines, 48 personnes recevant du dupilumab et 28 personnes recevant du baricitinib. Le choix du médicament a été déterminé par les patients eux-mêmes après des discussions approfondies. Le baricitinib a été administré à une dose quotidienne de 4 mg tandis que le dupilumab a initialement été administré à une dose de charge de 600 mg, suivie de doses bimensuelles de 300 mg.

Après le traitement, les scores EASI ont été réduits rapidement, sans différence significative observée entre les groupes à aucun moment. À la semaine 16, le score EASI moyen était de 4,8 dans le groupe dupilumab et de 6,5 dans le groupe baricitinib. En termes d'amélioration de l'EASI, des proportions similaires de patients ont atteint EASI 50, EASI 75, EASI 90 et EASI 100 entre les groupes. À la semaine 16, l'EASI 75 a été atteint chez 79,17 % et 71,43 % des patients traités par dupilumab et baricitinib, respectivement.

Les biomarqueurs ont été étudiés avant et après traitement. Le nombre d'éosinophiles circulants s'est considérablement amélioré dans les deux groupes de

traitement après le traitement alors que les taux d'IgE sériques ont diminué de manière significative, uniquement chez les patients recevant du dupilumab, et non chez ceux recevant du baricitinib. Il a été observé une diminution notable des taux de CD30 et d'éotaxine-3, ainsi qu'une augmentation significative du taux de chimioattractant alpha des cellules T inductibles par l'IFN (I-TAC) après le traitement par dupilumab. Parallèlement, le traitement par baricitinib a entraîné des réductions significatives des taux de CD30, d'IL-2R, d'IFN-gamma, d'IL18, d'IL22, de chimiokine dérivée des macrophages et d'éotaxine-3. Les comparaisons entre les groupes après les traitements ont révélé que les patients recevant du dupilumab avaient des taux significativement plus faibles de CD30, d'éotaxine-3 et de peptide activant les neutrophiles épithéliaux, mais un taux significativement plus élevé de chimioattractant alpha des cellules T inductible par l'IFN, par rapport à ceux recevant du baricitinib. Ces résultats suggèrent que le dupilumab entraîne une réduction plus prononcée des chimiokines TH2 par rapport au baricitinib, tandis que le baricitinib exerce une inhibition plus forte sur les cytokines et les chimiokines TH1 que le dupilumab.

De plus, les taux d'IgE initiaux ont démontré la plus forte corrélation avec l'activité initiale de la maladie. Néanmoins, malgré les réductions de nombreux niveaux de biomarqueurs après le traitement, ces changements n'étaient pas bien corrélés avec l'amélioration clinique.

### 3. Abrocitinib

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif de Janus kinase (JAK) 1.

Une étude rétrospective observationnelle non interventionnelle [24], dans des conditions réelles de pratique clinique de patients traités par abrocitinib 100 ou 200 mg par voie orale,

a été réalisée dans quinze hôpitaux en Espagne pour évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité.

La cohorte comprenait 76 patients d'un âge moyen de 33,93 ans ; 57,89 % étaient des hommes. Avant l'abrocitinib, 36,84 % n'avaient jamais reçu de thérapies avancées. Les scores moyens initiaux étaient : SCORAD 47,04, EASI 21,79 et DLQI 15,01. À la semaine 24, il y a eu des améliorations significatives : l'EASI a été réduit à 2,81 et 70,58 % des patients ont atteint l'EASI 75. Cependant, 18,42 % ont arrêté le traitement, principalement en raison de son inefficacité ou d'effets indésirables. Le profil de sécurité était favorable, 22,37 % ayant signalé des événements indésirables (EI) légers et un cas grave de lymphome cutané. Il faut noter que 70,59 % (12 patients sur 17) qui n'avaient pas répondu à l'upadacitinib ont montré une bonne réponse à l'abrocitinib. Il a été suggéré que bien que les deux médicaments partagent le même mécanisme d'action en inhibant sélectivement JAK1, ils ne sont pas des molécules identiques et diffèrent dans leurs propriétés pharmacodynamiques, leur affinité et leur sélectivité pour les isoformes de JAK.

### >>> Efficacité à court terme et tolérance [25]

Une étude italienne rétrospective multicentrique de 16 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité à court terme et la sécurité de l'abrocitinib chez les patients atteints de DA modérée à sévère. Elle a porté sur 85 patients adultes de 14 unités de dermatologie italiennes atteints de DA modérée à sévère et traités par abrocitinib 100/200 mg. À la semaine 12 de traitement par abrocitinib 200 mg, 44 % des patients ont atteint un IGA 0/1, 63 % un EASI 75 et 39 % un EASI 90. À la semaine 16, une amélioration d'au moins 90 % de l'EASI (EASI90) et de l'IGA 0/1 a été observée chez 49,4 % et 61,2 % des patients, respectivement. Une réduction d'au moins 4 points du PP-NRS et du S-NRS par rapport à la

## I L'Année thérapeutique

valeur initiale a été obtenue par 70,6 % des patients pour les deux critères d'évaluation. Aucun rapport de sécurité significatif n'a été observé pendant la période d'étude. Les patients naïfs présentaient de meilleurs taux d'EASI 90 par rapport aux patients qui avaient précédemment échoué au dupilumab.

### >>> Tolérance [26]

Une analyse de la tolérance à long terme (4 ans) de l'abrocitinib a été réalisée sur les 3 802 patients inclus dans les précédentes études cliniques. Les infections graves les plus fréquentes avec l'abrocitinib à dose constante de 200 mg et 100 mg étaient le zona (0,5 % et 0,2 %), la pneumonie (0,2 % avec l'une ou l'autre dose) et l'herpès simplex (0,1 % avec l'une ou l'autre dose). Les facteurs de risque du zona étaient des antécédents de zona, la dose d'abrocitinib de 200 mg, l'âge  $\geq 65$  ans, un nombre absolu de lymphocytes  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  avant l'événement et le fait de résider en Asie. Pour les infections graves, un poids corporel  $> 100$  kg était un facteur de risque. Le taux d'incidence/100 années-patients (IC95 %) avec la dose combinée constante d'abrocitinib de 200 mg et 100 mg était plus élevé chez les patients plus âgés ( $\geq 65$  ans) que chez les patients plus jeunes (âgés de 18 à  $< 65$  ans) pour les événements indésirables graves (17,6 [11,7-25,4] contre 6,7 [5,8-7,8]), les tumeurs malignes excluant le cancer de la peau non mélanocytaire (2,4 [0,6-6,0] contre 0,1 [0,0-0,4]), le cancer de la peau non mélanocytaire (2,4 [0,6-6,1] contre 0,2 [0,1-0,4]), la lymphopénie (3,5 [1,3-7,6] contre 0,1 [0,0-0,3]) et la thromboembolie veineuse (1,7 [0,4-5,1] contre 0,1 [0,0-0,3]).

Le taux d'incidence/100 années-patients (IC95 %) de cancer de la peau non mélanocytaire avec la dose combinée cohérente de 200 mg et 100 mg d'abrocitinib était plus élevé chez les fumeurs actuels/anciens (0,9 [0,4-1,6]) que chez les non-fumeurs (0 [0,0-0,1]).

### ■ Conclusion [27]

#### Quel traitement systémique pour quel patient ?

De nombreux facteurs sont à prendre en compte et à discuter avec le patient dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée concernant le choix de toute thérapie systémique : mode et début d'action, efficacité et sécurité à court et long termes, facteurs de risque, comorbidités et autres facteurs propres au patient, par exemple, l'âge, le rapport coût/efficacité et les exigences réglementaires.

Le tralokinumab, le lébrikizumab et l'upadacitinib sont autorisés pour les adolescents. Le dupilumab l'est également pour les enfants.

Outre la DA, les comorbidités doivent être prises en compte. Les comorbidités approuvées pour le dupilumab comprennent les maladies de type II (asthme, rhinosinusite chronique et polypes nasaux, œsophagite à éosinophile, prurigo nodulaire), pour le baricitinib : polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique et pelade ; et pour l'upadacitinib : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, RCH et maladie de Crohn. D'autres indications pour plusieurs agents font l'objet d'essais cliniques.

Les recommandations de l'EMA concernant les patients à risque d'accidents cardiovasculaires majeurs, de thrombose veineuse profonde, de tumeurs malignes, le tabagisme (ancien) et l'âge  $\geq 65$  ans doivent être pris en compte, mais également les fonctions hépatique et rénale, l'hyperlipidémie, la tuberculose, la grossesse, la prédisposition à la conjonctivite, les infections, etc.

La voie d'administration peut également être importante pour certains patients, à savoir la prise orale quotidienne (JAKi) par rapport aux injections sous-cutanées (produits biologiques).

L'apparition de la réponse dans le traitement par JAKi est rapide dans les 2 premières semaines. Pour les produits biologiques, le délai est un peu plus long : de quelques semaines à quelques mois (lébrikizumab 4 semaines, dupilumab 4 à 6 semaines, tralokinumab 4 à 8 semaines).

L'upadacitinib et l'abrocitinib ont la plus grande efficacité à court terme parmi les thérapies ciblées systémiques approuvées.

Chez les répondeurs, le dupilumab, le lébrikizumab et le tralokinumab rattrapent leur retard en termes d'efficacité à long terme et de bénéfice clinique supplémentaire dans le cadre d'une utilisation continue et d'un bon profil de sécurité. Pour le dupilumab, le tralokinumab et le lébrikizumab, aucun contrôle de laboratoire n'est formellement requis.

Pour les JAKi, des contrôles de laboratoire sont recommandés au départ, après 4 semaines, puis tous les mois sous traitement, y compris la numération globulaire complète, la fonction rénale, hépatique, lipidique et les CPK. Avant le début du JAKi, les patients doivent être dépistés pour les infections, l'hépatite et la tuberculose, et réaliser une radiographie thoracique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BECK LA, BISSONNETTE R, DELEURAN M *et al.* Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A 5-Year Open-Label Extension Study. *JAMA Dermatol*, 2024;160:805-812.
2. BOESJES CM, KAMPHUIS E, DE GRAAF M *et al.* Long-term effectiveness and reasons for discontinuation of dupilumab in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2024;160:1044-1055.
3. CHOKEVITTAYA P, JIRATTIKANWONG N, THONGNARM T *et al.* Factors associated with dupilumab response in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;12:3044-3056.

4. TONG Z, ZHOU K, ZOU Y *et al.* Decoding real-world outcomes: Exploring clinical features associated with efficacy in patients treated with dupilumab. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1061-1063.
5. JIA Q, CAO Q, PENG C *et al.* Predictive features for effectiveness of dupilumab in elderly patients with atopic dermatitis: a real-world study. *Br J Dermatol*, 2024;191:848-850.
6. LI A, MUSTERS AH, HYSENI A *et al.* Dupilumab-associated (hyper)eosinophilia in patients with atopic dermatitis: a single-centre cohort study of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *Br J Dermatol*, 2024;191:1012-1013.
7. GARATE D, THANG CJ, CHANG CT *et al.* Risk of malignancy associated with use of dupilumab versus other treatments in atopic dermatitis patients: A national database analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;S2213-2198(24)01180-2.
8. AVALLONE G, CAVALLO F, TANCREDI A *et al.* Association between maternal dupilumab exposure and pregnancy outcomes in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A nationwide retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:1799-1808.
9. BEYROUTI A, DEUZE J, FONTAS E *et al.* Switching from dupilumab to tralokinumab or janus kinase inhibitors in cases of ocular and/or facial adverse events in patients with atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;S2213-2198:01241-8.
10. KATOH N, TANAKA A, TAKAHASHI H *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with lebrikizumab and concomitant topical corticosteroids: a 68-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in Japan (Adhere-J). *Br J Dermatol*, 2024, 23:ljae394.
11. BLAUVELT A, GUTTMAN-YASSKY E, LYNDE C *et al.* Cendakimab in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2024;160:856-864.
12. SILVERBERG JI, STROBER B, FEINSTEIN B *et al.* Efficacy and safety of rade-mikibart (CBP-201), a next-generation mAb targeting IL-4Ralpha, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 2 randomized trial (CBP-201-WW001). *J Allergy Clin Immunol*, 2024;153:1040-1049.
13. ABDELHALIM A, YILMAZ O, ELSHAikh BERAIR M *et al.* A Narrative review of the OX40-OX40L pathway as a potential therapeutic target in atopic dermatitis: focus on rocatinlimab and amlitelimab. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024;14:3197-3210.
14. WEIDINGER S, BLAUVELT A, PAPP KA *et al.* Phase 2b randomized clinical trial of amlitelimab, an anti-OX40 ligand antibody, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2024;S0091-6749 :01175-8.
15. EMMA GUTTMAN-YASSKY E, CROFT M *et al.* The role of OX40 ligand/OX40 axis signalling in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2024;191:488-496.
16. SCHLÖSSER AR, BOEIJINK N, OLYDAM J *et al.* Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:384-392.
17. PALLER AS, MENDES-BASTOS P, SIEGFRIED E *et al.* Upadacitinib in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of 3 phase 3 randomized clinical trials through 76 weeks. *JAMA Dermatol*, 2024;160:1304-1313.
18. AVALLONE G, MASTORINO L, TAVOLETTI G *et al.* Clinical outcomes and management of JAK inhibitor-associated acne in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis undergoing upadacitinib: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1031-1034.
19. BARBIERI JS. Levelling up outcomes in atopic dermatitis through personalized dosing of upadacitinib. *Br J Dermatol*, 2024;192:5.
20. SILVERBERG JI, BUNICK CG, HONG HC *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib versus dupilumab in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: week 16 results of an open-label randomized efficacy assessor-blinded head-to-head phase IIIb/IV study (Level Up). *Br J Dermatol*, 2024;192:36-45.
21. WOLLENBERG A, SIMON D, KULTHANAN K *et al.* Baricitinib treatment rapidly improves the four signs of atopic dermatitis assessed by Eczema Area and Severity Index (EASI) clinical subscores. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:695-702.
22. WOLLENBERG A, IKEDA M, CHU CY *et al.* Longer-term safety and efficacy of baricitinib for atopic dermatitis in pediatric patients 2 to <18 years old: a randomized clinical trial of extended treatment to 3.6 years. *J Dermatolog Treat*, 2024;35:2411834.
23. CHO YT, LEE MS, CHANG WY *et al.* Comprehensive real-world comparisons between baricitinib and dupilumab treatments for moderate to severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;12:1924-1927.
24. ARMARIO-HITA JC, PEREYRA-RODRIGUEZ JJ, GONZÁLEZ-QUESADA A *et al.* Treatment of atopic dermatitis with abrocitinib in real practice in Spain : efficacy and safety results from a 24-week multicenter study. *Int J Dermatol*, 2024;63:e289-e295.
25. GARGIULO L, IBBA L, ALFANO A *et al.* Short-term effectiveness and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a 16-week real-world multicenter retrospective study - il AD (Italian landscape atopic dermatitis). *J Dermatolog Treat*, 2024;35:2411855.
26. SIMPSON EL, SILVERBERG JI, NOSBAUM A *et al.* Integrated safety update of abrocitinib in 3802 patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: data from more than 5200 patient-years with up to 4 years of exposure. *Am J Clin Dermatol*, 2024;25:639-654.
27. MÜLLER S, MAINZ L, BIEBER T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*, 2024;79:1501-1515.

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

## Précision & Contrôle

avec un dosage unique<sup>1</sup>



EBGLYSS<sup>®</sup> 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, pesant au moins 40 kg, qui nécessitent un traitement systémique.<sup>1</sup>

### Place dans la stratégie thérapeutique :<sup>2</sup>

- Adulte : Traitement systémique de 2<sup>ème</sup> 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.
- Adolescent âgé de 12 ans et plus (poids  $\geq$  40 kg) : Traitement systémique de 1<sup>ère</sup> ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.

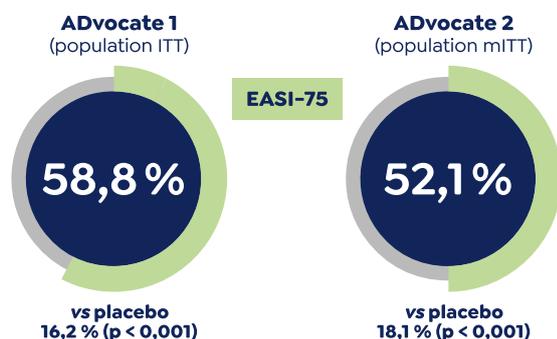
De plus, en l'absence de comparaison aux autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab) et aux anti-JAK (upadacitinib, abrocitinib et baricitinib), la place du lébrikizumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

Le choix du traitement systémique de 1<sup>ère</sup> ligne doit 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.

### Études ADvocate 1 & 2 : EBGLYSS 250 mg Q2S en monothérapie vs placebo Amélioration significative dès la 16<sup>ème</sup> semaine de la réponse EASI-75 et IGA 0/1<sup>2,3</sup>

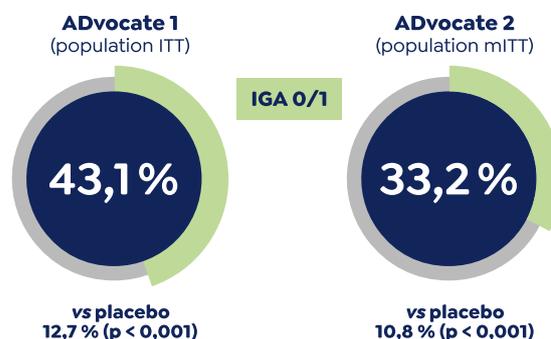
#### Co-critère principal :

pourcentage de patients présentant une réponse EASI-75 entre l'inclusion et la semaine 16.<sup>2</sup>



#### Co-critère principal :

pourcentage de patients présentant un score IGA 0/1 (« absence de lésion »/« lésions minimales »), avec une réduction  $\geq$  2 points par rapport à l'inclusion à la semaine 16.<sup>2</sup>



### MÉTHODOLOGIE

ADvocate 1 & 2 sont deux études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'EBGLYSS<sup>®</sup> vs placebo en termes de réponse EASI-75 et de réponse IGA 0 ou 1 chez des adultes et adolescents  $\geq$  12 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique.<sup>2</sup>

Dans les deux études (ADvocate 1 : 424 patients inclus ; ADvocate 2 : 427 patients inclus), afin d'évaluer le maintien de la réponse, les patients répondeurs (score IGA 0 ou 1, ou réduction d'au moins 75 % du score EASI à S16) durant la phase d'induction de 16 semaines, sans avoir reçu de traitement de secours, ont été à nouveau randomisés en aveugle (ratio 2 : 2 : 1) en trois groupes pour recevoir jusqu'à S52 du lébrikizumab 250 mg toutes les deux semaines (Q2S) ou du lébrikizumab 250 mg toutes les 4 semaines (Q4S) ou un placebo (retrait du lébrikizumab). Les patients non répondeurs à la semaine 16 et ceux ayant reçu un médicament de secours avant S16 étaient inclus dans un groupe d'échappement et étaient traités par lébrikizumab 250 mg Q2S durant une phase ouverte jusqu'à S52. La durée de la phase randomisée en double aveugle de l'étude était de 52 semaines, avec une évaluation des critères de jugement principaux à la semaine 16 (S16).<sup>2</sup>

Résumé des événements indésirables  
 - Étude ADvocate 1 (J2T-DM-KGAB) et  
 Étude ADvocate 2 (J2T-DM-KGAC)  
 - phase d'initiation - Population de tolérance

	ADvocate 1		ADvocate 2	
	Placebo (N = 141) n (%)	Lébrükizumab 250 mg Q2S (N = 282) n (%)	Placebo (N = 145) n (%)	Lébrükizumab 250 mg Q2S (N = 281) n (%)
Patients avec ≥1 EI	73 (51,8)	129 (45,7)	96 (66,2)	150 (53,4)
<b>EI selon grade de sévérité</b>				
Léger	34 (24,1)	78 (27,7)	40 (27,6)	73 (26,0)
Modéré	32 (22,7)	45 (16,0)	49 (33,8)	70 (24,9)
Sévère	7 (5,0)	6 (2,1)	7 (4,8)	7 (2,5)
Patients avec ≥ 1 EI ayant conduit au décès	0	0	1 (0,7)	0
Patients avec ≥1 EIG	1 (0,7)	6 (2,1)	4 (2,8)	2 (0,7)
Patients avec ≥1 EI lié	15 (10,6)	40 (14,2)	22 (15,2)	60 (21,4)
Patients avec ≥1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (0,7)	3 (1,1)	4 (2,8)	9 (3,2)

**▼ 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 <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.**

**Contre-indications<sup>1</sup>**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.

**Mises en garde spéciales et précautions d'emploi<sup>1</sup>**

**Traçabilité** – Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

**Hypersensibilité** – En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité systémique (immédiate ou retardée), l'administration du lébrükizumab doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

**Conjonctivite** – Les patients traités par lébrükizumab qui développent une conjonctivite non résolue avec un traitement standard doivent effectuer un examen ophtalmologique (voir rubrique 4.8 du RCP).

**Infection par des helminthes** – Les patients présentant des infections connues par des helminthes ont été exclus des études cliniques. L'influence du lébrükizumab sur la réponse immunitaire contre les infections dues à des helminthes, par inhibition de la voie de signalisation de l'IL-13, n'est pas connue.

Les patients présentant des infections pré-existantes par des helminthes doivent être traités avant de commencer le traitement par lébrükizumab. Si des patients sont infectés au cours du traitement par lébrükizumab et ne répondent pas au traitement anti-helminthique, le traitement par lébrükizumab doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection.

**Vaccinations** – Avant l'instauration du traitement par lébrükizumab, il est recommandé de s'assurer que les patients sont à jour de toutes les vaccinations appropriées selon l'âge, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés au cours du traitement par lébrükizumab car la sécurité et l'efficacité cliniques n'ont pas été établies. Les réponses immunitaires aux vaccins non vivants ont été évaluées dans un vaccin combiné contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire (dTCa) et un vaccin polysaccharidique anti-méningococcique (voir rubrique 4.5 du RCP).

**Excipients** - Ce médicament contient 0,6 mg de polysorbate 20 (E 432) dans chaque seringue préremplie ou stylo prérempli de 250 mg, équivalent à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

**Conditions de prescription et de délivrance:** Liste I. Uniquement sur ordonnance. Respecter les doses prescrites. Prescription réservée aux spécialistes en allergologie, en dermatologie, en médecine interne ou en pédiatrie.<sup>2</sup>  
 EBGLYSS® 250 mg, solution injectable en seringue préremplie : Non remboursable à la date du 03/02/25 (demande d'admission à l'étude). EBGLYSS® 250 mg, solution injectable en stylo prérempli : Non remboursable à la date du 03/02/25 (demande d'admission à l'étude). Non commercialisé à la date du 03/02/25.

**ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé ; **EASI :** Eczema Area and Severity Index ; **EASI-75 :** réduction de 75 % du score EASI ; **EI :** événement indésirable ; **EIG :** événement indésirable grave ; **EMA :** Agence Européenne des Médicaments ; **IGA :** Investigator Global Assessment ; **IgG :** Immunoglobuline G ; **IL-13 :** interleukine 13 ; **ITT :** intention-to-treat ; **MedDRA :** Medical Dictionary for Regulatory Activities ; **MITT :** modified intention-to-treat ; **Q2S :** toutes les 2 semaines ; **RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit ; **S :** semaine.

**Fertilité, grossesse et allaitement<sup>1</sup>**

**Grossesse** – Il existe des données limitées sur l'utilisation du lébrükizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3 du RCP). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du lébrükizumab pendant la grossesse.

**Allaitement** – On ne sait pas si le lébrükizumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion. Les IgG maternelles étant présentes dans le lait maternel, un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par lébrükizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

**Fertilité** – Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique 5.3 du RCP).

**Effets indésirables<sup>1</sup>**

**Résumé du profil de sécurité** – Les effets indésirables les plus fréquents sont des conjonctivites (6,9 %), des réactions au site d'injection (2,6 %), des conjonctivites allergiques (1,8 %) et une sécheresse oculaire (1,4 %).

**Tableau des effets indésirables** – Les effets indésirables observés dans les essais cliniques sont présentés dans le Tableau et sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence dans les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Conjonctivite
	Peu fréquent	Zona
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Éosinophilie
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite allergique, Sécheresse oculaire
	Peu fréquent	Kératite, Blépharite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réaction au site d'injection

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



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le répertoire des médicaments du site internet de l'ANSM ou sur l'EMA en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ebglyss-epar-product-information_fr.pdf)

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



**A. LASEK-DURIEZ**  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,  
Université catholique de LILLE.

### ■ La dermatite atopique

#### 1. Les nouveaux traitements de la dermatite atopique de l'enfant

Les avancées thérapeutiques dans la dermatite atopique (DA) de l'enfant et de l'adolescent reposent sur deux bio-

thérapies : le dupilumab, ciblant l'IL4 et l'IL13, autorisé dès 6 mois, et le tralokinumab, ciblant uniquement l'IL13, autorisé à partir de 12 ans.

Une étude de suivi sur 1 an a confirmé le maintien des bénéfices du dupilumab chez les enfants de 6 mois à 5 ans, avec un bon profil de tolérance. Son administration ne semble pas augmenter le risque global d'infection et réduirait même la fréquence des infections bactériennes et non herpétiques [1]. Ces résultats sont corroborés par des données de vie réelle en Espagne [2] (*fig. 1a et 1b*)

Le tralokinumab, prescrit chez 14 adolescents belges atteints de DA sévère, a démontré une efficacité partielle, avec 29 % des patients obtenant une amélioration de 75 % de l'EASI après 12 à 16 semaines. Toutefois, son efficacité semble limitée pour les formes les plus sévères, nécessitant parfois une association avec un inhibiteur de JAK (JAKi) [3].

Un taux élevé de poussées de DA a été observé en début de traitement (50 %), avec ensuite une amélioration progressive. Contrairement aux adultes, aucune conjonctivite n'a été signalée.

Les inhibiteurs de JAK, tels que l'upadacitinib, représentent une option intéressante pour les patients non répondeurs aux biothérapies. Une étude menée sur 12 enfants réfractaires au dupilumab a montré une amélioration significative après 16 semaines. Les effets secondaires étaient généralement bénins, l'acné étant le plus fréquent, et un seul cas grave (appendicite) a été rapporté [4]. L'upadacitinib est actuellement disponible dès 12 ans, tandis que le baricitinib, approuvé dès 2 ans, est en attente de remboursement. L'abrocitinib vient d'avoir l'autorisation à partir de l'âge de 12 ans.

Le némolizumab, un anticorps monoclonal ciblant l'IL31, a montré une efficacité rapide sur le prurit dès le 2<sup>e</sup> jour d'administration chez les enfants de 6 à 12 ans atteints de DA [5]. Ce traitement, bien toléré, pourrait s'imposer comme une solution pour briser le cycle "démangeaisons-grattage", améliorant ainsi la qualité de vie des jeunes patients.

Bien que les recommandations vaccinales préconisent d'interrompre le dupilumab 12 semaines avant un vaccin vivant et de le reprendre 4 semaines après, une étude sur neuf enfants vaccinés (ROR ou ROR + VZV) sous dupilumab n'a montré aucun effet indésirable [6]. Cependant, une vigilance accrue est requise face à la résurgence de la rougeole en Europe et à la nécessité d'évaluer l'administration du vaccin contre la varicelle chez les enfants atopiques.



**Fig. 1A et 1B :** Évaluation à 12 mois de traitement par dupilumab d'un nourrisson de 6 mois.

Les nouvelles biothérapies et inhibiteurs de JAK offrent des options thérapeutiques efficaces et bien tolérées pour la DA pédiatrique. L'amélioration de l'accès aux traitements et l'optimisation des stratégies vaccinales sont des avancées importantes pour la prise en charge globale de ces jeunes patients.

## 2. Les nouvelles biothérapies pourraient-elles influencer l'évolution naturelle de la dermatite atopique et limiter l'apparition de comorbidités atopiques ? Le concept de "disease modifying atopic dermatitis drug"

Une étude rétrospective, menée sur plus de 4 000 enfants atteints de DA, a comparé l'impact du dupilumab par rapport aux traitements systémiques conventionnels sur le développement de l'asthme et de la rhinite allergique. Après 3 ans de suivi, les enfants sous dupilumab présentaient un risque moindre de progression de la marche atopique (20 % contre 27 %) [7]. Ce bénéfice était particulièrement marqué chez les plus jeunes.

Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car le dupilumab est connu pour son efficacité sur l'asthme et la rhinite allergique, rendant ces observations prévisibles. Des études évaluant la persistance de cet effet après l'arrêt du traitement seraient nécessaires pour confirmer son rôle dans la modification de l'histoire naturelle de la DA.

Le concept de "disease modifying atopic dermatitis drug" repose sur l'idée qu'un traitement précoce et intensif pendant une fenêtre d'opportunité modifierait l'évolution des dermatoses inflammatoires. Une étude a montré une réduction significative des taux d'IgE spécifiques aux allergènes alimentaires chez les enfants traités par dupilumab suggérant une meilleure tolérance alimentaire et un impact potentiel sur les allergies associées à la DA [8].

Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle un traitement précoce

et ciblé de la DA pourrait prévenir certaines complications atopiques à long terme. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces bénéfices au-delà de la période de traitement.

### ■ La pelade

Le ritlécitinib, un inhibiteur des enzymes JAK3/TEC, a prouvé son efficacité dans le traitement de la pelade sévère chez les adolescents (12-17 ans) dans l'étude ALLEGRO. Après 6 mois de traitement, 17 % à 28 % des patients ont eu une repousse capillaire de 80 % ou plus (SALT < 20), contre 0 % sous placebo. Après 1 an, ces résultats atteignaient 25 % à 50 % selon la dose administrée (30 mg ou 50 mg par jour). Le traitement est bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents étant des céphalées, de l'acné et des rhinopharyngites, similaires aux autres inhibiteurs de JAK (JAKi) [9]. Ce traitement est désormais disponible en France à partir de l'âge de 12 ans à la posologie de 50 mg/j (fig. 2).

Un consensus d'experts européens recommande la corticothérapie générale en 1<sup>re</sup> ligne avant 12 ans, tandis que le ritlécitinib est privilégié après cet âge [10]. Des études sont en cours concernant l'utilisation du baricitinib, qui dispose déjà d'une AMM pour la pelade adulte, chez les enfants et adolescents.



Fig. 2 : Repousse à 3 mois d'une pelade universelle sous rétlicitinib.

### ■ Le vitiligo (fig. 3A et 3B)

Un consensus d'experts a été établi sur la prise en charge du vitiligo de l'enfant et de l'adolescent [11]. En 1<sup>re</sup> ligne, plusieurs traitements topiques sont recommandés :  
 – inhibiteurs de la calcineurine (2 x/j), particulièrement adaptés au visage ;  
 – dermocorticoïdes, utilisés en cures courtes pour éviter le risque d'atrophie cutanée ;  
 – ruxolitinib crème 1,5 %, un JAKi topique, autorisé dès 12 ans pour les vitiligos non segmentaires, affectant moins de 10 % de la surface corporelle.

Les experts soulignent l'importance d'un traitement prolongé (au moins 6 mois) pour limiter les récurrences, ainsi que l'association avec des UV pour les



Fig. 3A et 3B : Repigmentation du vitiligo à 6 mois de traitement par ruxolitinib topique.

## L'Année thérapeutique

formes plus étendues (plus de cinq zones atteintes) ou mauvais pronostic. Dans certains cas, un traitement systémique peut être envisagé.

### Nécrolyses épidermiques et érythème polymorphe chez l'enfant (fig. 4A, 4B, 5A, 5B)

Une étude a analysé les données du système de santé français concernant 1 440 patients, dont 219 enfants hospitalisés pour nécrolyse épidermique (NE). Chez les enfants, la NE semble moins fréquente, plus rarement d'origine médicamenteuse et associée à un meilleur pronostic que chez l'adulte. Ces résultats suggèrent des différences physiopathologiques et cliniques entre les NE pédiatriques et adultes [12].

Une équipe française a comparé les NE pédiatriques selon leur cause [13]. Parmi 22 enfants étudiés (quinze atteints de nécrolyse épidermique toxique [NET], quatre du syndrome de Stevens-Johnson [SJS] et trois de formes intermédiaires), 50 % des cas étaient médicamenteux et 50 % sans cause identifiée. Dans la phase aiguë, les NE idiopathiques étaient plus graves, avec :

- une plus forte proportion de nécrose ;
- une guérison plus longue ;
- une hospitalisation prolongée ;
- une atteinte ophtalmologique plus sévère ;
- une surface corporelle plus importante ;
- une survenue chez des enfants plus jeunes que les cas d'origine médicamenteuse.

Dans d'autres études pédiatriques, l'étiologie est infectieuse dans 15 à 30 % des cas. Toutefois, il pourrait s'agir d'une confusion avec des éruptions mucocutanées infectieuses comme le RIME (*Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption*) ou le MIRM (*Mycoplasma-Induced Rash and Mucositis*), fréquemment observées

lors de l'épidémie de *Mycoplasma pneumoniae* lors de l'hiver 2023/2024.

### La gale

Le benzoate de benzyle est autorisé dès l'âge de 1 mois, tandis que la perméthrine crème peut être utilisée à partir de 2 mois. En revanche, l'ivermectine, bien que reconnue efficace dans de nombreuses études, ne dispose d'une autorisation qu'à partir de 15 kg. Une enquête européenne a mis en évidence des pratiques hétérogènes avant 2 mois, la perméthrine topique étant le traitement le plus fréquemment prescrit (44 %), suivie par des topiques à base de sulfure, non disponibles en France (38 %).

Face à ces incertitudes, le Centre de preuve en dermatologie et la Société française de dermatologie pédiatrique ont établi des recommandations pour les enfants de moins de 15 kg. En 1<sup>re</sup> intention, ils préconisent la perméthrine 5 % crème ou le benzoate de benzyle 10 % en émulsion, ainsi que l'ivermectine orale, dès 2 ans. En 2<sup>e</sup> intention, l'ivermectine peut être envisagée dès 2 mois, notamment en cas de difficultés d'observance, d'atteinte cutanée sévère ou de cas groupés. Chez les nourrissons de moins de 2 mois, la perméthrine est préférée au benzoate de benzyle en raison d'un meilleur profil de tolérance [14].

Enfin, la hausse des échecs thérapeutiques soulève des inquiétudes quant à une possible résistance croissante du *Sarcoptes scabiei* aux traitements actuels.

### PIK3CA et PROS

Les variants mosaïques du gène *PIK3CA* sont responsables d'un ensemble de maladies caractérisées par une hypercroissance, regroupées sous le terme de syndrome hypertrophique lié à *PIK3CA* (PROS). Récemment, des mutations dans le gène *PIK3R1* ont également été identifiées chez des patients atteints du



Fig. 4A et 4B: NET d'origine médicamenteuse.



Fig. 5A et 5B: RIME à mycoplasme pneumoniae.



**ADCT**

OUTIL DE CONTRÔLE DE  
LA DERMATITE ATOPIQUE

sanofi | **REGENERON**<sup>®</sup>

# ÉVALUEZ RAPIDEMENT LE CONTRÔLE DE LA DERMATITE ATOPIQUE DE VOS PATIENTS.

Le test ADCT est un score de **6 questions simples et rapides** validées par les experts qui permettent d'évaluer le contrôle de la dermatite atopique de vos patients.

## Il repose sur l'évaluation de 6 critères :

- La fréquence et l'intensité des démangeaisons
- L'incidence sur l'humeur et les émotions
- L'impact sur le sommeil
- L'incidence sur les activités quotidiennes
- Le niveau de gêne de la dermatite atopique
- La sévérité globale des symptômes

En incitant vos patients à faire le test, vous gagnez en temps d'évaluation et pouvez adapter leur prise en charge plus justement et efficacement.

Répondez ensemble  
aux questions sur

[www.dermatite-atopique.fr](http://www.dermatite-atopique.fr)

ou en scannant ce QR code :



## I L'Année thérapeutique

syndrome de Klippel-Trénaunay, qui fait partie du PROS. En raison des similitudes cliniques entre ces pathologies, les chercheurs proposent d'élargir la définition du PROS en tant que "spectre de surcroissance lié à *PI3K*", englobant ainsi les phénotypes associés aux mutations somatiques de *PIK3CA* et *PIK3R1* [15].

L'alpélisib, un inhibiteur sélectif de *PI3K $\alpha$* , représente une nouvelle option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de PROS. L'étude EPIK-P1, menée rétrospectivement sur 57 patients (dont 39 enfants de plus de 2 ans et 18 adultes), a évalué son efficacité à des doses de 50 à 250 mg/jour. Après 6 mois de traitement, plus de 1/3 des patients ont présenté une réduction de plus de 20 % du volume des lésions. Les effets secondaires les plus fréquents étaient l'hyperglycémie (12 %) et les aphtes (10,5 %) [16].

Ce traitement est actuellement disponible en accès compassionnel et fait l'objet d'un essai clinique international visant à confirmer son efficacité et sa sécurité d'emploi.

### Nævus congénitaux : nouvelles perspectives génétiques et thérapeutiques

Les nævus congénitaux résultent principalement de mutations en mosaïque des gènes *BRAF* ou *NRAS*, bien qu'aucune cause génétique ne soit encore identifiée pour environ 25 % des cas. Une étude menée par l'équipe du Pr Kinsler a analysé des échantillons de 19 patients sans mutation *BRAF*/*NRAS* détectée. Parmi eux, douze présentaient des anomalies de fusion des gènes *BRAF* ou *RAF1* [17].

Des essais *in vitro* ont montré que l'inhibition de la voie MAP kinase par le tramétinib (un anti-MEK) permettait de réduire cette hyperactivation. Ce traitement a également démontré des effets cliniquement significatifs chez deux patients, améliorant rapidement à la fois

la composante hypertrophique et le prurit. Ces résultats suggèrent l'intérêt d'un diagnostic génétique élargi pour mieux caractériser ces nævus et proposer des alternatives thérapeutiques adaptées aux formes les plus sévères.

D'autres thérapies ciblées sont en cours d'évaluation. L'alpélisib, un inhibiteur de *PI3K*, a été testé pour la première fois sur des naevocytes issus de dix échantillons cutanés. Après 5 jours de culture, une réduction significative de la densité cellulaire ainsi qu'une diminution du marquage *SOX10* + et *PS100* en immunohistochimie ont été observées. Bien que ces premiers résultats soient prometteurs, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer son efficacité clinique et sa tolérance [18].

### Les inhibiteurs de MEK : applications en neurofibromatose de type I et autres indications

Les inhibiteurs de MEK sont utilisés en pédiatrie pour le traitement des gliomes, des neurofibromes plexiformes et de certaines malformations vasculaires. Une étude rétrospective, menée sur 98 enfants âgés de 6 à 15 ans traités par ces molécules, a révélé une forte incidence d'effets secondaires cutanés (86 % des cas). Parmi eux, les éruptions acnéiformes touchaient un patient sur deux. Une paronychie apparaissait chez 1/4 des patients et une xérose cutanée dans 20 % des cas. Ces effets secondaires survenaient généralement dans les 15 jours suivant l'initiation du traitement [19].

Une autre étude portant sur 20 enfants atteints de neurofibromatose de type I (NF1) sous sélumétinib a montré qu'une interruption du traitement entraînait une récurrence dans 75 % des cas. Ceci met en évidence la nécessité d'une gestion efficace des effets indésirables cutanés afin d'optimiser l'efficacité du traitement et d'éviter des arrêts prématurés [20].

Pour réduire les effets systémiques des anti-MEK tout en conservant leur efficacité, des formes topiques sont actuellement en cours de développement. Un cas rapporté concerne un enfant atteint d'un nævus sébacé étendu avec mutation *KRAS*, dans le cadre d'un syndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims traité avec une préparation magistrale de tramétinib 1 % pendant 16 mois permettant une amélioration (amaigrissement des lésions et réduction du prurit), sans effet secondaire et avec un passage systémique faible [21].

Les inhibiteurs de MEK représentent une avancée thérapeutique majeure en pédiatrie, mais nécessitent une surveillance étroite des effets cutanés. L'essor des formes topiques pourrait permettre de limiter ces effets indésirables tout en maintenant l'efficacité du traitement.

### Psoriasis : aprémilast chez l'enfant

L'étude SPROUT a évalué l'aprémilast chez 245 enfants et adolescents (6-17 ans) atteints de psoriasis modéré à sévère [22]. Après 16 semaines, 45 % des patients ont atteint une amélioration de PASI 75 (contre 16 % sous placebo) et 25 % ont atteint PASI 90 (contre 5 % sous placebo). Ses effets secondaires (diarrhée) restent comparables à ceux observés chez l'adulte. Bien que les biothérapies soient plus efficaces, l'aprémilast, administré par voie orale, constitue une alternative intéressante pour les jeunes patients réticents aux injections.

### Le syndrome BASCULE

Une étude de 17 cas de syndrome BASCULE (*Bier's anemic spots cyanosis urticarialike eruption*) un trouble vasomoteur qui affecte principalement les adolescents, avec un âge médian de 12 ans, a été réalisée par la Mayo Clinic. Les principaux facteurs déclenchants identifiés étaient la position debout

(65 %) et l'exposition à la chaleur (41 %). Une dysfonction du système nerveux autonome, telle que le syndrome de tachycardie orthostatique posturale, a été observée chez 59 % des patients. Parmi les symptômes rapportés, on retrouve des démangeaisons et des sensations de brûlure (47 % chacun), bien que certains patients soient asymptomatiques. Les traitements recommandés incluent les bêta-bloquants et les antihistaminiques, avec une efficacité variable [23].

## ■ Mélanonychie

La mélanonychie longitudinale chez l'enfant peut parfois présenter des caractéristiques atypiques, pouvant évoquer un mélanome sous-unguéal. Une méta-analyse, regroupant 24 études et 1 391 enfants, a montré que la majorité des mélanonychies étaient des nævus (86 %). Les signes les plus fréquents incluaient des bandes sombres (70 %), multicolores (48 %), larges (41 %) et la présence d'un signe pseudo-Hutchinson (41 %). Une évolution des lésions a été observée dans 1/3 des cas, tandis que 20 % ont régressé spontanément. Huit cas de mélanome *in situ* ont été recensés, sans aucun cas de mélanome invasif. Le risque de malignité étant très faible, un suivi clinique et dermoscopique régulier est généralement suffisant [24, 25].

## BIBLIOGRAPHIE

- PALLER AS, SIEGFRIED EC, SIMPSON EL *et al.* Dupilumab safety and efficacy up to 1 year in children aged 6 months to 5 years with atopic dermatitis: results from a phase 3 open-label extension study. *Am J Clin Dermatol*, 2024;25:655-668.
- 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 realworld study. *Dermatol Basel Switz*, 2024;240:337-342.
- DE GREEF A, GHISLAIN P, DE MONTJOYE L *et al.* Tralokinumab improves clinical scores in adolescents with severe atopic dermatitis: A real-life multicentric observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:e288-e290.
- ZHAO M, ZHUANG Y, LIANG Y *et al.* Upadacitinib for Refractory Paediatric Atopic Dermatitis: A Real-World Study on Effectiveness and Safety in Dupilumab Nonresponders. *Clin Exp Allergy J*, 2024;54:694-696.
- 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.
- SIEGFRIED EC, WINE LEE L, SPERGER JM *et al.* A case series of live attenuated vaccine administration in dupilumab-treated children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2024;41:204-209.
- LIN TL, FAN YH, FAN KS *et al.* Reduced atopic march risk in pediatric atopic dermatitis patients prescribed dupilumab versus conventional immunomodulatory therapy: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:466-473.
- VANDERRIJST LP, HILBRANDS MS, ZUTHOFF NPA *et al.* Dupilumab induces a significant decrease of food specific immunoglobulin E levels in pediatric atopic dermatitis patients. *Clin Transl Allergy*, 2024;14:e12381.
- 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.
- 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;38:687-694.
- RENERT-YUVAL Y, EZZEDINE K *et al.* Expert recommendations on use of topical therapeutics for vitiligo in pediatric, adolescent, and young adult patients. *JAMA Dermatol*, 2024;160:453-461.
- BETTUZZI T, WELFRINGER-MORIN A, INGENHOUSZ-ORO S *et al.* Comparison of incidence, causes and prognosis of adult and pediatric epidermal necrolysis: a population-based study in France. *Br J Dermatol*, 2024;192:698-705.
- WELFRINGER-MORIN A, BATAILLE P, DRUMMOND D *et al.* Comparison of idiopathic and drug-induced epidermal necrolysis in children. *Br J Dermatol*, 2023;189:631-633.
- MORAND A, WEILL A, MIQUEL J *et al.* Management of scabies in children under 15 kg and pregnant or breastfeeding women: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol*, 2024;191:1014-1016.
- KUENTZ P, ENGEL C, LAENG M *et al.* Clinical phenotype of the PIK3R1-related vascular overgrowth syndrome. *Br J Dermatol*, 2024;191:303-305.
- CANAUD G, LOPEZ GUTIERREZ JC, IRVINE AD *et al.* Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genet Med*, 2023;25:100969.
- 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*, 2024;144:593-600.
- TOMÁS-VELÁZQUEZ A, LÓPEZ-GUTIÉRREZ JC, DE ANDREA C *et al.* Alpelisib decreases nevocytes of congenital melanocytic nevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:1147-51.
- 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.
- BORGIA P, PICCOLO G, SANTANGELO A *et al.* Dermatologic effects of selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: clinical challenges and therapeutic management. *J Clin Med*, 2024;13:1792.
- HALLER CN, LESZCZYNSKA MA, BRICHTA L *et al.* Topical trametinib for epidermal and sebaceous nevi in a child with Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *Pediatr Dermatol*, 2024;41:523-525.
- 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;90:1232-1239.
- REINHART JP, KUMAR AB, CASANEGRA AI *et al.* Bridging the gap in BASCULE syndrome: A retrospective case series of a recently described clinical entity. *Pediatr Dermatol*, 2024;41:46-50.
- TSAI SYC, HAMILTON CE, MOLOGOUSIS MA *et al.* Melanoma-like features in pediatric longitudinal melanonychia: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol*, 2024;41:613-620.
- MALLET S. Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique? *Annales de dermatologie et de vénéréologie, FMC*, 2024;852:8S27-8S35.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: orateur ou expert pour Sanofi, Abbvie, Pfizer et Léo.

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans l'acné ?



**F. BALLANGER-DESOLNEUX**  
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique pouvant survenir à tout âge. Quelle que soit la sévérité, elle affecte l'apparence physique et peut donc avoir un retentissement psychologique important. Des avancées récentes ont permis de préciser la contribution particulière de plusieurs facteurs dans la pathogénie de l'acné, notamment le microbiome cutané, la stimulation hormonale ainsi que les facteurs environnementaux. Ces données récentes ont des conséquences pour notre prise en charge thérapeutique des patients acnéiques.

### 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* et les phénomènes inflammatoires impliquant l'immunité innée et adaptative.

### 1. Le sébum : rôle primordial dans la pathogénie de l'acné

La sécrétion de sébum varie en fonction des régions du visage : elle est particulièrement élevée au niveau de la zone T (nez, suivi du front et du menton) (fig. 1). L'âge et le sexe influent également. La production de sébum augmente avec l'âge sur la zone U. Ceci peut donc expliquer la localisation de l'acné chez l'adolescent et chez la femme adulte.



Fig. 1 : Acné et hyperséborrhée du front.

L'excès de production de sébum par la glande sébacée, crée un environnement favorable à la colonisation microbienne par *C. acnes*, qui va activer l'immunité innée. La composition du sébum (et notamment sa richesse en acide linoléique) stimule la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Elle est responsable de la cascade inflammatoire participant au développement de l'acné. De plus, elle joue aussi un rôle sur les kératinocytes : elle accélère la différenciation kératinocytaire, donc augmente l'épaisseur du *stratum corneum* et tient un rôle dans la formation du comédon. Cette action des lipides du sébum sur la comédogénèse est une notion récente [1].

### 2. Nouvelle approche concernant les acteurs de l'inflammation

À côté des quatre piliers de la physiopathogénie de l'acné, d'autres facteurs

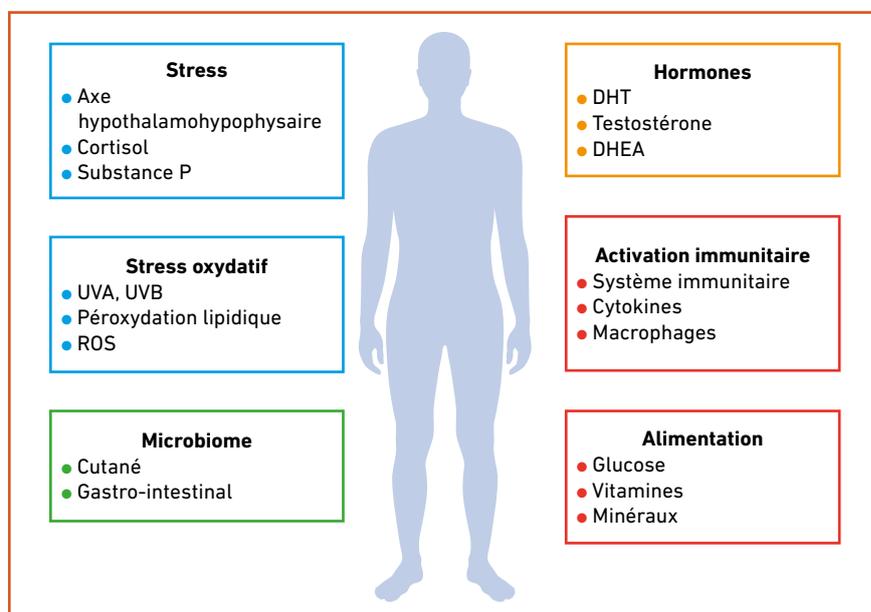


Fig. 2 : Facteurs impliqués dans l'acné. D'après [2].

internes ou externes participent à l'inflammation.

Six facteurs ont été identifiés comme pouvant participer au développement et/ou à l'aggravation de l'acné (**fig. 2**) [2]:

### >>> Stress psycho-émotionnel

Dans l'acné, le stress agit à trois niveaux et pourrait être comparé à une "arme à triple tranchant". Premièrement, la corrélation entre stress aigu et survenue d'une poussée d'acné est connue. Deuxièmement, le stress augmente après une poussée d'acné. Enfin, troisièmement, le stress peut persister en continu car les patients sont anxieux d'une nouvelle poussée dont la survenue est imprévisible. Ceci est particulièrement vrai pour l'acné de la femme adulte.

La réponse cutanée au stress met en jeu des neurotransmetteurs (particulièrement la substance P), l'immunité cellulaire et des fluctuations hormonales (sécrétion de CRH *via* l'axe hypothalamo-hypophysaire, entraînant la sécrétion d'androgènes et de cortisol). Il a été montré que, lors de l'acné, la substance P était surexprimée dans les cellules nerveuses autour des glandes sébacées. De même, dans les lésions acnéiques des femmes adultes, les taux de CRH étaient significativement plus élevés que chez les patients contrôles.

### >>> Stress oxydatif

La peau est exposée à des agents polluants, irritants et aux UV, ce qui entraîne une accumulation de substances réactives de l'oxygène et génère un stress oxydatif local. Il a été observé que l'accumulation de lipides peroxydés et l'oxydation du sébum sont plus importants dans les comédons des patients acnéiques par rapport au *stratum corneum* du reste du visage. Il existe donc un lien entre stress oxydatif-inflammation-lésions d'acné.

### >>> Alimentation

La corrélation entre consommation d'aliments sucrés et survenue d'acné est fréquemment rapportée par les patients. L'explication de cette association repose sur le rôle de l'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) et de la stimulation de réponses cutanées endocrines. Le taux d'IGF1 est retrouvé significativement plus élevé chez les patients acnéiques par rapport aux contrôles. L'IGF1 stimule indirectement mTOR (kinase cible de la rapamycine chez les mammifères), qui est un régulateur clef de la prolifération cellulaire et de la synthèse de lipides.

Les régimes avec des aliments ayant un index glycémique élevé, riches en produits laitiers ou en 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 [2].

### >>> Hormones

Les androgènes influencent la survenue de l'acné en stimulant la prolifération des sébocytes et la production de sébum.

La peau est à la fois la cible et le lieu de synthèse des androgènes. En effet, les cellules du follicule pilosébacé sont capables, à la fois de synthétiser des androgènes à partir du cholestérol *de novo* mais aussi de synthétiser de la testostérone et dihydrotestostérone (DHT) *via* l'activité enzymatique locale. La glande sébacée possède toute la machinerie enzymatique nécessaire pour convertir des précurseurs androgéniques circulants (DHEA) en androgènes actifs (DHT) [3].

Les dernières études montrent qu'il n'y a pas de lien entre taux d'androgènes circulants et sévérité de l'acné car le taux n'est pas le reflet de l'activité biologique des récepteurs aux androgènes ou de l'activité de la glande sébacée [4].

Dans le cadre de l'acné, le bilan hormonal n'est indiqué que lorsqu'il existe des signes d'hyperandrogénie: notamment irrégularités du cycle, alopecie, hirsutisme [3]. Il peut être proposé également dans le cas d'une mauvaise réponse aux traitements.

### >>> Microbiome et dysbiose

Les quatre phyla prédominants sont les mêmes dans la peau des patients acnéiques et non acnéiques mais le microbiome joue un rôle déterminant dans l'homéostasie cutanée. Sa diversité est corrélée à la présence, ou non, d'acné. Ainsi, la colonisation cutanée par des souches pro-inflammatoires de *C. acnes* participe à la physiopathogénie de l'acné en stimulant la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires, la sécrétion de protéases, lipases et hyaluronidases entraînant des altérations tissulaires.

Récemment, plusieurs pathologies inflammatoires chroniques ont été associées à l'existence d'une dysbiose intestinale et l'acné en fait partie. Ainsi, des études ont montré que près de 54 % des patients acnéiques présentaient une dysbiose intestinale avec diminution de la diversité microbienne, des commensaux (tels que *Faecalibacterium* et *Clostridiales*) et des micro-organismes ayant une activité probiotique. Cette dysbiose augmente la perméabilité intestinale et augmente le passage d'endotoxines dans la circulation, stimulant la réponse inflammatoire systémique [5].

### >>> Système immunitaire

L'acné est une pathologie primitivement inflammatoire. Il a été montré qu'une inflammation infraclinique est présente très tôt dans le développement de l'acné. Il existe des interactions complexes entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. *C. acnes* joue un rôle central car il stimule la réponse immunitaire *via* de multiples voies. D'abord par l'interaction avec les TLR-2 et -4 à la surface des kératinocytes et des sébocytes, il active

## I L'Année thérapeutique

la réponse immunitaire innée et entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires. De plus, il stimule aussi la prolifération de lymphocytes T (LT) spécifiques qui libèrent IFN $\gamma$  et IL17 [2, 5].

La pathogénie de l'acné est donc très complexe et fait intervenir plusieurs facteurs intriqués sous influences hormonale et génétique.

### ■ Nouveautés en thérapeutique

#### 1. Traitements locaux

##### >>> Peroxyde de benzoyle (PBO)

Le PBO est un traitement anti-acnéique utilisé depuis de nombreuses années, très efficace et sans équivalent. En mars 2024, les conclusions d'une étude d'un laboratoire indépendant américain Valisure LLC ont suscité des inquiétudes. Ce laboratoire a testé une soixantaine de produits contenant du PBO (disponibles sur ordonnance ou en vente libre sur internet), incubés à 37 °C et 50 °C et a observé la libération de taux de benzène au-dessus des valeurs autorisées (= 2 ppm) [6]. Le benzène, lié à la dégradation de PBO à la chaleur, est un carcinogène connu, soulevant de nombreuses questions :

– l'utilisation de topiques anti-acnéiques contenant du PBO pourrait-elle augmenter le taux sérique de benzène ?

– y a-t-il un risque de cancer cutané ou d'hémopathie ?

Les larges études réalisées pour répondre à ces questions sont rassurantes. Aucun risque accru de malignité n'a été mis en évidence chez les patients acnéiques exposés au PBO [7, 8]. Des études complémentaires sont nécessaires dans les conditions normales d'utilisation. Actuellement, la FDA n'a toujours pas rendu ses conclusions. Il est cependant important d'informer nos patients, de les rassurer et de souligner l'importance des conditions de conservation : ne pas garder les tubes de traitement contenant

du PBO dans une pièce chaude, ne pas dépasser la date de péremption après ouverture du tube et, enfin, déconseiller l'achat de produits sur internet.

##### >>> Clindamycine

La clindamycine est un antibiotique de la classe des lincosamides, actif sur les bacilles Gram positif et les anaérobies. Elle a également des propriétés anti-inflammatoires en diminuant le nombre de colonies de *C. acnes* et en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires. La combinaison fixe clindamycine/PBO est disponible en France depuis octobre 2024. L'association au PBO est importante car elle permet de limiter le risque de résistances microbiennes, surtout en cas d'utilisation prolongée. Les études ont montré que cette association est plus efficace que chaque composé pris séparément et permet une réduction rapide du nombre de lésions inflammatoires d'acné dès la 2<sup>e</sup> semaine. Le profil de tolérance est bon. Même si les études de pharmacovigilance montrent que moins de 0,001 % des patients avaient des effets secondaires digestifs, la clindamycine topique est contre-indiquée en cas d'ATCD de colite ulcérée ou de colite associée aux antibiotiques [9].

##### >>> Combinaisons fixes : double et triple

L'avantage des combinaisons fixes est de pouvoir cibler plusieurs axes physiopathogéniques de l'acné et de pouvoir appliquer plusieurs produits en une fois pour simplifier le schéma thérapeutique. Depuis 2023, la triple combinaison d'un antibiotique, d'un antimicrobien et d'un rétinoïde (clindamycine 1,2 %, BPO 3,1 %, adapalène 0,15 %), sous forme de gel, est approuvée par la FDA. Les résultats de deux études multicentriques, de phase III, en double aveugle vs placebo chez des patients adultes et pédiatriques de plus de 9 ans, montrent une réduction de plus de 70 % du nombre de lésions inflammatoires et rétentionnelles à S12. La tolérance est bonne avec moins de 3 %

d'arrêt du traitement. Plus de 50 % des patients avec une acné modérée à sévère traitée atteignaient l'objectif de succès thérapeutique (amélioration du score de 2 points et score de 0 ou 1), par rapport à 24 % dans le groupe véhicule [10].

Cette combinaison triple à dose fixe apparaît être une option thérapeutique très intéressante mais n'est pas encore disponible en France.

##### >>> Trifarotène

Le trifarotène est un rétinoïde de 4<sup>e</sup> génération qui cible sélectivement les récepteurs RAR $\gamma$ , très représentés dans l'épiderme. Il est efficace pour traiter l'acné du visage et du tronc chez les patients dès 9 ans. Il a été observé que ses propriétés dépigmentantes seraient supérieures à celles des autres rétinoïdes topiques. Cette année, une étude de phase IV s'est intéressée aux effets du trifarotène sur les hyperpigmentations post-inflammatoires induites par l'acné (HIA). Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, vs véhicule, en double aveugle sur 24 semaines. L'évaluation était faite sur la base de plusieurs scores (ODS : *Overall Disease Severity*, score global d'évaluation à l'œil nu de la pigmentation des lésions d'acné de 0 à 8 et PAHPI : *Post Acne Hyperpigmentation Index*, score global basé sur la taille de la lésion pigmentaire, le nombre et l'intensité de la pigmentation) et sur photos.

Les patients inclus avaient une acné modérée du visage avec des HIA modérées à sévères. Tous les phototypes étaient représentés mais près de 75 % des patients étaient de phototype III à V dans les deux groupes. 60 patients étaient traités par trifarotène appliqué 1 x/j et 63 patients recevaient le véhicule. Le trifarotène améliorait significativement la score ODS à S12 (p = 0,03) mais les scores étaient comparables à S24. Le trifarotène permettait une réduction plus significative du PAHPI à S24 (p < 0,01) par rapport au véhicule. Les



# AKLIEF®

(trifarotene) 0,005%, Crème



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

- Puissant agoniste RAR- $\gamma$  avec spécificité élevée <sup>(1)</sup> à ce récepteur de l'acide rétinoïque le plus présent au niveau de la peau <sup>(2)</sup>
- Double action : anti-inflammatoire et anti-rétentionnelle <sup>(1)</sup>

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

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Aklief 0,005% • 2. Fisher GJ, et al. J Biol Chem 1994 ; 269 (32) : 20629-35

3. Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "traitement par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015.

## I L'Année thérapeutique

photographies objectivaient l'amélioration de la pigmentation et de l'érythème sur tous les phototypes. Plus de 90 % des patients notaient que l'utilisation de produits d'hygiène associés au trifarotène diminuait les risques d'irritation et rendait la poursuite du traitement plus facile [11].

Ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge holistique : les soins d'hygiène adaptés et la photoprotection sont indispensables pour protéger la barrière cutanée et optimiser les résultats [12].

### >>> Clascotéron

La clascotéron (cortexolone 17a-propionate) est un anti-androgène topique, approuvé par la FDA en août 2020 pour les patients de plus de 12 ans.

Cette molécule se lie aux récepteurs aux androgènes avec une haute affinité en compétition avec la DHT endogène. Des études *in vitro* montrent qu'elle diminue la transcription de gènes régulés par les androgènes. De ce fait, elle diminue la production de sébum et 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 être utilisé chez les patients femmes et hommes.

Deux études de phase III randomisées, contre véhicule, ont testé la clascotéron 1 % 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 rétionnelles et inflammatoires. Son utilisation au long cours serait possible sur le visage ou sur le tronc.

Ce traitement apparaît vraiment prometteur mais il n'est toujours pas disponible en France [3, 13].

## 2. Antibiotiques

Les tétracyclines sont largement utilisées dans le traitement des acnés modérées à sévères, mais également pour d'autres dermatoses. L'article de Kim YS *et al.* fait le point sur les tétracyclines dans le champ de la dermatologie [14] et rappelle leurs propriétés antibiotiques et anti-inflammatoires. Cette action anti-inflammatoire est liée à :

- l'inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles ;
- la régulation des cytokines IL1, TNF $\alpha$  et IL6 ;
- la diminution de la production de radicaux libres et de la prolifération des LT ; l'inhibition des métalloprotéases.

Cependant, le potentiel risque de résistance microbienne et l'impact négatif sur le microbiome digestif continuent à poser question. Ainsi, les recommandations sont de ne pas utiliser les antibiotiques plus de 3 mois, éviter de les utiliser en monothérapie mais toujours en combinaison avec le PBO ou les rétinoïdes topiques [13].

## 3. Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne est proposée dans les acnés sévères et c'est le seul traitement capable d'agir sur tous les axes pathogéniques de l'acné. En novembre 2021, l'ANSM a demandé au Centre de preuves de la Société française de dermatologie de faire un point sur son utilisation en France. Des experts de plusieurs disciplines se sont réunis en juin et octobre 2022 et leurs conclusions ont été présentées aux JDP 2022 puis publiées dans les *Annales de dermatologie* cette année [15]. Les conclusions de ce séminaire insistent sur plusieurs points :

- **Importance du suivi des patients** pour minimiser les risques psychiatriques et utilisation de l'ADRS dont le QR code pourrait être inscrit sur la fiche information patient.

Parallèlement, une large étude française de cohorte cas/témoin a été menée à par-

tir des données du Système national des données de santé (SNDS) pour rechercher si l'instauration d'un traitement par isotrétinoïne oral pouvait majorer le risque de pathologies psychiatriques aiguës. Un modèle de régression logistique était utilisé.

2 284 troubles psychiatriques aigus nécessitant une hospitalisation ont été enregistrés (dont 68 % d'épisodes dépressifs) sur une population de 262 786 patients âgés de 10 à 25 ans traités par isotrétinoïne.

Parmi ces patients, 88 avaient débuté l'isotrétinoïne entre 0 et 2 mois avant l'épisode, vs 81 dans la période 2-4 mois avant l'épisode.

Après comparaison avec les contrôles ayant débuté l'isotrétinoïne dans les mêmes périodes, l'OR (IC95 %) était de 1,01 (0,72-1,41).

L'isotrétinoïne n'est donc pas associée à un surrisque de pathologie psychiatrique aiguë, notamment dépressive, nécessitant une hospitalisation dans les 2 mois suivant l'instauration [16]. Ceci va contre le fait que l'isotrétinoïne pourrait aggraver un risque psychiatrique associé à l'acné sévère mais il faut toujours rester vigilant.

- **Renforcement de l'information sur la prévention des grossesses.** Malgré le programme de prévention actuel, 228 grossesses sont survenues sous isotrétinoïne entre 2012 et 2019. Une double contraception est nécessaire chez les patientes sous contraception hormonale orale et la contraception doit être maintenue jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de l'isotrétinoïne.

- **Diminution de la fréquence du suivi biologique.** Parce que les effets secondaires biologiques sont rares, souvent peu sévères et transitoires, la proposition de suivi biologique serait : ASAT, ALAT, triglycérides à l'instauration du traitement et à 3 mois.

● **L'utilisation à petite dose**, au long cours, hors AMM peut se discuter dans les acnés très inflammatoires (en association avec des corticoïdes *per os*) ou dans les acnés chroniques récidivantes.

Le parcours de soins peut être amélioré ainsi que les outils de communication pour les médecins généralistes, les pédiatres et les pharmaciens.

### >>> **Isotrétinoïne et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)**

Le SOPK touche 6 à 8 % de la population féminine. Le diagnostic repose sur les critères de Rotterdam. L'acné est fréquente au cours du SOPK. Dans les études, plus de 60 % des adolescentes présentant un SOPK ont de l'acné et il peut s'agir d'acné sévère nécessitant un traitement par isotrétinoïne. Une étude égyptienne prospective, non contrôlée avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'isotrétinoïne oral sur la fonction ovarienne des patientes SOPK. 40 patientes ayant un SOPK et de l'acné étaient incluses. L'âge moyen était 21 ans (16-27 ans), le BMI moyen était de 29. Le traitement par isotrétinoïne était prescrit à la dose journalière de 0,5 à 1 mg/kg, jusqu'à la dose cumulée de 120 à 150 mg/kg. Une évaluation biologique hormonale était réalisée avant et après la cure d'isotrétinoïne, associée à une évaluation clinique de l'acné (score GAGS: *Global Acne Grading System*) et de l'hirsutisme (score de Ferriman-Gallwey). Une échographie avec comptage des follicules et mesure du volume des ovaires était réalisée avant traitement, à 3 et 6 mois.

Sous traitement par isotrétinoïne, il était noté une amélioration significative de l'acné chez les patientes SOPK, une baisse du volume des ovaires, une diminution significative du taux de testostérone libre et du score d'hirsutisme. Il existait donc un effet positif sur les signes cliniques et biologiques d'hyperandrogénie. En revanche, une augmentation significative des taux de triglycérides et cholestérol total était observée sous traitement chez ces patientes [17].

Les mécanismes d'action de l'isotrétinoïne sur l'hyperandrogénie seraient en lien avec la diminution de l'IGF1, la baisse d'expression de la 5 $\alpha$ réductase et l'augmentation de p53.

Cependant, dans cet article, il n'est pas donné de précisions sur les moyens de contraception des patientes (hormonale ou non). Or, une COP peut agir sur l'hyperandrogénie. De plus, il n'y a pas de suivi prolongé des patientes. Des études contrôlées seraient intéressantes pour confirmer ces résultats, avec un suivi clinique et biologique après l'arrêt de l'isotrétinoïne.

### >>> **Dysfonction sexuelle**

Quelques cas de dysfonction sexuelle associée à la prise d'isotrétinoïne ont été rapportés. Il s'agissait de dysfonction érectile, diminution de la libido, sécheresse vulvovaginale, difficultés d'orgasme et hypoesthésie génitale.

Le lien causal n'est pour l'instant pas établi [18]. Ceci pourrait être expliqué par l'assèchement local et/ou par la baisse du taux de testostérone sous isotrétinoïne mais cela reste théorique. De plus, la définition de la dysfonction sexuelle est floue, non standardisée. Des études randomisées, contrôlées contre placebo seront nécessaires pour objectiver un éventuel lien.

### >>> **Connaissance sur l'isotrétinoïne via Instagram**

La diffusion des informations aux patients a beaucoup évolué depuis l'avènement des réseaux sociaux. De récentes études ont souligné la fréquence des fausses informations sur l'isotrétinoïne sur les plateformes comme TikTok, YouTube et Instagram. Cette année, une étude par *web scraping* (processus d'extraction de contenu et de données de sites web à l'aide d'un logiciel), réalisée par deux dermatologues indépendants sur 100 messages postés, s'intéressait aux caractéristiques des personnes

publiant des messages contenant le mot "isotrétinoïne" sur Instagram et à leur perception de ce traitement.

59 % étaient écrits par une personne non professionnelle de santé qui, dans 64 % des cas, rapportait un avis personnel. Ceci reflète bien la propension actuelle à partager son expérience personnelle sur les réseaux sociaux. Les informations concernaient essentiellement les effets secondaires du traitement. 52 % des messages postés étaient neutres, 12 % négatifs et 36 % positifs. Le ton du message était significativement associé au fait que la personne était, ou non, professionnel de santé. Enfin, les discussions sur la confiance envers les professionnels de santé étaient également nombreuses [19].

Ceci souligne l'importance de l'évaluation de la crédibilité des informations médicales en ligne.

## **4. Traitements hormonaux anti-androgènes**

### >>> **Spironolactone**

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 récemment ayant pour but de valider l'intérêt de la spironolactone.

Le premier est l'étude SAFA (*Spironolactone for Adult Female Acne*): 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 leurs traitements anti-acnéiques topiques pendant la durée de l'étude. Les traitements étaient stoppés

## I L'Année thérapeutique

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 : Acne 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 Acne 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 Acne 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. Cette 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.

Ce 1<sup>er</sup> essai randomisé, comparant la spironolactone 100 mg/j au placebo, confirme l'efficacité sur la qualité de vie objectivée à S12 et surtout à S24, avec une très bonne tolérance [20].

L'étude française FASCE, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle et parallèle, comparait spironolactone 150 mg/jour pendant 6 mois et doxycycline 100 mg/jour pendant 3 mois (puis relais avec un placebo 3 mois). Dans les deux groupes, un traitement local par PBO 5 % était associé. 133 femmes de plus de 18 ans avec une acné modérée étaient incluses. Le critère principal d'évaluation était le succès thérapeutique (grade GEA 0 ou 1) à M4 et M6. Les critères secondaires évalués à chaque visite étaient le score ECLA, le décompte du nombre de lésions, les effets secondaires et la qualité de vie. La spironolactone s'est avérée significati-

vement plus efficace à M4 et M6 que la doxycycline ( $p = 0,007$ ).

Cela confirme l'intérêt de la spironolactone comme alternative aux antibiotiques dans l'acné de la femme adulte [21].

Son efficacité est souvent un peu décalée (début vers 4-6 mois). Sa très bonne tolérance est confirmée par plusieurs études publiées cette année. Concernant les effets possibles sur la tension, une étude rétrospective sur 2 084 patientes objectivait 3,1 % d'hypotension sévère et un seul cas d'arrêt du traitement. Il n'y avait pas de lien entre hypotension, dose de spironolactone ou âge de la patiente [22].

Par ailleurs, une large étude rétrospective de cohorte sur 5 ans concluait que la spironolactone n'est pas un facteur de risque de développer une tumeur du sein ou gynécologique. Le suivi des patientes sous spironolactone est donc identique à celui de la population générale [23].

Il existe peu de données sur l'intérêt de la spironolactone chez les jeunes filles acnéiques. Quelques larges études rétrospectives chez des jeunes filles (âge moyen 17-19 ans) montrent une amélioration de l'acné entre 68 et 80 % sous spironolactone 100 mg/jour et une très bonne tolérance. Cette année, une étude monocentrique, rétrospective, bordelaise, sur onze jeunes filles d'âge moyen 13,6 ans au début du traitement, confirme son intérêt. Dans cette étude, la spironolactone était utilisée à la dose moyenne de 125 mg/jour pendant 15 mois en moyenne. La particularité était l'âge moyen de début d'acné précoce : 9,5 ans [24]. Dans les acnés inflammatoires prolongées de l'adolescente, ce traitement, prescrit hors AMM, serait intéressant pour éviter les cures d'antibiotiques répétées et décaler, voire éviter, la mise en route d'isotrétinoïne. La dose moyenne est de 100 mg/jour, pour une durée proche de 1 an. La tolérance est excellente. Une contraception est recommandée en association. Des études

contrôlées sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer le bénéfice à long terme chez l'adolescente.

### >>> Contraception œstroprogestative (COP) et progestative

Une COP peut avoir un intérêt dans le traitement de l'acné modérée et est indispensable pour débiter un traitement par isotrétinoïne chez les patientes. En première intention, on conseillera une COP contenant du lévonorgestrel ou norgestimate. Les études n'ont pas montré de supériorité d'une COP par rapport à une autre. En cas de contre-indication aux œstrogènes, une contraception progestative seule peut être proposée. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU lévo) est de plus en plus envisagé chez les jeunes femmes et même les adolescentes. Cependant, des études, essentiellement chez la femme adulte, ont montré qu'il existe un risque d'aggravation de l'acné. Ceci s'explique par l'activité androgénique du lévonorgestrel. Une revue de la littérature publiée cette année cherchait à évaluer l'impact d'un DIU lévo sur l'incidence de l'acné sur une population jeune. Sur 93 articles présélectionnés, neuf articles étaient finalement retenus. La comparaison avec une COP orale suggère que le DIU lévo augmente significativement le risque de survenue d'acné, particulièrement chez les jeunes filles déjà à risque d'acné [25].

Ainsi, chez une jeune femme acnéique ou ayant des ATCD d'acné, il est important de prévenir les patientes de ce risque. Un autre moyen de contraception pourra être privilégié, en tenant compte néanmoins de l'intérêt du DIU dans le programme de prévention des grossesses chez les femmes jeunes (pas de risque d'oubli).

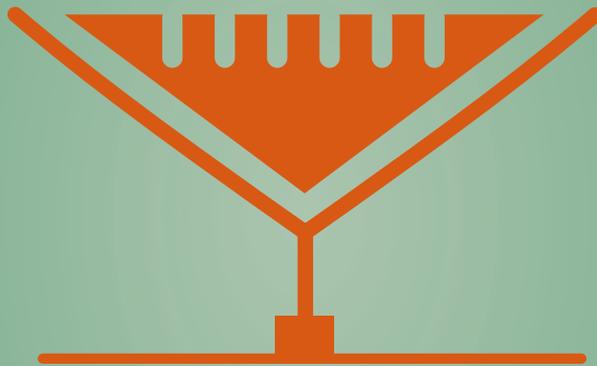
### >>> Metformine

La metformine augmente la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et est utilisée pour le traitement du diabète type 2. Elle a aussi un effet anti-andro-

# PODCASTS



## DA au cœur de la pratique



### La cotation des actes dans la prise en charge de la DA

– Dr Marc PERRUSSEL



sur le site : [www.realites-dermatologiques.com](http://www.realites-dermatologiques.com)

Avec le soutien institutionnel de



## I L'Année thérapeutique

génique et un effet anti-inflammatoire. Elle peut être utilisée, hors AMM, dans l'hidradénite suppurée (HS) et dans le SOPK chez les patientes ayant un IMC > 25. Une méta-analyse, cette année, évaluait l'intérêt de la metformine en monothérapie chez des patients acnéiques sans endocrinopathie sous-jacente. Selon les critères de recherche (traitement unique, absence de pathologie associée à l'acné, score identique d'évaluation de l'acné : GAGS avant et après metformine), seulement trois articles sur 172 étaient retenus. La posologie utilisée était 500 mg 2 x/jour. Les effets secondaires classiques sont les troubles gastro-intestinaux et les hypoglycémies. Mais dans les articles, la tolérance était bonne et les patients acnéiques n'avaient pas ces effets secondaires. Les auteurs citent également d'autres articles où la metformine est utilisée en association avec d'autres traitements anti-acnéiques : cyclines, isotrétinoïne [26].

La metformine pourrait être une option thérapeutique pour des patientes ayant des contre-indications aux autres traitements classiques anti-acnéiques. Des études contrôlées sont nécessaires pour le confirmer et pour définir les patients pouvant le plus bénéficier de ce traitement, notamment en fonction de l'IMC.

### 5. Biothérapie

La prise en charge des acnés sévères repose sur l'isotrétinoïne mais, chez certains patients, ce traitement peut être insuffisant.

Dans l'acné, il est noté une augmentation des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , L'IL17 ou l'IL6.

Ainsi, les anti-TNF $\alpha$  peuvent être proposés en 2<sup>e</sup> ligne de traitement dans l'acné fulminans, en cas d'échec de l'association isotrétinoïne et corticothérapie systémique. Leur utilisation peut se discuter également dans les acnés sévères, réfractaires aux traitements conventionnels, et l'acné corticodépendant. La pres-

cription est hors AMM. L'adalimumab est le plus utilisé. Mais le dosage le plus adapté, les facteurs prédictifs de bonne réponse ainsi que la durée de traitement restent à définir. Selon Taudorf *et al.* l'utilisation de double dose comme dans l'HS pourrait être intéressante dans l'acné fulminans [27].

### 6. Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont une action potentielle de correction de la dysbiose. La modulation du microbiome digestif par l'administration de probiotiques en traitement adjuvant ou alternatif, pourrait influencer l'évolution de l'acné et/ou réduire les effets secondaires des traitements conventionnels. Mais les études sont rares et souvent sur de faibles effectifs. Cette année, une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle contre placebo s'intéressait à l'effet d'une préparation lyophilisée (*Lactobacillus rhamnosus* + *Arthrospira platensis*). 81 patients de 12 à 30 ans, ayant une acné minime à modérée, étaient randomisés. Une amélioration significative de l'acné, selon le score GAGS, était observée dans le groupe traité par probiotique par rapport au groupe placebo [28]. Cependant, l'impact de l'alimentation n'était pas évalué dans ce travail. De plus, l'efficacité dans l'acné de l'adulte n'était pas recherchée.

### 7. Laser

Certains patients peuvent avoir des effets secondaires ou des contre-indications à la prise de médicaments anti-acnéiques ou ne pas souhaiter prendre un traitement *per os* prolongé. Des alternatives thérapeutiques (lasers ou lumières) peuvent se discuter au cas par cas [29].

#### >>> Photothérapie dynamique (PDT)

La PDT est un traitement envisageable dans l'acné. Son utilisation peut être difficile en raison de la douleur intense

lors de l'illumination. Deux cas d'acné sévère traitée efficacement par PDT ont été rapportés cette année. Le premier cas était un jeune garçon présentant une acné sévère nodulaire du tronc, à évolution chéloïdienne, difficile à traiter, ne répondant pas à l'isotrétinoïne [30]. Le protocole était de cinq séances espacées de 1 mois. Le produit utilisé était ALA 10 % appliqué pendant 3 heures puis exposition à une lumière rouge 630 nm (160 mW/cm<sup>2</sup>) pendant 8 minutes. Le deuxième cas était une patiente de 30 ans en cours d'allaitement, présentant une acné sévère, inflammatoire, kystique et pustuleuse du visage. Le produit utilisé était ALA 10 % appliqué pendant 1 heure et recouvert d'un film transparent puis exposition à une lumière de 635 nm (80 mW/cm<sup>2</sup>) pendant 20 minutes. Le protocole était : une séance par semaine pendant 3 semaines et permettait une rémission complète [31].

La PDT peut donc être intéressante dans des cas particuliers d'acné difficile à traiter, en échec des traitements conventionnels. Cependant, son utilisation n'est pas standardisée et les protocoles décrits sont variés, comme illustré avec ces deux cas. Des études randomisées sont nécessaires pour valider le protocole optimal.

#### >>> Laser 1726 nm

Un nouveau laser a été approuvé par la FDA en 2022, pour traiter l'acné. Sa longueur d'onde 1726 nm cible la glande sébacée (action par mécanisme de photothermolyse sélective). Une étude ouverte prospective incluait 105 patients présentant une acné modérée à sévère pour évaluer sa tolérance et son efficacité sur divers phototypes. Le protocole de soins consistait en trois séances (à 1 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 [32]. Cependant, des études complémentaires contrôlées sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

## ■ Prise en charge personnalisée

### 1. Acné fulminans (AF)

L'AF est une forme rare et sévère d'acné inflammatoire, survenant de façon aiguë, plus souvent chez les garçons (> 90 %). Elle est caractérisée par des nodules hémorragiques et des ulcérations nécrotiques avec ou sans signes systémiques. Une prise en charge précoce est capitale car le retentissement sur la qualité de vie et le risque cicatriciel sont très importants.

L'article de Quan NG *et al.* propose une mise au point sur la prise en charge de l'AF. La combinaison isotrétinoïne et corticoïdes *per os* est le pilier du traitement. Les corticoïdes sont débutés à la dose de 0,5-1 mg/kg pendant 2 semaines. Si l'évolution est favorable, l'isotrétinoïne est débutée entre 0,1 et 0,5 mg/kg/j. Puis, progressivement, les doses d'isotrétinoïne sont augmentées et la posologie de corticoïdes est baissée. Cependant, l'AF peut être induit par des médicaments : rétinoïdes oraux même à faible dose, androgènes et antibiotiques (lymécycline et pristnamycine). Dans ce cas, ce traitement doit être impérativement stoppé [33].

Les auteurs posent la question de la nécessité d'une prévention de la pneumopathie à pneumocystis en cas de corticothérapie orale > 30 mg/jour pendant plus de 4 semaines ou > 15 mg/jour pendant plus de 8 semaines. Mais l'incidence est rare dans la population pédiatrique immunocompétente et la prévention n'est pas dénuée d'effets secondaires. En cas de corticothérapie prolongée, une biothérapie peut se discuter : anti-TNF $\alpha$ , antagoniste du récepteur à IL1, anti-IL12-23, apremilast.

### 2. Acné de la femme adulte (AFA)

L'AFA est maintenant bien connue et définie comme une acné survenant chez une femme de plus de 25 ans (*fig. 3*). Le plus souvent, le bilan hormonal est normal. Elle est considérée comme une pathologie hormonale périphérique liée à l'intrication de plusieurs facteurs : une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes sur les kératinocytes et les sébocytes et des facteurs externes aggravants. L'acné impacte l'apparence physique mais aussi la santé mentale des patientes. Cette année, une étude prospective polonaise (104 patients, 66 % de femmes) observait les différences entre les hommes et les femmes concernant les conséquences psychosociales de l'acné. Chez les femmes, l'acné était significativement moins sévère mais il y avait une altération plus importante de la qualité de vie avec une anxiété plus sévère et un sentiment de stigmatisation significativement plus marqué [34]. Par ailleurs, une enquête française en ligne, menée par l'association France 3A (France Acné Ados Adultes), s'est intéressée à l'impact de l'acné sur le quotidien des patientes et sur leur utilisation des réseaux sociaux. 60 % des patientes étaient gênées par leur acné, 75 % par leurs cicatrices d'acné et 70 % étaient jalouses de leurs amies qui avaient une peau saine. 60 % évitaient de prendre un selfie à cause de leur acné et plus de 50 % utilisaient un filtre avant de mettre en ligne un selfie [35].



Fig. 3 : Acné femme adulte.

Ceci montre à quel point l'acné impacte négativement les patientes qui en souffrent, situation majorée par l'utilisation des réseaux sociaux et les selfies. Il est indispensable de garder cela en mémoire pour la prise en charge de ces patientes.

Enfin, l'article de Da Rocha *et al.* fait un point sur les particularités de la prise en charge de l'AFA et sur l'influence de la ménopause. En effet, en péri-ménopause, il existe une hyperandrogénie relative en lien avec la baisse progressive des œstrogènes. Dans les études, 12 à 15 % des femmes autour de 50 ans présenteraient de l'acné. L'utilisation de topiques anti-acnéiques ciblant aussi le photovieillessement est particulièrement intéressante. Cependant, les topiques en monothérapie sont souvent insuffisants et les traitements systémiques (isotrétinoïne ou spironolactone) sont nécessaires dans les acnés modérées à sévères. La prise en charge est adaptée à chaque patiente et l'association à des cosmétiques adaptés (gel moussant doux, crème hydratante non comédogène, photoprotection indice 50) permet de protéger la barrière cutanée et donc de prévenir et réduire l'irritation cutanée. Ceci permet d'améliorer la tolérance et donc la compliance. Enfin, les cosmétiques jouent un rôle important en traitement de maintenance pour prévenir les récives [36, 37].

### 3. Acné sur phototype foncé

La prise en charge des patients à peau pigmentée a des spécificités car elle est plus réactive et présente un risque plus élevé de cicatrices hypertrophiques/chéloïdes et surtout d'hyperpigmentation. Ainsi, la gêne la plus importante n'est souvent pas l'acné active mais les hyperpigmentations secondaires à l'acné. Il s'agit de macules hyperpigmentées de 2-4 mm sur les sites de lésions d'acné, qui apparaissent précocement et peuvent persister de façon prolongée [38] (*fig. 4*). Elles ont

## I L'Année thérapeutique



**Fig. 4 :** Acné et hyperpigmentation maculeuse chez une patiente de phototype foncé.

un impact important sur la qualité de vie avec des conséquences psychologiques, sociales et sur le suivi des traitements. Elles peuvent être associées à une perception d'acné plus sévère et expose au risque de stigmatisation [39]. Il peut exister également des hyperpigmentations, secondaires à l'irritation des traitements. Il faut donc trouver un équilibre entre efficacité thérapeutique et risque d'irritations. Les rétinoïdes topiques (seuls ou combinés) sont la 1<sup>re</sup> ligne de traitement en raison de leurs effets sur l'acné et sur les hyperpigmentations. Comme dans l'AFA, les cosmétiques peuvent participer à l'amélioration de la tolérance des traitements chez ces patients. Il faut souligner aussi l'importance de la photoprotection, alors que ces patients sont souvent moins conscients de la nécessité de se protéger du soleil. Parallèlement, une étude a montré que les dermatologues étaient moins enclins à conseiller des crèmes solaires. Les textures ultra-légères, non grasses avec des filtres actifs sur les UVA1 et la lumière visible sont les plus adaptés.

#### 4. Acné chez les patients transgenres

L'acné peut survenir chez les patients transgenres. Cela touche essentiellement les hommes trans (patient avec sexe féminin à la naissance, mais se sentant de genre masculin) traités par testostérone. Cette année, une large étude prospective multicentrique, sur 9 ans, incluant 323 hommes trans, s'intéressait à la sévérité et aux facteurs de risque de survenue d'acné chez des hommes trans durant les 3 premières années suivant

l'initiation d'une hormonothérapie par testostérone. Les résultats de cette étude montrent que l'acné survenait rapidement entre 3 et 6 mois de traitement. La prévalence de l'acné modérée à sévère augmentait de 11,8 % avant hormonothérapie, à 39,1 % après 1 an de traitement. En analyse multivariée, le BMI > 25, l'âge 18-25 ans, le taux sérique de testostérone > 10 nmol/L et la présence préalable d'acné étaient les facteurs de risque influençant la survenue d'une acné modérée à sévère. Ces observations sont importantes pour informer les patients et anticiper la prise en charge thérapeutique de l'acné si nécessaire [40].

Alors qu'il n'existait pas de recommandations thérapeutiques spécifiques, un article du GEA (Groupe Expert Acné) vient d'être publié. Il souligne l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire (endocrinologue, psychologue, nutritionniste, dermatologue). L'identité de genre est différente de l'orientation sexuelle et les hommes trans, ayant un utérus et des ovaires fonctionnels, peuvent avoir une grossesse. La testostérone n'est pas contraceptive et si l'isotrétinoïne est indiquée pour le traitement de l'acné, le programme de prévention des grossesses s'applique comme chez les femmes cis en âge de procréer. Les modalités et le choix de la contraception la plus adaptée doivent être discutés avec l'endocrinologue-gynécologue. Enfin, un traitement d'entretien est indispensable en raison du risque important de récidives chez les hommes trans [41].

#### ■ Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle complexe. Un traitement efficace précoce permet de minimiser le risque de cicatrices. Les présentations cliniques sont variées. L'évolution peut être chronique. Le défi le plus important est d'améliorer la compliance au traitement. Un traitement personnalisé est indispensable, prenant en compte tous les facteurs influençant l'acné.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. DEL ROSSO JQ, KIRCIK L. The primary role of sebum in the pathophysiology of acne vulgaris and its therapeutic relevance in acne management. *J Dermatolog Treat*, 2024;35:2296855.
2. DEL ROSSO J, FARRIS PK, HARPER J *et al.* New insights into systemic drivers of inflammation and their contributions to the pathophysiology of acne. *J Drugs Dermatol*, 2024;23:90-96.
3. DEL ROSSO JQ, KIRCIK L. The cutaneous effects of androgens and androgen-mediated sebum production and their pathophysiologic and therapeutic importance in acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*, 2024;35:2298878.
4. REYNOLDS RV, YEUNG H, CHENG CE *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1006.e1-1006.e30.
5. DESSINIOTI C, KATSAMBAS A. The microbiome and acne: perspectives for treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024; 14:31-44.
6. KUCERA K, ZENZOLA N, HUDSPETH A *et al.* Evaluation of benzene presence and formation in benzoyl peroxide drug products. *J Invest Dermatol*, 2024;S0022-202X:02155-9.
7. VEENSTRA J, OZOG D. Benzoyl peroxide use in acne therapy: Evaluating the association with acute myeloid leukemia risk. *J Am Acad Dermatol*, 2024; 91:533-534.
8. SADR N, TROGER A, CHAI PR *et al.* No evidence for an association between benzoyl peroxide use and increased blood benzene levels in the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Acad Dermatol*, 2024;91: 763-765.
9. DEL ROSSO JQ, ARMILLEI MK, LOMAKIN IB *et al.* Clindamycin: a comprehensive status report with emphasis on use in dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2024;17:29-40.
10. BALDWIN H, GOLD LS, HARPER JC *et al.* Triple-combination clindamycin phosphate 1.2%/adapalene 0.15%/benzoyl peroxide 3.1% gel for acne in adult and pediatric participants. *J Drugs Dermatol*, 2024;23:394-402.
11. ALEXIS A, DEL ROSSO JQ, FORMAN S *et al.* Importance of treating acne sequelae in skin of color: 6-month phase IV study of trifarotene with an appropriate skincare routine including UV protection in acne-induced post-inflammatory hyperpigmentation. *Int J Dermatol*, 2024;63:806-815.

12. TÖRÖCSIK D. Trifarotene-based holistic management of acne. *Int J Dermatol*, 2024;63:697-698.
13. VALENTE DUARTE DE SOUSA IC. An update on the pharmacological management of acne vulgaris: the state of the art. *Expert Opin Pharmacother*, 2024;25:2177-2190.
14. KIM YS, KIM HS. Tetracyclines revisited: Tetracyclines in the field of dermatology. *Dermatology*, 2024;240:844-858.
15. LEDUCQ S, POIZEAU F, CHABY G *et al*. Isotretinoin: Past, present and future. A French perspective. *Ann Dermatol Venereol*, 2024;151:103244.
16. DROITCOURT C, KERBRAT S, RABY M *et al*. The risk of hospital admission for an acute-onset psychiatric disorder in adolescents and adults treated with isotretinoin: a french, nationwide, population-based, case-time-control study. *Dermatology*, 2024;21:1-11.
17. ELNAGAR HI, HASHEM OA, ABOELWafa HO *et al*. The impact of oral isotretinoin on ovarian functions of acne patients complaining of polycystic ovarian syndrome: a prospective study. *J Ovarian Res*, 2024;17:21.
18. THANG CJ, GARATE D, GOLOVKO G *et al*. Isotretinoin exposure does not appear to be associated with risk of adverse male sexual health outcomes in acne patients. *Int J Dermatol*, 2024;63:e54-e57.
19. OWENS KE, FARAZ K, JIANG SW. Public perspective and knowledge of isotretinoin on Instagram. *Clin Dermatol*, 2024;42:523-525.
20. 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.
21. DRÉNO B, NGUYEN JM, HAINAUT E *et al*. Efficacy of spironolactone compared with doxycycline in moderate acne in adult females: results of the multicentre, controlled, randomized, double-blind prospective and parallel female acne spironolactone vs doxycycline efficacy (FASCE) Study. *Acta Derm Venereol*, 2024;104:adv26002.
22. HILL RC, WANG Y, SHAIKH B *et al*. No increased risk of breast or gynecologic malignancies in women exposed to spironolactone for dermatologic conditions: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1302-1304.
23. CANU D, MARY-PREY S, LEGRAND A *et al*. Use of spironolactone for the treatment of acne in adolescent girls. *Ann Dermatol Venereol*, 2024;151:103281.
24. OLIVEIRA ECF, SENRA JC, ROCHA ALL. The impact of using the levonorgestrel-releasing intrauterine device on the incidence of acne in adolescents and young women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2024;29:233-238.
25. SZEFLER L, SZYBIAK-SKORA W, SADOWSKA-PRZYTOCKA A *et al*. Metformin therapy for acne vulgaris: a meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024;17:728.
26. TAUDORF EH, JENSEN MB, BOUAZZI D *et al*. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment of acne fulminans - a clinical and literature review. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2024;22:23-27.
27. EGUREN C, NAVARRO-BLASCO A, CORRAL-FORTEZA M *et al*. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy of an oral probiotic in acne vulgaris. *Acta Dermatol Venereol*, 2024;15;104:adv33206.
28. JEAN-PIERRE P, TORDJMAN L, GHODSARA A *et al*. Emerging lasers and light-based therapies in the management of acne: a review. *Lasers Med Sci*, 2024;39:245.
29. LI POMI F, VACCARO M, PETERLE L *et al*. Photodynamix therapy for severe acne. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2024;45:103893.
30. TANG L, ZHOU X, SU G. Successful treatment of a lactating women with severe acne through the combination of fire needle and photodynamic therapy: a case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2024;48:104234.
31. 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.
32. QUAN NG, CHRABIEH R, SADEGHPOUR M *et al*. A practice approach to acne fulminans in adolescents. *Am J Clin Dermatol*, 2024;25:967-974.
33. SZEPIETOWSKA M, STEFANIAK AA, KRAJEWSKI PK *et al*. Females may have less severe acne, but they suffer more: a prospective cross-sectional study on psychosocial consequences in 104 consecutive polish acne patients. *J Clin Med*, 2023;13:4.
34. KLUGER N, TAIEB C, BEDRAN J *et al*. Impact of acne on women's social media and dating apps photo activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2025;39:e5-e7.
35. DIAS DA ROCHA MA, SAINT AROMAN M, MENGEAUD V *et al*. Unveiling the nuances of adult female acne: a comprehensive exploration of epidemiology, treatment modalities, dermocosmetics, and the menopausal influence. *Int J Womens Health*, 2024;16:663-678.
36. BALDWIN HE, ABLON G, CALLENDER V *et al*. Challenges in adult acne and the role of skin care in managing the condition. *J Drugs Dermatol*, 2024;23:674-679.
37. ALEXIS A, TAN J, ROCHA M, KEROB D *et al*. Acne the same around the world? *J Clin Aesthet Dermatol*, 2024;17:16-22.
38. DALE C, HEWITT RM, PURCELL C *et al*. Feeling like a second-class citizen': exploring the impact, self-management and existing support for adults living with acne and/or post-inflammatory hyperpigmentation and scarring. *Br J Dermatol*, 2024;191:469-470.
39. MILOU C MADSEN, JULIA N BERG, ALESSANDRA D FISHER *et al*. The effects of gender-affirming testosterone therapy in transgender men on the development of acne, acne severity and the relationship with clinical parameters: a three-year follow-up study. *Eur J Dermatol*, 2024;34:497-501.
40. AUFFRET N, BALLANGER F, LECCIA MT *et al*. Acne in transgender patients: disease management and treatment recommendations from a group of experts on acne. *Eur J Dermatol*, 2024;34:609-615.

L'auteure est membre du Groupe Expert Acné (Laboratoire Galderma) et 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**

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

L'année 2024 en oncodermatologie a été riche en données à long terme d'études pivots majeures (**CHECKMATE 067**, **KEYNOTE 006**, **COLUMBUS**, **CHECKMATE 238**, **KEYNOTE 054**, etc.). Ces essais avaient pour but de démontrer l'efficacité de nouveaux traitements et aboutir à leur commercialisation. Avec la diffusion croissante de ces molécules, les études rétrospectives multicentriques académiques se multiplient. Elles permettent de combler les lacunes laissées par les essais pivots, rigoureux mais souvent trop sélectifs, en explorant des populations de patients sous-représentées dans les essais. C'est le cas, par exemple, de la question de l'efficacité de l'immunothérapie dans les mélanomes acraux ou les métastases cérébrales en conditions réelles, y compris dans des contextes défavorables. La prise en charge des patients progressant malgré un traitement adjuvant, est également une situation malheureusement quotidienne dans nos services. Le scoop incontestable est la confirmation de la supériorité de l'immunothérapie

néoadjuvante (anti-PD1 pour l'essai SWOG 1801 ou double immunothérapie dans l'essai NADINA) par rapport à la stratégie adjuvante des mélanomes au stade III macroscopique. Il demeure néanmoins des incertitudes sur les modalités optimales (nature, nombre de cures, *timing*, recul), sans compter l'absence de remboursement officiel de ces molécules en situation néoadjuvante en France (à date de la rédaction de cet article).

En 2024 et 2025, la France rattrape néanmoins péniblement son retard en matière d'accès aux thérapeutiques innovantes en oncodermatologie, avec le remboursement du cémipimab dans les carcinomes épidermoïdes cutanés avancés (placé en 1<sup>re</sup> ligne systémique dans les algorithmes du GCC), et dans le mélanome avec le remboursement tout récent de l'association relatlimab (anti LAG3) + nivolumab en 1<sup>re</sup> ligne métastatique (sous réserve de l'absence d'expression de PDL1), l'accès à l'ipilimumab + nivolumab pour les patients avec mutation BRAF et le nivolumab en adjuvant dans les stades IIB/C.

Enfin, le flot continu des recommandations illustre la persistance d'un fort dynamisme thérapeutique, et pas seulement dans le mélanome, comme l'atteste une revue récente faisant le point sur l'avancée de l'immunothérapie dans les autres cancers cutanés [1] (**tableau I**).

### Un peu d'épidémiologie ne fait pas de mal

Contrairement à la France, les pays nordiques sont les champions incontestés des registres du cancer. Le registre des

mélanomes des Pays-Bas recense plus de 6 200 mélanomes cutanés traités de manière systémique au stade métastatique entre 2013 et 2021 [2]. Rappelons que l'ipilimumab a été disponible à partir de 2011, puis les thérapies ciblées en 2012 et les anti-PD1 en 2015. Les caractéristiques au moment du diagnostic métastatique et la médiane de survie globale (SG) des patients étaient étudiées en fonction de l'année du diagnostic. On observait, au fil du temps, une augmentation de l'âge moyen (de 60 ans en 2013 à 66 ans en 2021), du statut PS ECOG  $\geq 2$  (10 % en 2013 et 14 % en 2021) et de la présence de métastases cérébrales (24 % en 2013 et 28 % en 2021). La SG médiane était de 11,2 mois pour les patients diagnostiqués en 2013, et de 32 mois, 26,6 mois et 24 mois pour les diagnostics établis respectivement en 2019, 2020 et 2021, la différence n'étant pas significative. En analyse multivariée, on observait des *hasard ratio* (HR) (mesurant le risque de décès) plus bas pour les patients pris en charge après 2013. Les HR de décès étaient supérieurs en 2020 et 2021 comparés à 2019, là encore de manière non significative. Ces tendances demeureraient après exclusion des patients ayant reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieurs. Les causes de cette évolution semblant péjoratives après 2019 restent à déterminer et les auteurs questionnent le rôle potentiellement néfaste de la pandémie de COVID-19 dans la prise en charge des patients. À suivre...

### Il pleut des recommandations dans le mélanome

2024 est une année faste pour les recommandations sur la prise en charge du

Indication	Utilisation recommandée de l'immunothérapie	Niveau de preuve	AMM en France
<b>Carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC)</b>	Cémiplimab, pembrolizumab et nivolumab ont démontré une haute efficacité dans les CEC avancés, quelle que soit la ligne de traitement	A	Oui pour cémiplimab*
	La combinaison cétuximab + pembrolizumab peut être active dans les CEC avancés réfractaires aux anti-PD1	B	Non
	Cémiplimab + prednisolone en pulse + inhibiteur de mTOR est à considérer avec précaution dans les CEC des transplantés d'organes sélectionnés, chez qui les options sont réduites	B	
	Cémiplimab en néoadjuvant a montré des taux élevés de réponse pathologique, mais sans avoir démontré une différence de récurrence vs chirurgie et/ou radiothérapie	B	Non
	Pas de preuve de l'intérêt de l'immunothérapie adjuvante dans les CEC opérés	C	Non
<b>Carcinome baso cellulaire (CBC)</b>	Cémiplimab et nivolumab ont démontré une haute efficacité après échec d'une 1 <sup>re</sup> ligne par inhibiteurs de HedgeHog dans les maladies avancées	A	non
	Les doubles immunothérapies (ipilimumab/nivolumab ou nivolumab/relatlimab) nécessitent de meilleures investigations	C	non
	Les associations de type sonidegib + cémiplimab peuvent avoir une activité en 1 <sup>re</sup> ligne mais nécessitent de meilleures investigations	B	non
<b>Carcinome à cellules de Merkel (CCM)</b>	Avelumab, pembrolizumab et retifanimab ont démontré une haute efficacité, quelle que soit la ligne de traitement	A	Oui pour avélumab
	La combinaison ipilimumab + nivolumab peut être considérée après échec d'une 1 <sup>re</sup> ligne d'anti-PD1	B	Non
	Il n'y a pas assez de preuve de l'intérêt d'une immunothérapie adjuvante dans le CCM	B	Non
<b>Maladie de Kaposi (MK)</b>	Pembrolizumab et ipilimumab + nivolumab ont démontré une efficacité dans les MK classiques réfractaires à la chimiothérapie	B	Non
<b>Angiosarcome cutané</b>	Pembrolizumab + T-VEC ou ipilimumab + nivolumab ont démontré une efficacité dans les angiosarcomes réfractaires à la chimiothérapie	B	Non
<b>Lymphomes T cutanés (LTC)</b>	Pembrolizumab et atézolizumab ont démontré une activité modeste dans les LTC récidivants ou réfractaires dans des essais de petits effectifs	B	non
*Remboursement en France : carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé, qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie (en situation d'échec ou de contre-indication à la chimiothérapie).			

**Tableau I :** État des connaissances sur l'utilisation de l'immunothérapie dans les cancers cutanés. Niveaux de preuves : **A :** preuve scientifique établie. **B :** présomption scientifique. **C :** faible niveau de preuve scientifique. D'après [1].

mélanome : EADO, ESMO, **mise à jour des algorithmes GCC** (<https://www.cancer-et-peau.com>). Ces recommandations permettent d'avoir une argumentation optimale et à jour pour statuer sur des situations rares ou des points litigieux. On peut souligner notamment, dans ces situations détaillées dans les recommandations de l'ESMO [3], les points suivants :

- **La radiothérapie adjuvante** n'est pas recommandée en routine car, si elle diminue le risque de récurrence locale,

elle n'impacte pas la survie sans récurrence (SSR) ou la survie globale (SG). Elle peut se discuter en cas de marges insuffisantes dans les mélanomes de Dubreuilh, de métastase avec marges microscopiques sans possibilité de nouvelle chirurgie ou après résection de volumineuses adénopathies, mais aussi en cas de mélanome desmoplastique avec marges chirurgicales adéquates impossibles.

- **En cas de métastase en transit opérable**, un traitement adjuvant est pro-

posé, mais l'option néoadjuvante par IPI + NIVO est à considérer.

- **L'immunothérapie (IT) adjuvante** par ipilimumab + nivolumab, bien que citée comme option dans les stades IV par le NCCN et dans les recommandations de l'EADO, n'est approuvée ni par la FDA ni l'EMA.

- **Il n'y a pas de bénéfice significatif de survie** du traitement adjuvant par dabrafénib + tramétinib pour le sous-groupe de patients avec mutation

## L'Année thérapeutique

	Stade IA	Stades IB-IIA	Stades IIB-IIIC	Stade IIID	Stades IV opérés	Stades IV avancés
<b>Examen clinique</b>	– An 1-3 : semestriel – An 4-10 : annuel puis annuel à vie	– An 1-3 : tous les 3-6 mois – An 4-10 : semestriel puis annuel à vie	– An 1-3 : trimestriel – An 4-10 : semestriel puis annuel à vie	– An 1-3 : trimestriel – An 4-10 : semestriel puis annuel à vie	– An 1-3 : trimestriel – An 4-10 : semestriel puis annuel à vie	À adapter au cas par cas, mais plutôt trimestriel  Si réponse complète, trimestriel an 1-3 après arrêt immunothérapie
<b>Échographie ganglionnaire</b>	Non	An 1-3 : semestriel	An 1-3 : tous les 3-6 mois	An 1-3 : tous les 3-6 mois	An 1-3 : tous les 3-6 mois	
<b>Scanner ou TEP-scanner</b>	Non	Non	An 1-3 : semestriel	An 1-3 : tous les 3-6 mois	An 1-3 : trimestriel	

**Tableau II :** Proposition de suivi des patients atteints de mélanome en fonction du stade, d'après les recommandations de l'ESMO 2024 [3].

V600K, pour lequel l'IT est donc à privilégier.

Il faut cependant garder à l'esprit que certaines préconisations ne sont pas encore officiellement couvertes par un remboursement en France. Par ailleurs, un calendrier de surveillance des mélanomes en fonction du stade est également proposé (**tableau II**), sachant que ces propositions européennes peuvent différer des recommandations nationales (voir les algorithmes du GCC), et restent à confronter à la démographie dermatologique de chaque pays.

### Un guide complet d'aide à la gestion des toxicités de l'immunothérapie sous l'égide de l'INCa

Depuis décembre 2024, un référentiel sur la prévention et la gestion des effets indésirables (EI) des IT anticancéreuses est disponible **sur le site de l'INCa (e-cancer.fr)**. La première section sur les informations générales (1.1) est très utile à la fois pour nos correspondants, médecins généralistes et dermatologues de ville, et peut également être utilisée en consultation avec les patients. Certains points moins connus méritent d'être rappelés, comme l'intérêt d'arrêter les IPP et les AINS, qui augmentent le risque de néphrite interstitielle et possiblement de toxicité digestive sous IT, ou le fait que, faute de données, les vaccins vivants ne sont pas recommandés sous IT.

Les patients atteints d'hépatites virales chroniques ont un risque augmenté d'élévation des transaminases ou de réactivation virale (VHB), ce qui justifie un avis hépatologique dans cette situation. Chez les patients vivant avec le VIH, les taux de réponses globales aux IT et les toxicités semblent comparables à la population générale. Il n'y a pas d'impact significatif des anti-PD-1 sur les taux de lymphocytes T CD4 et sur la charge virale plasmatique VIH, mais il est important que celle-ci soit indétectable lors de l'initiation de l'IT. On trouve également dans ce document complet de 114 pages, le bilan recommandé en préthérapeutique et durant le traitement, ainsi que la gestion très détaillée des EI classés par organes. Concernant le vitiligo immuno-induit, il est précisé qu'au moment de la publication de cette expertise, la sécurité et l'efficacité des inhibiteurs de JAK topiques n'étaient pas établies.

### La bi-immunothérapie néoadjuvante s'invite en séance plénière à l'ASCO avec l'essai NADINA

En 2022, l'essai SWOG 1801 avait fait vaciller le "standard of care" des stratégies adjuvantes dans le mélanome de stade III, en montrant la supériorité en termes de SSR du pembrolizumab en pré et postopératoire (trois cures pré- et quinze cures post-curage) vs adjuvant seul (18 cures post-curage). La faisabilité de l'association de deux cures d'ipilimumab (IPI) à dose réduite + nivo-

lumab (NIVO) en néoadjuvant avait été démontrée en 2019 dans l'essai Opacin-Néo, permettant d'obtenir des taux de Réponse pathologique (Rp) importants, entre 50 et 60 %.

Rappelons que la Rp correspond à la réponse observée sur le curage ganglionnaire après IT néoadjuvante. Elle est basée sur le pourcentage de cellules tumorales viables sur la tumeur opérée et est corrélée à la SSR et à la SG. La Rp complète (RpC) correspond à 0 % de cellules tumorales viables. La Rp quasi complète inclut jusqu'à 10 % de cellules tumorales viables et la Rp majeure (RpM) est la somme des RpC + quasi complète.

Dans l'essai multicentrique de phase III NADINA, 423 patients atteints de mélanome avec atteinte ganglionnaire macroscopique opérable ont été randomisés dans deux bras [4] :

- bras néoadjuvant (Nadj) : deux cycles d'IPI 80 mg + NIVO 240 mg, puis curage ; en cas de Rp majeure, le patient ne recevait plus de traitement ; en cas de Rp partielle ou nulle, le patient recevait, pendant 1 an, onze cures de NIVO ou une thérapie ciblée (si mutation BRAF) ± irradiation ;
- bras adjuvant (Adj) : curage puis douze cures de NIVO 480 mg/mois ± irradiation.

Les caractéristiques des deux bras étaient comparables. 2/3 des patients n'avaient qu'un seul ganglion au TEP-scanner et on comptait 10-11 % de métastases en transit.

Avec un suivi médian assez court de 9,9 mois, l'objectif principal était atteint, à savoir une différence significative de la survie sans événement (SSE) à 1 an en faveur du bras Nadj : 83,7 % vs 57,2 % pour le bras Adj (HR : 0,32 ; IC95 % : 0,15-0,66 ;  $p < 0,0001$ ). Ce bénéfice était noté, quels que soient les sous-groupes, y compris le statut BRAF et la présence de métastases en transit. La Rp évaluée avec relecture centralisée, montrait 59 % de Rp majeure (RmP) et 8 % de Rp partielle. 26,4 % étaient non-répondeurs pathologiques et 2,4 % avaient progressé avant la date de chirurgie. Sans surprise, la survie sans récurrence (SSR) à 1 an était corrélée à la Rp : 95,1 % en cas de RmP ; 76,1 % en cas de Rp partielle et 57 % pour les non-répondeurs. Les chiffres de survie globale n'étaient pas encore matures.

En termes de toxicité, la fréquence des EI sévères ( $\geq$  grade 3) liés à l'immunothérapie était de 29,7 % en Nadj et de 14,7 % en Adj. Comme attendu, la fréquence de l'insuffisance corticotrope (classiquement définitive) était plus élevée sous IPI + NIVO (7 %) que sous NIVO (1 %). Il n'y avait pas davantage d'EI sévères liés à la chirurgie dans le bras Nadj (environ 14 %). Un seul décès lié au traitement était noté dans le bras adjuvant, par pneumopathie immunitaire.

Il s'agit du premier essai de phase III comparant une bi-immunothérapie néoadjuvante vs adjuvante dans le mélanome avec atteinte ganglionnaire macroscopique. Il montre une réduction de 78 % du risque d'événements après deux cures d'IPI + NIVO, plus ou moins suivies d'un traitement adjuvant, adapté en fonction de la réponse pathologique. Les taux de réponse pathologique et la toxicité étaient concordants avec les études précédentes. Avec un suivi court (10 mois), le pari de la double immunothérapie, brève mais puissante, est réussi, puisqu'environ 60 % des patients n'ont pas eu recours à un traitement adjuvant, réduisant d'autant le coût et le risque de toxicité. Le taux d'EI sévères sous bi-immunothérapie reste néan-

moins le double du régime Adj (environ 30 % contre 15 %). Enfin, l'accès au tissu tumoral du curage, permettra sans doute de mieux personnaliser la suite de la prise en charge, qu'il s'agisse du traitement ou de la surveillance. Un plus grand recul est nécessaire pour savoir si la double immunothérapie détrônera la monothérapie anti-PD1 en néoadjuvant.

### L'immunothérapie adjuvante est-elle efficace dans les mélanomes acraux ?

Le sous-type histologique acral est peu représenté dans les essais pivots adjuvants, voire tout simplement non comptabilisé. Par manque de données, on adopte généralement la même prise en charge que les autres mélanomes cutanés, bien que la biologie tumorale soit très différente et que l'efficacité de l'IT au stade métastatique soit nettement moindre.

Deux études parues en 2024 contribuent à mieux cerner le pronostic de ces mélanomes "à part" en situation adjuvante. **La première est issue du registre hollandais des mélanomes** et compte 86 mélanomes acraux (MA) traités par IT adjuvante entre 2018 et 2022, pour 1 872 mélanomes cutanés (MC) également sous IT adjuvante [5]. Sans surprise, les MA étaient plus souvent ulcérés, plus épais et de stades AJCC plus avancés que les MC, et avec un *Performans Status* plus élevé également. En revanche, on comptait davantage de stades IV dans les MC. La mutation BRAF était présente dans 26 % des MA (contre 42 % des MC). Le suivi médian était de 17,9 mois. La médiane de SSR était significativement moindre dans les MA : 14,8 mois (IC95 % : 11,5-29,3) contre 37,4 mois (IC95 % : 34,6-NA) pour les MC ( $p = 0,002$ ). Le risque de récurrence restait plus élevé dans les MA après corrections des principaux facteurs confondants (HR : 1,53 ;  $p = 0,19$ ). Les taux de survie sans métastase à distance (SSMD) étaient également inférieurs dans les MA

(HR : 1,51 ;  $p = 0,27$ ), mais il n'y avait pas de différence en termes de SG.

En matière de récurrence, on ne retrouvait pas davantage de récurrence locorégionale isolée dans les MA que dans les MC. Les métastases en transit étaient aussi fréquentes dans les MA que dans les MC, mais on observait davantage de métastases ganglionnaires régionales dans les MA. 42 % des MA avaient ensuite reçu un autre traitement, contre 26 % pour les MC. Il n'y avait pas de différence en termes de toxicité entre les deux groupes. Il faut donc retenir de cette large étude que, même après correction des facteurs confondants (tels que le stade de la maladie et le statut ECOG), les patients avec MA traités par IT adjuvante restent à plus haut risque de récurrence que les autres MC. D'autres stratégies adjuvantes, voire néoadjuvantes, devraient être spécifiquement évaluées dans ces mélanomes "à part".

**La seconde est une étude rétrospective multicentrique** regroupant 194 patients atteints de MA ( $n = 139$ ) mais aussi de mélanome muqueux (MM ;  $n = 55$ ) de stades III-IV traités par anti-PD1 en adjuvant, et comparés à une base de données historique de patients non traités par IT du *Melanoma Institute Australia* (MIA) avec appariement sur les scores de propension [6]. En résumé, les auteurs retrouvaient un bénéfice significatif pour la SSR, la SSMD et la SG pour les MA, retrouvant même des taux intéressants de SSR à 3 ans de 43 %, de SSMD à 3 ans de 78 % et de SG à 3 ans de 80 %. Il faut toutefois se méfier de ces comparaisons avec des cohortes historiques (ici, de 1994 à 2018) qui remontent à une époque où le paysage du mélanome était très différent d'aujourd'hui.

### Faut-il proposer un second traitement adjuvant en cas de récurrence opérable après immunothérapie adjuvante ?

Les traitements adjuvants permettent de réduire le risque de récurrence de 40-50 %.

## I L'Année thérapeutique

Dans 40 à 45 % des cas, la récurrence est isolée, le plus souvent locorégionale. Dans ces cas, on peut se poser la question de l'intérêt d'un 2<sup>e</sup> traitement adjuvant pour les patients avec mutation BRAF. Une étude rétrospective multicentrique a recensé 73 patients BRAF mutés ayant reçu un traitement local (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) pour une récurrence malgré une IT adjuvante : 61 avaient alors reçu une thérapie ciblée (TC) adjuvante et 12 n'avaient pas été traités, sans différence de caractéristiques entre les deux groupes, hormis une plus grande fréquence de mutation BRAF V600K pour les patients non traités et davantage d'atteinte ganglionnaire et moins de métastases en transit pour les patients traités par TC [7]. 2/3 des patients avaient récidivé pendant l'IT, avec un temps médian sous IT de 9 mois. Le temps médian d'introduction de la TC par rapport à l'arrêt de l'IT était de 2 mois, donc assez court.

La toxicité était notable : 72 % des patients sous TC ont dû avoir des ajustements de dose, 23 % ont eu une toxicité de grade  $\geq 3$ . 38 % ont dû arrêter définitivement le traitement à cause de la toxicité, le plus souvent fièvre ou rash cutané, voire l'association des deux, alors que ce chiffre était de 26 % dans l'essai pivot COMBI-AD. La fréquence de la toxicité sévère était de 25 % en cas de délai IT-TC < 6 mois, et de 17 % en cas de délai entre les deux traitements > 6 mois. Après un suivi médian de 26 mois après la 1<sup>re</sup> récurrence, la médiane de survie sans récurrence (SSR) était de 30 mois pour les patients traités vs 4 mois pour les patients non traités (HR : 0,35 [IC95 % : 0,15-0,84] ;  $p = 0,014$ ). Les récurrences la 1<sup>re</sup> année étaient plus rares après TC adjuvante (11 %) que dans le groupe sans traitement (63 %). On ne notait pas de différence en termes de SG entre les deux groupes. Malgré le caractère rétrospectif, le recul et l'effectif réduits, cette publication apporte des données jusque-là indisponibles sur une situation fréquente, et nous met en garde sur le risque non négligeable de toxicité dans ces séquences.

### Données en vraie vie sur les récurrences post-immunothérapie adjuvante dans les mélanomes de stades II à IV

On évalue à **50 % le pourcentage de récurrence à 5 ans** des patients atteints de mélanome de stade II à IV traités par IT adjuvante. Pourtant largement prescrites depuis 2018, on sait peu de choses sur la nature et la prise en charge de ces récurrences, qui ont été peu étudiées dans les essais pivots adjuvants. Une étude rétrospective réalisée auprès de 17 centres regroupait 711 patients ayant récidivé malgré une IT adjuvante reçue entre 2015 et 2022 [8]. Il s'agissait en très grande majorité de stades III (91 %) et peu de stades II (2 %) et de stades IV (7 %). 80 % n'avaient pas pu recevoir un traitement de 1 an : 63 % pour cause de rechute et 16 % pour toxicité. Le temps médian de récurrence était de 6,2 mois.

Le suivi médian après récurrence était de 19,8 mois. **La récurrence survenait pendant l'IT dans 63 % des cas**, et après, dans 36 % des cas. Le siège de la récurrence était seulement locorégional (LR) dans 44 % des cas, seulement à distance (D) dans 54 % des cas, et dans 11 % à la fois LR et D. Les récurrences à distance comme 1<sup>re</sup> récurrence étaient réparties ainsi : M1b = 15 %, M1c = 19 %, M1d = 10 %. Les récurrences LR faisaient l'objet d'un traitement local seul dans 62 %, ou avec un 2<sup>e</sup> traitement adjuvant : anti-PD1 dans 14 % et thérapie ciblée (TC) dans 23 % des cas. La SSR après la 1<sup>re</sup> récurrence (SSR2) à 1 an était de 25 % pour le traitement local seul, de 29 % pour l'IT et de 69 % pour la TC. La SG à 2 ans était de 65 % pour la cohorte totale. On notait une meilleure survie en cas de récurrences LR seules, et une tendance à une meilleure survie en cas de récurrence à distance de l'IT adjuvante. Les meilleurs taux de réponse sous traitement systémique étaient obtenus par la bi-immunothérapie anti-PD1 + anti-CTLA4 : SSR à 2 ans de 63-69 %.

Cette vaste étude rétrospective confirme que les récurrences post IT adjuvantes sur-

viennent en majorité sous traitement, à peu près à égale répartition entre siège LR et D. Les taux de survie restent médiocres, y compris en cas de récurrence LR. Même avec la double IT, l'évolution est moins favorable que les chiffres attendus en 1<sup>re</sup> ligne en phase métastatique.

### Évolution après récurrence post-immunothérapie adjuvante dans l'essai pivot CheckMate238

La même problématique est abordée du devenir des patients inclus dans l'essai d'**IT adjuvante CheckMate 238** [9], qui avait comparé le nivolumab (NIVO) à l'ipilimumab (IPI) chez plus de 900 mélanomes de stades III à IV, permettant l'approbation du NIVO dans cette indication, sur la base d'une différence de SSP, mais pas de différence significative de SG. Avec un suivi minimum de 62 mois, 44 % des patients sous NIVO avaient récidivé, avec un temps médian de 8,2 mois. Les auteurs distinguaient les récurrences précoces survenant < 1 an ( $n = 122$ , soit 62 %) et tardives si > 1 an ( $n = 76$ , soit 38 %). Sans surprise, les médianes de SSP et de SG après traitement de la récurrence étaient meilleures en cas de récurrences tardives : respectivement de 4,7 mois (récurrence précoce) vs 12,4 mois (récurrence tardive) pour le SSP et de 19,8 mois (récurrence précoce) vs 42,8 mois (récurrence tardive) pour la SG.

Les patients avec récurrence tardive étaient plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par anti-PD1, alors que les récurrences précoces bénéficiaient davantage de traitement à base d'ipilimumab ou de thérapie ciblée. Le message de cette analyse descriptive est que les récurrences précoces sous anti-PD1 en adjuvant semblent refléter une plus grande agressivité biologique avec une moins bonne réponse au retraitement par anti-PD1. Les patients traités ensuite à base d'ipilimumab ou de thérapie ciblée montraient des taux de SG similaires, quel que soit le moment de la récurrence.

## Double immunothérapie ipilimumab + nivolumab : 10 ans déjà!

Depuis sa présentation en séance plénière à l'ASCO 2015, la **double IT anti-CTLA4** (ipilimumab IPI) + **anti-PD1** (nivolumab NIVO) est devenue le traitement de référence dans les mélanomes avancés de mauvais pronostic ou avec atteinte cérébrale. D'un maniement délicat du fait d'un risque élevé de toxicité sévère (55 à 59 %), c'est néanmoins le traitement qui donne la médiane de survie la plus longue chez les patients métastatiques naïfs de traitement : 72 mois lors de l'analyse à 6,5 ans de l'essai CheckMate 067. Cette étude de phase III randomisée en double aveugle comparait l'association NIVO + IPI vs IPI d'une part, et NIVO vs IPI d'autre part, chez 945 patients atteints de mélanome métastatique en 1<sup>re</sup> ligne. Rappelons que la posologie dans la phase d'attaque (comptant quatre cures espacées de 3 semaines) était de 3 mg/kg pour l'IPI et 1 mg/kg pour le NIVO. Les objectifs principaux étaient la comparaison de la SSP et de la SG entre IPI + NIVO vs IPI, et NIVO vs IPI, mais l'étude n'était pas dimensionnée pour comparer IPI + NIVO au NIVO.

**Avec un suivi minimum de 10 ans** [10], on observait toujours un aspect net de plateau des trois courbes (débutant à 3 ans), avec une SG à 10 ans de 43 % sous IPI + NIVO, de 37 % sous NIVO et de 19 % sous IPI. La **médiane de SG était de 71,9 mois** sous IPI + NIVO, de 36,9 mois sous NIVO et de 19,9 mois sous IPI. Sous IPI + NIVO, la survie spécifique au mélanome (SSM) à 10 ans était de 52 %, soit un chiffre supérieur à la SG, traduisant le fait que des patients traités par IPI + NIVO en 1<sup>re</sup> ligne décédaient désormais d'autres causes que de l'évolution du mélanome. L'absence de progression à 3 ans semblait être un bon marqueur de survie prolongée : pour ces patients, la SG à 10 ans était de 86-87 % et la SSM était de 96-97 %. Seulement 36 % des patients sous IPI + NIVO

recevaient ensuite un autre traitement, contre 50 % des patients sous NIVO et 67 % des patients sous IPI seul.

La survenue tardive d'EI liés au traitement (> 100 jours après l'arrêt) était faible dans les trois bras. La forte toxicité confirmée (63 % d'EI de grades sévères sous IPI + NIVO) ne semblait toutefois pas impacter la survie spécifique au mélanome : les SSM à 10 ans des patients ayant présenté au moins un EI sévère lié au traitement étaient meilleures que les SSM en population générale : 54 % vs 52 % sous IPI + NIVO ; 71 % vs 44 % sous NIVO ; 29 % vs 23 % sous IPI. Ces données à 10 ans confirment le bénéfice durable de la double immunothérapie, en particulier pour les patients n'ayant pas progressé à 3 ans, ce qui constitue un message rassurant pour les patients. Rappelons, pour "fêter" cet anniversaire, que le remboursement de l'IPI + NIVO en 1<sup>re</sup> ligne pour les patients avec mutation BRAF est désormais officiel en France depuis février 2025. Il était temps !

## Ipilimumab + nivolumab et métastases cérébrales dans la "vraie vie"

La **combinaison IPI + NIVO** est le traitement de référence des mélanomes avec atteinte cérébrale asymptomatique, autant par la puissance que par la durabilité de sa réponse. En effet, le bénéfice de cette bi-immunothérapie se mesure aussi par sa capacité à ralentir la fréquence des récurrences cérébrales dans un premier temps, puis aboutir, à terme, à l'absence de récurrence cérébrale. Toutefois, les données dont on dispose se basent sur des essais cliniques, certes bien menés, mais pas forcément représentatifs des patients traités au quotidien, notamment en termes de *Performans Status* ou d'exposition aux corticoïdes.

Une importante étude rétrospective multicentrique a recensé 376 patients atteints de métastases cérébrales (MC) traités par IPI + NIVO entre 2015 et 2023 [11], dont

70 % en 1<sup>re</sup> ligne (n = 262) et 114 patients en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne (dont 102 post-BRAF/MEKi). 40 % étaient symptomatiques. 55 % avaient reçu des corticoïdes et 43 % une radiothérapie stérotaxique (RS).

Avec un suivi médian de 30 mois, la **médiane de SG était de 21,3 mois** pour la population totale mais n'était pas atteinte pour les patients naïfs de traitement et sans corticoïdes. En 1<sup>re</sup> ligne, le taux de réponse était de 52 % (dont 17 % de RC). La SG à 5 ans en 1<sup>re</sup> ligne et sans symptômes était de 52 % et de 58,4 % sans corticoïdes. En 2<sup>e</sup> ligne, la SG à 5 ans était de 19,3 % en l'absence de symptômes et de 21,5 % sans corticoïdes. La SG était prolongée en cas d'association avec la RS vs IPI + NIVO seuls, à la fois chez les patients asymptomatiques et symptomatiques. Dans la population recevant IPI + NIVO après progression sous BRAFi/MEKi, les paramètres de survie étaient particulièrement défavorables et indépendamment des symptômes ou de l'exposition aux corticoïdes. La fréquence des EI sévères (grades 3-4) était de 37 %. Ces données en vie réelle confortent les chiffres des essais thérapeutiques et la place de l'association IPI + NIVO en 1<sup>re</sup> ligne dans les MC de mélanome, y compris avec mutation BRAF.

## Association nivolumab + relatlimab : données à 3 ans, et enfin un remboursement en France

Le **relatlimab (RELA)** est un inhibiteur de *checkpoint* immunitaire ciblant LAG3 (*Lymphocyte Activating Gene 3*) ayant notamment pour but de restaurer la fonction effectrice des lymphocytes T épuisés (*exhausted*).

Dans un essai de phase II/III randomisé en double aveugle, l'association RELA (160 mg) + NIVO (480 mg) était comparée au NIVO chez 714 patients atteints de mélanome métastatique naïfs de traitement, avec des caractéristiques

## I L'Année thérapeutique

classiques, notamment 41 % de stades M1c/d et 36 % de LDH élevées [12]. La première analyse (suivi médian de 13,2 mois), avait permis l'obtention d'une approbation aux États-Unis puis en Europe en juillet 2022, devant une différence significative de la SSP médiane de 10,1 mois sous RELA + NIVO vs 4,6 mois sous NIVO, soit une diminution du risque de progression de 25 % (objectif principal avec évaluation centralisée indépendante).

Cette différence de SSP significative se maintenait avec un suivi de 19,3 mois (ASCO 2023), mais sans différence significative en termes de SG. L'analyse descriptive avec un suivi médian de 33,8 mois, publiée en 2024, confirmait la différence de SSP (HR: 0,79; IC95 % : 0,66-0,95) et montrait également une différence de SG (objectif secondaire) avec une **médiane de SG de 51 mois sous NIVO + RELA contre 34,1 mois sous NIVO seul** (HR: 0,80; IC95 % : 0,66-0,99). Les SG à 3 ans étaient de 54,6 % pour NIVO + RELA et de 48 % pour NIVO. Les taux de réponses objectives étaient de 43,7 % (dont 19,7 % de RC) sous NIVO + RELA et de 33,7 % (dont 18,7 % de RC) sous NIVO. L'expression PD-L1 n'était pas prédictive de réponse. Notons qu'environ 39 % des patients avaient ensuite reçu un autre traitement, ce qui impacte l'analyse de la SG.

Sur le plan de la tolérance, on observait une **plus grande fréquence des EI de grades 3-4** liés au traitement sous RELA + NIVO (22 %) comparée au NIVO (12 %). Les EI sous combinaison étaient similaires à ceux des anti-PD1 (prurit, rash, arthralgies, hypothyroïdie), avec une toxicité digestive assez rare, mais un signal sur des cas de myocardites méritant une vigilance, particulièrement lors des trois premières cures. Il faut noter que l'AMM européenne (et donc française) est limitée aux mélanomes avancés en 1<sup>re</sup> ligne avec expression PD-L1 < 1 %, considérant que la monothérapie était aussi efficace en cas d'expression PD-L1 > 1 %, sur la base d'une

analyse de sous-groupe pour certains discutables [13].

### Qu'apporte l'association anti-PD1 + lenvatinib en cas de progression malgré l'immunothérapie ?

Bien que l'IT constitue une avancée majeure dans le mélanome avancé, il persiste un nombre substantiel de patients immunorésistants, qu'ils soient primaires (jamais de bénéfice) ou secondaires (progression après un bénéfice initial). En l'absence de mutation BRAF, il n'y a pas d'alternative thérapeutique validée.

L'association du lenvatinib à un anti-PD1 avait été évaluée en 1<sup>re</sup> ligne métastatique dans le mélanome (essai LEAP-003), sans montrer de bénéfice, tandis qu'un essai de phase II (LEAP-004) avait montré des taux de réponses de l'ordre de 21 % en situation d'échappement à l'IT. Le rationnel d'associer cet inhibiteur de multikinases à l'IT est de potentialiser l'IT en agissant sur les facteurs de croissance vasculaires et des fibroblastes, mais également par action sur le micro-environnement tumoral.

Une étude rétrospective multicentrique française LENVAMEL [14] a recensé 67 mélanomes métastatiques en échec d'IT traités par pembrolizumab ou nivolumab et lenvatinib, avec une dose à la discrétion des investigateurs (dose moyenne de 15,8 mg/j). Il s'agissait d'une population ayant des caractéristiques pronostiques très défavorables : 85 % de stades M1c/d, 63 % avec au moins trois organes atteints, des LDH élevées dans 39 % des cas, 30 % avec métastases cérébrales (MC) actives et 30 % de mutations NRAS. Plus de 45 % des patients avaient reçu au moins trois lignes de traitements et 87 % avaient connu une progression sous anti-PD1 + anti-CTLA4. À la date de l'analyse, 79 % des patients avaient arrêté le traitement, soit pour toxicité (21 %), soit pour progression (60 %).

Le taux de réponse était de 28,4 % (dont 4,5 % de réponses complètes) dans la population totale, et de 32,8 % pour les patients préalablement traités par anti-PD1 + anti-CTLA4. Étonnamment, on relevait **de bons taux de réponses en cas de métastases cérébrales (45 %)** et dans les mélanomes muqueux (75 %), même si les effectifs étaient réduits (vingt MC et sept muqueux). La durée médiane de réponse était néanmoins brève : 3,1 mois. La durée médiane de traitement par lenvatinib était de 2,9 mois et 27 % des patients avaient eu au moins une réduction de dose de lenvatinib.

**La fréquence de la toxicité sévère était de 24 %.** Les EI les plus fréquents étaient : fatigue (43,3 %), nausée ou vomissements (26,8 %), hypertension (20,9 %), diarrhée (20,9 %), et hypothyroïdie (13,4 %). L'étude LENVAMEL confirme les résultats mitigés de l'essai LEAP-004, notamment la brièveté des réponses, ainsi que la toxicité attendue avec cette association, ce qui nous pousse à rechercher d'autres solutions thérapeutiques plus durables.

### Que deviennent les mélanomes métastatiques longs répondeurs sous immunothérapie ?

Une partie de nos patients métastatiques gardera un bénéfice durable après réponse sous IT, mais on dispose de peu de données sur le maintien à long terme de ce bénéfice. Une étude multicentrique rétrospective a identifié des patients conservant un contrôle durable de la maladie, définis comme n'ayant pas eu besoin d'un autre traitement systémique 3 ans après le début de l'IT (mono- ou bi-immuno). 567 patients ont pu être identifiés, avec un suivi médian conséquent de 7,1 ans [15]. 504 (89 %) patients n'avaient pas eu de progression de leur maladie dans les 3 ans (cohorte 1) et 63 patients (11,1 %) avaient eu une progression, mais gérée localement,

sans changement de traitement systématique (cohorte 2). 7,7 % des patients de la cohorte 1 ont progressé lors du suivi au-delà 3 ans, contre 22 % des patients de la cohorte 2. Les facteurs prédictifs de progression tardive étaient : l'absence de réponse complète radiologique, une antériorité de progression dans les 3 ans. Pendant le suivi, seulement 1,2 % des patients sont décédés de leur mélanome, contre 4 % d'autres causes.

Pour les patients vivants et n'ayant pas progressé durant les 3 premières années après initiation de l'IT, les taux de SG étaient de 99 % à 1 an, de 96 % à 2 ans et de 93 % à 3 ans. Cette étude montre qu'avec un suivi médian de plus de 7 ans, pour les patients n'ayant pas progressé à 3 ans de leur IT, le risque de progression était bas, puisque seulement 7 % avaient ensuite progressé et 95 % demeuraient en vie. Ce risque de progression et de décès paraissait davantage diminué pour les patients ayant eu une réponse complète sous IT. Ceci renforce l'idée que certains patients pourraient être consi-

dérés comme guéris de leur mélanome par l'immunothérapie.

### ■ Kératoses actiniques

Des recommandations européennes sur les kératoses actiniques (KA) impliquant l'EADO, l'EDF et l'EADV [16] ont permis, en 2024, d'inclure les derniers résultats des essais disponibles, notamment une revue systématique avec méta-analyse en réseaux de 46 études mesurant l'efficacité des traitements topiques (incluant la tirbanibuline 1 %) dans les KA de la face et du scalp (fig. 1) [17]. En termes de probabilité de réponse complète, cette étude retrouvait l'*odds ratio* (OR) le plus bas avec le diclofénac 3 % (OR = 2,9 ; IC95 % : 1,9-4,3) et le plus élevé pour le 5-fluorouracil 5 % (OR = 35 ; IC95 % : 10,2-164,4). À noter que les OR de réponse complète étaient pour la cryothérapie de 13,4 (IC95 % : 6,2-30,3) et pour la ALA-PDT de 24,1 (IC95 % : 10,9-52,8) (tableau III).



Fig. 1 : Érythème sous tirbanibuline pour kératoses actiniques.

Concernant le traitement des patients immunodéprimés, malgré la très grande fréquence des KA dans cette population particulièrement à risque, peu d'essais contrôlés existent. Les traitements du champ de cancérisation sont à privilégier par rapport à la cryothérapie seule. La PDT conventionnelle, le 5-FU 5 % et le diclofénac 3 % sont recommandés en priorité, mais l'imiquimod 5 % ou 3,5 % ou la Daylight PDT pouvaient également être

Agent topique	Schéma d'application	Surface maximale traitable	Efficacité	Efficacité dans méta analyse en réseaux réponse complète RR (IC95 %) (A)	Grade réactions cutanées (B)	Efficacité dans méta-analyse en réseaux OR (IC95 %) (C)
5-FU 5 %	2/j – 4 semaines	500 cm <sup>2</sup>	47-94 % lésions 38-96 % patients	2,80 (0,99-7,86) patient 1,59 (0,882-3,09) lésion	+++	35 (10,2-164,4)
5-FU 0,5 % + acide salicylique 10 %	1/j – 4 semaines	25 cm <sup>2</sup>	34,9-98,7 % lésions 55,4 % patients	NA patient 0,92 (0,44-1,93) lésion	++	7,6 (4,6-13,5)
5-FU 4 %	1/j – 4 semaines	Aucune	80,5 % patients	NA patient NA lésion	+++ (mieux que 5FU 5 %)	30,3 (9,1-144,7)
Imiquimod 5 %	3/semaine – 4 semaines	1 sachet/j	45,1-93,6 % lésions 24-85 % patients	5,98 (2,26-15,84) patient 2,83 (1-8,02) lésion	++	17,9 (9,1-36,6)
Imiquimod 3,75 %	1/j-2 sem. Pause 2 sem. puis 1/j-2 semaines	Aucune	34-81,8 % lésions	0,80 (0,18-3,51) patient NA lésion	++	8,5 (3,5-22,4)
Tirbanibuline 1 %	1/j – 5 jours	25 cm <sup>2</sup>	44-54 % lésions 76-82 % patients	NA NA	+	11,1 (6,2-20,9)
Diclofénac 3 %	2/j – 60 à 90 jours	200 cm <sup>2</sup> ou 8g/jour	51,8-81 % lésions 27-50 % patients	1,13 (0,13-9,89) p 0,75 (0,38-1,46) l	++	2,9 (1,9-4,3)

A : Steeb et al. JAMA Dermatol, 2021 ; 157 : 1066-1077 ; B : Koch et al. Expert Opin Drug Saf, 2021 ; 20 : 801-814 ; C : d'après [17].

Tableau III : Revue d'efficacité et tolérance des traitements des KA, d'après les recommandations européennes associant l'EADO, EDF et l'EADV [16].

## I L'Année thérapeutique

proposés. Dans ces recommandations, les auteurs soulignent qu'on ne notait pas de rejet d'organes avec les traitements topiques utilisés.

### Carcinomes épidermoïdes cutanés et transplantés d'organes

L'efficacité des anti-PD1 dans les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) n'est plus à démontrer. On observe une incidence accrue des CEC chez les patients transplantés d'organes solides (TOS), avec un impact important en termes de morbidité et de mortalité (fig. 2). Le risque semble plus élevé sous inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) et sous azathioprine que sous inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus).

Du fait d'une exclusion de ces patients dans les essais thérapeutiques pivots, les problématiques de l'IT chez les TOS sont mal connues : l'IT est-elle moins efficace du fait de traitements immunosuppresseurs ? Quel est le risque de rejet du greffon sous IT ? Est-il différent suivant le type d'IT (anti-PD1 ou anti-CTLA4) ? Comment le limiter ?



Fig. 2: Carcinome épidermoïde cutané chez un patient transplanté rénal et hépatique.

Comment faire pour les transplantés d'organes ne pouvant faire l'objet d'un traitement de remplacement de type dialyse (foie, cœur, poumons) ? Plusieurs revues sur la thématique de la prise en charge des CEC chez les TOS nous donnent quelques réponses à ces questions [18, 19].

L'étude pilote CONTRAC-1 a testé chez douze transplantés rénaux traités pour un CEC avancé par cémipimab, un protocole d'immunodépression standardisé incluant **un inhibiteur de mTOR et un schéma de corticothérapie modérée** (40 mg/j pendant 4 jours débutant la veille de la cure de cémipimab, puis 20 mg/j pendant 2 jours, puis 10 mg/j). Avec un suivi médian assez court de 6,8 mois, aucun rejet de greffon n'avait été constaté et la réponse objective était de 46 % chez les onze patients évaluable [20]. Le taux d'effets indésirables sévères liés au traitement était de 50 %. De nouvelles pistes, comme l'ajout d'un anti-CTLA4 ou l'adjonction d'immunothérapies intratumorales, sont en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques, ce qui est heureux pour avancer dans ces situations complexes à forte recrudescence. Les Journées d'actualisation de cancérologie cutanée (JACC) des 12 et 13 juin 2025 feront la part belle à cette thématique (programme sur le site du GCC : [cancer-et-peau.com](http://cancer-et-peau.com)).

### Carcinome à cellules de Merkel

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) (fig. 3) fait partie des tumeurs rares pour lesquelles une prise en charge dans un centre travaillant en lien avec le réseau européen EURACAN est recommandée. Des recommandations ESMO-EURACAN [21] sont parues en 2024 et disponibles sur le site de l'ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-endocrine-and-neuroendocrine-cancers/merkel-cell-carcinoma>). Rappelons que pour



Fig. 3: Carcinome de Merkel de la joue.

la tumeur primitive, les marges chirurgicales recommandées sont de 1 à 2 cm (avec marges histologiques négatives), suivie d'une radiothérapie adjuvante, dont la dose optimale n'est pas fixée, mais généralement de **50-60 grays**. La radiothérapie seule peut être proposée en cas de tumeur inopérable pour des raisons techniques ou de comorbidités significatives, alors réalisée avec des doses de 60-66 grays selon le NCCN. En cas de positivité du ganglion sentinelle (GS), une irradiation complémentaire est recommandée, seule ou avec un curage associé à discuter. Le curage est indiqué en cas d'adénopathie palpable ou d'effraction capsulaire du GS.

Le suivi proposé est **trimestriel ou semestriel** les trois premières années, puis semestriel jusqu'à la 5<sup>e</sup> année. L'intérêt du suivi des anticorps contre l'oncoprotéine MCPyV est encore incertain mais peut être proposé en cas de séropositivité initiale. En cas de maladie avancée ou inopérable, le traitement de première intention est l'immunothérapie, plus efficace et moins toxique que la chimiothérapie, en particulier chez les sujets âgés, qui restent la population cible. La chimiothérapie peut être proposée après échec ou contre-indication de l'IT, mais avec un impact sur la SG incertain.

Les deux IT approuvées en Europe dans le CCM sont l'**avélumab** et le **retifanlimab**,

alors que le pembrolizumab est également approuvé aux États-Unis. Rappelons qu'en France, le remboursement de l'IT reste théoriquement positionné en échec ou contre-indication de la chimiothérapie, ce qui est contre intuitif: comment penser que la stimulation immunitaire sera efficace après chimiothérapie?

### Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)

Les dernières recommandations européennes de l'EADO/EDF/EADV sur le DFSP, ou tumeur de Darier-Ferrand, remontaient à 2015. En même temps que les recommandations américaines du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), **une actualisation européenne est parue en 2025** sur cette tumeur cutanée fibroblastique rare, de malignité locale mais volontiers récidivante [22].

Elle est caractérisée par une **translocation t (17; 22) (q22; Q13)** aboutissant à la fusion des gènes *COL1A1* et *PDGFβ*, détectée par technique de FISH (*Fluorescence In situ Hybridization*) dans plus de 90 % des cas de DFSP. En France, c'est le sarcome cutané le plus fréquent et il reste de bon pronostic. On estime à 10-15 % le risque de transformation sarcomateuse. En dehors des formes transformées, le bilan d'extension initial à la recherche de métastases à distance n'est pas obligatoire car elles sont rares. L'IRM peut être utile en préopératoire dans certaines localisations (tête et cou, à proximité des articulations) ou en cas de volumineuse tumeur ou d'infiltration profonde.

Cette mise à jour nous confirme que le traitement est essentiellement chirurgical. Le but est d'obtenir une résection complète, soit par chirurgie micrographique, soit par chirurgie standard avec des marges latérales de 2-3 cm et en profondeur en incluant le fascia. La technique de reconstruction recommandée est la greffe. La radiothérapie ne peut être un "substitut"

de la chirurgie. Elle est parfois utilisée lorsqu'un complément chirurgical n'est pas réalisable. L'imatinib, thérapie ciblée inhibant la mutation c-kit, est indiqué en cas de DFSP inopérables ou métastatiques. L'utilisation néoadjuvante de l'imatinib, proposée pour les tumeurs très étendues et difficiles à opérer, à but de réduction tumorale, demande à être confirmée plus amplement.

Le suivi proposé pour les tumeurs standard opérées est clinique, **semestriel les 3 premières années**, puis annuel jusqu'aux 5 ans après chirurgie (taux de consensus 96 %). En cas de haut risque de récurrence (avec marges réduites), un suivi clinique ± IRM peut être proposé tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois jusqu'aux 5 ans après chirurgie.

### BIBLIOGRAPHIE

1. PHAM JP, STAEGER R, JOSHUA AM *et al.* An updated review of immune checkpoint inhibitors in cutaneous oncology: Beyond melanoma. *Eur J Cancer*, 2025; 214:115121.
2. VAN NOT OJ, VAN DEN EERTWEGH AJM, HAANEN JB *et al.* Improving survival in advanced melanoma patients: a trend analysis from 2013 to 2021. *eClinicalMedicine*, 2024;69:102485.
3. AMARAL T, OTTAVIANO M, ARANCE A *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2025;36:10-30.
4. BLANK CU, LUCAS MW, SCOLYER RA *et al.* Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2024;391:1696-1708.
5. BLOEM M, VAN NOT OJ, AARTS MJB *et al.* Adjuvant treatment with anti-PD-1 in acral melanoma: A nationwide study. *Int J Cancer*, 2024;155:1455-1465.
6. JACQUES SK, McKEOWN J, GROVER P *et al.* Outcomes of patients with resected stage III/IV acral or mucosal melanoma, treated with adjuvant anti-PD-1 based therapy. *Eur J Cancer*, 2024;199:113563.
7. TAYLOR AM, McKEOWN J, DIMITRIU F *et al.* Efficacy and safety of 'Second

Adjuvant' therapy with BRAF/MEK inhibitors after local therapy for recurrent melanoma following adjuvant PD-1 based immunotherapy. *Eur J Cancer*, 2024;199:113561.

8. WOODFORD R, McKEOWN J, HOEIJMAKERS LL *et al.* Nature and management of melanoma recurrences following adjuvant anti-PD-1 based therapy. *Eur J Cancer*, 2024;212:115055.
9. WEBER J, DEL VECCHIO M, MANDALÁ M *et al.* Outcomes with postrecurrence systemic therapy following adjuvant checkpoint inhibitor treatment for resected melanoma in CheckMate 238. *J Clin Oncol*, 2024;42:3702-3712.
10. WOLCHOK JD, CHIARION-SILENI V, RUTKOWSKI P *et al.* Final, 10-Year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2025;392:11-22.
11. MANDALÁ M, LORIGAN P, SERGI MC *et al.* Combined immunotherapy in melanoma patients with brain metastases: A multicenter international study. *Eur J Cancer*, 2024;199:113542.
12. TAWBI HA, HODI FS, LIPSON EJ *et al.* Three-year overall survival with nivolumab plus relatlimab in advanced melanoma from RELATIVITY-047. *J Clin Oncol*, 2024;24.01124.
13. SCHMITT AM, LARKIN J, PATEL SP. Dual immune checkpoint inhibition in melanoma and PD-L1 expression: the jury is still out. *J Clin Oncol*, 2025;43:122-124.
14. ROUSSET P, NARDIN C, MAUBEC E *et al.* Real-world outcomes of combined lenvatinib and anti-PD-1 in advanced melanoma: the Lenvamel study, a multicenter retrospective study of the French Group of Skin Cancers (Groupe de Cancérologie Cutanée). *The Oncologist*, 2024;29:e1364-1372.
15. HANDEL EE, McKEOWN J, WEI J *et al.* Outcomes following long-term disease control with immune checkpoint inhibitors in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer*, 2025;215:115171.
16. KANDOLF L, PERIS K, MALVEHY J *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis, treatment and prevention of actinic keratoses, epithelial UV-induced dysplasia and field cancerization on behalf of european association of dermatology, european dermatology forum, european academy of dermatology and venereology and union of medical specialists (union européenne des médecins spécialistes). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:1024-1047.

## L'Année thérapeutique

17. HEPPT MV, DYKUKHA I, GRAZIADIO S *et al.* Comparative efficacy and safety of tirbanibulin for actinic keratosis of the face and scalp in europe: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*, 2022;11:1654.
18. KHADDOUR K, MURAKAMI N, RUIZ ES *et al.* Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with solid-organ-transplant-associated immunosuppression. *Cancers*, 2024;16:3083.
19. STRUCKMEIER AK, GOSAU M, SMEETS R. Cutaneous squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: Current therapeutic and screening strategies. *Transplant Rev*, 2024;38:100882.
20. HANNA GJ, DHARANESSWARAN H, GIOBBIE-HURDER A *et al.* Cemiplimab for Kidney transplant recipients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2024;42:1021-30.
21. LUGOWSKA I, BECKER JC, ASCIERTO PA *et al.* Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open*, 2024;9:102977.
22. SAIAG P, LEBBE C, BROCHEZ L *et al.* Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European interdisciplinary guideline – update 2024. *Eur J Cancer*, 2025;218:115265.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : BMS, MSD, Pierre Fabre oncologie, Novartis, Sanofi.



## Le site de Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

Une complémentarité  
Revue + Site internet

Abonnement  
gratuit  
en ligne

- Vos articles publiés dans la revue depuis plus de 34 ans
- Un puissant moteur de recherche avec une sélection par mots-clés
- Le feuilletage en ligne de la revue
- Les articles en HTML et PDF téléchargeables

[www.realites-dermatologiques.com](http://www.realites-dermatologiques.com)

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

## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en pathologies unguéales ?



### R. ENCAOUA

Service de Dermato-oncologie,  
Gustave-Roussy cancer campus, VILLEJUIF.  
Service de Dermatologie, CH de TROYES.

Les résumés des articles qui vous sont présentés sont issus des publications de revues indexées dans PubMed en 2024.

### L'intelligence artificielle sur le bout des doigts

GAURAV V, GROVER C, TYAGI M *et al.* Artificial intelligence in diagnosis and management of nail disorders: a narrative review. *Indian Dermatol Online J*, 2024;16:40-49.

Il est impossible de ne pas citer au moins un article sur l'intelligence artificielle (IA) dans le diagnostic et la prise en charge de la pathologie unguéale. Celui-ci est paru fin 2024 dans l'*Indian Dermatology Online Journal*. Dans le domaine spécifique de l'onychologie, l'IA présente une voie prometteuse pour diagnostiquer les anomalies des ongles, analyser les schémas complexes et améliorer la précision du diagnostic. Cette revue donne un aperçu des applications actuelles. Et plus précisément

sur le rôle de l'IA dans le diagnostic de l'onychomycose, du mélanome, du psoriasis et de la capillaroscopie dans les maladies systémiques. La revue de la littérature a été réalisée via PubMed et Google Scholar. Les algorithmes d'IA, en particulier les réseaux neuronaux convolutifs profonds, ont démontré une grande sensibilité et une grande spécificité dans l'interprétation des images des ongles, l'aide au diagnostic différentiel et l'amélioration de l'efficacité des processus de diagnostic.

Pour l'onychomycose, l'IA a montré la capacité à faire la distinction entre les ongles normaux, les infections fongiques et d'autres différentiels, y compris le psoriasis des ongles, avec une grande précision. Les systèmes d'IA se sont aussi avérés efficaces pour identifier le mélanome unguéal.

Pour le psoriasis, l'IA a été utilisée pour automatiser la détermination de la sévérité de la maladie, en réduisant le temps nécessaire. Enfin, les applications de l'IA dans la capillaroscopie des ongles ont facilité l'analyse du diagnostic et le pronostic des maladies systémiques. L'IA facilite également la prise en charge des troubles des ongles en proposant des outils pour la planification personnalisée des traitements, les soins à distance, le suivi des traitements et l'éducation des patients.

Cependant, malgré ces progrès, les auteurs concluent que la recherche et la collaboration en cours entre les développeurs et les experts en ongles sont essentielles pour réaliser tout le potentiel de l'IA dans l'amélioration des résultats des patients en onychologie.

### Les ultrasons à haute fréquence, une technique d'imagerie essentielle pour l'exploration de l'ongle

ESTÉVÃO A T VARGAS *et al.* Ultrasound of nails: why, how, when. *Semin Ultrasound CT MR*, 2024;45:233-250.

Les pathologies unguéales sont souvent un défi pour le clinicien. La dermoscopie est un premier outil utile et indispensable pour l'examen des ongles. Parmi les autres techniques disponibles, on citera les biopsies qui peuvent cependant endommager définitivement les ongles. L'imagerie à haute résolution, utilisant des fréquences de 15 MHz, permet des images d'une résolution spatiale axiale sur l'appareil unguéal supérieure à la tomodensitométrie (TDM) et à l'IRM. Elle présente l'avantage d'être une méthode peu coûteuse et sans les risques d'une exposition aux rayonnements ou aux produits de contraste. Elle est utile pour étudier un large éventail des maladies des ongles et peut indiquer l'emplacement exact, la taille (< 1 mm), la composition et les caractéristiques du flux sanguin de la lésion, en plus d'aider à définir la stratégie chirurgicale.

Par ailleurs, il est possible d'analyser tous les différents constituants de l'enthèse (tendons extenseurs, articulation interphalangienne, synoviale, os et ligaments).

L'échographie Doppler de couleur devient donc la technique d'imagerie de premier choix pour l'étude de l'ongle et de ses structures adjacentes. La formation, la disponibilité et l'expérience de l'opérateur sont des facteurs limitant son utilisation en pratique courante. L'IA trouvera rapidement, dans ce domaine

## I L'Année thérapeutique

aussi, un rôle essentiel pour aider et guider le clinicien.

### On en connaît un peu plus sur le carcinome unguéal

MOULART F, OLEMANS C, DE SAINT AUBAIN N *et al.* Squamous cell carcinoma of the nail apparatus: Histopathology and immunohistochemistry correlation study. *J Cutan Pathol*, 2024;51:714-723.

Le carcinome épidermoïde de l'appareil unguéal (CEAU) est la tumeur maligne unguéale la plus fréquente, mais son incidence reste faible. L'objectif de cette étude rétrospective entre 2007 et 2021, effectuée par une équipe belge très expérimentée dans ce domaine, était de caractériser les aspects histopathologiques du CEAU, de rechercher une corrélation avec les sous-types cliniques, et d'étudier l'expression des protéines suppresseurs tumorales p16 et p53 et du marqueur de prolifération Ki67. Parmi les 48 patients qui ont été inclus, l'immunohistochimie était disponible pour 36 d'entre eux. Deux schémas histopathologiques sont reconnus :

- le type bleu-basaloïde de localisation péri-unguéal, chez des sujets jeunes (âge moyen : 53 ans), masculins, caractérisé en histologie par une koïlocytose, le plus souvent *in situ* et HPV-induit ;
- le type rose-kératinisant, plutôt sous-unguéal, chez des personnes âgées (âge moyen : 70 ans), le plus souvent invasif et non HPV-induit.

Cette étude originale montre, en particulier, que le type histologique est plus important que la radiologie pour apprécier l'agressivité de la lésion.

### Un tour d'horizon sur les affections des ongles chez les personnes âgées

ALBUCKER SJ, CONWAY J, LIPNER SR. Nails in older adults. *Ann Med*, 2024;56: 2336989.

Dans cet article, les auteurs font un tour d'horizon rapide sur les diverses

pathologies unguéales pouvant être rencontrées chez la personne âgée (physiologiques, traumatiques, médicamenteuses, infectieuses, environnementales, inflammatoires et néoplasiques).

Ces lésions des ongles ne sont pas spécifiques de la personne âgée mais peuvent avoir un impact plus significatif sur leur qualité de vie en raison d'une diminution de la fonctionnalité, d'une douleur extrême ou d'une gêne sociale. En effet, les ongles se développent plus lentement chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes. Il est donc important, pour un diagnostic précis, d'éviter une prise en charge tardive et un retard inapproprié au traitement. La gestion des soins peut être encore plus difficile chez les personnes âgées en raison des limitations de leur dextérité et de leur mobilité lors de l'application des traitements. Ainsi, l'examen des ongles des orteils doit être effectué au cours de tout examen complet des patients âgés, en considérant que de nombreuses comorbidités peuvent les affecter, telles que le diabète, la neuropathie périphérique et l'artérite. Cette revue, sous la forme de courts paragraphes, est une bonne introduction à la pathologie des ongles, et notamment celles rencontrées chez les personnes âgées, pour tous ceux qui souhaiteraient approfondir leur connaissance dans ce domaine.

### Les ongles convulsent sous dépakine

SHRESTHA S, PANDEY A, PATHAK R. *Katmandou Univ Med J (KUMJ)*, 2024;22:238-240.

L'acide valproïque est un médicament largement prescrit pour les troubles convulsifs, les troubles de l'humeur et les migraines. Des auteurs népalais rappellent ici les rares effets indésirables liés aux ongles après l'utilisation du valproate de sodium. L'onycholyse, l'onychomadèse, la rugosité des ongles, la décoloration jaune-brun et une bande jaune transversale sont les principales anomalies retrouvées dans leur étude.

Ces changements sont indépendants de l'âge des patients, de la dose et de la durée du traitement. Il est à noter que ces modifications sont réversibles après l'arrêt du traitement.

### Un signe de plus post Kawasaki

NADIG PL, BARMAN P, DWIVEDI A *et al.* Nail pitting in an infant with Kawasaki disease-A novel clinical finding. *Int J Rheum Dis*, 2024;27:e15340.

Diverses modifications des ongles ont été décrites chez les enfants atteints de la maladie de Kawasaki au cours de la phase de convalescence. On y retrouve des lignes de Beau jusqu'à l'onychomadèse, la leuconychie et la chromonychie brun orangé. Les auteurs rapportent ici le cas d'un jeune patient qui présentait des ponctuations des ongles (pits) qui sont inhabituelles au cours de la maladie de Kawasaki.

### La vérité ne sort pas toujours, tout de suite, de la bouche des enfants

COCO-VILOIN M, GIORDANO F. Severe bullous hand eczema from nail (meth) acrylates in an 8-year-old child. *Contact Dermatitis*, 2024;51:714-723.

La dermatite allergique de contact des ongles aux acrylates est une complication bien connue de l'exposition professionnelle. Voici le cas d'une allergie sévère aux (méth)acrylates chez un enfant de 8 ans, aux antécédents familiaux d'atopie, orientée en dermatologie allergologie en raison de deux épisodes d'eczéma aigu des mains.

Dans le premier épisode, elle a développé une éruption vésiculaire érythémateuse commençant dans la région péri-unguéal s'étendant sur le dos des mains puis la face palmaire et d'évolution favorable sous corticoïdes topiques.

Le deuxième épisode, 2 mois plus tard, était plus sévère, avec des lésions bul-

leuses et un œdème sévère du dos des mains nécessitant une hospitalisation de 4 jours.

À l'interrogatoire, la mère reconnaissait l'utilisation d'un vernis/gel aux ongles de sa fille et l'enfant l'utilisait parfois elle-même. Après la première réaction, tous les produits à ongles ont été confisqués et l'enfant affirmait ne plus les avoir utilisés.

Des patch-tests ont été réalisés avec des séries européennes, des séries cosmétiques et des acrylates. De fortes réactions au (méth)acrylate de 2-hydroxyéthyl (HEMA) de la série initiale européenne, au diméthacrylate d'éthylène glycol (EGDMA), au (méth)acrylate de méthyle, au triéthylène glycol diméthacrylate (TEGDMA) ont été observées. Elle a également eu deux réactions bulleuses aiguës aux produits individuels utilisés confirmant le diagnostic d'allergie aux dérivés des acrylates.

L'enfant a finalement avoué avoir secrètement utilisé la laque semi-permanente 48 h avant la deuxième réaction.

L'allergie aux acrylates est courante en milieu professionnel, en particulier dans l'esthétique des ongles et les consommateurs sont également touchés. L'ongle-art est de plus en plus populaire parmi les plus jeunes, mais à l'âge pédiatrique, c'est exceptionnel. Dans la littérature, seuls trois cas avaient été publiés.

### Les ongles nous voient, mais les voyons-nous ?

RANA J, VLADOVIC TC. Nails as dynamic, not static, entities-rethinking the approach to nail disorders. *JAMA Dermatol*, 2024;160:595-596.

Voici la question posée par les deux auteurs dans le *JAMA Dermatology*. Dans la formation en dermatologie, où les ongles sont considérés comme des appendices cutanés, les algorithmes de traitement supposent généralement que

les ongles sont des unités statiques et non des entités dynamiques, sans tenir compte des influences non cutanées. Les auteurs examinent les lacunes des pratiques actuelles concernant le diagnostic et la prise en charge des troubles des ongles. Ils pointent les différences entre la dermatologie, la médecine familiale, la chirurgie de la main, la médecine interne, la podologie et la manière de diagnostiquer et de traiter les troubles des ongles. Il en résulte une approche cloisonnée de ces pathologies qui ne repose pas sur une compréhension claire de leur physiopathologie.

Cela est confirmé par la littérature qui fait état de stratégies et de pratiques variables pour l'onychomycose, des diagnostics retardés des néoplasies des ongles (par exemple, carcinome épidermoïde, mélanome) et une résistance croissante aux antifongiques qui résulterait, en partie, d'une utilisation inappropriée d'antifongiques pour les maladies des ongles. Cependant, des preuves existent, et certaines équipes ont montré que la collaboration interdisciplinaire entre dermatologues, podologues, spécialistes vasculaires, radiologues et chirurgiens de la main, peut améliorer les prises en charge des patients.

### Épidémiologie des onychomycoses des diabétiques au Nigéria

ANYANECHI CN, OJINMAH UR, ANYANECHI CC *et al.* Onychomycosis in diabetics: prevalence, clinical features and spectrum of causative fungi in South-Eastern Nigeria. *West Afr J Med*, 2024;30;41:363-371.

Dans cette étude du service de dermatologie de l'Hôpital universitaire du Nigeria, les auteurs ont souhaité déterminer la prévalence et les caractéristiques cliniques de l'onychomycose chez les patients diabétiques, ainsi que le spectre des champignons causaux au Nigeria par rapport à un groupe témoin apparié selon l'âge et le sexe. L'onychomycose est l'une des maladies les plus cou-

rantes chez les patients diabétiques. Elle les menace de complications du pied diabétique et affecte négativement leur qualité de vie. Au total, 150 diabétiques adultes consécutifs et 150 témoins sains appariés selon l'âge et le sexe ont été inclus. Les participants ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire, puis des échantillons de grattage d'ongles ont été prélevés pour des études fongiques et pour l'histopathologie. La prévalence de l'onychomycose chez les sujets atteints de diabète était de 45,3 % contre 35,3 % chez les témoins (statistiquement non significatifs).

En revanche, chez les diabétiques, cette infection était associée aux ulcères du pied et ils étaient plus susceptibles de présenter une onychomycose non dermatophytique. L'onychomycose sous-unguéale distolatérale était le type clinique (de la classification de Baran et Hay) le plus souvent décrit dans les deux groupes d'étude. Elle se manifestait principalement par une décoloration des ongles, une onycholyse et une hyperkératose sous-unguéale. Les prélèvements retrouvaient principalement des dermatophytes de l'espèce *Trichophyton soudanense* mais aussi des non-dermatophytes (*Aspergillus spp.*) et des espèces de *Candida* (*Candida albicans*). En comparaison, dans des études d'Amérique du Nord et européennes, les espèces le plus souvent isolées parmi les dermatophytes sont *Trichophyton mentagrophytes* et *Trichophyton rubrum*.

Merci au Pr Robert Baran pour sa relecture.

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 pelade ?



**P. ASSOULY**  
Centre Sabouraud, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

### ■ Pelade et couleur de cheveux

Une étude anglaise [1] met en évidence une augmentation du risque de pelade lorsque les cheveux sont sombres par rapport aux cheveux blonds ou roux (notons 2,9 % des sujets concernés pour les cheveux roux, c'est-à-dire un risque de 0,6 par rapport aux cheveux brun foncé, et de 0,35 par rapport aux cheveux noirs). Ces résultats corroborent les résultats d'études précédentes et, d'un autre côté, avancent un risque réduit chez les afrodescendants malgré la couleur des cheveux.

Rappelons à ce sujet la faible proportion d'afrodescendants dans de nombreuses études (4 % dans l'étude ALLEGRO sur le ritlecitinib).

### ■ Comorbidités

Les études s'accumulent, comparant des dizaines de milliers de patients atteints de pelade à autant, ou plus, de témoins. Elles proviennent de différents pays et quantifient **le risque de cancer** : est-il augmenté ou diminué lorsqu'il existe

une pelade ? Les biais potentiels sont reconnus par les auteurs et, à ce jour, il est difficile d'avoir une idée définitive. Certaines [2] aboutissent à la conclusion que le risque augmente si la pelade est acquise tardivement (après 50 ans), ou en cas de pelade décalvante totale (PDT) ou universelle (PU). Certaines seulement pour les cancers hématologiques (lymphome non hodgkinien en particulier), d'autres uniquement pour certains cancers solides (thyroïde du fait des thyroïdites) avec une réduction de risque pour les autres cancers. La plupart s'accordent sur une réduction de risque de cancers cutanés non-mélanomes. Une récente étude [3] montre un bénéfice en termes de mortalité par rapport aux cas témoins, avançant l'hypothèse de défenses accrues vis-à-vis des infections et des cancers, comme dans le vitiligo et contrairement au psoriasis ou au lupus. Les auteurs soulèvent alors une question d'importance : que se passe-t-il sous un traitement modifiant au long cours l'immunité ?

La diminution de risque de cancer cutané, pour la pelade comme pour le vitiligo, ne serait pas liée directement à la maladie mais d'origine génétique : la fratrie bénéficierait ici de la même protection [4].

Certaines études [5] mettent en évidence un **surrisque cardiovasculaire** (notamment d'infarctus) en cas de pelade et tout particulièrement si la pelade est décalvante ou universelle, indépendamment de problèmes lipidiques éventuels mais sans avancer de cause.

### ■ Vaccin Covid 19 et pelade

Les vaccins contre le Covid 19, selon une nouvelle étude, ne semblent

statistiquement pas avoir d'incidence sur l'apparition d'une pelade [6].

### Traitement des pelades sévères et très sévères (fig. 1)

#### 1. Du côté des inhibiteurs de janus kinases (JAKi) (tableau I) :

● Le **baricitinib** a fait l'objet d'études supplémentaires [7] chez les patients répondeurs (SALT score inférieur à 20 à S52) qui ont été rerandomisés soit en poursuivant le JAKi à l'identique, soit en remplaçant par un placebo. La rechute apparaissait à partir de 8 semaines. À S152, 80 % (vs 7 %) des patients avaient perdu le bénéfice thérapeutique du SALT ≤ 20. Ceux qui présentaient une rechute ont été retraités. En cas de réintroduction à 2 mg, 63 % repoussaient. Et 87,5 % à 4 mg. Les auteurs concluent que la pelade sévère étant une maladie chronique, un traitement qui fonctionne ne doit pas être arrêté. Rappelons que le



Fig. 1 : Pelade sévère.

	SALT	24 semaines		52 semaines				Sourcils <sup>1</sup>	Cils <sup>1</sup>
		SALT 20	SALT 10	SALT 20	SALT 10	SALT 20	SALT 10		
Baricitinib	4 mg	≥ 50			51,20 %	40 %			38,50 %
		≥ 95			27,70 %	19,10 %		47,60 %	48,10 %
				48 semaines		24 mois			
Ritlecitinib	50 mg	≥ 50	23 %	13,40 %	43 %	31 %	46 %	37,70 %	
		≥ 95	7 %		29 %	22 %	36 %	31,40 %	46,80 %

<sup>1</sup> Amélioration ≥ 2 grades

**Tableau I :** Pourcentages de patients obtenant un SALT ≤ 20 ou SALT ≤ 10 et amélioration ≥ 2 grades des sourcils et cils sous baricitinib et ritlecitinib.

baricitinib reste, en France, de prescription initiale hospitalière (PIH) et nécessite une ordonnance d'exception. Les conclusions de la commission de transparence de l'HAS sont : SMR important, ASMRIV (mineur) il est donc remboursé à 65 % par l'Assurance maladie.

● Le **ritlecitinib** a été également étudié [8-10] lors d'une prolongation à 48 semaines puis à M 24 de l'étude ALLEGRO, à la dose commercialisée de 50 mg/j. Pour les pelades sévères : environ ¼ des non-répondeurs (≤ SALT 20) à S24 obtiennent un SALT ≤ 10 à S 48. 11,8 % des pelades dites "très sévères" (PDT, PU) atteignent un SALT ≤ 10 à S 24 mais à 24 mois 37,7 % des patients qui présentaient une pelade sévère obtiennent une repousse SALT ≤ 10 et 31,4 % des pelades très sévères. Un peu moins de la moitié des patients acquièrent une pousse conséquente des cils et sourcils (gain de deux grades au minimum sur une échelle de 0 à 3). Le ritlecitinib peut être prescrit en ville par les dermatologues sur ordonnance simple à partir de l'âge de 12 ans pour des SALT > 50, et comme pour le baricitinib en respectant les critères de minimisation des risques du PRAC. Les conclusions de la commission de transparence de l'HAS sont : SMR modéré, ASMR IV (mineur) et de fait remboursé seulement à 30 % par l'Assurance maladie.

En cas d'échec de l'un des deux JAKi commercialisés dans cette indication, l'autre présente-t-il un intérêt ? Un

article financé par l'industriel Pfizer [11] avance une équivalence de résultats entre ritlecitinib et baricitinib. On notera une moindre incidence des hyperlipidémies sous ritlecitinib. Si une étude rétrospective chez 15 patients met en évidence une repousse sous ritlecitinib après échec du baricitinib [12], rien de convaincant ne nous permet de conclure à ce jour que le passage d'un traitement à l'autre présenterait un intérêt.

● Le **deuruxolitinib** a obtenu l'autorisation de prescription dans la pelade par la FDA mais n'est pas encore disponible. L'étude THRIVE-AA1 et AA2 [13] a mis en évidence des résultats positifs pour les pelades sévères (SALT > 50) et très sévères (PDT et PU) à 8 mg 2x/j : respectivement 29,6 % et 20,1 % des patients ont obtenu une repousse ≤ SALT 20 à 24 semaines. Le score SALT ≤ 10, beaucoup plus intéressant pour les patients, est obtenu chez 20,8 % des pelades sévères. La dose de 12 mg 2x/j permettait des résultats supérieurs mais a été abandonnée en cours de protocole du fait de l'apparition de trois cas d'embolie pulmonaire chez les participants à cette dose. En raison de ces risques, le deuruxolitinib est contre-indiqué chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C9 ou ceux qui prennent des inhibiteurs du CYP2C9 modérés ou forts.

● Concernant l'**abrocitinib**, nous ne pouvons, à ce jour, tirer de conclusion

car les études ne concernent que peu de cas [14]. Actuellement, aucune étude de qualité n'est en cours pour ce JAKi.

Nous connaissons la prédisposition pour la pelade des personnes présentant une **trisomie 21**. Une étude [15] conclut que la prescription de JAKi serait d'effet positif (pour ce court terme) sur l'ensemble des problèmes auto-immuns. Il n'existe pas de contre-indication spécifique pour les patients trisomiques mais la question est à évaluer au cas par cas, notamment les problèmes cardiovasculaires.

Un article [16] reprend les **effets indésirables d'origine virale** liés à la prise de JAKi et rappelle le surrisque vis-à-vis des virus herpes ou VZV. La vaccination contre le zona est à présent systématique avant une prescription de JAKi. Il peut sembler logique de vérifier la sérologie du virus de la varicelle si, d'après ses parents, l'enfant n'a pas été atteint précédemment (avant la mise en place d'un traitement par ritlecitinib). Il n'apparaît pas de différence notable vis-à-vis des virus herpétiques entre les différents JAKi.

## 2. Microneedling

Une étude [17] compare pour des pelades affectant moins de 50 % de la surface du cuir chevelu des injections de dipropionate de bétaméthasone dilué, et le même produit utilisé en microneedling (*microneedles PA-NDL9P34G1 9 Pin Screw Multi Needle, Derma Shine, South*

# LA ROCHE POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

N°1 MARQUE  
SOIN DERMO-COSMÉTIQUE  
PRESCRITE EN FRANCE<sup>1</sup>

35 ÉTUDES SUR LE MICROBIOME

16 PUBLICATIONS

1700 PATIENTS

MICROBIOME SCIENCE

**TRIBIOMA**

LA ROCHE-POSAY  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

**CICAPLAST BAUME B5+**  
BAUME ULTRA-REPARATEUR APAISANT  
À L'EXTRAIT DE BIOPHYTOLIPIDE LIPIKAR AP+M  
Avec de l'acide hyaluronique et de la vitamine B5.

MICROBIOME SCIENCE



MICROBIOME SCIENCE

**AP.FILIFORMIS**

LA ROCHE-POSAY  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

MICROBIOME SCIENCE

**LIPIKAR BAUME AP+M**  
BAUME RELIPIDANT  
TRIPLE-RÉPARATION  
ANTI-GRATTEGE, ANTI-REDS  
APAISEMENT IMMÉDIAT

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE LA ROCHE-POSAY

20176 | 100 ml / 3.38 fl.oz.



MICROBIOME SCIENCE

**PHYLOBIOMA**

LA ROCHE-POSAY  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

MICROBIOME SCIENCE

**EFFACLAR H ISO-BIOME**  
SOIN RÉPARATEUR APAISANT  
ANTI-MARQUES  
HYDRATANT LONGUE DURÉE  
Avec de l'acide hyaluronique et de la vitamine B5.

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE LA ROCHE-POSAY



MICROBIOME SCIENCE

**SPHINGOBIOMA**

LA ROCHE-POSAY  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

**TOLERIANE ROSALINE AP+M CONCENTRE**  
SOIN ANTI-ROUGEUR  
CORRECTEUR INTENSIF  
Avec de l'acide hyaluronique et de la vitamine B5.

MICROBIOME SCIENCE



1. GERSDATA - GERSORGIN code 0+1 - SOG EARLY - Marché Dermo-cosmétique reconstitué - 19 segments confondus - Unités délivrées sous prescription en Pharmacie de ville - Tous prescripteurs - En France - sur le CMA à janvier 2025.

Korea) à raison d'une séance toutes les 4 semaines. Elle conclut à des résultats identiques à 12 semaines, avec une réduction de la douleur dans le second groupe. Ce résultat est intéressant mais se posent toujours des questions sur la façon de traiter par injections de corticoïde retard : en pratique, une séance suffit pour faire repousser en 4 semaines des touffes de cheveux terminaux, là où les injections sont faites. Il n'y a, en principe, pas lieu de réaliser quatre séances à 1 mois d'intervalle, ce qui est fait ici comme dans d'autres études. D'autres études sur le microneedling ont été réalisées, avec des méthodes, appareils, ajouts de produits toujours différents chez des patients qui présentaient des pelades en plaques et dont l'analyse est difficile à appréhender.

● Les **exosomes** sont des petites vésicules extracellulaires sécrétées par les cellules contenant différentes molécules qui transmettent de l'information entre celles-ci. Pour le moment, rien ne met en évidence une efficacité des exosomes dans la pelade. Ils pourraient avoir une action sur le cycle pileux, la croissance des cheveux, mais pas d'action spécifique sur les mécanismes qui régissent la chute de cheveux [18]. La FDA a envoyé une alerte pour informer les consommateurs sur l'absence d'efficacité démontrée et les risques éventuels de produits non approuvés.

● Le **daxdilimab** est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur IL7, une molécule de surface des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) [19]. Les pDC contribuent aux réponses immunitaires en sécrétant des interférons de type I et III et en augmentant l'expression des cytokines pro-inflammatoires. Elles ont été impliquées dans la pathogénie du lupus érythémateux systémique et de la pelade. Un essai clinique de phase II (NCT05368103) vient de livrer ses résultats (sans publication dans une revue à ce jour) chez trente patients présentant une pelade SALT > 50 : à 24 semaines on obtient, dans 20 % des

cas, une réduction de moitié du score SALT. Respectivement 16,7 % et 13,3 % des patients obtiennent un SALT ≤ 20 et SALT ≤ 10 à 36 semaines comme à 48 semaines. Il y a eu peu d'effets secondaires signalés. Ces résultats sont intéressants mais paraissent modestes et le bénéfice thérapeutique semble stagner après 24 semaines.

● L'**EQ101** est un inhibiteur de cytokine trispécifique de l'IL2, IL9, IL15. Les résultats d'une étude sur trente sujets présentant une pelade de SALT > 35 sont en attente (NCT05589610).

● L'**étrasimob** est un modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P), approuvé dans le traitement de la rectocolite hémorragique. D'autres produits de cette classe thérapeutique sont prescrits dans la sclérose en plaques. Le S1P peut diminuer la migration des lymphocytes vers les sites inflammatoires. Un essai clinique à 2 ou 3 mg vs placebo de phase II, chez 80 patients qui présentaient une pelade modérée à sévère SALT > 25 et < 95, a été réalisé (NCT04556734). Voici les premiers résultats : selon la dose de 2 ou 3 mg, ou sous placebo respectivement à 24 semaines, a été obtenue une amélioration du SALT score de 50 % dans 11,8 %, 28 % et 12,5 % des cas, et de 75 % dans 5,9 %, 12 % et 0 % des cas.

Le **bempikibart** est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'IL7Ra. L'IL7 est un médiateur des cellules CD4 et CD8. Le blocage de cette signalisation a réduit la pelade chez les souris CH3/HeJ. Les premiers résultats semblent mettre en évidence un effet positif quoique modeste (9 % des patients ont obtenu un score SALT ≤ 20 à 24 semaines) qui serait intéressant par son maintien 12 semaines après l'arrêt du traitement [20].

D'autres traitements font l'objet d'études qui sont en attente de résultats : **farudostat**, **rosnilimab**, **repegaldesleukin** et **amlitélimab**.

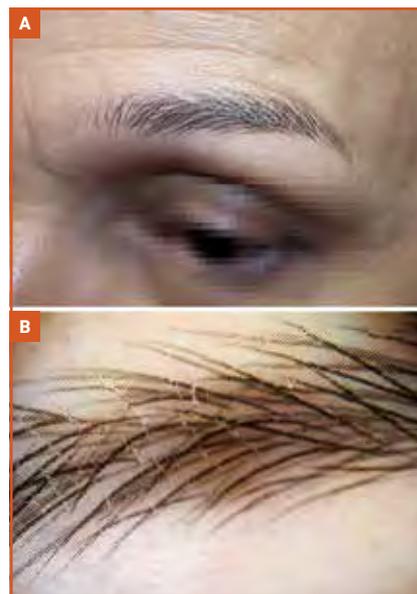


Fig. 2. A : sourcils autocollants (patiente présentant une pelade universelle); B : même sourcil en dermatoscopie.

### Les recommandations de la British Association of Dermatologists

Saluons cette mise à jour très complète et très actuelle sur la prise en charge des patients qui présentent une pelade [20].

### Les petites aides à ne pas négliger (fig. 2)

Comme le rappelle un auteur, ne négligeons pas les petites contributions qui peuvent être apportées au quotidien : des autocollants très réalistes de sourcils pour quelques dizaines de centimes la paire [21].

### BIBLIOGRAPHIE

1. KAMAL K, XIANG D, YOUNG K *et al.* Association between natural hair color, race, and alopecia. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024;14:2109-2117.
2. KRIDIN K, LAUFER-BRITVA R, JIMENEZ F *et al.* Alopecia areata and malignancies: uncertainties clarified by a large-scale population-based study. *Arch Dermatol Res*, 2024;316:678.

## I L'Année thérapeutique

3. BIRDA A, CHOE S, SALAS J *et al.* Alopecia areata: Mortality trends from a population-based cohort study reflect increased survival. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:558-559.
4. DELCOIGNE B, LYSELL J, ASKLING J. Incidence, stage and outcome of melanoma, keratinocyte and other cancers in individuals with vitiligo or alopecia: intraindividual or familial risks? *Br J Dermatol*, 2025;ljaf074.
5. CALDAS S, PAGAN AD, PULSINELLI J *et al.* Association of alopecia areata and ischemic heart disease and cerebrovascular in U.S. adults: an all of us database study. *Arch Dermatol Res*, 2024;316:202. Erratum in: *Arch Dermatol Res*, 2024;316:448.
6. KONISKY H, CHOI S, VALADA A *et al.* A scoping review of alopecia areata and its relationship to COVID-19 vaccinations. *Arch Dermatol Res*, 2024;317:111.
7. KING B, KO J, KWON O *et al.* Baricitinib withdrawal and retreatment in patients with severe alopecia areata: The BRAVE-AA1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2024;160:1075-1081.
8. PILLIANG M, SOUNG J, KING B *et al.* Efficacy and safety of the oral Janus kinase 3/tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma family kinase inhibitor ritlecitinib over 24 months: integrated analysis of the ALLEGRO phase IIb/III and long-term phase III clinical studies in alopecia areata. *Br J Dermatol*, 2025;192:215-227.
9. MESINKOVSKA N, KING B, ZHANG X *et al.* Efficacy and safety of ritlecitinib, an oral JAK3/TEC family kinase inhibitor, in adolescent and adult patients with alopecia totalis and alopecia universalis. *J Dermatol*, 2024;51:1414-1424.
10. PILLIANG M, LYNDE C, KING B *et al.* Sustained hair regrowth with continued ritlecitinib treatment through week 48 in patients with alopecia areata with or without early target responses: Post hoc analysis of the ALLEGRO phase 2b/3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:276-284.
11. ACETUNO D, FAWSITT CG, POWER GM *et al.* Systematic review and indirect treatment comparisons of ritlecitinib against baricitinib in alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024.
12. CHEN Y, XU Q, LV X *et al.* Efficacy and safety of switching from baricitinib to ritlecitinib in severe alopecia areata. *Clin Exp Dermatol*, 2024; llae548.
13. KING B, SENNA MM, MESINKOVSKA NA *et al.* Efficacy and safety of deuruxolitinib, an oral selective Janus kinase inhibitor, in adults with alopecia areata: Results from the Phase 3 randomized, controlled trial (THRIVE-AA1). *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:880-888.
14. ZHANG Y, WANG F, LI X *et al.* Oral abrocitinib for treatment of refractory alopecia areata: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:153-155.
15. RACHUBINSKI AL, WALLACE E, GURNEE E *et al.* JAK inhibition decreases the autoimmune burden in Down syndrome. *Elife*, 2024;13:RP99323.
16. IRELAND PA, VERHEYDEN M, JANSSON N *et al.* Infection risk with JAK inhibitors in dermatoses: a meta-analysis. *Int J Dermatol*, 2025 ;64:24-36.
17. QIAO R, ZHU J, FANG J *et al.* Microneedle transdermal delivery of compound betamethasone in alopecia areata-A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:269-275.
18. RUDNICKA L, OLSZEWSKA M. The emerging role of exosomes in the treatment of hair loss. *Int J Dermatol*, 2024;63:1124-1125.
19. KALIL L, KING B. Innovation in alopecia areata. *Dermatol Clin*, 2025;43:27-33.
20. HARRIES MJ, ASCOTT A, ASFOUR L *et al.* British association of dermatologists living guideline for managing people with alopecia areata 2024. *Br J Dermatol*, 2025;192:190-205.
21. HILL RC, LIPNER SR. Temporary tattoos as a low-cost, quick-fix, for eyebrow madarosis. *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:e43-e44.

---

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 le cuir chevelu ?



→ P. REYGAGNE  
Centre Sabouraud, PARIS.

## Quoi de neuf en thérapeutique dans l'alopecie ?

Cette année, dans le domaine de l'alopecie androgénétique masculine ou féminine, les nouveautés concernent essentiellement le finastéride topique chez l'homme et le minoxidil *per os* à petites doses chez l'homme et chez la femme

**Des nouvelles de l'AAD 2025 : le minoxidil oral à faible dose est utilisé couramment pour traiter les alopecies androgénétiques et moins couramment en traitement adjuvant pour les pelades**

Jerry Shapiro a fait le point sur l'utilisation du minoxidil à faible dose en pathologie du cuir chevelu [1]. En traitement adjuvant au cours de la pelade, une revue de la littérature portant sur 37 articles est en faveur d'une efficacité chez 36 % des patients en monothérapie et chez 85 % en association avec un JAK-inhibiteur, mais les faibles effectifs et l'hétérogénéité des études ne permettent pas de réelle conclusion [2].

Le minoxidil en comprimés a été autorisé aux États-Unis en 1965 pour traiter les HTA sévères

à des doses de 10 à 40 mg/jour. Aux États-Unis et dans certains pays, il existe des comprimés dosés à 2,5 mg mais en France les comprimés de minoxidil sont dosés à 5 et 10 mg. À dose anti hypertensive, le minoxidil en comprimé a été responsable de nombreuses complications cardiovasculaires : ischémie cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, hypertrophie ventriculaire, anomalies à l'ECG du segment ST ou de l'onde T, péricardite ou pleurésie, voire tamponnade, tachycardie, hypotension artérielle, et enfin œdèmes des extrémités (chevilles) ou des paupières secondaires à une rétention hydrosodée. Ces effets secondaires sont dose-dépendants, retrouvés essentiellement à des doses anti hypertensives et ils ont motivé une "Black Box" aux États-Unis et le minoxidil n'est pratiquement plus utilisé par les cardiologues pour traiter l'HTA.

Depuis 2023, le minoxidil *per os* à faible dose est très largement prescrit aux États-Unis et par de nombreux experts européens, y compris en première intention, pour traiter les alopecies androgénétiques (AAG) chez l'homme et chez la femme. Un récent éditorial du *JAAD* nous explique que le minoxidil oral à faible dose est en train de véritablement modifier notre approche thérapeutique des AAG [3]. Les doses utilisées peuvent varier de 0,5 à 2 mg par jour chez la femme et de 2,5 à 5 mg par jour chez l'homme. Le minoxidil *per os* à petites doses est utilisable en première intention chez les patients réticents à un traitement topique. Restons prudents, le minoxidil *per os* à petite dose est formellement 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. Chez certains patients, le minoxidil *per os* augmente l'intolérance à l'alcool : céphalées, flush, nausées et gueule de bois [4]. Il faut alors conseiller de ne pas prendre le minoxidil si une consommation d'alcool excessive est programmée...

En dehors de ces contre-indications, même s'il est surtout utilisé pour traiter des AAG, le minoxidil *per os* à petites doses peut également être efficace pour traiter d'autres types d'alopecies : des alopecies post chimiothérapie, des alopecies médicamenteuses, des alopecies de traction, des alopecies cicatricielles, des alopecies diffuses non androgénétiques, le syndrome des cheveux anagènes caduques, des effluviums télogènes, des pelades, et également des alopecies des sourcils. Pour une plus grande efficacité, le minoxidil *per os* à petite dose peut également être prescrit en association à un minoxidil en lotion à 5 % une seule fois par jour.

Lors de l'initiation du traitement *per os*, tout comme lors de l'initiation d'un traitement en lotion, une chute de cheveux est possible, mais seulement dans 5 % des cas (effet "shedding") y compris chez des patients déjà traités par minoxidil lotion, y compris s'il existe un maintien du minoxidil topique lors du début du traitement par minoxidil *per os* et il faut, même si cela est peu fréquent, en prévenir les patients [5].

Rarement, à petites doses, le minoxidil a été associé à des hypotensions orthostatiques, des œdèmes des extrémités

## I L'Année thérapeutique

ou des paupières, une tachycardie et des altérations de l'électrocardiogramme (onde T inversée). Une étude rétrospective récente et publiée dans le *JAAD* nous rassure sur l'absence d'effet secondaire cardiovasculaire pour des doses ne dépassant pas 5 mg par jour [6]. De même, il n'y a pas de variation significative de la pression artérielle, y compris chez des patients déjà traités pour une HTA [7]. Les œdèmes périphériques, présents dans 2 à 3 % des cas, sont secondaires à l'effet vasodilatateur du minoxidil et à la rétention hydrosodée. Ils sont réversibles et dose-dépendants et apparaissent tardivement vers 3 mois [8]. Ils sont plus fréquents en cas de cardiopathie. Leur fréquence peut être réduite chez la femme par la prescription concomitante de spironolactone [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 et les hypertrichoses surviennent 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. Il n'y a pas d'interaction avec les AINS qui ne réduisent pas l'efficacité du minoxidil *per os* à petite dose [10].

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 2,5 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 recommandations 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. En France, nous pouvons utili-

ser les comprimés sécables de minoxidil 5 mg hors AMM et sans remboursement par l'Assurance maladie quand le minoxidil est disponible, ou utiliser des préparations magistrales en gélules à faire en officine quand le minoxidil n'est pas disponible.

Principaux avantages du minoxidil *per os* à petite dose :

- absence d'irritation locale ;
- réduction possible de la fréquence des shampoings ;
- absence de dépôt de produit sur le cuir chevelu et sur les cheveux ;
- non-interférence avec les colorations ;
- facilité d'utilisation.

Tout cela explique une meilleure compliance des patients.

Il faut surveiller la pression artérielle, l'apparition de dyspnée, d'œdème, de prise de poids, ou de tachycardie ; ces symptômes doivent conduire à un bilan cardiovasculaire et soit à l'arrêt du minoxidil, soit à une réduction de dose. 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.

### Finastéride *per os* : discuter le rapport bénéfice/risque, dans l'attente d'un rapport du PRAC

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 1 mg qu'avec le finastéride 5 mg et qu'avec le dutastéride. Moins surprenant, ces effets secondaires sont 30 fois plus importants qu'avec le minoxidil [11].

Les revues de la littérature et les recommandations 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. Elle comporte un QR code qui permet de consulter le dossier finastéride sur le site de l'ANSM et un autre permettant de consulter une vidéo qui aide à déclarer les éventuels effets indésirables. Par ailleurs, depuis 1 an, 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 y est recommandé, en cas de doute diagnostique, de faire un trichogramme pour mieux étayer 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, en raison de leur mode d'action différent.

Actuellement, les indications du finastéride sont inchangées mais sa promotion commerciale est interdite dans l'attente d'un rapport du comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance européen (PRAC). Ce rapport, qui était attendu en février 2025, ne sera finalement disponible que courant mai et il devrait recommander, en plus des précautions

actuelles, la dispensation d'une "carte patient" à chaque prescription pour les formes orales, mais peut-être pas pour la forme topique.

### Finastéride topique : une AMM et un produit à disposition

Les effets secondaires du finastéride *per os* et la nécessité d'un traitement au long cours ont ouvert la voie aux formulations topiques. Depuis plusieurs années, de nombreux articles évaluent l'efficacité du finastéride topique dans l'alopecie androgénétique masculine (AAGM). La formulation de finastéride topique à 0,25 % en spray [12], 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.

Cette année, une solution de finastéride en spray à 2,275 mg/mL est commercialisée depuis mi-mars 2025 pour traiter les AAGM légères à modérées chez les hommes de 18 à 41 ans. Le produit est appliqué 1 x/j sur les zones de calvitie à l'aide d'un spray applicateur composé d'un flacon muni d'une pompe et d'un cône qui limite la propagation du produit autour du patient. En fonction de l'étendue de la calvitie, il faut de un à quatre sprays pour couvrir la zone atteinte. La posologie quotidienne de 114 à 456 mgr/j est inférieure à la posologie de la forme orale (1 mg/j) et les concentrations plasmatiques sont 100 fois inférieures à celles observées pour la forme *per os* à 1 mg/j. La réduction de la DHT circulante (-30 %) est également moins importante qu'avec le finastéride oral (-60 à 65 %). L'efficacité semble équivalente à celle du finastéride *per os* avec un gain en nombre de cheveux de + 9,6 % en 12 semaines et moins d'effets secondaires d'ordre sexuel (2,8 % vs 4,8 %). En revanche, localement, il existe un prurit et un érythème dans 2,2 % des cas. Le produit contient de l'éthanol et du propylène glycol, comme dans la plupart

des minoxidil en lotion. Il doit être appliqué sur cuir chevelu sec, sèche en 10 mn et ne doit pas être rincé dans les 6 heures suivant la pause. Son emploi est plus cosmétique que celui du minoxidil car il est moins gras et les volumes appliqués sont moins importants.

Une étude chinoise randomisée vs placebo, portant sur 270 patients dans seize centres, suivis pendant 24 semaines, confirme l'efficacité et la bonne tolérance du finastéride solution en spray à 0,25 % dans la population chinoise [13].

Des résultats positifs avec des combinaisons de minoxidil et de finastéride topique ont également été publiés et sont en faveur d'une potentialisation des deux traitements avec moins d'effets secondaires que lorsque le finastéride est employé *per os* [14, 15]. L'idéal serait de disposer d'une lotion contenant les deux molécules, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Une association finastéride topique et minoxidil oral à petite dose est également possible et mérite d'être évaluée.

### Alopecie androgénétique féminine (AAGF) : la spironolactone doit être proposée en cas d'hyperandrogénie clinique

La spironolactone est prescrite hors AMM depuis de nombreuses années par les endocrinologues pour le traitement de l'hirsutisme et, plus récemment, par les dermatologues pour le traitement de l'acné tardive de la femme et de l'AAGF. 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. En monothérapie et en l'absence de contraception œstroprogestative, des saignements intermenstruels sont fréquents, surtout s'il existe un SOPMK. L'efficacité après

arrêt d'un traitement prolongé peut se maintenir plusieurs années.

Une revue de la littérature, publiée en août 2023, 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. Les résultats observés sont habituellement 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, il faut surveiller la kaliémie chez les femmes plus âgées et il est prudent, chez les femmes de plus de 65 ans, de débiter la spironolactone à la dose de 25 ou 50 mg/jour.

L'association entre cancer du sein et spironolactone est infondée et les alopecies androgénétiques classiques, les alopecies persistantes post-chimiothérapie et les alopecies 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. Il faudra débiter à plus faible dose chez les patientes de plus de 65 ans.

AAGF : en dehors de la spironolactone les autres anti-androgènes 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,

## I L'Année thérapeutique

qui est un anti-androgène 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. Une nouvelle petite série rétrospective met en évidence une stabilisation de l'AAGF chez neuf adolescentes de 14 à 18 ans avec une repousse pour trois d'entre elles avec une association bicalutamide (10 à 20 mg/j) et minoxidil oral (2,5 mg/j) mais le minoxidil seul aurait peut-être été aussi efficace [16]. Cependant, 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. De plus, cette année, une étude randomisée incluant deux groupes de 37 patientes utilisant, soit du minoxidil *per os* seul à 1 mg/j, soit du bicalutamide à 25 mg/j combiné au minoxidil *per os* à 1 mg/j ne met pas en évidence de bénéfice significatif en faveur de l'association par rapport au minoxidil seul [17]. Au total, nous ne pouvons pas actuellement recommander l'usage du bicalutamide hors AMM comme traitement des AAG. Enfin, 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 bêta œstradiol.

### Finastéride ou dutastéride et risque de cancer du sein : une grosse étude épidémiologique rassurante chez la femme

Finastéride et dutastéride sont des inhibiteurs de 5 alpha réductase (5-ARI) et non pas des anti-androgènes. Des études épidémiologiques nous ont déjà rassurés sur l'absence de lien entre cancer du sein et prescription de 5-ARI chez

l'homme et, cette année, une très grosse étude épidémiologique de cohortes appariées, publiée dans le *JAAD* et rapportée à l'AAD, est en faveur d'une absence de risque chez la femme [18]. Parmi 604 522 AAGF, 11 264 femmes traitées par finastéride ou dutastéride ont été isolées et le risque de développer un cancer du sein a été de 1,5 % vs 2 % chez les femmes non traitées, avec un suivi moyen de 1 384 jours. Par ailleurs, cette étude ne retrouve pas plus de risque de cancer des ovaires, du corps ou du col de l'utérus.

### Les traitements alternatifs au cours des AAGF

Les compléments alimentaires permettent des traitements simples et courts ; ils peuvent être utiles en cas de carence mais les preuves de leur efficacité ne sont pas concluantes s'il n'y a pas de carence avérée. Chez les femmes sous chimiothérapie ou traitées pour des cancers hormonodépendants, il faudra vérifier l'absence de contre-indication. Dans tous les cas, il est raisonnable de vérifier le statut en fer et de faire un traitement martial si la ferritine < 30 ng/mL et de compléter en vitamine D.

Le plasma riche en plaquettes (PRP) n'est pas standardisé, les résultats sont variables et l'efficacité du PRP reste à démontrer.

Le *microneedling* est de plus en plus utilisé par de nombreux experts en complément du minoxidil topique mais, là aussi, les procédures sont variables et la taille des aiguilles de 0,5 à 2,5 mm également. Cette technique micro-invasive, qui consiste à faire de petits trous dans l'épiderme avec des aiguilles fines implantées sur un roller, mériterait d'être standardisée. Une revue systématique est plus en faveur du *microneedling* combiné à des applications de traitements locaux par rapport à du *microneedling* seul [19]. Récemment, à l'AAD 2025, certains auteurs ont rapporté leur expérience avec des laser fractionnés non ablatifs (erbium 1550 nm).

La clascotéronone ou cortéxolone 17 alpha-propionate, est un puissant anti-androgène déjà utilisé en crème dans le traitement de l'acné [20]. Une formulation en lotion à 75 mg/mL est en étude en phase III aux États-Unis et nous offrira peut-être une nouvelle option thérapeutique, si son efficacité et sa tolérance sont confirmées.

### BIBLIOGRAPHIE

1. SHAPIRO J. Low dose oral minoxidil : what's new. *AAD*, 2025.
2. RAVAL RS, NOHRIA A, DESAI D *et al*. The use of minoxidil in the treatment of alopecia areata: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:S08-09.
3. 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.
4. ALHANSHALI L, DESAI D, NOHRIA A *et al*. Oral minoxidil and the exacerbation of alcohol hangover symptoms. *Int J Dermatol*, 2024;63:975-976.
5. NOHRIA A, DESAI D, SIKORA M *et al*. Combating "dread shed" : The impact of overlapping topical and oral minoxidil on temporary hair shedding during oral minoxidil initiation. *JAAD Int*, 2024;15:220-224.
6. 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.
7. DESAI D, NOHRIA A, BRINKS AL *et al*. Low-dose oral minoxidil in alopecia: evaluating blood pressure changes in patients with abnormal blood pressure-a retrospective study. *Int J Dermatol*, 2025.
8. SALAS J, ESSE I, KINCAID CM *et al*. Characterizing low-dose oral minoxidil-induced peripheral edema in alopecia patients. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:632-634.
9. JIMENEZ-CAUHE J, GIL-REDONDO R, SACEDA-CORRALO D *et al*. Spironolactone reduces the risk of low-dose oral minoxidil-induced edema in women with female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*, 2025:S0190-9622(25)00303-2.
10. DESAI D, NOHRIA A, SIKORA M *et al*. Assessing the influence of medications with antagonistic effects on low-dose oral minoxidil in patients with alopecia: A retrospective study. *JAAD Int*, 2024;17:1-3.
11. Nguyen DD, Herzog P, Cone EB *et al*. Disproportional signal of sexual dys-



COLLOQUE INTENSIF  
D'IMMUNODERMATOLOGIE



Programme & Inscription

**1ère édition**

**15 & 16 MAI 2025**

UIC-P, 16 rue Jean Rey, Paris 15e

Nous avons le plaisir de vous présenter la 1ère édition de notre Colloque intensif en immunodermatologie – CIID, qui se tiendra les 15 et 16 mai 2025 à Paris. Cet événement réunira les acteurs clés de ce domaine en pleine expansion. Les avancées scientifiques en immunodermatologie ouvrent des perspectives inédites en matière de diagnostic et de traitement des maladies de la peau.

Notre colloque vise à rassembler les acteurs clés de ce domaine pour partager les dernières recherches, discuter des innovations thérapeutiques et envisager les développements futurs. Ensemble, nous pouvons accélérer le développement de nouveaux traitements et améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies dermatologiques.

**Comité Scientifique :**

Pr Jean-David BOUAZIZ & Pr Marie JACHET

## I L'Année thérapeutique

- function reports associated with finasteride use in young men with androgenetic alopecia: A pharmacovigilance analysis of VigiBase. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:179-181.
12. PIRACCINI BM, BLUME-PEYTAVI U, SCARCI F *et al.* Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:286-294.
  13. ZHOU C, YANG B, ZENG H *et al.* Efficacy and safety of topical finasteride spray solution in the treatment of Chinese men with androgenetic alopecia: A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Chin Med J (Engl)*, 2025.
  14. ROSSI A, CARO G. Efficacy of the association of topical minoxidil and topical finasteride compared to their use in monotherapy in men with androgenetic alopecia: A prospective, randomized, controlled, assessor blinded, 3-arm, pilot trial. *J Cosmet Dermatol*, 2024;23:502-509.
  15. ABECK F, HANSEN I, KÖTT J *et al.* Patient-reported outcomes of topical finasteride/minoxidil treatment for male androgenetic alopecia: A retrospective study using telemedical data. *J Cosmet Dermatol*, 2024;23:2956-2963.
  16. YOONG N, YIH V, SINCLAIR R *et al.* Combination of oral minoxidil and bicalutamide for the treatment of female pattern hair loss in adolescents. *J Am Acad Dermatol*, 2025;S0190-9622(25)00136-7.
  17. LIBÓRIO RDS, MOTTA AVD, MIOT HA *et al.* Bicalutamide 25 mg combined with minoxidil 1 mg versus minoxidil 1 mg for female pattern hair loss: A randomized double-blind clinical trial. *JAAD Int*, 2025;19:48-55.
  18. CHEN LC, HSIEH TYJ, SENNA MM. 5alpha-reductase inhibitor exposure for dermatologic conditions does

not increase the risk of female breast or gynecologic cancers: A population-based propensity score-matched cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:343-345.

19. 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.
20. TAY E, LOO WJ. Real-world experience of clascoterone cream 1% in acne management: case series and canadian experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2025;18:161-167.

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



**M. PAVLOVIC**  
Centre Sabouraud, PARIS.

### ■ Alopécie frontale fibrosante

L'alopécie frontale fibrosante (AFF), considérée comme forme particulière du lichen plan pilaire (LPP), est classiquement localisée sur la lisière frontotemporale du cuir chevelu, mais peut aussi concerner d'autres follicules pileux : ceux des sourcils (**fig. 1**), aisselles, jambes ou visage. Cliniquement, c'est une alopécie cicatricielle qui se traduit par un recul de la ligne d'implantation frontale du cuir chevelu ; l'atteinte des duvets du visage est responsable de micropapules folliculaires non inflammatoires.

## Quoi de neuf en alopécie frontale fibrosante et lichen plan pilaire ?

Le diagnostic clinique est renforcé par des signes trichoscopiques (follicules pileux "vides", érythème périfolliculaire, hyperkératose folliculaire) [1] et confirmé par l'examen anatomo-pathologique en cas de doute.



**Fig. 1 :** Alopécie frontale fibrosante localisée sur les sourcils.

### ■ Manifestations cutanées extrafolliculaires

Elles sont dues à l'atteinte de la jonction dermo-épidermique par le processus inflammatoire. Quatre types de lésions cliniques ont été décrites [2] : macules hyperpigmentées ("melasma-like", lichen plan pigmentogène), macules hypochromiques ou achromiques ("vitiligo-like"), macules érythémateuses ("rosacea-like") et hypochromie de la ligne d'implantation.

La différenciation clinique entre le mélasma et le LP pigmentogène est difficile. Une distribution supplémentaire extrafaciale sur les zones photo-exposées, des paupières supérieures, du cou et des grands plis, évoque ce dernier. En raison de la fréquence d'association AFF – LP pigmentogène, les auteurs préconisent la recherche systématique des signes d'AFF chez les patients avec un LP pigmentogène.



**Fig. 2 :** Macules hypochromiques à proximité de la lisière des cheveux.

Les macules hypochromiques, rarement observées, sont localisées à proximité de la lisière frontale du cuir chevelu. Les plaques érythémateuses des joues, très similaires à une rosacée, montrent une dermite d'interface à l'examen histologique (**fig. 2**).

Le rôle déclenchant ou aggravant de certains facteurs environnementaux, comme l'utilisation des crèmes solaires et la sensibilisation fréquente à benzyl ou éthylhexyl salicylate, a encore été rapporté en 2024 [3]. Les patients avec AFF/LPP ont un risque multiplié 2,82 fois d'avoir au moins un patch-test positif par rapport aux patients contrôles ; les patch-tests sont recommandés en cas de prurit, d'érythème ou d'une AFF récalcitrante [4].

### ■ Maladies associées

L'AFF est souvent isolée, mais peut être associée à un LPP, ou d'autres types de lichen (LP cutané, muqueux, pigmentogène, lichen scléreux vulvaire).

L'association avec d'autres maladies, notamment auto-immunes, a été décrite [5] sur une série rétrospective monocentrique de 241 patients ayant eu un diagnostic clinique et histologique de LPP (103) ou d'AFF (138). Sans surprise, les maladies les plus fréquentes étaient la thyroïdite de Hashimoto, retrouvée

Groupe	AFF	LLP
Total n (%)	103 (100,0)	138 (100,0)
<b>Maladies auto-immunes</b>		
Thyroïdite d'Hashimoto	17 (16,5)	24 (17,4)
Hyper parathyroïdie	1 (0,9)	0
Vitiligo	0	3 (2,2)
Psoriasis	0	2 (1,4)
Alopécie areata	0	1 (0,7)
Urticaire	0	3 (2,1)
Sclérodémie	2 (1,9)	1 (0,7)
Lupus érythémateux systémique	2 (1,9)	5 (3,6)
Dermatomyosite	2 (1,9)	0
Total N (%)	24 (23,1)	39 (28,1)
<b>Maladies cardiovasculaires et métaboliques</b>		
Hypertension	6 (5,8)	9 (6,5)
Dyslipidémie	3 (2,9)	10 (7,2)
Diabète de type 2	5 (4,8)	4 (2,9)
Ménopause	0	5 (3,6)
AVC	2 (1,9)	0
Infarctus	1 (0,9)	0
Total N (%)	17 (16,3)	28 (20,2)
<b>Maladies dermatologiques</b>		
Kératose pilaire	1 (0,9)	1 (0,7)
Dermatose de type rosacée	0	8 (5,8)
Alopécie androgénique	14 (13,6)	12 (8,7)
Lichen plan pigmentogène	1 (0,9)	22 (15,9)
Lichen plan des muqueuses	8 (7,7)	3 (2,2)
Lichen plan cutané	4 (3,9)	2 (1,4)
Lichen plan unguéal	1 (0,7)	1 (0,7)
Total N (%)	29 (27,7)	51 (35,4)
<b>Maladies atopiques</b>		
Rhinite	1 (0,9)	1 (0,7)
Total N (%)	1 (0,9)	1 (0,7)
<b>Troubles psychologiques</b>		
Anxiété	1 (0,9)	1 (0,7)
Dépression	1 (0,9)	1 (0,7)
Total N (%)	2 (1,8)	2 (1,4)
<b>Maladies neurologiques</b>		
Épilepsie	1 (0,9)	0
Total N (%)	1 (0,9)	0
Total N (%)	74 (70,7)	121 (85,8)
Abbreviations : <b>AFF</b> : alopecie frontale fibrosante ; <b>LP</b> : lichen plan ; <b>LPP</b> : lichen plan pilaire ; <b>N</b> : nombre de patients.		

**Tableau I :** Maladies associées à l'AFF et au LLP

## I L'Année thérapeutique

dans environ 17 % des cas, le lupus érythémateux systémique (2 à 3 %), la sclérodermie (1-2 %), la dermatomyosite, l'urticaire ou le vitiligo (**tableau I**). L'association avec l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie a également été soulignée, mais pourrait être fortuite, ces maladies étant relativement fréquentes chez les patients inclus en raison de leur âge.

En pratique, les auteurs proposent de chercher systématiquement les associations les plus fréquentes, et les autres uniquement en cas de point d'appel clinique.

### ■ Traitements

Le but principal du traitement de l'AFF est d'améliorer les symptômes (prurit, trichodynie) et de stabiliser la maladie (empêcher la progression d'alopécie cicatricielle); l'amélioration de la masse capillaire restante est ensuite recherchée.

Vano-Galvan *et al.* [6] ont proposé une échelle de sévérité initiale d'AFF de cinq points, basée sur l'étendue de zone frontale cicatricielle (**tableau II**).

À part le FFASI (*Frontal Fibrosing Alopecia Severity Index*) et FFAS (*Frontal Fibrosing Alopecia Severity Scale*), la rapidité de la récession d'implantation frontopariétale est fréquemment utilisée pour juger de l'efficacité d'un traitement; dans une AFF non traitée, elle varie entre 0,2 et 2,1 cm/an (environ 0,9 mm par mois) [7, 8].

Grade de sévérité	Plus grande largeur de la zone cicatricielle
I	< 1
II	1-2,99
III	3-4,99
IV	5-6,99
V	≥ 7

**Tableau II :** Échelle de sévérité de l'alopécie frontale fibrosante.

L'évolution de l'AFF est difficile à prédire: la maladie peut progresser lentement ou rapidement, rester stable, ou se stabiliser spontanément après plusieurs années d'activité. Afin de tester l'efficacité d'un médicament dans le traitement d'AFF, les études cliniques devraient idéalement être suffisamment longues (> 1 an), prospectives, randomisées et contrôlées, incorporant des mesures objectives comme les photographies standardisées, le comptage des cheveux sur zones repérées et la mesure de la récession frontopariétale pour pouvoir juger de l'impact de la molécule sur l'évolution naturelle de la maladie.

En 2025, comme lors des années précédentes, on retrouve majoritairement des séries de cas, quelques études rétrospectives et prospectives observationnelles étudiant des molécules connues: isotrétinoïne, tacrolimus topique, naltrexone, minoxidil oral et topique, la dutastéride orale, les anti-JAK *per os* et topiques.

### ■ Isotrétinoïne

Une équipe iranienne [9] a identifié 94 articles et en a retenu 15 pour analyser des effets d'isotrétinoïne sur l'AFF et les papules faciales. Les articles retenus étaient en anglais et concernaient surtout des séries de cas et des cas isolés; la seule petite étude comparative [10] concernait 38 patients randomisés pour recevoir 20 mg d'isotrétinoïne en plus des traitements locaux (clobétasol et tacrolimus) ou continuer leurs traitements locaux pendant 6 mois. Parmi les 28 patients qui ont complété l'étude, chez les 17 patients sous isotrétinoïne les papules faciales ont été améliorées et la marge frontotemporale semblait stabilisée ou améliorée par rapport aux patients avec des traitements locaux seuls (11 patients). Le faible nombre de patients inclus, l'absence d'aveugle et les nombreuses sorties d'étude empêchent toute conclusion sur l'efficacité comparative des deux traitements testés.

La suite de la revue décrit des études rétrospectives et des séries de cas de patients traités par isotrétinoïne pendant 6 et 12 mois. Chez la majorité des patients, les papules faciales ont été améliorées. Une autre revue rapporte des résultats similaires [11].

### ■ Tacrolimus crème 0,3 %

Le tacrolimus topique peut être prescrit pour améliorer les signes locaux; son utilisation repose sur des cas cliniques isolés et des séries de cas.

Une équipe italienne [12] a testé sur 47 femmes avec AFF une préparation topique (hors AMM) contenant 0,3 % de tacrolimus appliqué pendant 1 an. À la fin du traitement, la distance médiane entre la glabelle et l'implantation frontale a augmenté de 1 mm (de 6,8 à 6,9 cm); 17 patients (36,2 %) n'ont pas progressé et 30 patients (63,8 %) ont progressé pendant le traitement (2,8 mm) par rapport aux valeurs de départ. La conclusion des auteurs, basée sur ces mesures, est la stabilisation de la maladie chez environ 1/3 des patients.

### ■ Naltrexone

Dans une étude américaine [13] rétrospective (2019-2023), 52 patients avec une AFF ou un LPP ont été traités par des faibles doses de naltrexone (4,5 mg/j pour 50/52 patients), après plusieurs traitements préalables jugés inefficaces (doxycycline, hydroxychloroquine, mycophénolate mofétil, finastéride, dutasterideclobétasole, bétaméthasone, metformine 5 %, tofacitinib/niacinamide).

Dix patients ont été perdus de vue après la visite initiale. Parmi les 32 patients présentant une AFF, les auteurs notent: – une amélioration du prurit chez 9/14 patients après 7,8 mois de traitement; – une diminution de l'érythème péri-folliculaire chez 12/20 patients après 9,3 mois de traitement;

- une stabilité de la maladie chez 24/32 patients à 6 mois de traitement ;
- une absence de recul de la ligne d'implantation frontale du cuir chevelu chez 7/15 patients chez lesquels cette mesure a été effectuée après 9 mois de traitement.

Parmi les 20 patients avec LPP, le prurit était amélioré chez 5/9 patients et l'érythème périfolliculaire chez 7/13 patients. La maladie était jugée stable chez 13/20 patients après 7 mois de traitement.

Ces résultats suggèrent une amélioration du prurit et de l'érythème périfolliculaire chez un petit nombre de patients traités par naltrexone.

### ■ Minoxidil oral

Sans surprise, le minoxidil oral améliore la densité capillaire en général, et en particulier chez les patients avec AFF, y compris les cils et les sourcils ; cet effet a encore été rapporté dans une étude rétrospective [14].

### ■ Dutastéride oral – polémique

Chez les hommes et les femmes ménopausées – ou sous contraception efficace – atteintes d'AFF, les inhibiteurs de 5 $\alpha$  réductase (5 $\alpha$ -RI) *per os*, le plus souvent combinés avec les cyclines et les traitements topiques (clobétasol, tacrolimus, minoxidil, injections intralésionnelles de corticoïdes), sont recommandés pour freiner la progression de la maladie. Cette recommandation est basée sur l'amélioration clinique observée dans les études en grande partie rétrospectives : stabilisation du recul d'implantation frontotemporale, disparition de certaines améliorations des signes trichoscopiques, et amélioration de la densité capillaire (cette dernière pourrait être due aux effets des inhibiteurs de 5 $\alpha$ -RI sur l'alopecie androgénétique, fréquemment associée à AFF).

Seo *et al.* [15] rapportent une méta-analyse de sept études observationnelles, incluant 366 patients traités par dutastéride : 198 patients (cinq études) ont été traités par dutastéride seul, les 168 patients restants avaient aussi d'autres traitements. Malgré une importante hétérogénéité des études et des patients étudiés, les auteurs rapportent la stabilisation d'AFF chez plus de 60 % de patients et l'amélioration chez environ 35 % dans un petit sous-groupe de patients.

Basée sur cette méta-analyse et sur le mécanisme d'action hypothétique de dutastéride dans l'AFF, Vano-Galvan *et al.* concluent dans un éditorial [16] que la dutastéride orale est le traitement de première ligne d'AFF. Cette conclusion a soulevé beaucoup de critiques justifiées [17, 18] : les études incluses dans la méta-analyse de Seo *et al.* étaient toutes observationnelles, non contrôlées, pour la plupart rétrospectives et très hétérogènes dans leur design, les populations étudiées et les mesures d'efficacité utilisées ; de plus, aucune n'analysait la tolérance/effets indésirables de dutastéride, oubliant que le rapport bénéfice/risque est la base de prescription d'un médicament dans une pathologie donnée.

En France, la finastéride est préférée au dutastéride en raison de son efficacité similaire et un meilleur profil de tolérance.

### ■ Lichen plan pileaire

La majorité des articles publiés en 2024 concerne le traitement de LPP/AFF par les anti-JAK. Un seul article [19] qui décrit la prise en charge de LPP/AFF dans un centre allemand analyse de façon rétrospective deux médicaments anciens : la ciclosporine 2,5 mg/kg/jour, et l'hydroxychloroquine 200 mg/jour, dans une cohorte allemande de 110 patients avec LPP (77 %) et AFF (23 %). Parmi les 110 patients, 77 (70 %)

ont reçu le traitement systémique, l'hydroxychloroquine 200 mg/j chez 68 patients (88 %) et la ciclosporine chez sept patients (9 %). L'acitrétine a été prescrit en 1<sup>re</sup> ligne chez seulement deux patients.

En raison du caractère rétrospectif de l'étude, le LPPAI (*LPP assessment index*) ne permettait pas d'évaluer l'efficacité des traitements ; elle a donc été définie comme une amélioration de plus de 50 % des signes et des symptômes de la maladie.

42 sur 68 patients (62 %) traités par hydroxychloroquine ainsi que 3/4 des patients traités par ciclosporine ont été améliorés ; le temps moyen pour obtenir une réponse clinique était de 6 mois. Après un traitement de 17 mois, la plupart des patients sous hydroxychloroquine ont arrêté leur traitement (maladie stable dans la majorité des cas, toxicité, perte d'efficacité). Cet arrêt a été suivi par la rechute de la maladie initiale ; treize patients ont reçu un traitement systémique de seconde ligne : ciclosporine, méthotrexate ou hydroxychloroquine (corticoïdes systémiques dans un cas) avec une bonne réponse au traitement.

Le choix d'un traitement prescrit au long cours doit surtout être guidé par sa tolérance, ce qui ne paraît pas être le cas dans cette étude ; les anti-JAKs semblent porteurs d'espoir en termes de tolérance et d'efficacité pour contrôler ces maladies.

### ■ Les anti-JAK

L'espoir d'efficacité potentielle des anti-JAK dans la prise en charge des alopecies cicatricielles est basé sur une surexpression de JAK3 et JAK1 trouvée dans l'infiltrat inflammatoire périfolliculaire. En 2024, on retrouve majoritairement des revues d'études rétrospectives [20] des séries de cas et des cas isolés de patients traités par des anti-JAK *per os*

## I L'Année thérapeutique

ou topiques [21]. Toutes concluent que les anti-JAK sont efficaces, ou du moins très prometteurs, dans le traitement de l'AFF et de la LPP. Toutefois, les preuves actuelles de cette efficacité attendue restent encore relativement limitées. Une cohorte rétrospective [22] rapporte l'efficacité de ruxolitinib topique (associé aux autres traitements) chez 20 patients atteints d'une alopecie cicatricielle due à LPP, AFF ou LPP + AFF. La durée de traitement variait entre 3 et 24 mois et le ruxolitinib était appliqué 1x/j, 2x/j ou 1 jour sur 2. Les auteurs rapportent l'amélioration des scores cliniques chez la majorité des patients traités.

Une autre étude rétrospective [23] similaire à la précédente rapporte l'efficacité de tofacitinib topique 2 % seul (25 %) ou associé aux autres traitements (75 %) chez 41 patients (LPP, AFF, LPP + AFF, majoritairement les femmes avec l'AFF); le tofacitinib a été appliqué en moyenne 9 mois, ce qui a permis, d'après les auteurs, une amélioration de LPPAI chez la moitié des patients à partir de 6 mois de traitement.

### ■ Petites études prospectives

#### 1. Brépocitinib

Le brépocitinib 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.

L'étude de phase 2A randomisée et contrôlée en double aveugle vs placebo, présentée à l'AAD 2024, a été publiée [24]. Les patients avec une alopecie cicatricielle due à un LPP, AFF, ou alopecie centrale centrifuge, ont été randomisés (ratio 3:1) entre le brépocitinib 45 mg/jour (37 patients) ou le placebo (12 patients) pendant 6 mois; tous les patients ont eu le traitement

actif pendant les 6 mois suivants. Les critères d'efficacité étaient l'expression des marqueurs TH1 (CCL5, INF gamma, CXCL10, STAT1) sur biopsies du cuir chevelu en zone lésionnelle et les critères secondaires étaient l'efficacité clinique et la tolérance après 24 et 48 semaines de traitement. L'atténuation des biomarqueurs inflammatoires (notamment du CCL5) était démontrée chez les patients traités par brépocitinib. Les effets indésirables rapportés étaient l'anémie, l'augmentation de créatinine et de CPK, avec deux sorties d'étude (anémie, pneumonie). Les résultats cliniques montraient une tendance à l'amélioration des scores cliniques dans tous les sous-groupes de patients, devenue significative après 48 semaines de traitement par rapport à J0.

#### 2. Delgocitinib topique

Une étude, très similaire [25] à celle faite avec le brépocitinib, a été présentée lors de l'AAD 2025. Une étude randomisée en double aveugle a comparé trente patients avec AFF répartis dans deux groupes, la crème delgocitinib 20 mg/g ou la crème placebo appliquée 2x/j pendant 3 mois. Le critère principal était le changement dans l'expression des chimiokines et de l'interféron gamma et la tolérance. L'efficacité sur les scores LPPAI et FFAS était un critère exploratoire. De façon similaire à brépocitinib, la crème delgocitinib a réduit l'expression des chimiokines inflammatoires. La trichoscopie à 3 mois montrait la densité capillaire augmentée dans le groupe traité et diminuée dans le groupe placebo.

#### 3. Deucravacitinib

Une petite étude académique (Mayo Clinic) prospective ouverte de 24 semaines avait comme but d'évaluer l'efficacité de deucravacitinib 6 mg, l'inhibiteur sélectif de TYK2, administré *per os* 2x/j aux patients avec un LPP confirmé histologiquement [26]. Le critère principal d'efficacité était le

PGA (répondeurs : PGA 0 à 3, non-répondeurs : PGA 4 à 6), avec LPPAI, DLQI, Skindex-16 et VAS comme critères secondaires. Chez les dix patients inclus, neuf étaient considérés comme répondeurs; tous les scores ont été améliorés après 6 mois de traitement. L'acné excepté (70 % patients), il n'y avait pas d'effet indésirable notable.

Bien que l'étude repose sur un faible effectif (10 patients) et qu'aucune évaluation en aveugle ni mesure objective, comme le comptage des cheveux sur zones, n'ait été réalisée pour renforcer la robustesse des résultats, ces données ont été accueillies avec enthousiasme par le public.

### ■ Conclusion

En 2024, tous les espoirs thérapeutiques reposent sur les anti-JAK, ajoutés aux traitements existants, topiques et/ou systémiques. En attendant des études cliniques randomisées et contrôlées, si nous décidons d'utiliser un anti-JAK topique ou *per os* hors AMM chez les patients avec une AFF ou un LPP récalcitrants, il est essentiel de respecter les contre-indications et de chercher les preuves d'efficacité de ces produits par des critères objectifs.

### BIBLIOGRAPHIE

1. QUADRELLI F, CEDIRIAN S, PIRACCINI BM. Trichoscopy of frontal fibrosing alopecia in Caucasians: a review. *Skin Appendage Disord*, 2024;10:439-442.
2. DONATI A, HUE WU I. Extra-follicular cutaneous manifestations of frontal fibrosing alopecia. *An Bras Dermatol*, 2024;99:875-886.
3. PASTOR-NIETO MA, GATICA-ORTEGA ME, BORREGO L. Sensitisation to ethylhexyl salicylate: another peace of the frontal fibrosing alopecia puzzle. *Contact Dermatitis*, 2024;90:402-410.
4. MAKTEDES SENNA M. LPP and FFA update – patch testing, siunscreen and JAK inhibitors. AAD, 2025, oral presentation.
5. CARRASCOZA GG, RIVITTI-MACHADO MCM, MACEDO T *et al.* Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia-associated conditions: A retrospective study

- with 241 patients. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:e827-e829.
6. VANO-GALVAN, MOLINA-RUIZ AM, SERRANO-FALCON C *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 335 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:670-678.
  7. KRZELOWSKA WJ, WOZNACKA A. The frontal fibrosing alopecia treatment dilemma. *J Clin Med*, 2024;13:2137.
  8. STARACE M, CEDIRIAN S, RAPPARINI L *et al.* Enhanced insights into frontal fibrosing alopecia: advancements in pathogenesis understanding and management strategies. *Dermatol Ther*, 2024;14:1457-1477.
  9. SHAHPAR A, ZENAALI NEZHAD N, SAHAF AS *et al.* A review of isotretinoin in the treatment of frontal fibrosing alopecia. *J Cosmet Dermatol*, 2024;23:1956-1963.
  10. MAHMOUDI H, ROSTAMI A, TAVAKOLPOUR S *et al.* Oral isotretinoin combined with topical clobetasol 0,05% and tacrolimus 0,1% for the treatment of frontal fibrosing alopecia: a randomised controlled trial. *J Dermatolog Treat*, 2022;33:284-290.
  11. BEYZAEE AM, BABAEI M, GHOREISHI B *et al.* Isotretinoin is promising option in the treatment of facial papules of frontal fibrosing alopecia. *Int J Dermatol*, 2024;63:1685-1690.
  12. AVALLONE G, LEO F, TORRELLI F *et al.* Tacrolimus 0,3 % cream in the treatment of frontal fibrosing alopecia: a prospective observational study. *Int J Dermatol*, 2025;64:626-628.
  13. YOSSEF SM, ENGLISH JC. Attenuation of disease progress following treatment with low-dose naltrexone in patients with frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a retrospective study. *JAAD*, 2024;91:141-142.
  14. PINDADO-ORTEGA C, PIRMEZ R, MELO DF *et al.* Low-dose oral minoxidil for frontal fibrosing alopecia. *Actas Dermosifiliogr*, 2025.
  15. SEO HM, OH SU, PARK JH *et al.* Dutasteride in the treatment of frontal fibrosing alopecia: Systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:1514-1521.
  16. VANO-GALVAN S, SACEDA-CORRALO D. Oral dutasteride is a first-line treatment for frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol*, 2024;38:1455-1456.
  17. HOLMES S, YING UNG C, TZIOTZIOS C *et al.* Reply to: Oral dutasteride is a first-line treatment for frontal fibrosing alopecia – There is insufficient evidence to recommend dutasteride as first-line treatment in frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol*, 2024.
  18. GOMEZ-GARCIA F, RUANO J. Concerns regarding the systematic review and editorial on oral dutasteride for frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol*, 2025.
  19. STEGE H, HAIST M, SCHULTHEIS M *et al.* Treatment of lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: a retrospective, real-life analysis in a tertiary center in Germany. *J Clin Med*, 2024;13:4947.
  20. NOHRIA A, DESAI D, SHAPIRO J *et al.* Review of the use of janus kinase inhibitors in the treatment of scarring alopecia. *Int J Dermatol*, 2024;63:105-110.
  21. FETTER T, WILSMANN-THEIS D, DE VOS-HILLEBRAND L *et al.* Successful treatment of recalcitrant follicular lichen planus (lichen plano-pilaris) with topical JAK 1/2 inhibitor ruxolitinib. *JEADV Clin Pract*, 2024;1-4.
  22. WILLIAMS KN, PEREZ SM, BURROWAY B *et al.* Topical ruxolitinib in the management of frontal fibrosing alopecia and/or lichen planopilaris: a single center retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2024;92:170-171.
  23. CHEN LC, OGBUTOR C, KELLEY KJ *et al.* Topical tofacitinib for patients with lichen planopilaris and/or frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2024;1260-1262.
  24. DAVID E, SHOKRIAN N, DEL DUCA E *et al.* A phase 2a trial of brepocitinib for cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:427-434.
  25. MAKTEDES SENNA M. LPP and FFA update – patch testing, siunscreens and JAK inhibitors. *AAD*, 2025.
  26. STOCKARD A *et al.* Deucravacitinib in the treatment of lichen planopilaris. *AAD*, 2025.

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



→ **B. MATARD**  
Centre Sabouraud, PARIS.

## Quoi de neuf dans les maladies inflammatoires du follicule pileux et concernant le microbiote folliculaire ?

**Démonstration d'une surexpression d'IL17 et d'un nombre augmenté de mastocytes en peau lésionnelle dans la folliculite décalvante (FD) [1]**

De nombreux arguments plaident pour considérer la folliculite décalvante (FD), à l'instar de l'hidradénite suppurée (HS), comme une maladie inflammatoire où la voie TH 17 est activée de façon privi-

légiée. Un argument supplémentaire est apporté à cette hypothèse avec cette étude qui a montré, en immunomarquage chez 25 patients FD, une surexpression significative d'IL17 en peau lésionnelle vs en peau non lésionnelle. D'autre part, des données récentes ont montré que les mastocytes et les neutrophiles peuvent être des sources importantes d'IL17 dans la peau humaine et que le nombre de mastocytes exprimant IL17 A est augmenté en peau atteinte

## I L'Année thérapeutique

dans le lichen plan pileaire (LPP) et l'HS, suggérant un rôle de ces cellules dans d'autres types d'alopécies cicatricielles, telles que la FD. Les auteurs ont donc comparé par immunomarquage le nombre de mastocytes en peau lésionnelle vs la peau non lésionnelle dans la même cohorte. Ils ont ainsi montré que ce nombre est significativement plus élevé en peau lésionnelle. D'autre part, la corrélation IL17/mastocytes s'est avérée forte en peau lésionnelle et modérée en peau non lésionnelle. Ceci suggère que, en peau non lésionnelle, la production d'IL17 pourrait être principalement influencée par l'activation des mastocytes tandis que, en peau lésionnelle, d'autres cellules inflammatoires telles que les lymphocytes, les neutrophiles ou les plasmocytes pourraient être impliquées dans la production d'IL17.

### Trente nouveaux cas indiens de "Dermatitis Cruris Pustulosa et atrophicans", une maladie méconnue en Europe du Nord [2]

"Dermatitis Cruris Pustulosa et atrophicans", aussi appelée folliculite chronique des jambes, est une dermatose rare ou exceptionnelle en Europe et en Amérique du Nord mais fréquente en zone tropicale avec plusieurs grandes séries publiées au Nigéria, en Inde et à Cuba. Il s'agit d'une pustulose folliculaire évoluant vers une alopecie cicatricielle qui concerne exclusivement les membres, d'évolution chronique, et qui partage de façon étonnante des similarités cliniques, histologiques, microbiologiques et évolutives avec la folliculite décalvante. Elle survient dans des zones géographiquement assez spécifiques où les sujets concernés ont des habitudes d'application sur la peau d'huiles végétales (de noix de coco en particulier) ou liées au travail (grande prévalence chez les coupeurs de canne à sucre à Cuba). Cette étude indienne rapporte pour la première fois les signes dermatoscopiques de cette maladie sur une série rétrospective de trente patients. Bien

que cette sémiologie dermatoscopique, très proche de celle de la folliculite décalvante, n'apporte pas grand-chose de plus au diagnostic clinique, l'article a le mérite de montrer de très belles photos cliniques et dermatoscopiques de cette maladie, peu connue sous nos latitudes mais très intéressante en raison d'une physiopathologie probablement très proche de celle de la folliculite décalvante.

### L'hydroxychloroquine est-elle un bon traitement de la folliculite décalvante ? [3]

La survenue d'un aspect clinique très semblable au LPP est un fait courant qui survient lors de la diminution de l'inflammation au cours de l'évolution traitée (ou naturelle) de la FD. Ces formes cliniques pseudo-lichéniennes et la présence d'un infiltrat lymphocytaire parfois présent en peau lésionnelle et non lésionnelle dans la FD ont conduit les auteurs à formuler l'hypothèse d'un rôle bénéfique de l'hydroxychloroquine (HCQ) en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Pour ce faire, ils ont comparé deux groupes de patients FD qu'ils ont traités pendant 1 an par cotrimoxazole (SMX -TPM 800 mg/160 mg) 2 x/j et HCQ 5 mg/kg pour le groupe n° 1 (n = 21) et seulement par cotrimoxazole (SMX -TPM 800 mg/160 mg) 2 x/j pour le groupe n° 2 (n = 28). Les patients ont été suivis environ 30 mois. Environ 52 % des patients du groupe 1 ont eu au moins un épisode de rechute pendant l'étude vs plus de 90 % dans le groupe 2 (p = 0,001). La courbe de Kaplan-Meier a montré un intervalle médian de première rechute de 36,6 mois dans le groupe 1 vs 9,5 mois dans le groupe 2. Aucun effet secondaire important n'a été observé. Ces résultats, qui semblent indiquer un bénéfice de l'hydroxychloroquine, doivent être tempérés par le caractère rétrospectif de l'étude, l'absence de randomisation et le fait qu'il y

avait, dans le groupe 2, plus de patients avec plusieurs zones atteintes et des signes inflammatoires plus marqués. D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer, ou non, ces résultats.

### La folliculite en touffes n'est pas due à une rétention de cheveux télogènes [4]

La polytrichie ou folliculite en touffes (FT) est définie par l'issue d'au moins six tiges pileaires par le même orifice. Ces follicules pileux partagent à leur émergence la même gaine épithéliale externe. Très évocatrice de folliculite décalvante, elle peut aussi s'observer dans la folliculite fibrosante de la nuque (mal nommée acné chéloïdienne de la nuque), la cellulite disséquante du cuir chevelu et, à un moindre degré, avec souvent des touffes contenant moins de cheveux, dans le LPP, l'alopecie centrale centrifuge du vertex, le pemphigus et les teignes. La cause de ce phénomène reste inconnue. Les principales hypothèses formulées jusqu'alors étaient, ou bien celle d'un mécanisme de cicatrisation avec fibrose superficielle post-inflammatoire regroupant les follicules pileux non détruits, ou bien un mécanisme de rétention de cheveux télogènes comme l'avait suggéré une étude. Une étude rétrospective récente sur dix biopsies a permis d'étudier 159 FT dont la très grande majorité contenait des follicules anagènes, récusant ainsi la théorie de la rétention télogène.

### Quatre cas "pédiatriques" de cellulite disséquante du cuir chevelu

La cellulite disséquante (CD) est une maladie qui affecte quasi exclusivement les sujets de sexe masculin le plus souvent, entre 20 et 40 ans. La rareté de cette affection chez les très jeunes adolescents a justifié la publication d'une observation chez un jeune garçon de 13 ans, traité avec succès par isotrétinoïne [5].

Plus intéressant, l'observation d'un garçon de 9 ans [6] qui a présenté initialement un tableau associant de multiples plaques alopeciques, parfois desquamatives, associées à des nodulokystes. L'existence de kériions nodulaires pouvant mimer parfaitement la cellulite disséquante justifie la règle de vérifier le prélèvement mycologique devant toute suspicion de CD. Celui-ci était négatif dans cette observation mais la fréquente négativité du prélèvement mycologique dans les kériions inflammatoires a conduit les auteurs à traiter cet enfant par griséfuline 6 semaines sans succès, puis terbinafine prednisolone et céfalexine. Après une courte période d'amélioration, une récurrence de lésions nodulokystiques a conduit à une biopsie qui a montré un aspect compatible avec une CD qui a finalement été traitée par injections de triamcinolone acétonide 10 mg/mL dans les nodulokystes.

Un autre article [7] rapporte deux observations tout à fait convaincantes et bien documentées de CD chez une petite fille de 18 mois et un garçon de 11 ans, efficacement traités par 3 mois d'isotrétinoïne *per os*. Les auteurs soulignent, outre l'extrême rareté de la CD chez l'enfant, le fait qu'il s'agit souvent de formes moins sévères et moins inflammatoires que chez l'adulte, très proches voire identiques à l'entité appelée "nodules alopeciques et aseptiques du cuir chevelu" considérée par certains comme une forme mineure de CD.

**Microbiote folliculaire : où la surface de la peau apparaît comme un cimetière de bactéries ensemençé par les follicules pileux qui constituent un réservoir de bactéries vivantes** [8]

Dans ce travail, qui est sans doute l'un des plus importants de ces dernières années pour la compréhension du microbiote cutané, les auteurs ont

croisé, sur des échantillons de peau humaine et de souris, des approches de cultures, d'imagerie (immunofluorescence [FISH] et microscopie confocale) et de génomique bactérienne selon les techniques classiques et avec la PMA-ddPCR, où le PMA (propidium monoazide), qui se lie à l'ADN extracellulaire, permet de ne séquencer que les bactéries viables. Ils montrent, de manière convaincante, que la surface de la peau est colonisée par moins de bactéries viables que ne le laissent supposer les niveaux de DNA bactériens obtenus par les méthodes traditionnelles de séquençage. Au contraire, les bactéries viables associées à la peau sont principalement situées dans les follicules pileux et autres annexes cutanées. D'autre part, ce travail montre que le microbiote cutané présente une fraction de bactéries viables exceptionnellement faible par rapport à d'autres sites du microbiote (langue, salive, fèces, plaques dentaires), ce qui corrobore le fait que la majeure partie de l'ADN bactérien à la surface de la peau n'est pas associée à des bactéries viables.

De plus, un petit nombre de familles bactériennes domine chaque site cutané et les méthodes traditionnelles de séquençage surestiment à la fois la richesse et la diversité du microbiote cutané. Enfin, une étude du repeuplement du microbiote cutané, après perturbation de celui-ci, a montré un microbiote superficiel remarquablement stable, même en cas de perturbation agressive, du fait du repeuplement de la surface cutanée par la population viable et, elle aussi, particulièrement stable, du microbiote folliculaire.

**Une étude pilote révèle la distribution spatiale et l'impact fonctionnel du microbiote des follicules pileux du cuir chevelu** [9]

Cette étude pilote particulièrement complète et délicate avait pour ambition de

caractériser la distribution et la composition intrafolliculaire du microbiote du follicule pileux humain dont la viabilité de ces constituants et leur impact sur les fonctions du follicule pileux restent sous-explorés.

Pour ce faire, des follicules pileux de cuir chevelu humain ont été microdisséqués par laser selon des compartiments anatomiques définis, puis évalués par séquençage métagénomique, tandis que la viabilité du microbiote a été testée par utilisation du propidium monoazide (PMA) et par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) pour la visualisation de bactéries d'intérêt.

Les principaux résultats montrent des variations significatives de l'abondance et de la viabilité du microbiote bactérien et levurique du follicule pileux en fonction du compartiment des follicules pileux, de la lignée tissulaire et de l'âge du donneur. Cette approche a révélé que, de façon inattendue, les espèces microbiennes les plus prédominantes sont les plus abondantes dans le mésenchyme des follicules pileux dont les principales sont *Cutibacterium acnes* et *Malassezia restricta* qui sont aussi les espèces viables les plus abondantes. La présence d'assez grosses cellules telles que *Malassezia restricta* détectées à tous les étages du mésenchyme folliculaire est un résultat étonnant qui mérite confirmation d'autant que, comme le concèdent les auteurs, l'étude n'a pu analyser que dix donneurs et que le traitement par PMA n'a été réalisé que sur deux sujets.

D'autre part, la transfection *ex vivo* de follicules pileux en culture avec des bactériophages lytiques spécifiques de *S. epidermidis* a diminué la transcription de gènes connus pour réguler la croissance et le développement des follicules pileux, le métabolisme et la mélanogénèse, suggérant que des produits microbiens spécifiques peuvent moduler les fonctions des follicules pileux.

## L'Année thérapeutique

### BIBLIOGRAPHIE

1. FRANCIOZI AB, SOTTO MN, RIVITTI-MACHADO MCM *et al.* Evidence of interleukin-17-secreting mast cells in scalp lesions of folliculitis decalvans points to new therapeutic targets in recalcitrant lesions. *Clin Exp Dermatol*, 2025;50:629-631.
2. COUPPOUSSAMY KI, DEVANDA R. Dermoscopic features of dermatitis cruris pustulosa et atrophicans: A retrospective study from a tertiary care center in South India. *Indian Dermatol Online J*, 2024;15:801-804.
3. DOCHE I, SOTTO MN, HORDINSKY MK *et al.* Hydroxychloroquine may be beneficial as an adjuvant therapy for folliculitis decalvans: a 5-year retrospective study with 49 patients. *Clin Exp Dermatol*, 2025;50:404-407.
4. LEE J, MITEVA M. Compound follicles in folliculitis decalvans do not contain vellus and retained telogen follicles—a pilot histopathologic series on polytrichia. *J Cutan Pathol*, 2025;52:29-32.
5. THOMAS M, YII V, SINCLAIR R. Dissecting cellulitis of the scalp in a paediatric male. *Australas J Dermatol*, 2024; 65:657-659.
6. LOESCH A, FERENCZI K, CHANG MW. Dissecting cellulitis mimicking kerion in a 9-year-old boy. *JAAD Case Rep*, 2024;54:73-76.
7. LIMA-GALINDO AA, MONSERRAT GARZA-GARCÍA L, OLVERA-RODRÍGUEZ V *et al.* Dissecting cellulitis and alopecic and aseptic nodules of the scalp in pediatric patients: an atypical age of presentation observed in two cases. *Pediatr Dermatol*, 2024;42:346-352.
8. ACOSTA EM, LITTLE KA, BRATTON BP *et al.* Bacterial DNA on the skin surface over-represents the viable skin microbiome. *Elife*, 2023;12:RP87192.
9. LOUSADA MB, EDELKAMP J, LACHNIT T *et al.* Spatial distribution and functional impact of human scalp hair follicle microbiota. *J Invest Dermatol*, 2024;144:1353-1367.e15

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



Le site de dermatologie

**dermato.net**

RETROUVEZ TOUTE L'ACTUALITÉ MÉDICALE  
EN DERMATOLOGIE 100% DIGITALE



## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en dermatologie chirurgicale ?



**R. PRUD'HOMME<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Centre médical Beaufort, SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS. CHU Ambroise-Paré, BOULOGNE-BILLAN COURT.



**M. LACOMBE<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> Centre médical Beaufort, SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS. CHU Henri-Mondor, CRÉTEIL.

### Les marges

#### 1. Imiquimod/Dubreuilh [1]

Une étude multicentrique française a évalué l'utilisation de l'imiquimod en traitement néoadjuvant du mélanome de Dubreuilh *in situ* avant chirurgie. 247 patients ont reçu soit de l'imiquimod 5 jours par semaine (126 patients) soit un placebo pendant 1 mois avant l'excision chirurgicale (121 patients). Il y a eu 116 excisions extra-lésionnelles dans le groupe IMI et 102 dans le groupe placebo. À 1 mois de traitement, la taille était réduite d'en moyenne 1,6 cm<sup>2</sup> [2] contre une augmentation de 0,2 cm<sup>2</sup> avec le placebo ( $p < 0,001$ ). Le taux de rémission complète était de 26 % avec IMI vs 0 % avec le placebo. Le nombre moyen d'excisions complémentaires pour être en zone saine était de 0,06 avec IMI vs 0,18 avec le placebo ( $p = 0,02$ ).

Cette approche pourrait faciliter la chirurgie des mélanomes de Dubreuilh *in situ* du visage en réduisant l'étendue

de l'excision, sans compromettre l'efficacité du traitement chirurgical.

#### 2. Y a-t-il un intérêt à reprendre des carcinomes basocellulaires (CBC) à haut risque d'exérèse complète mais avec marges inframillimétriques ? [2]

Une étude rétrospective menée au Centre Léon-Bérard à Lyon a examiné le bénéfice de la reprise chirurgicale dans les CBC à haut risque selon les marges histopathologiques. L'analyse a porté sur 283 CBC à haut risque traités par chirurgie conventionnelle entre 2010 et 2018. Les résultats ont montré que le taux de récurrence diminuait significativement avec l'augmentation des marges latérales et profondes. La reprise chirurgicale a considérablement réduit le taux de récurrence pour les CBC à haut risque avec des marges latérales inframillimétriques (RR : 4,70 ; IC95 % : 1,16-19,09 ;  $p = 0,02$ ), mais n'a pas eu d'impact significatif sur la récurrence des CBC avec des marges profondes inframillimétriques (RR : 1,47 ; IC95 % : 0,38-5,63 ;  $p = 0,57$ ). Une des explications évoquées serait que la prolifération carcinomateuse s'arrête généralement à la barrière anatomique sous-jacente, barrière généralement atteinte en profondeur sans être dépassée lors de l'exérèse de la pièce tumorale par le chirurgien.

#### 3. Facteurs de risque de tumeur résiduelle dans le traitement chirurgical des CBC et carcinome épidermoïde (CE) [3]

Cet article, publié dans le *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, examine les facteurs influençant l'exérèse complète lors de l'excision des CBC et CE de la tête et du cou. Cette étude rétrospective menée dans un centre

unique, a analysé 1 513 cas de tumeurs cutanées entre 2015 et 2022, incluant des exérèses initiales et des reprises. Les résultats montrent que certaines localisations de la tumeur, notamment le nez et l'oreille pour les CBC, sont associées à un taux plus élevé d'excisions incomplètes. L'utilisation de loupes grossissantes a significativement réduit ce taux, passant de 41,6 % à 28,3 %. Cependant, aucun facteur significatif n'a été identifié pour les carcinomes épidermoïdes cutanés. Cette étude souligne l'importance de considérer la localisation tumorale et l'utilisation d'outils de grossissement pour améliorer la précision chirurgicale dans l'excision des carcinomes cutanés de la tête et du cou. Elle pourrait être aussi un élément contributif à l'élaboration de recommandations sur l'utilisation de la CMM pour cette localisation de CBC.

### Reconstructions originales

#### 1. Utiliser le réservoir malaire [4]

Une étude publiée dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* en 2024 présente une technique innovante pour la reconstruction de pertes de substance complexes impliquant la paroi nasale latérale, la joue paranasale et le canthus médial ainsi que des pertes de substances jugales plus hautes que larges. Les auteurs proposent l'utilisation d'un lambeau de rotation utilisant le réservoir malaire inférieur chez les patients âgés. Cette approche offre une solution efficace et reproductible pour les pertes de substance de grande taille, tout en évitant les distorsions de la paupière et du bord alaire. La technique implique une incision le long du

## L'Année thérapeutique



Fig. 1 : Lambeau de rotation-avancement utilisant le réservoir jugal inférieur.

sillon latéronasal et labiogénien, une élévation et un décollement du lambeau, ainsi que l'utilisation de points de suture périostés pour ancrer le lambeau et prévenir l'ectropion (fig. 1). Les auteurs soulignent que cette méthode permet d'obtenir un résultat cosmétique acceptable avec des incisions bien dissimulées et une excellente restauration des contours (fig. 2).

### 2. Reconstructions originales de l'aile narinaire en respectant les contours de ce dernier

Les lambeaux de l'aile narinaire sont particulièrement fiables grâce à sa vascularisation basée sur l'artère sus et

sous-alaire (fig. 3). Il faut cependant bien s'équiper pour travailler sur cette zone anatomique fibrocartilagineuse, en utilisant notamment des ciseaux à iridectomie ou de Stevens pour y réaliser un décollement.

Deux reconstructions publiées cette année ont retenu notre attention.

Le premier est un lambeau d'avancement alaire modifié [5] (fig. 4) permettant de réparer les petits défauts médians de l'aile du nez tout en préservant la courbure naturelle du bord libre de l'aile. Cette technique améliore les résultats esthétiques en évitant la distorsion du bord libre narinaire comme il a été



Fig. 2 : Résultat à 6 mois.

constaté avec le lambeau de rotation intranarinaire décrit par Mitkov *et al.* [6].

La seconde reconstruction est un lambeau en îlot pédiculé "requin" (fig. 5), particulièrement adapté pour les défauts impliquant le sillon alaire. Ce lambeau combine un mouvement de rotation et d'avancement pour recréer le sillon alaire de manière esthétique.

Ces deux techniques offrent des options supplémentaires aux chirurgiens dermatologues pour la reconstruction de zones anatomiques complexes du nez, avec un accent mis sur la préservation du sillon alaire et le respect du bord libre narinaire [7].

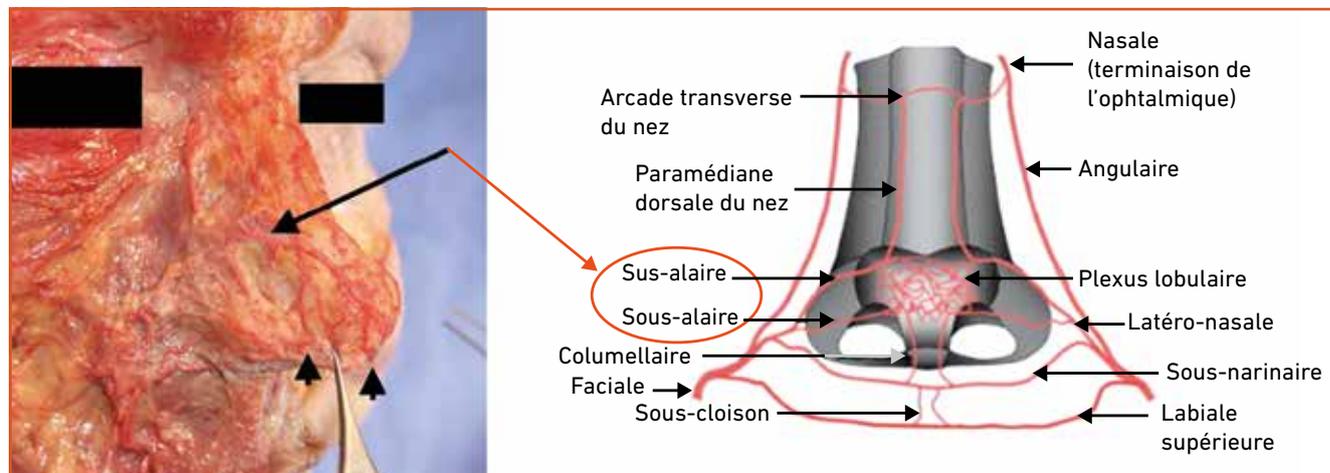


Fig. 3 : Vascularisation de l'aile narinaire.



Fig. 4 : Lambeau d'avancement alaire.



Fig. 5 : Lambeau en îlot "gueule de requin".

**3. Modification du lambeau de Rieger pour atténuer la cicatrice : le polyrhombic flap [8]**

Un article récent publié dans les *Annales de dermatologie et de vénéréologie* présente une technique innovante de reconstruction nasale appelée "lambeau polyrhombique". Cette méthode, alternative au lambeau de Rieger-Marchac, est particulièrement adaptée pour les pertes de substance de la pointe du nez > 2 cm. Le lambeau polyrhombique utilise une série de mini-transpositions successives au sein du tracé d'un lambeau classique de Rieger, ce qui permet de briser la cicatrice latérale et de la rendre moins visible (fig. 6). L'article détaille le cas

d'un patient de 76 ans ayant bénéficié de cette technique après l'exérèse d'un mélanome de Dubreuilh *in situ*. Les auteurs soulignent les avantages de

cette approche, notamment un meilleur résultat architectural et cicatriciel, en plaçant la cicatrice brisée dans une zone d'ombre de faible visibilité.



Fig. 6 : Lambeau polyrhombique.

## I L'Année thérapeutique

### 4. Double îlot pour des pertes de substance du canthus interne [9]

Les pertes de substance (PDS) larges du canthus sont des challenges chirurgicaux du fait de la proximité des paupières et des risques d'ectropion, secondaires à la rétraction cicatricielle. Une nouvelle technique de reconstruction du canthus médial, utilisant un double lambeau d'avancement V-Y, a été présentée dans une étude de cas comprenant onze patients (fig. 7). Cette approche permet une réparation en une seule étape des défauts du canthus interne avec d'excellents résultats esthétiques et un faible risque de complications. La technique préserve l'anatomie, recrée la concavité naturelle et s'adapte à différentes tailles de défauts grâce à des points sous-cutanés s'arrimant sur le tendon canthal médial et le périoste. Elle offre une alternative efficace aux méthodes traditionnelles, utilisant les avantages des lambeaux V-Y pour minimiser la tension et optimiser la vascularisation.

### Quoi de neuf en chirurgie unguéale ?

#### 1. Bone wax [10]

Une astuce espagnole publiée dans le *JAAD* propose l'utilisation de cire à os comme alternative efficace et économique pour couvrir les PDS du lit

unguéal après l'excision de tumeurs sous-unguéales. Cette méthode s'avère particulièrement utile lorsque la tablette unguéale fait défaut. La cire à os, facilement modelable, peut être appliquée sur des PDS de toutes formes et est retirée après 2 à 3 semaines (fig. 8). Elle favorise la granulation naturelle du lit et simplifie les soins postopératoires pour le patient. Cette technique, inspirée de son utilisation en neurochirurgie, chirurgie orthopédique et dentaire, offre une solution simple pour promouvoir la cicatrisation dirigée dans les défauts du lit unguéal. On peut s'en procurer facilement *via* des revendeurs de matériel dentaire.

#### 2. Quoi de neuf pour les ongles incarnés ?

Une étude publiée dans *Dermatologic Surgery* a révélé une grande hétérogénéité dans la prise en charge des ongles incarnés parmi les dermatologues *via* une enquête en ligne, menée auprès de 154 participants allemands. Bien que

les interventions non chirurgicales, telles que les conseils sur les soins des ongles et les bains de pieds, aient été les options les plus fréquemment choisies, la matricectomie chimique partielle (phénolisation) après ablation de la partie latérale de l'ongle s'est avérée être l'intervention chirurgicale la plus pratiquée. L'étude a mis en évidence des différences significatives dans le choix entre traitements chirurgicaux et non chirurgicaux, ainsi que dans l'utilisation d'antibiotiques oraux. Les auteurs concluent que l'hétérogénéité des approches de traitement souligne le besoin d'une directive standardisée basée sur des preuves scientifiques et un consensus d'experts pour optimiser la prise en charge des ongles incarnés [11].

Concernant le traitement par phénolisation, une nouvelle étude également publiée cette année dans *Dermatologic Surgery* [12] a évalué l'efficacité d'une matricectomie partielle par phénolisation de 45 secondes pour le traite-



Fig. 8: Bone wax.



Fig. 7: Double lambeau d'avancement V-Y.

ment de l'ongle incarné. L'étude, menée sur 802 interventions chirurgicales, a révélé un taux de récurrence remarquablement bas de 1,87 % après 6 mois de suivi. Cette technique, utilisant une solution de phénol à 88 % pendant seulement 45 secondes, s'est avérée aussi efficace que des applications plus longues rapportées dans la littérature, tout en suggérant une possible réduction de la morbidité post-opératoire. Les auteurs concluent que cette méthode est sûre, facile à réaliser, peu coûteuse et moins chronophage, offrant une alternative aux techniques conventionnelles de traitement de l'ongle incarné.

Enfin, une astuce toute simple, publiée dans le *JAAD* cette année, montre comment traiter non chirurgicalement un ongle incarné en utilisant des compresse non tissées imprégnées d'alcool, glissées sous l'ongle à l'aide d'un manche à fil dentaire (*fig. 9*) [13].



Fig. 9 : Fil dentaire avec manche.

### 3. Signes d'invasivité d'un mélanome unguéal [14]

Une étude rétrospective, menée par Lee *et al.* dans le *Dermatologic surgery*, a analysé les facteurs cliniques permettant de distinguer un mélanome unguéal d'une mélanonychie longitudinale bénigne. L'étude a porté sur 177 patients (97 cas bénins et 80 mélanomes) et a identifié cinq indicateurs clés de malignité (*fig. 10*) :

- une forte intensité de couleur de la bande pigmentée (**B**) ;
- la variation de texture ou de couleur (**A**) ;
- un dédoublement de la tablette unguéale (**C**) ;
- un signe de Hutchinson ;
- un changement récent de la bande mélanonychique.



Fig. 10 : Signes d'invasivité du mélanome unguéal.

Le dédoublement de la tablette unguéale s'est également révélé être un indicateur significatif de mélanome invasif.

Cette étude fournit des critères cliniques précieux pour aider les dermatologues à identifier les mélanomes invasifs unguéaux.

### 4. Y a-t-il un intérêt à biopsier le signe de Hutchinson pour le diagnostic du mélanome unguéal ? [15].

Cet article paru dans les *Annales de dermatologie et de vénéréologie* aborde la question de la biopsie du signe de Hutchinson pour le diagnostic du mélanome unguéal. Le signe de Hutchinson, caractérisé par une pigmentation des tissus péri-unguéraux, est un

## L'Année thérapeutique

indicateur important de mélanome de l'appareil unguéal chez l'adulte comme mentionné dans l'article précédent. L'étude discute de l'utilité et des limites de la biopsie de ce signe, soulignant que bien qu'elle puisse parfois révéler des caractéristiques histopathologiques du mélanome, elle peut aussi être trompeuse dans certains cas (lorsqu'elle montre une pigmentation sans prolifération mélanocytaire, qu'il y a une discordance sur l'invasivité entre la biopsie et l'exérèse, que l'interprétation est erronée avec confusion avec un naevus de type MANIAC...). Les auteurs concluent que la biopsie matricielle reste la référence pour le diagnostic de mélanome unguéal, et que si une biopsie du signe de Hutchinson est réalisée, elle doit être accompagnée d'informations cliniques détaillées (comme celles mentionnées dans l'article précédent) et interprétée en étroite collaboration entre dermatologue et dermatopathologiste.

### 5. L'intérêt de la chirurgie micrographique de Mohs (CMM) pour les carcinomes épidermoïdes (CE) unguéaux [16]

Une étude récente, publiée par une équipe de l'université de Pennsylvanie, apporte de nouvelles données encourageantes sur l'efficacité de la CMM dans le traitement des CE de l'appareil unguéal. Cette étude rétrospective, la plus importante à ce jour avec 101 patients et 117 tumeurs, a révélé un taux de récurrence locale remarquablement bas de 1,7 % sur un suivi moyen de 2,5 ans. Ces résultats renforcent l'intérêt croissant pour la CMM comme option thérapeutique de choix, permettant une préservation tissulaire optimale tout en assurant un contrôle oncologique efficace.

### Trucs et astuces

#### 1. Personnaliser sa table Mayo pour la gestion des objets contondants [17]

Une équipe de chercheurs chinois propose une solution simple et efficace



Fig. 11 : Aimant néodyme sous le champ opératoire.

pour améliorer la gestion des objets tranchants lors des interventions chirurgicales dermatologiques. Leur méthode consiste à utiliser un aimant permanent en néodyme, fixé sous le champ stérile de la table d'instruments (fig. 11). Cet aimant permet de maintenir les objets tranchants en place, réduisant ainsi le risque de blessures accidentelles pour le personnel médical et améliorant le déroulement des procédures chirurgicales. Cette astuce présente plusieurs avantages : elle est économique, réutilisable et ne nécessite pas de stérilisation contrairement aux aimants placés à l'intérieur du champ opératoire.

#### 2. Utilisation d'un gant chirurgical stérile pour transfert de greffes de peau fine pour le traitement du vitiligo [18]

Une astuce intéressante dans le domaine de la greffe épidermique pour le traitement du vitiligo a été présentée par Gupta *et al.* dans le *JAAD*. Les auteurs proposent l'utilisation d'un gant chirurgical stérile gonflé en ballon pour faciliter le transfert des greffons épidermiques obtenus par succion (fig. 12). Cette technique simple et économique offre plusieurs avantages : elle est stérile, atraumatique, nécessite peu de pression et permet de transférer plusieurs greffons à la fois. Le gant gonflé, préalablement humidifié avec du sérum physiologique stérile, offre une surface souple et adap-



Fig. 12 : Greffes de peau fines "collées" par capillarité à un gant stérile gonflé.

table, particulièrement utile pour les zones courbes du corps. Cette méthode simple pourrait améliorer l'efficacité et la précision des greffes épidermiques dans le traitement chirurgical du vitiligo.

#### 3. Ressusciter son feutre chirurgical [19]

On a tous connu la panne du feutre chirurgical. Une astuce publiée dans le *JAAD* montre comment extraire la pointe de son stylo avec un porte-aiguille, la retourner à 180° pour accéder à l'encre non utilisée située sur la partie interne, à l'intérieur du stylo (fig. 13). Cette méthode astucieuse réduit non seulement les déchets chirurgicaux,



Fig. 13 : Réutilisation d'un feutre chirurgical.

mais permet également d'économiser du temps et des ressources pendant les interventions.

**4. Points/degré d'éversion** [20]

Une nouvelle approche pour optimiser l'éversion des berges d'une plaie en chirurgie dermatologique a été présen-

tée dans un article du *JAAD*. Les auteurs introduisent le concept de "différentiel de hauteur de suture intradermique", qui se réfère à la distance verticale entre le point le plus profond de la suture dans le derme (A) et son point de sortie près de l'incision (B) (*fig. 14*). Ce concept permet aux chirurgiens de mieux comprendre et contrôler le degré

d'éversion ou d'inversion des berges de la plaie, indépendamment de la technique de suture spécifique utilisée. En manipulant soigneusement l'angle d'entrée de l'aiguille et la courbure de son trajet, les chirurgiens peuvent ajuster avec précision ce différentiel de hauteur pour obtenir l'inversion ou l'éversion optimale souhaitée.

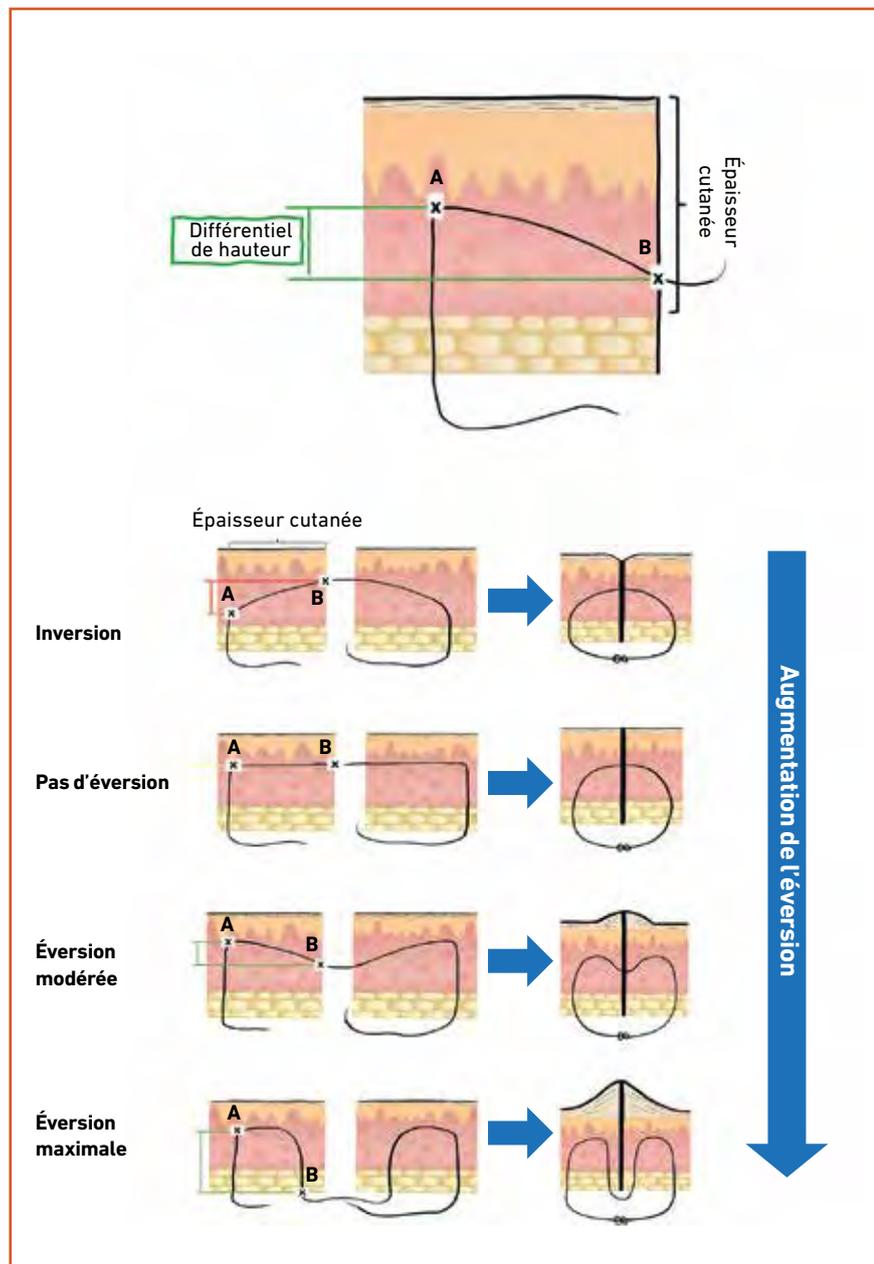


Fig. 14 : Concept du point d'éversion.

**5. Fabrication d'un bistouri double lame pour une CMM** [21]

Les bistouris double lame offrent un gain de temps essentiel dans la réalisation de CMM. Cependant, peu de modèles sont en vente et leurs prix sont parfois excessifs. Une équipe de dermatologues espagnols a conçu un scalpel à double lame "fait maison". Ils ont fixé deux lames de scalpel sur deux manches type "Swann Morton" distincts, face à face. Une des deux lames est montée dans le sens inverse (*fig. 15*) de telle sorte que la distance entre les deux lames, une fois les deux manches scotchés côte à côte avec un ruban adhésif stérile, soit de 3 mm (*fig. 16*). Cela permet de réaliser facilement des collerettes dans la chirurgie de Mohs des mélanomes de Dubreuilh *in situ*.



Fig. 15 : Lame montée à l'envers sur l'un des manches.



Fig. 16 : Bistouri double lame "fait maison".

## I L'Année thérapeutique

### 6. Comment réaliser une captation vidéo efficace pour ses chirurgies ? [22]

Les systèmes de captation vidéo en chirurgie sont souvent coûteux, limitant leur accessibilité aux chirurgiens. Les auteurs de cet article ont développé un système de caméra intégré au scialytique à la fois pratique et abordable, pour l'enregistrement vidéo des interventions dermatologiques. Ce système ingénieux utilise un trépied compact avec des pieds flexibles qu'on peut trouver à bon marché dans des grandes enseignes, fixé à la poignée de la lampe chirurgicale à l'aide de colliers de serrage en plastique, sur lequel est montée une caméra d'action type GoPro® (fig. 17). Cette solution offre une stabilité d'image excellente et un angle de vue optimal, tout en étant beaucoup moins coûteuse que les systèmes commerciaux similaires. La vidéo captée avec ce système montrée dans cet article est d'une qualité se rapprochant de systèmes professionnels. Les auteurs soulignent que cette innovation pourrait grandement contribuer à la formation en chirurgie dermatologique en rendant l'enregistrement vidéo plus facile et standardisé.



Fig. 17: Système de captation vidéo "fait maison".

### ■ Mises au point et perspectives

#### 1. Gestion du risque infectieux en chirurgie dermatologique [23]

Cette revue exhaustive de la littérature aborde la gestion du risque infectieux en chirurgie dermatologique, un sujet d'importance croissante compte tenu de l'augmentation des cancers cutanés.

L'article souligne que le taux d'infection postopératoire est généralement faible (0,7 à 7,6 %) mais varie selon la complexité de l'intervention (avec décollement et temps long de réparation) et la localisation. Les auteurs détaillent les facteurs de risque incluant le type d'intervention (lambeaux et greffe vs exérèse suture simple), la localisation anatomique (proche d'un gîte, d'une zone humide, avec hyperséborrhée comme le creux axillaire, les oreilles, les lèvres, zone périnariaire et en dessous du genou) et les comorbidités du patient (diabète et tabac principalement).

Les mesures préventives y sont également exposées, insistant sur l'impor-

tance de l'antisepsie et de l'asepsie (avec notamment l'utilisation de produits antiseptiques alcooliques, la non-nécessité de dépiler une zone, port de gants stériles lors de procédures complexes, etc.), de la technique chirurgicale et de la maîtrise de l'hémostase.

Ils remettent en question la nécessité systématique d'antibioprophylaxie et soulignent l'efficacité de la décontamination nasale préopératoire.

L'article aborde également les nouveaux risques liés aux fumées chirurgicales produites par les lasers et l'électrocoagulation, appelant à une meilleure sensibilisation des praticiens au port de masques FFP2.

#### 2. Effets indésirables lors d'une prescription d'antibioprophylaxie périopératoire (ABPP) [24]

Pour corroborer cette notion de non-nécessité de prescrire une ABPP, cette étude rétrospective mondiale publiée dans le *JAAD* a examiné les effets indésirables liés à l'utilisation d'ABPP en chirurgie dermatologique. L'analyse, portant sur près de 1 million de patients, a révélé que 14 % des patients ont reçu une ABPP, principalement de la céfalaxine, de la clindamycine ou de la doxycycline. Les résultats montrent une augmentation du risque d'effets indésirables de 0,312 % chez les patients recevant une ABPP, avec des complications allant d'anomalies biologiques mineures à des réactions potentiellement mortelles. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des anomalies rénales et hépatiques, ainsi que des diarrhées. L'étude souligne que pour 321 patients recevant une ABPP, un développera un effet indésirable, remettant en question l'utilisation systématique d'antibiotiques prophylactiques en chirurgie dermatologique, étant donné le faible taux d'infections du site opératoire et l'absence de réduction significative de ce risque avec l'ABPP.

### 3. Risque de bactériémie, d'infection sur prothèse et d'endocardite secondaire à une chirurgie dermatologique [25]

Une revue systématique récente, sur l'incidence de la bactériémie, de l'endocardite infectieuse et des infections de prothèses articulaires après une chirurgie dermatologique, a révélé des résultats rassurants. L'étude a montré un taux globalement faible de bactériémie (0 % à 7 %) et peu de cas d'endocardite infectieuse en lien avec la chirurgie cutanée. Aucun cas d'infection de prothèse articulaire directement lié à la chirurgie dermatologique n'a été identifié. Cependant, les auteurs soulignent le manque de données publiées sur ce sujet, mettant en évidence la nécessité de recherches supplémentaires, en particulier d'essais contrôlés randomisés, pour guider les recommandations sur l'antibioprophylaxie en chirurgie dermatologique chez cette population vulnérable. Cette revue remet également en question la nécessité systématique d'antibiotiques prophylactiques chez les patients immunocompétents.

### 4. Complications hémorragiques des CMM sous nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) [26]

Une étude récente publiée dans le *Dermatologic Surgery* apporte de nouvelles perspectives sur l'utilisation des AOD en CMM. Cette étude rétrospective sur 5 ans, incluant 2 181 cas de CMM, a révélé que la monothérapie par AOD n'augmentait pas significativement le risque de complications hémorragiques postopératoires par rapport aux patients ne prenant aucun traitement anticoagulant/anti-agrégant. Cependant, la thérapie combinée AOD-aspirine était associée à un risque accru de saignement (OR : 20,5, IC95 % : 3,99-105,7 ;  $p < 0,001$ ). Ces résultats confirment que la monothérapie par AOD peut être maintenue en toute sécurité pendant la CMM, mais que la combinaison AOD-aspirine pourrait nécessi-

ter une évaluation attentive des risques et bénéfices.

### 5. Est-il possible de mouiller sa cicatrice lors de la toilette suivant l'intervention ? [27]

“Docteur, puis-je mouiller ma cicatrice sous la douche ce soir ?”.

Une étude randomisée contrôlée publiée dans le *JAAD* apporte une réponse à cette question en démontrant que l'exposition précoce à l'eau (après 6 heures) des plaies chirurgicales cutanées n'augmente pas le risque d'infection postopératoire par rapport aux soins standards (pansement sec pendant 48 heures). L'étude, menée sur 437 patients, n'a révélé aucune différence significative dans les taux d'infection, d'hématome ou d'ecchymose entre les deux groupes. De plus, la qualité des cicatrices à 6 mois était comparable. Ces résultats suggèrent que les patients peuvent reprendre leurs habitudes d'hygiène personnelle plus tôt après une chirurgie cutanée, sans compromettre la guérison de la plaie ou le résultat esthétique.

### 6. Peut-on réaliser la procédure du ganglion sentinelle après la reprise chirurgicale d'un mélanome ? [28]

Une étude publiée dans *Dermatologic Surgery* cette année remet en question la pratique courante de retarder la reprise chirurgicale des mélanomes afin de la combiner à la procédure du ganglion sentinelle (GS). Les auteurs ont effectué une revue de la littérature et n'ont trouvé aucune preuve que la reprise chirurgicale préalable au GS compromette l'identification de ce dernier. L'étude conclut qu'il n'y a pas de base scientifique pour retarder la reprise chirurgicale du mélanome, geste essentiel pour éviter sa dissémination, au moment de la procédure du GS. Cette conclusion pourrait potentiellement accélérer le traitement chirurgical des mélanomes, bien que les auteurs notent que l'impact des grands

lambeaux de rotation sur la précision de la recherche du GS nécessite des études supplémentaires.

### 7. Virus oncolytique néoadjuvant pour les CBC difficilement opérables [29]

Enfin, pour finir, un œil vers l'avenir avec une avancée prometteuse dans le traitement des CBC difficilement opérables, rapportée dans un essai de phase II, présenté cette année dans *Nature*. L'étude, menée par des dermato-oncologues de l'université de Vienne, a exploré l'utilisation du talimogène laherparepvec (T-VEC), un virus oncolytique dérivé de l'herpès, comme traitement néoadjuvant. Sur 18 patients présentant des CBC difficilement opérables, 50 % ont vu leur tumeur suffisamment réduite pour permettre une résection simplifiée après seulement 13 semaines de traitement, avec une diminution médiane de 62 % de la taille tumorale. Cette approche innovante pourrait offrir une alternative sûre et efficace aux inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog, notamment pour les patients âgés avec des comorbidités, en simplifiant la chirurgie et en améliorant les problèmes de tolérance. Les résultats encourageants, incluant un taux de survie sans rechute de 100 % à 6 mois et des effets secondaires minimes, ouvrent de nouvelles perspectives pour la prise en charge des CBC avancés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DAUDE M, DINULESCU M, NGUYEN JM *et al*. Efficacy of imiquimod in the management of lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1785-1791.
2. REYNAUD B, JACQUEMUS J, CHABAUD S *et al*. Benefit of skin surgical revision in high-risk basal cell carcinoma according to histopathological margins. *Br J Dermatol*, 2024;190: 129-131.
3. THOMPSON KG, TRIPATHI R, JEDRYCH J *et al*. Factors associated with residual tumor at time of mohs micrographic surgery for basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*, 2024;91: 1158-1166.

## I L'Année thérapeutique

4. SHI KY, MATSUMOTO A, NIJHAWAN RI. Repair of a combined nasal sidewall/cheek/medial canthus defect. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:e123–e124.
5. SEINE AJ, BROWN AC, SALMON PJM *et al*. How we do it: alar advancement flap for small medially based alar defects. *Dermatol Surg*, 2024;50:105-106.
6. MITKOV M, GRIFFITH J, DYSON M *et al*. Repair of alar defects using the alar rotation flap: our experience with 394 patients. *Plast Reconstr Surg*, 2021; 147:169-175.
7. KIM Y, DECKER A, LAWRENCE N. How we do it: shark island pedicle flap for alar crease defects. *Dermatol Surg*, 2024;50: 293-294.
8. MASSON E. Lambeau de rotation-transposition nasal: “polyrhombic flap”. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/1641296/lambeau-de-rotation-transposition-nasal-polyrhomb> (accessed 2025-01-28).
9. PACI K, CARRASQUILLO OY, MERRITT B. How we do it: medial canthal repair via double V to Y advancement flap. *Dermatol Surg*, 2024;50:1073-1075.
10. DE NICOLAS-RUANES B, AZCARRAGA-LLOBET C, JIMENEZ-CAUHE J. Use of bone wax as a nail bed dressing after excision of subungual tumors. *J. Am. Acad. Dermatol*, 2024;90:e167–e168.
11. DRESSLER C, NAST A, HEUER R *et al*. Ingrown toenails: a survey among dermatologists on current. *Dermatol Surg*, 2024;50:260-266.
12. SILVA NCS, MATTER A, DI CHIACCHIO N *et al*. Evaluation of the recurrence rate of ingrown toenail after a 45-second matrix cauterization with phenol. *Dermatol Surg*, 2024;50:1050-1055.
13. SUN Y, LAN CCE, TSAI TY *et al*. Using dental floss pick and alternative packing material for ingrown toenails: a video demonstration. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:e115-e116.
14. LEE SG, OH BH, CHUNG KY *et al*. Looking beyond the hutchinson sign: a retrospective study of clinical factors indicating the presence and invasiveness of nail unit melanoma in patients with longitudinal melanonychia. *Dermatol Surg*, 2024;50:21–27.
15. MASSON E. Biopsie du signe de Hutchinson: oui ou non? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1640112/biopsie-du-signe-de-hutchinson>
16. VEERABAGU SA, ZHANG J, KRAUSZ AE *et al*. Low local recurrence rates after mohs micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma of the nail unit. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:832-833.
17. ZHUANG LE, QIANG CHEN F, SUN Q. Use of a permanent magnet to control surgical sharps. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:e91-e92.
18. GUPTA S, JANGRA RS, KHATRI M *et al*. Ballooned glove for smooth epidermal graft transfer in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:e7-e8.
19. AFZAL UM, ALI FR. Prolonging the lifespan of surgical markers during dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:e113-e114.
20. DUNN C, YAG-HOWARD C, NATHOO R *et al*. Dermal suture height differential: the secret to simplifying and optimizing wound edge eversion. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:e169-e170.
21. GIL-PALLARES P, MATEI MC, ÁLVAREZ-SALAFRANCA M *et al*. Handmade double-blade scalpel for mohs surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:e155-e156.
22. ERDEM O, GÜREL MSA. Practical and affordable surgical light-integrated camera system for dermatologic surgery video recordings. *J Am Acad Dermatol*, 2025;92:e39-e40.
23. ROLLAND, M, AMICI JM. Gestion du risque infectieux en chirurgie dermatologique. *Ann Dermatol Vénérologie – FMC*, 2024;4:242-253.
24. LAUCK KC, CHO SW, RICKSTREW J *et al*. Adverse events after empiric antibiotic administration in dermatologic surgery: a global, propensity-matched, retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1065-1067.
25. MCKESEY J, MAZHAR M, ALAM M *et al*. Incidence of bacteremia, infective endocarditis, or prosthetic joint infection in dermatologic surgery: a systematic review. *Dermatol Surg*, 2024; 50:428-433.
26. FAHMY LM, DOWD ML, LOESCH E *et al*. Postoperative bleeding complications associated with novel oral anticoagulants in mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*, 2024;50:1-4.
27. SAMAAAN C, KIM Y, ZHOU S *et al*. Early postoperative water exposure does not increase complications in cutaneous surgeries: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:896-903.
28. TASSAVOR M, BLAND M, GOLDENBERG O *et al*. Wide local excision before sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Dermatol Surg*, 2024;50:894-897.
29. RESSLER JM, PLASCHKA M, SILMBROD R *et al*. Efficacy and tolerability of neo-adjuvant therapy with talimogene laherparepvec in cutaneous basal cell carcinoma: a phase II Trial (NeoBCC Trial). *Nat Cancer*, 2025;6:51-66.

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

## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en lasers ?



**J.-M. MAZER, I. DOUKHAN, Y. ROZBAN, A. MELIN**  
Centre Laser International de la Peau, PARIS.

L'année 2024 aura été marquée par la discussion de nouvelles indications de techniques lasers, faisant discuter leur place dans la prise en charge des cancers cutanés, des champs de kératoses actiniques et, réelle avancée à nos yeux, dans la mesure où l'efficacité semble durable, de l'acné évolutive, sévère ou modérée.

### Lasers et acné évolutive [1-4]

L'année dernière, nous avons attiré l'attention sur l'intérêt, sans doute réel, de l'utilisation d'un nouveau type de laser, le laser 1726 nm, pour traiter l'acné évolutive. Jusqu'à présent, de nombreuses techniques, lasers *Light emitting diode* (LED), *Intense pulsed light* (IPL) et *Phototherapie dynamique* (PTD) avaient été proposées afin de compléter nos possibilités de traitement de l'acné. Nombreux parmi nous étaient sceptiques sur la réelle importance de leur intérêt pour le patient, dans la mesure où la cible de ces techniques n'était pas directement la glande sébacée, mais l'inflammation des lésions d'acné, soit par un mécanisme direct, soit par un mécanisme

indirect ("stérilisation" de la prolifération bactérienne intrafolliculaire). Mais ce mode d'action ne peut, logiquement, laisser entrevoir d'effets durables. Il n'en va pas de même avec cette nouvelle génération de lasers 1726 nm (dont les premières études remontent à 2006), représentés par deux appareils : l'Accure et l'AviClear. En effet, les lasers 1726 nm ciblent directement les glandes sébacées, du fait d'une absorption très importante par le sébum, mais très faible par les autres chromophores de la peau, tels que le pigment, les protéines et l'eau. En fait, ces deux lasers induisent une photothermolysé sélective des glandes sébacées, un peu comme un vaisseau pour un laser vasculaire, ou un bulbe pileaire pigmenté pour un laser d'épilation [1]. Ceci est très novateur et change la donne, car ils provoquent une atrophie secondaire des glandes sébacées. On peut donc raisonnablement envisager une efficacité importante et durable.

Cette technique est maintenant agréée et largement utilisée depuis 2 ans aux États-Unis, seulement depuis 1 an en France. Le recul est insuffisant mais nos premières "impressions" avec le laser AviClear rejoignent celle de l'étude initiale par J. Dover *et al.* [2] réalisée à la demande de la FDA afin d'obtenir l'agrément "traitement de l'acné évolutive avec résultats durables". Rappelons que dans cette étude, trois séances d'AviClear avaient été réalisées à 1 mois d'intervalle, avec des évaluations à 3, 6, 9 et 12 mois. 89 patients avaient pu être évalués. 1 an après la dernière des trois séances, le taux de réduction moyen des lésions inflammatoires est de 70,9 %, et celui des nodules, de 87,7 %. Les patients inclus présentaient une acné importante, de grade III ou IV. Environ 2/3 des patients n'avaient, soit plus du tout d'acné, soit étaient passés en stade I (quelques lésions

persistantes). 1/4 avait observé une nette amélioration, quand un seul patient n'a pas été amélioré. Des résultats très consistants, donc, et surtout durables. Le mode d'action original de ce laser, reposant sur une photothermolysé sélective des glandes sébacées, peut raisonnablement générer beaucoup d'optimisme...

Nous n'avons pas assez de recul pour statuer (une soixantaine de patients en 1 an, avec un recul variant de 1 an à quelques mois, alors que la promesse attendue de ce traitement est d'induire des résultats durables), mais les résultats nous impressionnent par leur qualité (fig. 1 à 3). Précisons que, contrairement à nos patients, ceux inclus dans les études cliniques n'avaient pas de traitement associé, et devaient même respecter un arrêt de tout traitement 1 mois avant la première des trois séances, afin d'optimiser la méthodologie de l'essai clinique. Ceci explique sans doute que certains des patients de l'étude FDA avaient présenté, au début du traitement, une aggravation de leur acné, jamais sévère, mais qui ralentissait d'autant la survenue des progrès.

Dans notre expérience, nous recommandons à nos patients de n'arrêter les autres traitements que lorsqu'au moins deux séances ont été réalisées. L'amélioration est lente, l'atrophie des glandes sébacées se faisant par apoptose (pendant plusieurs semaines). La résorption des lésions déjà présentes prend également quelques mois. Les lésions observées sont le plus souvent des lésions anciennes, et la survenue de lésions récentes diminue le plus souvent à partir de deux séances. Les résultats s'amplifient avec le temps.

● **Les meilleures indications de ce laser :** les études cliniques sont surtout réalisées sur des formes assez sévères, grades III

## I L'Année thérapeutique



**Fig. 1 :** Patiente avec contre-indication à l'isotrétinoïne *per os*, sous cyclines *per os* et peroxyde de benzoyle depuis des années. Puis résultat 5 mois après la dernière des trois séances de laser Aviclear et 3 mois après l'arrêt de tout autre traitement anti-acnéique, topique ou *per os*. Les séquelles érythémateuses pourront maintenant être traitées par laser vasculaire (laser à colorant pulsé [LCP] ou *Kondor trade processing* [KTP]), les cicatrices atrophiques par laser fractionné, non ablatif puis ablatif. Document propriété du CLIPP.



**Fig. 2 :** Avant traitement par laser Aviclear 1726 nm, et après trois cures d'isotrétinoïne aux résultats incomplet et suivies de récurrences. La patiente est depuis 10 mois sous cyclines et traitement local. Puis 5 mois après la 3<sup>e</sup> séance de laser 1726 nm, plus aucun traitement, ni *per os* (depuis 6 mois), ni topique, à l'exception d'un concentré anti-imperfections (depuis 5 mois). Document propriété du CLIPP.



**Fig. 3 :** Patiente ayant déjà fait deux cures d'isotrétinoïne *per os*, actuellement sous spironolactone 100 mg, peroxyde de benzoyle et trétinoïne topiques, et doxycycline 100 mg/jour depuis des années. Puis résultat à 7 mois du dernier traitement laser 1726 nm. Ne prend plus aucun traitement, sauf spironolactone 50 mg au lieu de 100 mg auparavant et un concentré anti-imperfections. Document propriété du CLIPP.

et IV. Les principales indications sont donc d'abord les cas où l'isotrétinoïne est indiquée mais n'est pas réalisable (contre-indication) ni souhaitée (refus de contraception ou des effets secondaires, par exemple). Mais il est très intéressant dans toutes les formes modérées mais chroniques ou récidivantes, quand le patient souhaite un effet durable, d'autant que chronicité aidant, l'observance aux traitements se dégrade, source d'une moindre efficacité.

● **Une situation classique :** une jeune fille de 17 ans consulte, accompagnée par sa mère pour son acné, prête à suivre un traitement par isotrétinoïne *per os*, mais la mère, contraception oblige, ne le souhaite pas. Il s'agit alors d'une excellente alternative, d'autant que le principal inconvénient de ce traitement (son caractère onéreux et sans prise en charge) sera assumé par les parents...

Ainsi, ce laser 1726 nm a de fortes chances de s'imposer comme un traitement de base de l'acné, chaque fois qu'un patient ne peut ou ne veut recevoir d'isotrétinoïne *per os*, ou en cas d'acné modérée, mais devenue difficile à supporter devant la chronicité des lésions...

### Lasers vasculaires et angiomes plans sur phototypes V et VI : commencer le traitement le plus tôt possible !

Une revue générale (analyse de 120 articles pertinents portant sur 241 patients âgés de 1 mois à 74 ans) consacrée au traitement des angiomes plans survenant sur phototypes V et VI par laser à colorant pulsé a été réalisée par K. Nouri *et al.* [5]. Il apparaît que si le traitement de référence est toujours le laser à colorant pulsé, la pigmentation mélanique propre à ces phototypes complique le traitement, implique certaines précautions et justifie une recommandation importante : plus encore que pour les angiomes plans sur phototype plus clair, il est essentiel de commencer le

traitement le plus tôt possible. En effet, la peau est alors plus claire, moins pigmentée, comparée à ce qu'elle sera plus tard. Or, le pigment mélanique entre en compétition avec celui qui est la cible des lasers vasculaires, l'oxyhémoglobine. La présence de cet autre chromophore va à la fois diminuer l'efficacité du laser et provoquer un risque d'effet secondaire nettement accru. En pratique, alors que ceci est totalement inhabituel avec les LCP, même chez les nouveau-nés, apparaît un risque d'hyperpigmentation et, surtout, de dépigmentation, voire de cicatrices. Normalement, un épiderme peu pigmenté absorbe peu de photons émis à 595 nm. Mais si la densité de mélanine est forte, on comprend aisément la double conséquence : plus de photons absorbés, c'est moins de photons qui atteindront les vaisseaux sous-jacents, (donc moindre efficacité) et plus de photons absorbés par l'épiderme. Ceci provoquera plus d'effet thermique, source d'HPPI et, éventuellement, à un niveau plus élevé, une brûlure épidermique, voire dermique, source d'achromie, voire de cicatrices.

Afin d'éviter cela et d'optimiser le traitement, il faut traiter un épiderme le moins pigmenté et le plus précocement possible (les bébés porteurs d'un angiome plan notamment). Les autres moyens pour limiter cette problématique sont d'utiliser des fluences plus faibles (ce qui risque de réduire l'efficacité) et d'augmenter un peu la durée d'impulsion, jusqu'à 6 millisecondes plutôt que 1,5 ou 3 millisecondes.

### Traitement de l'hyperhidrose : une étude comparative Nd Yag/lumière intense pulsée ne montre pas d'efficacité, ni pour le laser Nd Yag, ni pour la lumière pulsée

Les études montrant l'inefficacité d'un ou plusieurs traitements sont peu fréquentes. C'est tout le mérite des auteurs de cette étude comparative bien faite [6]. Une aisselle était traitée soit par Nd Yag

(dix patients), soit par lumière pulsée chez dix autres, sur un total de vingt patients atteints d'hyperhidrose axillaire. Le côté non traité servait donc de témoin. L'évaluation, en termes d'efficacité, a porté sur l'HDSS (faite par le patient), un test de gravimétrie et une mesure de la perte en eau, 1 mois et 3 mois après le traitement. Parmi les 19 patients évalués (un perdu de vue), seuls 19 % recommanderaient le traitement, alors que les évaluations biométriques ne montraient pas de nettes différences entre le côté traité et le côté témoin...

Dans le même temps, une étude portant sur le traitement de l'hyperhidrose axillaire par micro-ondes courtes MiraDry [7], réalisée chez 139 patients, a montré d'excellents résultats en une seule séance dans 84 % des cas, et deux séances dans 16 % des cas. L'amélioration de la qualité de vie a été jugée par les patients comme globalement "immense". Ce qui montre le véritable retentissement de cette pathologie axillaire sur la qualité de vie [8].

Ainsi, seuls deux traitements ont fait leurs preuves : la toxine botulinique, mais elle doit être régulièrement renouvelée, et les micro-ondes courtes MiraDry. Ce traitement, encore relativement méconnu en France, est pourtant le seul qui a clairement démontré son efficacité à long terme, ne nécessitant pas de renouvellement après une, voire deux séances. Ceci est probablement dû au fait que les glandes sudorales, contrairement aux autres annexes de la peau, ne se renouvellent presque pas.

### Place des lasers dans le traitement des cicatrices hypertrophiques et des cicatrices chéloïdes

Rappelons que ces deux types de cicatrices ne sont pas comparables en termes de présentation et de pathogénie. Et les traitements diffèrent...

Les publications se multiplient sur la prise en charge des lasers. Plusieurs revues générales, dont une base Cochrane incluant quinze études comparatives et randomisées représentant 604 patients, ont déterminé le niveau de preuves sur lequel repose la justification de leurs indications [9-11].

Plusieurs techniques lasers ont été proposées, dominées par les lasers CO<sub>2</sub>, le plus souvent de type fractionné, les lasers fractionnés non ablatifs, les lasers vasculaires (principalement le laser à colorant pulsé, plus rarement le Laser Nd Yag). Les auteurs constatent que les niveaux de preuves ne sont pas forts mais le niveau de confiance dans les conclusions atteint tout de même 95 %. C'est classique en matière de lasers, car il est difficile de faire de grandes séries de patients et la technique de comparaison en double aveugle est quasi impossible. De plus, ce sont le plus souvent des études ouvertes non comparatives portant sur des séries limitées, avec des lasers et des paramètres de traitement variant d'une étude à l'autre. Néanmoins, les auteurs de ces méta-analyses sont loin d'être négatifs et nous encouragent à faire plus d'études reposant sur une bonne méthodologie.

Le problème vient de la diversité des études, et surtout des questions auxquelles elles tentent de répondre : parfois, il s'agit de comparer un traitement (un LCP), ou un laser CO<sub>2</sub> fractionné, à l'absence de traitement. Or, il faudrait plutôt, pour déterminer l'intérêt réel du traitement, sachant que nous disposons d'un traitement de référence simple et peu onéreux (les injections à l'aiguille de corticoïdes retard), démontrer qu'il apporte quelque chose en plus par rapport à un traitement de référence seul. En revanche, une étude intéressante consisterait à traiter la totalité de la cicatrice avec le seul traitement de référence (par exemple des injections de corticoïdes retard), et d'ajouter sur une partie limitée de la cicatrice un traitement laser en plus des injections. Ainsi, on pourrait conclure à l'existence, ou non, de véri-

## I L'Année thérapeutique

tables synergies, et donc d'un apport réel du laser. Comparer le traitement de référence d'un côté contre un traitement laser de l'autre sera sans doute peu intéressant, car le traitement laser sera plus onéreux et plus difficile à réaliser, nécessitant plus d'implication.

La diversité des études est aussi un point à signaler, puisqu'au moins trois types de lasers (fractionnés ablatifs, fractionnés non ablatifs et lasers vasculaires) ont été évalués, représentés par au moins douze appareils différents, avec des paramètres très variables... et mélangeant parfois cicatrices hypertrophiques et chéloïdes, alors que nous savons bien qu'il s'agit de deux pathologies bien différentes. Enfin, toujours pour souligner la diversité des études, le laser fractionné était parfois utilisé seul, mais quelquefois associé à l'application de corticoïdes dès la fin de la séance, afin de rechercher une pénétration directe du corticoïde (*laser assisted drug delivery*).

Pour résumer, disons qu'en matière de cicatrices hypertrophiques, il existe un consensus fort sur l'intérêt du laser à colorant pulsé, surtout pour les hypertrophiques récentes, un peu moins fort pour les lasers fractionnés ablatifs et non ablatifs. Pour les cicatrices hypertrophiques et chéloïdes, l'intérêt de l'utilisation de lasers fractionnés, en particulier ablatifs, semble démontré, au moins concernant l'amélioration de la texture.

Une autre discussion est l'intérêt d'utiliser un laser pour augmenter la pénétration de principes actifs dans la peau, normale, ou lésée, et dans une cicatrice chéloïde ou hypertrophique. En effet, la délivrance de principes actifs dans des cicatrices peut être amplifiée par l'utilisation de lasers fractionnés, mais il n'y pas d'études montrant des résultats égaux, et encore moins supérieurs à ceux d'une délivrance par injection classique. Autrement dit, il ne semble pas logique de renoncer à des injections intra-lésionnelles, en particulier de cristaux de corticoïdes, pour les remplacer par

l'utilisation d'un laser fractionné visant à faire pénétrer des molécules.

D'autant plus que, parlant d'injection de Kenacort à l'aiguille, il s'agit d'un traitement simple et peu onéreux, ce qui n'est pas le cas d'un traitement laser : mais quitte à proposer un laser fractionné, on peut en profiter pour rajouter l'application de tels principes actifs, en massant la cicatrice dès la fin du laser avec une suspension de corticoïdes, par exemple. Précisons toutefois que leur pénétration semble réelle pendant une durée de seulement 5 minutes après la réalisation des micro-lésions servant de "porte d'entrée", mais sûrement pas beaucoup plus...

Idem pour les cicatrices chéloïdes avec des résultats qui conduisent à un niveau de preuves peu élevé mais loin d'être nul. Les auteurs de ces analyses concluent qu'il y a aujourd'hui une difficulté à conclure formellement, aussi bien positivement que négativement, sur l'apport de ces techniques lasers, en raison du manque de force de certaines études et, surtout, de leur hétérogénéité en termes de traitement proposé : parfois un laser seul (ablatif ou non ablatif, voire vasculaire) proposé en comparaison avec des injections de corticoïdes ou de FU, parfois des injections avec ou sans laser associé, etc.

### Place des lasers dans le traitement de l'ongle psoriasique

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'efficacité, la tolérance, et surtout l'apport réel d'un laser pour amplifier la pénétration de principes actifs, en comparaison avec les traitements classiques, sans laser [12-15].

Au vu de ces études, il semble que l'utilisation d'un laser fractionné ablatif permette la pénétration de corticoïdes et apporte une véritable efficacité. Comparé à la technique par injection directe, les différences sont faibles, sans

doute peu significatives, mais les auteurs s'accordent pour mettre en avant un avantage du traitement laser : la réduction de la douleur, généralement importante avec les injections.

Une autre étude a évalué, avec le même type de laser, l'utilisation de tazarotène avec, là encore, des résultats positifs. Cette étude était comparative, une main traitée par application seule, l'autre par application + trois séances de laser CO<sub>2</sub> fractionné. Tant sur le plan clinique que dermoscopique, l'amélioration était plus importante et plus rapide chez les 27 patients évalués.

Dans une autre étude portant sur 28 patients, les ongles d'une main étaient traités par injection de méthotrexate, l'autre par laser CO<sub>2</sub> fractionné + méthotrexate appliqué immédiatement après la réalisation du laser. Les résultats étaient positifs dans les deux groupes, sans différence significative, mais les auteurs rapportent une moindre douleur avec le laser.

Ainsi, on peut résumer en concluant que les résultats sont au moins aussi bons cliniquement, quelle que soit la molécule utilisée (corticoïde, tazarotène, méthotrexate), mais avec moins de douleurs, ce qui n'est pas négligeable.

### Lasers et kératoses

Plusieurs études [16-19] ont clairement mis en évidence le fait que les lasers fractionnés, ablatifs et non ablatifs, devaient logiquement occuper une place dans la prise en charge des kératoses diffuses et multiples, en particulier les champs de kératose. Rappelons qu'aux États-Unis, la FDA reconnaît, en se reposant sur plusieurs études, l'indication des lasers fractionnés non ablatifs pour réduire les champs de kératose, en provoquant une diminution très nette de leur nombre, de l'ordre de 75 % environ. Cette technique laser aux suites simples sert à "débroussailler", quitte à compléter le traitement

sur les lésions persistantes avec d'autres techniques. Et des études démontrent que l'utilisation de lasers CO<sub>2</sub> fractionnés réduisent aussi bien le nombre de kératoses actiniques que la survenue d'épithéliomas spinocellulaires.

De plus, l'action de ces lasers n'est probablement pas seulement directe, en détruisant des cellules cancéreuses ou dyskératosiques, mais aussi indirecte en provoquant une augmentation de la synthèse d'IGF1 par les fibroblastes, celle-ci étant habituellement diminuée à partir de la soixantaine. L'IGF 1 joue un rôle important pour réparer les lésions induites par les UV. Ainsi, dans l'étude de Trovalo et Fiorani *et al.* la production d'IGF1, analysée par PCR sur biopsie cutanée avait augmenté de 60 % à 6 mois. Des analyses par microscopie confocale par réflectance ont montré une diminution de 75 % du nombre de lésions, comparé au côté non traité (le côté traité a reçu trois séances de laser CO<sub>2</sub> Deka SmartXide à 20 watts, 700 millisecondes de duré d'impulsion).

Ainsi, on peut conclure que les lasers fractionnés ablatifs, et probablement non ablatifs, diminuent vraisemblablement la formation de lésions cutanées précancéreuses et cancéreuses, et ainsi rassurer nos patients (non les lasers ne provoquent pas de cancers!).

### Traitement de l'acanthosis nigricans par laser! [20-24]

L'auteur de ces lignes s'est permis de rajouter d'emblée un point d'exclamation à la fin du titre, car on s'interroge parfois sur la pertinence de certaines études...

En effet, plusieurs d'entre elles montrent clairement qu'un traitement par laser fractionné, ablatif ou non ablatif, peut améliorer significativement, mais pas complètement, l'hyperkératose pigmentée d'un acanthosis nigricans. Alors qu'aucune étude ne peut montrer d'effets durables!

Or, nous savons que l'acanthosis nigricans traduit l'hyperstimulation des kératinocytes (source d'hyperplasie épidermique) et des mélanocytes (amplifiant le caractère pigmenté de l'hyperkératose). C'est visible en cas d'hyperinsulinisme (donc souvent de surpoids), voire de diabète avec hyperinsulinisme, donc de type II. Il est clair que l'acanthosis nigricans en est le marqueur. Décaper cette hyperkératose avec un laser peut être efficace à court terme. Mais on voit mal comment l'effet pourrait être durable. Le seul traitement logique (et durable!), est le traitement de la cause, donc de l'hyperinsulinisme, qui passe avant tout par la réduction des apports caloriques, la perte de poids qui en découle, éventuellement aidée par la prescription de metformine. Et comme il s'agit d'un marqueur d'hyperinsulinisme, nous pouvons raisonnablement penser que l'effet sera durable, sans avoir eu recours à un laser, tant que l'hyperinsulinisme est maîtrisé...

### Conclusion

Les lasers s'affirment de plus en plus dans la prise en charge des cicatrices et dans le traitement de l'acné, en provoquant l'atrophie progressive des glandes sébacées.

Et si vous voulez en savoir davantage, nous vous recommandons de consulter la revue bibliographique 2024 de la Société française des lasers en dermatologie, dont le recueil annuel est gracieusement distribué par un laboratoire de dermo-cosmétique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. PULUMATI A, NOURI K, ALGARIN YA *et al.* Targeting sebaceous glands: a review of selective photothermolysis for Acne Vulgaris treatment. *Arch Dermatol Res*, 2024;316:356.

2. BITTAR J, HOPPER P, DOVER JS. 1726 nm Lasers for the treatment of acne vulgaris. *Skin Therapy Lett*, 2024;29:5-7.
3. SCOPELLITI MG, KARAVITIS M, MOLLER S *et al.* A novel 1726-nm laser system for safe and effective treatment of acne vulgaris. *Lasers Med Sci*, 2022;37:3639-3647.
4. SCOPELLITI MG, KOTHARE A, HAMIDI SAKR A *et al.* Selective photothermolysis in acne treatment: The impact of laser power. *J Cosmet Dermatol*, 2024;23:457-463.
5. ECKEMBRECHER FJ, ECKEMBRECHER DG, NOURI K *et al.* A review of treatment of port-wine stains with pulsed dye laser in Fitzpatrick skin type IV-VI K. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:2505-2511.
6. TAUDORF EH, HENNING M, OLSEN J, JEMEC G *et al.* Attempted treatment of primary axillary hyperhidrosis with one session of either Neodymium YAG laser or Intense Pulsed Light: A within patient randomized trial of treated versus untreated contralateral axilla. *Lasers Surg Med*, 2023;55:748-757.
7. WIMMER F, RAMIC A, NOLTE JP *et al.* Evaluation of efficacy and safety of miradry() procedure in the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg*, 2025.
8. TANZELLA U, UEBERREITER K, BELL A *et al.* Patient satisfaction after MiraDry treatment for axillary hyperhidrosis. Results of an online patient survey after MiraDry treatment to reduce excessive axillary sweating. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*, 2024;13.
9. LESZCZYNSKI R, DA SILVA CA, PEREIRA NUNES PINTO AC *et al.* Laser therapy for treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;9.
10. FOPPIANI JA, KHAITY A, AL-DARDERY NM *et al.* Laser therapy in hypertrophic and keloid scars: a systematic review and network meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*, 2024;48:3988-4006.
11. BARNABE RM, CHOE D, CALERO T *et al.* Laser-assisted drug delivery in the treatment of hypertrophic scars and keloids: a systematic review. *J Burn Care Res*, 2024;45:590-600.
12. NASSAR A, ALAKAD R, ELDEEB F *et al.* Comparison of fractional laser-assisted drug delivery and intralesional injection of triamcinolone acetonide in nail psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022;20:788-796.
13. TARTAGLIA J, SECHI A, NALDI L *et al.* Ablative CO<sub>2</sub>-Assisted Laser for Topical Drug Delivery in Nail Psoriasis:

## I L'Année thérapeutique

- A Systematic Review. *Skin Appendage Disord*, 2024;10:156-166.
14. KONISKY H, KLINGER R, COE L *et al.* A focused review on laser- and energy-assisted drug delivery for nail disorders. *Lasers Med Sci*, 2024;39:39.
  15. AFIFY AA, EL-BANNA MG. Fractional CO<sub>2</sub> laser in the treatment of nail psoriasis: how can it help? *Arch Dermatol Res*, 2023;315:1705-1715.
  16. TROVATO E, FIORANI D, CARTOCCI A *et al.* IGF1 synthesis after CO<sub>2</sub> fractional laser resurfacing (FLR): New insights in the treatment of scalp actinic keratoses. *Lasers Surg Med*, 2023;55:642-652.
  17. WORLEY B, HARIKUMAR W, ALAM M *et al.* Treatment of actinic keratosis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:1099-1108.
  18. OLESEN UH, HAEDERSDAL M, LERCHE CM *et al.* Repeated exposure to fractional CO(2) laser delays squamous cell carcinoma formation and prevents clinical and subclinical photodamage visualized by line-field confocal optical coherence tomography and histology. *Lasers Surg Med*, 2023;55:73-81.
  19. WENANDE E, HAEDERSDAL M, SAKAMOTO FH *et al.* The evolving landscape of laser-based skin cancer prevention. *Lasers Med Sci*, 2025;40:70.
  20. BITTERMAN DE, JAGDEO J, ZAFAR K *et al.* Systematic review of topical, laser, and oral treatments in acanthosis nigricans clinical trials. *Arch Dermatol Res*, 2024;316:424.
  21. FOUDA I, SHATTA AS, OBAID ZM. Fractional carbon dioxide laser versus trichloroacetic acid 20% peel in the treatment of acanthosis nigricans: a split neck comparative study. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2023;16:36-41.
  22. LEERAPONGNAN P, JURAIRATTANAPORN N, UDOMPATAIKUL M *et al.* Comparison of the effectiveness of fractional 1550-nm erbium fiber laser and 0.05% tretinoin cream in the treatment of acanthosis nigricans: a prospective, randomized, controlled trial. *Lasers Med Sci*, 2020;35:1153-1158.
  23. ELMASRY MF, KHALIL MMF, BADAWI A *et al.* Efficacy of fractional carbon dioxide (CO(2)) laser versus Q-Switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) and potassium-titanyl-phosphate (KTP) lasers in the treatment of acanthosis nigricans. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023;16:705-715.
  24. ABU OUN AA, AHMED NA, HAFIZ HSA. Comparative study between fractional carbon dioxide laser versus retinoic acid chemical peel in the treatment of acanthosis nigricans. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:1023-1030.

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

## Symposium

# Symposium JDP

RÉDACTION: B CRIBIER

Hôpitaux universitaires, STRASBOURG.

**Le microbiote est devenu un sujet majeur de recherche dans les maladies cutanées : certaines bactéries sont impliquées dans plusieurs dermatoses inflammatoires, notamment la dermatite atopique, le psoriasis, la maladie de Verneuil ou le prurigo.**

### Microbiote cutané, dermatite atopique et psoriasis

D'après la communication du Pr J.-D. Bouaziz, hôpital Saint-Louis, PARIS.

Notre organisme héberge près de 2 kg de bactéries ; tous les organes sont donc concernés par le microbiote. Comme dans l'intestin, il existe une flore commensale extrêmement importante sur la peau, des pieds à la tête, avec une grande diversité du microbiote selon les localisations (peau sèche vs humide, plis, cuir chevelu, organes génitaux, etc.). La composition du microbiote et son homéostasie sont d'une importance capitale pour la lutte contre les pathogènes, la stimulation du système immunitaire et le fonctionnement optimal de l'organe peau. Dans les phénomènes de dysbiose, on retrouve une diminution de la flore et de sa diversité avec une augmentation des pathogènes, ce qui mène à une inflammation chronique.

Pour analyser le microbiome, la technique classique de l'ARN 16S est dépassée : on utilise le "shotgun" métagénomique, séquençage à haut débit de courts fragments de l'ensemble de l'ADN, permettant l'analyse de séquences précises de toutes les bactéries présentes, connues ou inconnues. C'est ce qui a permis d'obtenir de très nombreuses données, par exemple le lien entre les microbiotes cutanés et

digestifs. L'axe peau-intestin est très important car il y a une communication entre les deux microbiotes. Dans le tube digestif, on peut classer les bactéries en grandes familles et apprécier leur quantité relative : celles associées à un état sain sont les lactobacillus, les bifidobacterium, *Escherichia coli* et *Streptococcus thermophilus*. Dans les états pathogènes, on peut trouver des *Campylobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori* ou *Clostridium difficile*. Ces bactéries produisent des métabolites impliqués dans l'inflammation systémique (articulations par exemple) et cutanée. On parle de "leaky gut" dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), littéralement intestin qui fuit.

La dysbiose du microbiote cutané dans la dermatite atopique (DA) se caractérise par une réduction de la diversité des bactéries, une prédominance de *Staphylococcus aureus*, notamment dans les zones atteintes, et la diminution de bactéries bénéfiques, comme les *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Staphylococcus epidermidis*.

La colonisation excessive par *S. aureus* joue un rôle dans la DA par la formation de biofilms qui entretiennent les lésions et facilitent la résistance au traitement ainsi que par la production de toxines et d'enzymes contribuant à l'augmentation de la perméabilité cutanée et à une diminution de la réponse immunitaire.

Dans le psoriasis, le problème de la diversité microbienne n'est pas réglé puisque les résultats sont contradictoires ; d'autres facteurs sont plus importants que le microbiote. Comme dans la DA, il y a présence de *S. aureus* dans les lésions, mais son rôle est moins important. *Streptococcus* est le germe le plus souvent présent dans le psoriasis en gouttes et en plaques chroniques.

Le microbiote produit des métabolites qui modifient le métabolome, acides gras à chaîne courte aux propriétés anti-inflammatoires, dont des propionates et butirates, significativement diminués dans les selles en cas de DA et de psoriasis. Cette situation est délétère, car, en situation normale, ces acides gras diminuent l'inflammation de la DA et du psoriasis par l'intermédiaire de l'IL17, des cellules TH17, l'IL10 et FOXP3. Les métabolites du tryptophane jouent aussi un rôle anti-inflammatoire dans ces deux maladies via l'interaction avec le récepteur AHR. Ils sont diminués dans les lésions de DA et de psoriasis, ce qui est corrélé avec la sévérité de la maladie.

### Peut-on envisager des traitements à action sur le microbiote ?

Sur le plan théorique, on peut imaginer transplanter des germes pour restaurer l'équilibre, traiter par des bactériophages pour éliminer les pathogènes, administrer des peptides antimicrobiens synthétiques qui stimulent les défenses

## Symposium

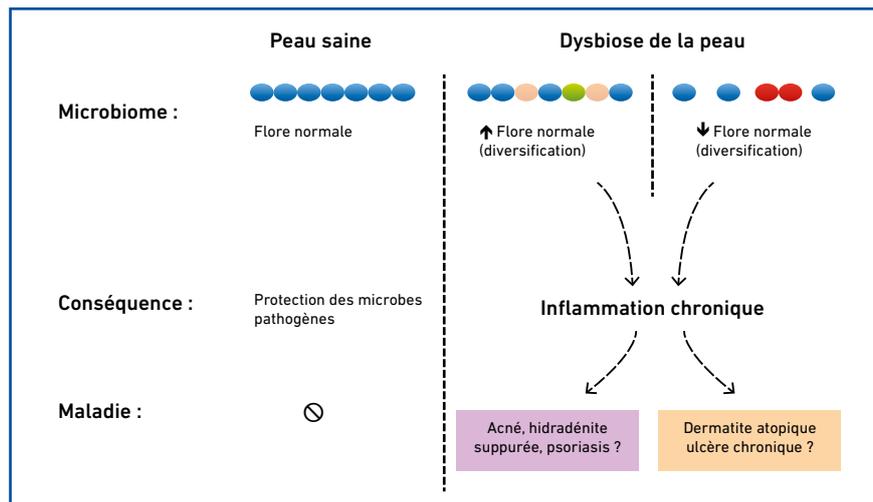


Fig. 1 : Déséquilibre du microbiote cutané conduisant à une inflammation chronique (Park, Lee, 2018).

naturelles ou enfin donner des modulateurs du *quorum sensing*, qui interfèrent avec la communication bactérienne, diminuant la virulence des pathogènes.

### De quoi dispose-t-on ?

- Les **prébiotiques** sont des substances non digestibles qui favorisent la croissance des bactéries bénéfiques. Ils inhibent ainsi indirectement les pathogènes comme *S. aureus*.

- Les **probiotiques** sont des bactéries. Il y a de nombreuses recherches en cours sur des formulations topiques contenant des probiotiques dans la DA, par exemple *S. epidermidis* et *Roseomonas mucosa* qui réduisent la colonisation par *S. aureus*. Ils inhibent la croissance des pathogènes et produisent des substances antimicrobiennes. Il faut, pour ceci, une formulation stable permettant la survie des probiotiques sur la peau et une sélection des souches les plus efficaces.

- Les **postbiotiques** sont des composés actifs produits par les germes, comme des acides gras à chaîne courte ou des peptides antimicrobiens. Ils sont plus stables que les bactéries et ont une sécurité accrue par rapport aux probiotiques, en conservant toutefois les effets bénéfiques attendus. Ils peuvent

moduler le microbiome et améliorer la barrière cutanée.

### Microbiote cutané : quel rôle dans l'acné et la maladie de Verneuil ?

D'après la communication du Pr Vivien Hebert, CHU de ROUEN.

#### ● Microbiote et acné

Dans le cas de l'acné, le microbiote résident comprend *Cutibacterium acnes* et *S. epidermidis*; dans le microbiote transitoire, on trouve notamment *S. aureus*. Un déséquilibre du microbiote cutané (dysbiose) est impliqué dans la physiopathologie de l'acné inflammatoire et ses modifications (anomalie de répartition et perte de diversité) sont liées à la sévérité de l'acné, avec notamment diminution des cutibacterium et augmentation des staphylocoques dans les acnés les plus sévères (fig. 1).

*C. acnes* est de loin la bactérie la plus représentée sur la peau : elle joue un rôle majeur dans l'acné par divers mécanismes : prolifération et différenciation des kératinocytes, inflammation, augmentation de la lipogénèse, modification de la réponse immunitaire. Il n'y a pas plus de *C. acnes* chez les acnéiques,

néanmoins, la répartition est différente, avec prédominance de certaines souches à potentiel comédogène. Ces souches constituent un biofilm délétère et sont plus fréquemment résistantes aux antibiotiques locaux.

Les facteurs qui influencent la composition du microbiote cutané et aboutissent à une dysbiose sont :

- le sexe : les phylum et genus du microbiome de l'acné sont différents dans les deux sexes. Certains ne sont présents que chez la femme et d'autres uniquement chez l'homme. Chez les femmes, on retrouve généralement des *acetobacter* et chez les hommes des staphylocoques ;
- l'âge : pas de différence significative pour *C. acnes* chez les femmes adultes vs les adolescents hommes ou femmes ;
- le statut hormonal joue un rôle : on trouve différents clusters de *C. acnes* selon les stades pubertaires ;
- les traitements : 4 semaines de doxycycline induisent une légère diminution du microbiote, avec stabilité de *S. epidermidis* et diminution de *C. acnes*. Les effets des traitements sur le microbiote varient selon les localisations (différentes zones du visage, tronc et épaules). L'effet principal des antibiotiques et des rétinoïdes est la réduction de *C. acnes*. Sur les joues après isotrétinoïne, la diversité augmente, bien qu'il n'y ait pas d'effet antibiotique ; c'est vrai aussi avec la doxycycline, mais l'effet est moindre.

#### ● Maladie de Verneuil

Le microbiote des patients atteints de maladie de Verneuil est différent de celui de sujets sains. Cinq groupes de bactéries sont identifiés : 1. les *Corynebacterium*, 2. les *Acinetobacter* et *Moraxella*, 3. *S. epidermidis*, 4. *Porphyromonas* et *Peptinophilus* et 5. *C. acnes*; les types I et IV sont les plus pathogènes.

Dans les zones lésionnelles, on trouve une flore polymicrobienne avec une prédominance de germes anaérobies,

## Symposium

corrélés à la sévérité de la maladie : des anaérobies sont présents dans 54 % des lésions de stade Hurley I, 95 % au stade II et 100 % au stade III. La charge bactérienne augmente avec la sévérité de la maladie : elle est ainsi extrêmement

élevée lorsqu'il y a des abcès chroniques et des fistules (**fig. 2**).

De plus, les agrégats bactériens forment un biofilm, omniprésent et épais dans les formes les plus sévères : les biofilms

les plus épais sont trouvés dans les fistules et dans l'infundibulum folliculaire. Ils constituent une barrière qui empêche l'action des peptides antimicrobiens et des antibiotiques (**fig. 3**).

Les antibiotiques sont toujours utilisés dans la maladie de Verneuil. Outre l'importance de leur spectre, on doit être attentif à l'induction de mutants résistants, ce qui est vrai pour la clindamycine, la rifampicine, la lévofloxacine, l'amoxicilline et le métronidazole. Les inductions de résistance sont plus faibles pour les cyclines.

La question de l'action réelle des antibiotiques se pose : la pratique et un certain nombre de travaux montrent une efficacité, mais les antibiotiques ne règlent pas le problème de fond et constituent, en quelque sorte, un traitement d'appoint. Ils doivent être utilisés au bon moment ; au long cours, ils



Fig. 2 : Lésions axillaires fistulisées chez un patient affecté d'une maladie de Verneuil.

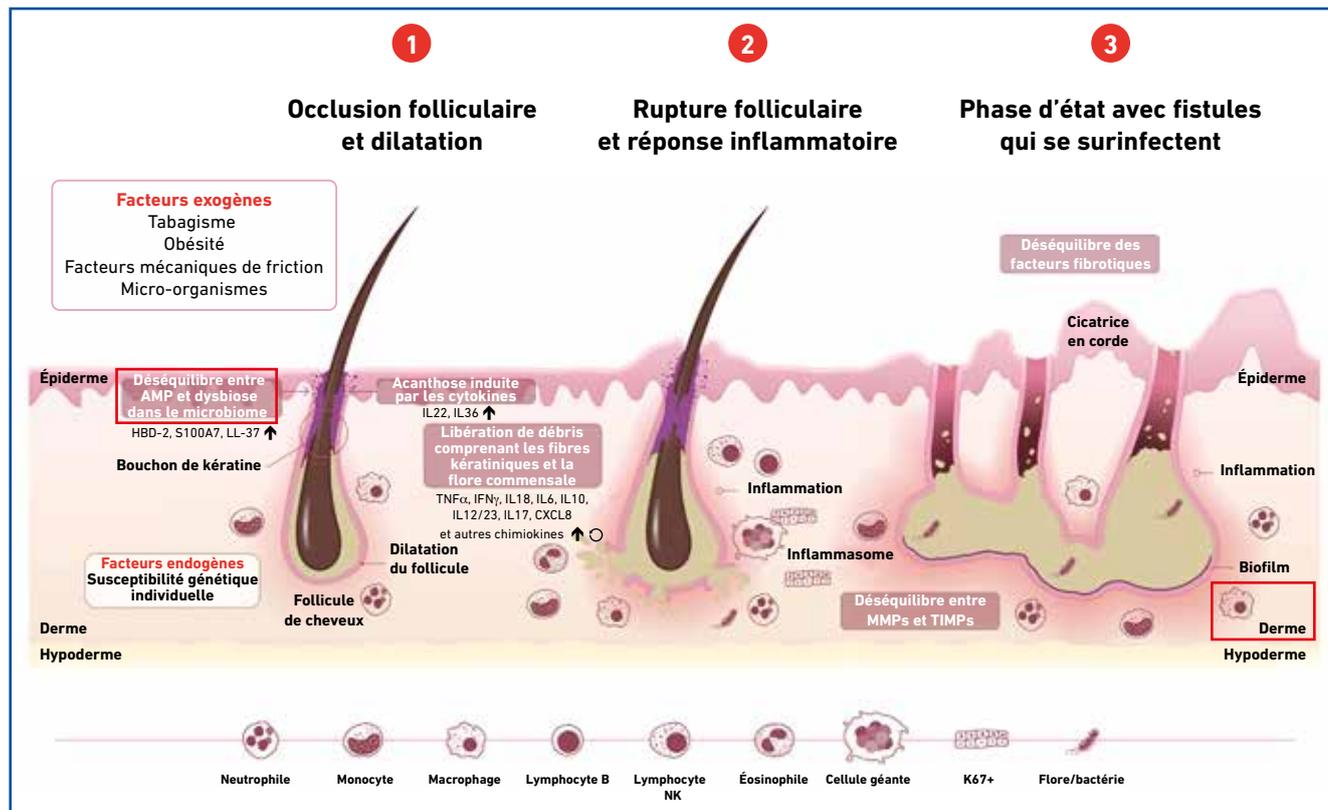


Fig. 3 : Physiopathologie de l'hydrosadénite suppurée.

## Symposium

sont principalement prescrits dans les formes légères à modérées. Leur rôle principal est de “refroidir” la situation avant un traitement de fond, qui pourra faire appel aux biothérapies.

### Microbiote, UV et cicatrisation : connaissances et perspectives

D'après la communication du Pr Marie-Thérèse Leccia, GRENOBLE.

La peau constitue une barrière exposée à de nombreux facteurs d'agression comme le soleil et tous les éléments de l'exposome. Des facteurs, tels que les médicaments, la qualité du sommeil et le stress sont également impliqués dans la qualité de la barrière cutanée.

#### ● Microbiote et UV

Le microbiome constitue un élément essentiel de la barrière cutanée ; assurant notamment une protection vis-à-vis des UV. À l'inverse, l'exposition solaire exerce un effet immunodépresseur, qui contribue à la modification du microbiote.

On a pu montrer dans un modèle murin que le microbiote cutané module les effets des UV sur la réponse cellulaire et les fonctions immunologiques. Si on irradie par une dose unique d'UVB une zone de peau normale non traitée et une zone de peau traitée par application d'un antiseptique pour éliminer le microbiote, l'évaluation de la réponse immunologique montre du côté sans microbiote une diminution de l'hypersensibilité de contact et une augmentation de l'immunosuppression systémique.

Dans ce même modèle murin, l'exposition aux UV module le métabolisme cutané dépendant du microbiote. Ainsi, en réponse à une irradiation UVB, on a une modification du métabolisme lipidique, une influence sur la vitamine C, l'acide folique et diverses voies métaboliques, éléments qui varient selon la présence, ou non, du microbiote.

Chez l'homme, une étude intéressante a été menée chez des garde-côtes. Les auteurs ont comparé leur microbiote cutané en mai et en septembre, après une longue période ensoleillée. On observe des changements de composition du microbiote, avec des différences de répartition des espèces avant/après. Il y a donc une dysbiose et une adaptation des bactéries, notamment l'apparition d'espèces résistantes aux UV, dont certains types de *sphingomonas*. Ces espèces sont capables de réduire *in vitro* le stress oxydatif de kératinocytes humains.

Après irradiation UV, la sélection microbienne et les mécanismes d'adaptation des bactéries dépendent de toute une série de mécanismes : effet antioxydant, protection de l'ADN, fabrication de pigment, synthèse de mélanine, production de caroténoïde, ou endonuclase (données *in vitro*).

Il y a de nombreuses données concernant le microbiote et les cancers en général, mais moins pour les cancers cutanés. Les données connues concernent surtout des virus, et d'abord les HPV : il y a des interactions complexes entre les UV, l'immunosuppression et le terrain génétique dans les infections à HPV oncogènes.

Ces données permettent-elles une ouverture vers de nouveaux photoprotecteurs ? La question est posée, par exemple, avec les mycosporines provenant de microbiome des milieux marins qui ont des effets filtre et antioxydant. L'utilisation de probiotiques ou de prébiotiques en topiques ou par voie orale pourrait, en théorie, moduler la réponse cutanée à l'exposition solaire. On imagine donc l'intérêt potentiel pour des photoprotecteurs.

#### ● Microbiote et cicatrisation

Après une effraction cutanée, il se produit en premier lieu une inflammation très importante, en lien avec le

microbiote : invasion par des pathogènes, production de peptides antimicrobiens et stimulation de l'immunité (IL1 et 6), notamment sous l'influence de *S. epidermidis*. On voit la mise en action des fibroblastes et de la matrice extracellulaire. Tout ceci dépend bien sûr du type de plaie, de la localisation et du terrain du patient. Dans les brûlures, par exemple, on note le rôle des *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Cutibacterium* et un rôle particulier protecteur de *S. epidermidis*. Dans les plaies chroniques, on souligne la virulence de *S. aureus* dans les ulcères et le pied diabétique. Dans ces situations, le biofilm joue un rôle essentiel, notamment par les interactions entre bactéries et champignons. Enfin, des phénomènes de niche bactérienne intracellulaire font intervenir la perforine-2 dont les bactéries pathogènes induisent la suppression, ce qui a pour effet de ralentir la cicatrisation.

**Au total, quelles perspectives sur microbiote et cicatrisation ?** Les éléments clés sont les suivants :

- respecter le microbiote et n'utiliser les antiseptiques et les antibiotiques qu'à bon escient ;
- adapter les soins locaux au type de plaie ;
- les probiotiques et les bactériophages sont des pistes intéressantes pour des produits destinés à la cicatrisation.

### Innovations : le microbiote au service de la dermatologie

D'après la communication du Dr Maia Delage-Toriel, directrice des Sciences médicales, département de la Recherche avancée, L'Oréal.

Dans le développement des dermocosmétiques, les ingrédients innovants dérivés du microbiote comprennent les prébiotiques (initiation de la fermentation, stimulation de la croissance et des voies métaboliques), les postbiotiques (extraits bactériens), les biomatériaux (peptides, enzymes et endolysines) et les probiotiques (bactéries vivantes).

## Symposium

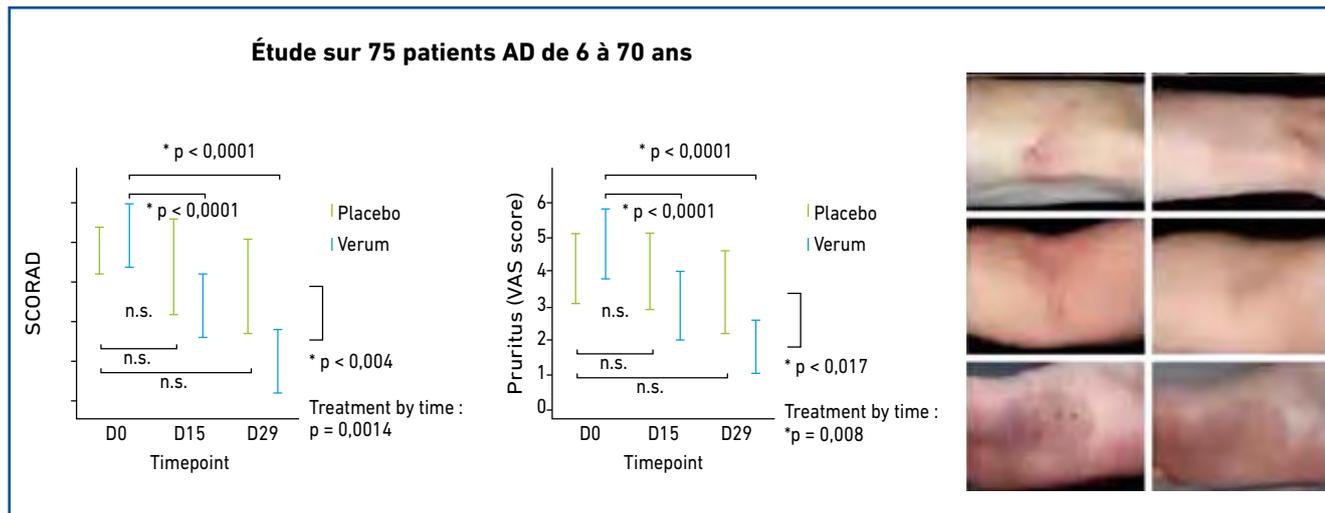


Fig. 4 : Amélioration du SCORAD après application d'une crème contenant un lysat de *Vitreoscilla filiformis*.

Phylobioma<sup>®</sup>, extrait de la grenade, est actif dans l'**acné** : il limite la croissance de *C. acnes* IA1 spécifiquement d'au moins 50 % dès la concentration de 0,088 %. Phylobioma<sup>®</sup> diminue aussi la formation de biofilm de *C. acnes* phylotype IA1 de 43 %.

Dans la **dermatite atopique**, une endolysine spécifique de *S. aureus* (enzyme produite par un phage) a permis l'amélioration rapide et importante de l'eczéma dans une étude chez 43 enfants et adultes, avec diminution du SCORAD de 70 % à 14 jours. *In vitro*, on voit la quasi-disparition de *S. aureus* en présence d'endolysine.

Dans la DA, on peut utiliser également un postbiotique, Aqua Posae filiformis<sup>®</sup>,

qui est un lysat de la bactérie Gram négative *Vitreoscilla filiformis*. Dans une étude vs placebo sur 75 patients de 6 à 70 ans, cet ingrédient a permis aussi des baisses significatives du SCORAD et du prurit, de la perte insensible en eau et de la colonisation par *S. aureus*. Cette molécule figure d'ailleurs dans les recommandations européennes de prise en charge de la DA (**fig. 4**).

Dans la cicatrisation, Tribioma<sup>®</sup> est un trio d'ingrédients permettant d'augmenter les peptides antimicrobiens à la surface de la peau. Ce produit contient des extraits de plantes, des alpha-gluco-oligo-saccharides et des extraits bactériens. On note une augmentation de 71 % de l'expression de bêta-défensine par rapport à un placebo, étudiée sur des

explants cutanés. Aqua Posae filiformis<sup>®</sup> accélère la réépithélialisation dans un modèle de peau reconstruite, avec augmentation de la cinétique de migration des kératinocytes.

Tous ces éléments sont mis à profit dans divers produits de la gamme Roche Posay notamment Effaclar<sup>®</sup>, (contient Phylobioma<sup>®</sup> et Aqua Posae filiformis<sup>®</sup>), Lipikar<sup>®</sup> (Aqua Posae filiformis<sup>®</sup>) et Cicaplast<sup>®</sup> (Tribioma<sup>®</sup>).

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



# Du parcours du combattant... au parcours de soins

## Baromètre de la prise en charge de la dermatite atopique en France en 2024

J. SENESCHAL<sup>1</sup>, C. TAIEB<sup>2</sup>, S. MERHAND<sup>3</sup>, G. CAILLET<sup>4</sup>, J.-M. JOUBERT<sup>5</sup>, Z. REGUIAI<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Département de Dermatologie et Dermatologie pédiatrique, Centre de référence national pour les maladies rares de la peau, hôpital Saint-André, BORDEAUX.

<sup>2</sup> EMMA, PARIS.

<sup>3</sup> Association française de l'eczéma, REDON.

<sup>4</sup> Directeur médical, Almirall France.

<sup>5</sup> Directeur affaires gouvernementales, Almirall France.

<sup>6</sup> Département de Dermatologie, polyclinique Courlancy, REIMS-BEZANNES.

La dermatite atopique (DA) est l'une des affections dermatologiques les plus répandues, avec une prévalence estimée à 5,5 % chez les adultes en Europe, ce qui en fait la deuxième pathologie dermatologique la plus fréquente.

Le livre blanc de la Société française de dermatologie alertait déjà il y a 10 ans sur les délais croissants pour obtenir un rendez-vous en dermatologie, pouvant aller jusqu'à 9 mois et plus dans certaines régions. Depuis, les publications montrent une aggravation de la situation devant l'évolution décroissante de la démographie médicale en dermatologie. Plusieurs initiatives, régionales ou inter-professionnelles, ont vu le jour pour tenter d'apporter des éléments de solution pour le bénéfice des patients souffrant de maladies de peau et leur permettre d'accéder à des soins de qualité et de bénéficier des innovations thérapeutiques.

Dans ce contexte, le "Baromètre de la prise en charge du parcours de soin des patients atteints de DA en 2024" a été mené à l'initiative de l'Association française de l'eczéma (AFE), pour identifier les perceptions et les attentes des patients atteints de DA en France, concernant leurs trajectoires de soins et leur relation avec les professionnels de santé

impliqués. Cette étude permet d'identifier des points de réflexion sur lesquels professionnels et administrations publiques pourraient repenser la prise en charge de cette maladie chronique, en intégrant les attentes des patients.

### Baromètre du parcours de soin des patients atteints de DA en 2024. Méthodes

Le Baromètre 2024 du parcours de soin des patients atteints de DA 2024 est une étude observationnelle, transversale, réalisée au printemps 2024 sur un échantillon de 1 201 patients. Un questionnaire en ligne a été proposé à des adultes présentant une DA confirmée par un dermatologue ou un médecin généraliste.

### Le questionnaire était structuré en quatre grandes thématiques :

1. Bien-être, fardeau de la maladie et charge mentale associée.
2. Parcours de soins, explorant les perceptions et les attentes des patients concernant la prise en charge et la relation avec leurs médecins.
3. Utilisation et perception des traitements, incluant les traitements locaux, la ciclosporine, le méthotrexate, les biotérapies et les inhibiteurs de JAK.

### 4. Perceptions et attentes des patients concernant la levée de PIH en dermatologie.

Cet article présente les résultats de la thématique qui aborde les thèmes "parcours de soins ; perceptions et attentes vis-à-vis de la prise en charge et de la relation patient-médecin". Les parties 1, 3 et 4 font l'objet de publications séparées.

## Résultats

### 1. Parcours de soins des patients atteints de DA (fig. 1)

Dans cette étude, 57,9 % des patients atteints de DA ont consulté leur médecin généraliste lors des 12 mois précédant l'enquête, 41,6 % leur dermatologue de ville, 16,2 % un dermatologue hospitalier, 8,8 % un allergologue et 15 % des patients ont indiqué avoir sollicité l'avis de leur pharmacien. Lorsqu'un dermatologue hospitalier était consulté, cela résultait dans 48,5 % des cas d'une demande du médecin généraliste et dans 32 % des cas d'un dermatologue de ville. Le principal motif de demande d'une consultation hospitalière était

une meilleure gestion de la DA (dans 78 % des cas), suivi de la recherche d'un nouveau traitement (dans 44,2 % des cas).

## 2. Perception de la relation médecin-patient en 2024 (fig. 2)

Le Baromètre indique que 53,7 % des patients interrogés déclarent être satisfaits ou très satisfaits de la prise en charge de leur DA par les professionnels de santé. Dans 69,8 % des cas, ils estiment pouvoir facilement, ou très facilement, exprimer leurs préoccupations et poser des questions concernant leur prise en charge. Par ailleurs, 66,1 % estiment que leur médecin prend

en compte leur bien-être lors du choix du traitement prescrit. Concernant leur prise en charge, 49,3 % des participants déclarent avoir eu l'impression d'être associés au choix des traitements prescrits et 33,6 % des patients déclarent que leur médecin les a interrogés sur les résultats qu'ils souhaitaient obtenir avec leur traitement.

## 3. Attentes des patients vis-à-vis des professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge (fig. 3)

Les participants déclarent souhaiter recevoir des informations sur les différents traitements pour 52 % d'entre eux, sur la compréhension de la maladie pour

31,1 % et sur l'impact psychologique de celle-ci pour 23,1 %. Parmi eux, 68,4 % aimeraient recevoir ces informations de la part de leur dermatologue et 68,6 % de leur médecin généraliste. 29,4 % des personnes interrogées souhaiteraient obtenir ces informations de leur pharmacien, 13 % de la part de sites d'information grand public et 7 % *via* les associations de patients. Concernant les attentes quant à leur prise en charge, 38,6 % des patients attendent en priorité que leur médecin contribue à améliorer leur qualité de vie, 27,1 % souhaitent un suivi plus régulier, 20,8 % une écoute attentive de leurs besoins et 13,4 % aimeraient recevoir plus d'explications sur leur maladie et sa prise en charge.



Fig. 1 : Réponses sur l'organisation du parcours de soins dans la dermatite atopique en 2024.

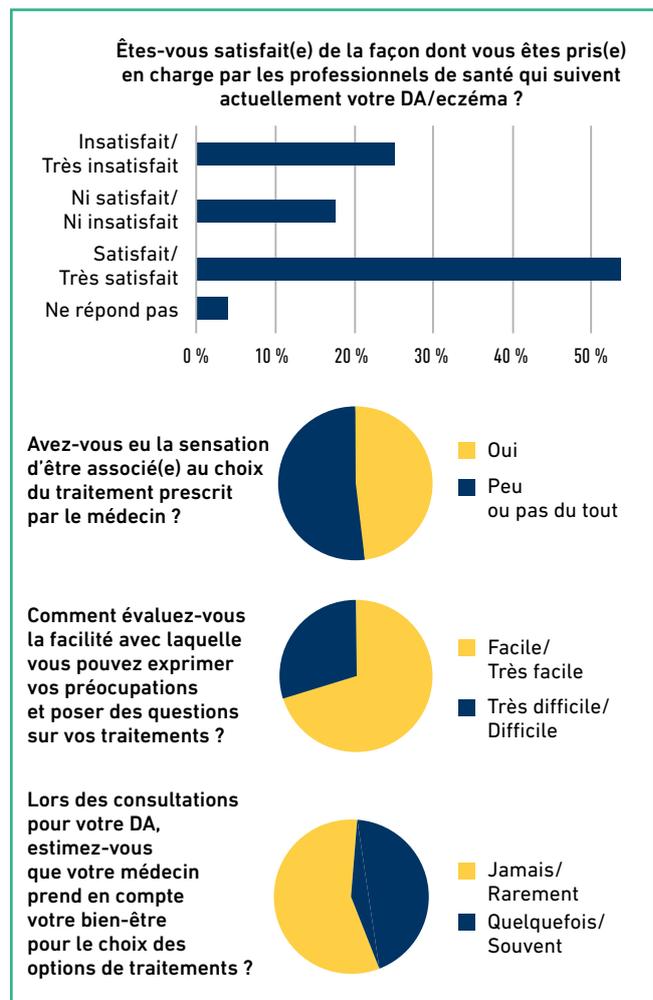


Fig. 2 : Réponses sur la perception de la relation médecin-patient.



## Parcours de soins et relation médecin-patient : quel constat dresser en 2024 ?

Une nouvelle distribution des acteurs du parcours de soins dans la DA semble se mettre en place. Le Baromètre DA 2024 montre que les médecins généralistes sont désormais au cœur du parcours de soins de la DA et qu'ils sont consultés en priorité par les patients, tant pour leur suivi que pour obtenir des informations.

Ce sont ensuite les dermatologues de ville qui sont les plus souvent sollicités. Cette tendance, déjà observée dans le Baromètre de la prise en charge de la DA 2022, semble se confirmer et même s'accroître avec le temps, soulignant le rôle pivot des médecins généralistes. Les dermatologues hospitaliers, quant à eux, sont sollicités dans une bien moindre mesure, et dans l'essentiel des cas sur demande d'un autre médecin. Enfin, les pharmaciens jouent un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des patients.

Ce Baromètre décrit également que la relation entre les patients atteints de DA et les médecins est globalement positive, puisque seulement 1/4 des patients se déclarent insatisfaits ou très insatisfaits de leur prise en charge par les professionnels de santé et que plus de la moitié se dit satisfaite à très satisfaite. Une grande importance est accordée à l'information reçue de la part des médecins, en particulier des dermatologues, malgré la diversité des sources d'information actuellement disponibles.

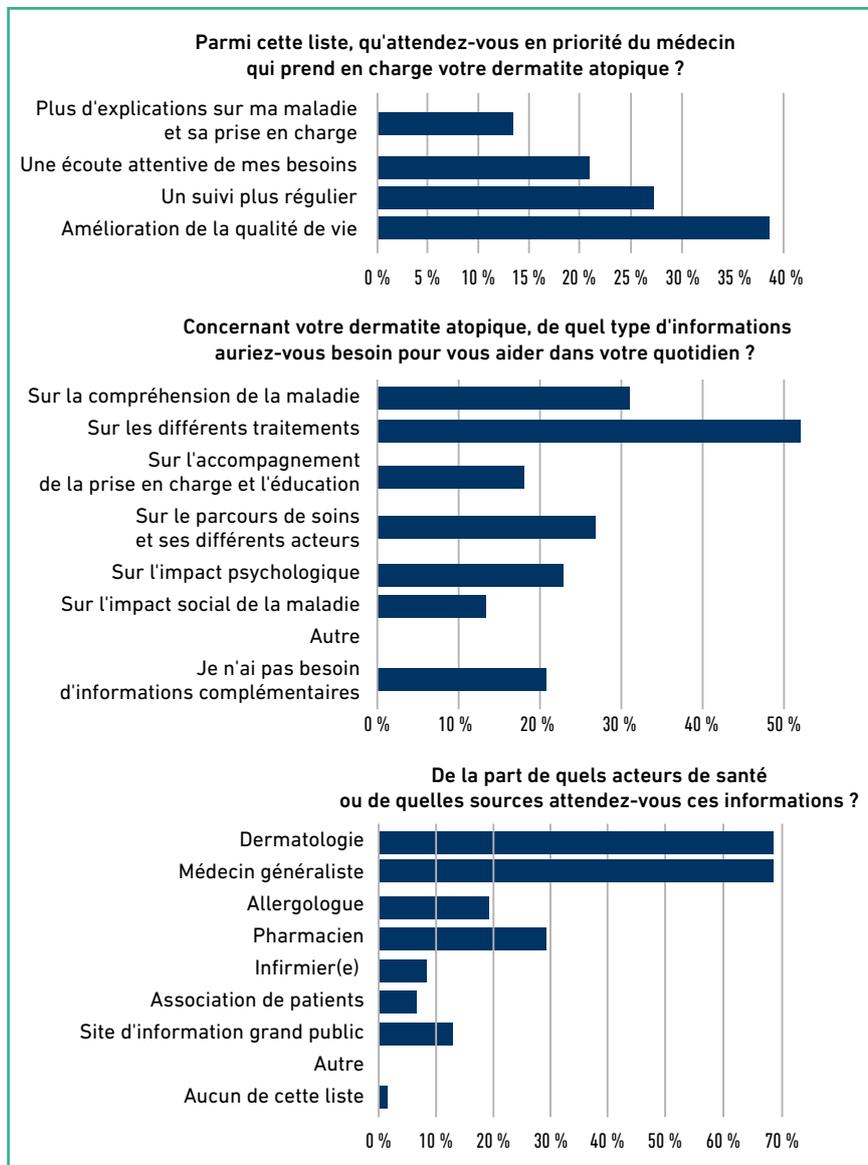


Fig. 3 : Réponses sur les attentes des patients sur leur prise en charge en 2024.

Cependant, ce bilan pourrait être amélioré, car plus de 2/3 des patients regrettent de ne pas avoir été interrogés sur les résultats qu'ils souhaitent obtenir avec leur traitement, et seulement la moitié déclarent avoir été associés à la décision thérapeutique. Les patients perçoivent donc une insuffisance d'écoute et un manque de prise en compte de leurs souhaits dans les décisions concernant leur prise en charge. Or, une de leurs principales attentes est d'aller vers une décision médicale partagée et un suivi personnalisé. Afin de pouvoir participer plus activement aux décisions les concernant, les patients atteints de DA souhaitent une amélioration de l'accès aux informations tant sur la compréhension de la maladie que son impact psychologique et social, les traitements disponibles et leurs effets secondaires ainsi que le parcours de soins et ses différents acteurs.



### Vers une meilleure organisation du parcours de soins

Pr J. SENESCHAL

La démographie dermatologique complexe est un fait réel, et le médecin généraliste tend à prendre une place de plus en plus importante dans la gestion des patients. Il semble nécessaire de renforcer leur formation sur la DA pour les aider à poser le bon diagnostic au plus tôt, à communiquer avec une terminologie adaptée (parler de dermatite atopique et non "d'eczéma", un terme confus



et souvent mal compris par les patients), à écarter les diagnostics différentiels, et expliquer les principes du traitement. La place du pharmacien semble encore assez mineure et pourrait être renforcée. Grâce à leur contact direct avec les patients, ils peuvent délivrer des conseils sur la gestion des traitements et les soins associés. Ils sont, par exemple, des interlocuteurs privilégiés pour favoriser la bonne utilisation des émoullissants. Les programmes d'éducation thérapeutique du patient, qui visent à aider les patients et leur entourage à acquérir les connaissances nécessaires pour mieux vivre avec une maladie chronique, sont également très utiles. Les psychologues, encore peu considérés dans la prise en charge globale de la DA, peuvent aussi améliorer la qualité de vie des patients et participer au contrôle de la maladie. Le rôle des associations de patients, qui leur fournissent un soutien précieux, notamment par la mise à disposition d'informations sur la maladie et ses traitements, doit également être reconnu et soutenu.

Enfin, une meilleure organisation du parcours de soins est nécessaire, avec le développement des réseaux entre les dermatologues hospitaliers et libéraux et avec l'utilisation de la téléexpertise. Cette dernière peut permettre de confirmer un diagnostic et mettre en place une première prise en charge rapide par les médecins généralistes avant une consultation en dermatologie libérale ou hospitalière, si nécessaire, pour la mise en place d'un traitement systémique.



### **S'appuyer sur une relation de confiance et des décisions médicales partagées**

Dr Z. REGUIAI

Le parcours de soins dans la DA est complexe en raison de nombreux facteurs dont la pénurie de dermatologues en France et l'expansion des déserts médicaux. De nombreux

professionnels de santé (dermatologues, pédiatres, médecins généralistes, pharmaciens, etc.) sont fréquemment impliqués, parfois avec des approches et des discours divergents. La prise en charge des patients, en particulier ceux souffrant de formes sévères, est aussi plus compliquée. En effet, si la DA légère peut assez facilement être gérée par le médecin généraliste, il est peu probable que cela soit le cas avec l'augmentation de la sévérité de la DA et la complexité des traitements potentiels. Ces derniers peuvent en revanche, tout comme les pharmaciens, jouer un rôle fondamental dans l'identification des patients ayant des formes modérées à sévères pouvant justifier des traitements systémiques. Les dernières recommandations françaises présentées aux JDP 2024 permettent de mieux préciser ce cadre. Il est aussi important de renforcer et/ou de créer le lien entre ville et hôpital, car certains traitements ne peuvent encore être administrés qu'en milieu hospitalier (ciclosporine, inhibiteurs de Janus kinases).

La décision médicale partagée est aussi un élément fondamental de la prise en charge. Pour cela, les patients doivent recevoir une information fiable et validée scientifiquement, développée en collaboration avec eux par le biais de l'association de patients. Or, l'accès à des sources d'information de qualité se révèle parfois difficile, d'autant que l'excès d'informations disponibles peut noyer les sources fiables et engendrer des idées reçues, telles que la problématique de la corticophobie.

Enfin, la relation de confiance entre le médecin traitant et le patient se construit progressivement au fil des consultations. De même, la collaboration entre le médecin, le dermatologue de ville et le dermatologue hospitalier doit reposer sur une relation de confiance et de confraternité à long terme, afin d'éviter à la fois le sous-adressement des formes modérées à sévères et le sur-adressement des formes moins graves.



### **Les associations de patients : un dispositif clé pour une prise en charge optimale et personnalisée**

Mme S. MERHAND

Comprendre la relation entre les patients et leurs médecins, ainsi que le parcours de soins qu'ils empruntent, sont des éléments essentiels pour améliorer la gestion de cette maladie. L'étude montre que, bien que la majorité des patients aient une relation positive avec leurs soignants, des attentes spécifiques persistent quant à la manière dont les soins sont organisés et dispensés. Les patients souffrant de DA expriment une réelle volonté d'être plus impliqués dans les décisions concernant leur traitement, avec une préférence pour des échanges clairs et des informations détaillées sur les traitements disponibles et la gestion de l'impact psychologique de la maladie, un aspect encore souvent négligé. Il est nécessaire de passer d'une relation médecin-patient, parfois paternaliste, à un dialogue plus interactif, où le patient devient véritablement acteur de sa prise en charge.

Les réponses des patients montrent également que la relation avec les médecins généralistes est désormais cruciale dans la gestion de leur DA. En 2024, une majorité de patients consultent d'abord leur médecin généraliste pour leur suivi, avant de se tourner vers un dermatologue. Ces derniers restent cependant essentiels, notamment pour la gestion des cas complexes. Ce système de soins multi-acteurs nécessite une meilleure coordination afin d'éviter les ruptures dans la continuité des soins. Les pharmaciens, en contact direct avec les patients, apparaissent également comme des acteurs clés, capables de fournir des conseils et des informations utiles au quotidien.

Enfin, il est important de s'appuyer sur les associations de patients, telles que l'Association française de l'eczéma, qui jouent un rôle central dans le soutien des patients. Elle offre une écoute, des conseils pratiques et un



accompagnement précieux au quotidien. Elle est aussi un relais d'information essentiel pour diffuser les dernières avancées thérapeutiques et favoriser les échanges entre patients et professionnels de santé. Son rôle s'étend à l'accompagnement psychologique et à la promotion de la qualité de vie des patients. Ainsi, renforcer et valoriser les actions des associations de malades devient incontournable pour une prise en charge optimale et personnalisée.

## Conclusion

Le Baromètre DA 2024 permet de donner une vision plus claire de l'état actuel du parcours de soins des patients atteints de DA. Il met en lumière la perception et les attentes des patients quant à leur prise en charge dans le but d'aider les médecins à mieux cerner et ainsi mieux répondre aux attentes des patients. Si le bilan semble plutôt positif, il existe un besoin accru de coordination et d'écoute tant envers les patients qu'entre les différents professionnels impliqués. Les patients aspirent à être mieux informés, à participer activement à la gestion de leur maladie, à bénéficier d'un suivi régulier et à avoir une prise en charge holistique de leur maladie.

Il ressort que tous les acteurs du parcours de soins ont un rôle à jouer pour mieux répondre à ces attentes. Si le dermatologue demeure l'expert à solliciter dans les cas complexes, la situation démographique médicale actuelle conforte le besoin d'un renforcement de la place des médecins généralistes, des pharmaciens et des associations de patients.

Ces éléments permettront collectivement de trouver des mesures d'organisation visant à améliorer la qualité de la prise en charge des patients, mais aussi d'optimiser la gestion de cette maladie complexe et souvent contraignante.

La connaissance des attentes des patients permettra aussi à chacun de trouver un chemin vers une décision médicale mieux partagée. ■

## BIBLIOGRAPHIE

1. RICHARD M.A., PAUL C., NIJSTEN T., GISONDI P., SALAVASTRU C., TAIEB C., TRAKATELLI M., PUIG L., STRATIGOS A. EADV burden of skin diseases project team. Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1088-1096. doi: 10.1111/jdv.18050. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35274366; PMCID: PMC9415115.
2. Le Livre blanc de la Société Française de Dermatologie, 2017.
3. SALAMA K. État des connaissances et besoins de formation en dermatologie chez les médecins généralistes des Bouches-du-Rhône. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2021. ffdumas-03430823f
4. BESSON C. Évaluation des besoins pour une prise en charge spécifique à l'officine des patients atteints de dermatite atopique. *Sciences pharmaceutiques*, 2022. ffdumas-03710349f
5. CHEONG J.Y.V., HIE S.L., KOH E.W., DE SOUZA N.N.A., KOH M.J. Impact of pharmacists' counseling on caregiver's knowledge in the management of pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:105-109. doi: 10.1111/pde.13708. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30408232.
6. PATHAK G.N., CHANDY R.J., SHAH R., FELDMAN S.R. The Pharmacist's role in dermatology: Patient medication adherence. *J Dermatol*, 2023;50:1099-1107. doi: 10.1111/1346-8138.16895. Epub 2023 Jul 25. PMID: 37489577.
7. RAFFIN D., GIRAudeau B., SAMIMI M., MACHET L., POURRAT X., MARUANI A. Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:177-80. doi: 10.2340/00015555-2157. PMID: 26039683.
8. SMITH S.D., LEE A., BLASZCZYNSKI A., FISCHER G. Pharmacists' knowledge about use of topical corticosteroids in atopic dermatitis: Pre and post continuing professional development education. *Australas J Dermatol*, 2016;57:199-204. doi: 10.1111/ajd.12339. Epub 2015 Apr 5. PMID: 25846602.
9. LADDA M., DOIRON P. Addressing topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: The role of the pharmacist. *Can Pharm J (Ott)*, 2021;20;154:71-73. doi: 10.1177/1715163521991577. PMID: 33868513; PMCID: PMC8020285.
10. FARGEAS M., DARRIGADE A.S., SENESCHAL J., VERDU V., MONTAGNO A., HACARD F., NOSBAUM A. Éducation thérapeutique dans la dermatite atopique de l'adulte: impact sur la sévérité, la qualité de vie et le recours aux traitements systémiques, *Revue Française d'Allergologie*, Volume 63, Issue 3, 2023, 103426, ISSN 1877-0320, <https://doi.org/10.1016/j.reval.2023.103426>.

Nous remercions le Dr L. Ronjat pour son travail de rédaction médicale.



**réalités**

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Avec le soutien institutionnel de

**sanofi**

**REGENERON®**

Réalités Thérapeutiques  
en Dermato-Vénérologie  
vous invite à la retransmission  
**EN DIRECT** d'une webconférence  
sur le thème :

# Prurit et dermatite atopique, que faire ?

**Mardi 17 juin 2025**  
13 h 00-13 h 30



**Pr Laurent MISERY**  
Dermatologue, Brest



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

**<https://sanofi6.realites-dermatologiques.com>**

Webconférence réservée aux professionnels de santé. Inscription obligatoire.



 **Opzelura<sup>®</sup>**  
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<sup>®</sup>, vous pouvez maintenant leur proposer une solution thérapeutique.<sup>(1)</sup>

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

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

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



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

Médicament agréé aux collectivités et remboursement aux assurés sociaux depuis le 23 juillet 2024.  
Taux de remboursement Sécurité sociale : 65 %.

1. Autorisation de mise sur le marché délivrée par l'EMA le 19 avril 2023
2. RCP Opzelura<sup>®</sup> en vigueur
3. Avis de la commission de la transparence du 18 octobre 2023 (disponible sur : <https://www.has-sante.fr>)

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

 **Incyte  
Dermatologie**