

VOLUME 1
NUMÉRO 2
2020

ACTUALITÉ DERMATOLOGIQUE AU CANADA

**PRISE EN CHARGE DE
L'HIDROSADÉNITE SUPPURÉE
CHEZ DES GROUPES DE PATIENTS
PARTICULIERS**

Raed Alhusayen, MBBS, MSc, FRCPC

**TECHNIQUE D'ADMINISTRATION
SÉCURITAIRE DES INJECTIONS
D'ACIDE DÉSOXYCHOLIQUE
AUX FINS DE RÉDUCTION DE LA
GRAISSE SOUS-MENTONNIÈRE**

Dorota Kadlubowska, BSc, MDCM, FRCPC

**ADOPTION D'UNE MALADIE
ORPHELINE : PRISE EN CHARGE
DE LA SARCOÏDOSE À L'ÈRE DES
MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES**

Fiona Lovegrove, MD

**ÉTUDE DE CAS : HOMME DE
30 ANS, SÉROPOSITIF AU VIH,
ATTEINT DE PSORIASIS**

Aaron Wong, BSc, FRCPC

**OPTIONS THÉRAPEUTIQUES
EN PRÉSENCE DE
GRANULOMES ANNULAIRES**

Matthew Karpman, BSc, FRCPC

**REMISE EN QUESTION
DE CERTAINS USAGES EN
MATIÈRE DE DERMATITE
ATOPIQUE PÉDIATRIQUE**

Shanna Spring, MD

COMITÉ DE RÉDACTION



MELINDA GOODERHAM
MSc MD FRCPC

Directrice médicale, SKiN Health
Chercheuse, Recherche médicale sur la probité
Professeure adjointe, Université de Queen's



CHIH-HO HONG
MD FRCPC

Professeur adjoint clinique, Département de dermatologie
et des sciences de la peau, Université de la Colombie-Britannique
Directeur, Dr Chih-ho Hong Medical Inc. et SkinFIT MD



JENSEN YEUNG
MD FRCPC

Directeur médical, PERC Dermatology, Hôpital Women's College
Dermatologue consultant, Centre Sunnybrook des sciences de la santé
Professeur adjoint, Département de médecine, Université de Toronto
Chercheur, K. Papp Clinical Research, recherche médicale sur la probité



KIM PAPP
MD PhD FRCPC

K Papp Clinical Research
Recherche médicale sur la probité

MOT DE BIENVENUE DE LA RÉDACTION

Chers membres de la communauté canadienne en dermatologie,
Nous espérons que vous et vos proches vous portez bien, malgré cette période difficile, et que le présent numéro d'Actualité dermatologique au Canada vous intéressera.

Comme nous le mentionnions dans le premier numéro, cette initiative de pair à pair, qui est rédigée par des cliniciens canadiens à l'intention des intervenants en dermatologie au Canada, est destinée à servir de ressource éducative et informationnelle. Son objectif est d'explorer des sujets importants et pertinents dans la prise en charge des troubles dermatologiques. Cela dit, les auteurs des articles du présent numéro abordent des sujets fascinants, notamment le diagnostic et la prise en charge des granulomes annulaires, la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée chez des groupes de patients particuliers et la technique d'administration sécuritaire des injections d'acide désoxycholique aux fins de réduction de la graisse sous-mentonnière.

Nous espérons que vous trouverez ces articles utiles, et nous vous remercions pour votre lectorat. Dites-nous ce que vous pensez de nos articles, et n'hésitez pas à retransmettre notre lien d'inscription, canadiandermatologytoday.com, à vos pairs, afin qu'ils puissent eux aussi s'inscrire pour recevoir les prochains numéros.

Meilleures salutations,

Kim Papp, MD

Jensen Yeung, MD

Melinda Gooderham, MD

Chih-ho Hong, MD



TABLE DES MATIÈRES

PRISE EN CHARGE DE L'HIDRO- SADÉNITE SUPPURÉE CHEZ DES GROUPE DE PATIENTS PARTICULIERS

6

Raed Alhusayen, MBBS, MSc, FRCPC

ADOPTION D'UNE MALADIE ORPHELINE : PRISE EN CHARGE DE LA SARCOÏDOSE À L'ÈRE DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

13

Fiona Lovegrove, MD

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN PRÉSENCE DE GRANULOMES ANNULAIRES

18

Matthew Karpman, MD, FRCPC

TECHNIQUE D'ADMINISTRATION SÉCURITAIRE DES INJECTIONS D'ACIDE DÉSOXYCHOLIQUE AUX FINS DE RÉDUCTION DE LA GRAISSE SOUS- MENTONNIÈRE

22

Dorota Kadlubowska, BSc, MDCM, FRCPC

ÉTUDE DE CAS : HOMME DE 30 ANS, SÉROPOSITIF AU VIH, ATTEINT DE PSORIASIS

26

Aaron Wong, MD, FRCPC

REMISE EN QUESTION DE CERTAINS USAGES EN MATIÈRE DE DERMATITE ATOPIQUE PÉDIATRIQUE

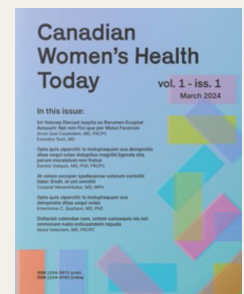
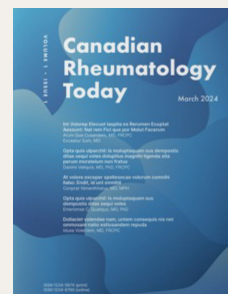
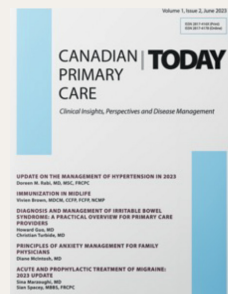
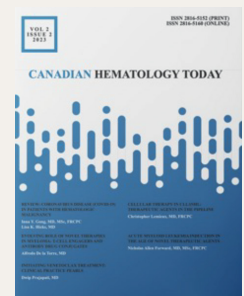
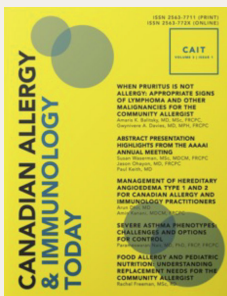
30

Shanna Spring, MD



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.



À PROPOS DE L'AUTEUR

Raed Alhusayen, MBBS, MSc, FRCPC

Le Dr Alhusayen est professeur adjoint, division de dermatologie, à l'Université de Toronto, scientifique associé en sciences cliniques évaluatives au Odette Cancer Research Program, et médecin membre du personnel, division de dermatologie, au Centre Sunnybrook des sciences de la santé. Le Dr Alhusayen détient un baccalauréat en médecine et un baccalauréat en chirurgie du Collège de médecine de l'Université King Saud à Riyad, en Arabie saoudite. Il a ensuite fait sa résidence en dermatologie et un stage de recherche clinique en dermatologie au laser à l'Université d'Ottawa, à Ottawa (Ontario). Le Dr Alhusayen a obtenu une maîtrise en épidémiologie clinique de l'Université de Toronto, où il a également obtenu une bourse de recherche clinique en dermatologie médicale avancée. En tant qu'épidémiologue en dermatologie, le Dr Alhusayen s'intéresse tout particulièrement à l'exploration des indicateurs de pronostic et à la mesure des résultats cliniques, à l'étude du risque de malignité chez les patients atteints d'affections cutanées auto-immunes et à l'évaluation des comorbidités systémiques ayant un lien avec des maladies cutanées. L'hidrosadénite suppurée est le principal objectif de la pratique en dermatologie médicale du Dr Alhusayen. Il supervise également la recherche clinique dans le cadre du programme de bourses en dermatologie médicale avancée. Il est par ailleurs président de la Fondation canadienne de l'hidrosadénite suppurée.



PRISE EN CHARGE DE L'HIDROSADÉNITE SUPPURÉE CHEZ DES GROUPES DE PATIENTS PARTICULIERS

L'hidrosadénite suppurée est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui se déclare à un jeune âge. Les traitements médicaux aux propriétés anti-inflammatoires sont le pilier thérapeutique. Les tétracyclines, la rifampicine en association avec la clindamycine et l'adalimumab sont les approches thérapeutiques standard¹. De nombreux autres médicaments sont toutefois requis dans la prise en charge de la maladie en l'absence d'une réponse à ces traitements ou à cause de leurs contre-indications (Figure 1, Figure 2)^{2,3}.

Ce facteur est d'une grande pertinence, tout particulièrement chez les patients atteints d'hidrosadénite suppurée, puisqu'ils présentent un risque considérablement plus élevé de développer un nombre croissant de comorbidités, notamment le syndrome métabolique, les maladies intestinales inflammatoires, les tumeurs malignes, la dépression, l'idiophagédénisme et le psoriasis⁴. De plus, certaines étapes de la vie, comme l'enfance et la grossesse, peuvent restreindre les options thérapeutiques. Le cas échéant, des interventions chirurgicales complémentaires doivent être envisagées à un stade précoce pour appuyer les options thérapeutiques limitées. Dans le présent article, nous discuterons de la prise en charge de l'hidrosadénite suppurée chez des groupes de patients particuliers (Tableau 1).



Figure 1. Options thérapeutiques pour la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée, d'après Alhusayen R, Shear N. J Acad Dermatol. 2015;73:S42-S46

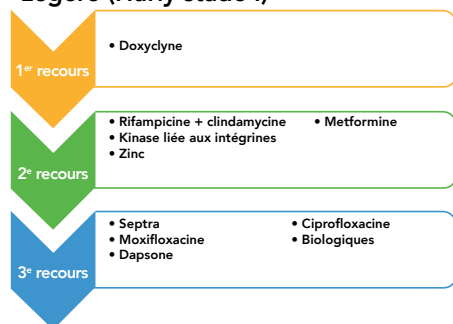
Grossesse

Seulement 20 % des patientes atteintes d'hydrosadénite suppurée font état d'une rémission symptomatique pendant la grossesse, la majorité (72 %) déclarant que la maladie continue d'être active et 8 % signalant une aggravation des symptômes⁵. De nombreuses patientes atteintes d'hydrosadénite suppurée préfèrent ne prendre aucun médicament pendant leur grossesse. Cette option est tout à fait appropriée lorsque la maladie est de faible intensité et que l'état de la patiente est stable. Dans de tels cas, des injections intralésionnelles de triamcinolone peuvent être utilisées en présence de poussées localisées. Pour les cas plus graves, un traitement systémique est presque toujours requis.

Les tétracyclines doivent être évitées pendant une grossesse en raison du risque d'altération de la croissance osseuse et de coloration des dents⁶⁻⁸. Les antibiotiques qui présentent un profil d'innocuité favorable pendant une grossesse comprennent la céfalexine, la clindamycine, l'amoxicilline/clavulanate et le métronidazole⁹⁻¹⁴. Bien que la rifampine soit un médicament de catégorie C, ce traitement est couramment utilisé contre la tuberculose pendant une grossesse. Son utilisation doit toutefois se faire avec prudence chez les patientes atteintes d'hydrosadénite suppurée, puisque d'autres solutions sécuritaires sont disponibles^{15,16}. Des rapports de cas font également mention de l'utilisation de la rifampine pour la prise en charge de la cholestase intra-hépatique pendant une grossesse^{17,18}.

De plus en plus de données probantes font état de l'innocuité des produits biologiques anti-TNF pendant une grossesse¹⁹⁻²¹. La majorité de ces médicaments traversant le placenta au cours du troisième trimestre, et les patientes devraient être informées des risques associés à ces traitements pour l'enfant à naître^{21,22}. Le CDC (Centre de contrôle et de préventions des maladies aux États-Unis) recommande de reporter

Légère (Hurly stade I)



Modérée/grave (Hurly, stade II/III)

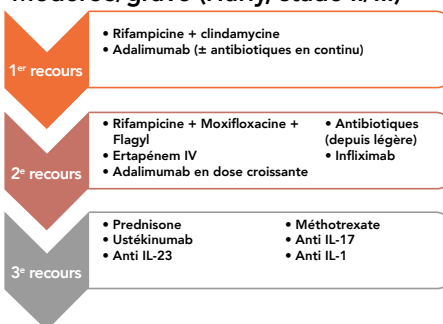


Figure 2. Approche par étapes pour la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée; tableau gracieuseté du Dr Raed Alhusayen

	BONNES OPTIONS POTENTIELLES	ÉVITER/PRUDENCE
GROSSESSE	CÉFALEXINE ANTI-TNF	TÉTRACYCLINES RIFAMPIN
MALADIE INTESTINALE INFLAMMATOIRE	MÉTRONIDAZOLE CIPROFLOXACINE ANTI-TNF ANTI IL-12/IL-23	TÉTRACYCLINES CLINDAMYCINE ANTI IL-17
ARTHROPATHIE INFLAMMATOIRE	TÉTRACYCLINES ANTI-TNF ANAKINRA STÉROÏDES SYSTÉMIQUES	LEFLUNOMIDE
ADOLESCENCE	RIFAMPINE + CLINDAMYCINE CÉFALEXINE ANTIANDROGÈNES (METFORMINE, SPIRONOLACTONE, FINASTÉRIDE) ADALIMUMAB	TÉTRACYCLINES (MOINS DE 8 ANS) STÉROÏDES SYSTÉMIQUES
TUMEUR MALIGNE	TÉTRACYCLINES RIFAMPINE + CLINDAMYCINE SULFAMÉTHOXAZOLE/ TRIMÉTHOPRIME ERTAPÉNEM	BIOLOGIQUES
PSORIASIS	ANTI-TNF ANTI IL-12/IL-23 ANTI IL-17 ANTI IL-23 CYCLOSPORINE	STÉROÏDES SYSTÉMIQUES
IDIOPHAGÉDÉNISME	DAPSONE MINOCYCLINE ANTI-TNF ANTI IL-12/IL-23 CYCLOSPORINE STÉROÏDES SYSTÉMIQUES	

Tableau 1. Options thérapeutiques pour la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée chez des groupes de patients particuliers; tableau reproduit avec l'autorisation du Dr Raed Alhusayen

l'administration des vaccins vivants jusqu'à ce que le nouveau-né ait 6 mois en cas d'exposition à des inhibiteurs du TNF-alpha au cours du troisième trimestre de la grossesse²¹. La décision d'éviter ou d'interrompre l'utilisation du traitement anti-TNF au troisième trimestre, ou d'en poursuivre l'utilisation pendant toute la grossesse, doit être adaptée en fonction des besoins et des préférences de chaque patiente. De façon anecdotique, l'auteur a utilisé avec succès le certolizumab²³, un médicament anti-TNF ayant un transfert placentaire minimal, pour la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée pendant la grossesse. Cette utilisation est toutefois comme étant hors indication.

Maladie intestinale inflammatoire

Une évaluation systématique et une méta-analyse effectuées récemment, lesquelles comprenaient 5 études avec cas-témoins, 2 études transversales et 1 étude de cohorte, soit un total de 93 601 participants uniques, ont révélé que les patients atteints d'hydrosadénite suppurée présentaient un risque 2,12 fois plus élevé de contracter la maladie de Crohn (IC à 95 %, 1,46 à 3,08) et une probabilité multipliée par un facteur de 1,51 d'être atteint d'hydrosadénite suppurée (IC à 95 %, 1,25 à 1,82)²⁴. Les patients qui présentent un diagnostic concomitant posent un défi thérapeutique unique. La tétracycline et la clindamycine, couramment utilisées dans la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée, doivent généralement être évitées chez ces patients. La tétracycline a été associée à un risque accru de développer une maladie inflammatoire de l'intestin, tandis que la clindamycine est un facteur de risque majeur d'infection par *C. difficile*, ce qui est particulièrement préoccupant chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin^{25,26}. La ciprofloxacine et le métronidazole, qui sont des traitements standard en présence d'un abcès péréal lié à une maladie inflammatoire de l'intestin, sont de bons choix d'antibiotiques²⁷. De plus, une étude contrôlée avec répartition aléatoire des sujets a révélé que l'utilisation d'adalimumab

en association avec la ciprofloxacine (taux de réponse de 71 %) était plus efficace que l'adalimumab utilisé seul (47 %) dans la prise en charge des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn ($P = 0,047$) entre l'instauration du traitement et la 12^e semaine, alors qu'aucune différence n'a été observée quant à l'innocuité entre les deux groupes²⁸.

L'adalimumab est un traitement homologué pour le traitement des patients atteints de l'hydrosadénite suppurée ou d'une maladie inflammatoire de l'intestin. L'infliximab et l'ustékinumab ont été homologués pour la prise en charge de la maladie inflammatoire de l'intestin et ont révélé leur efficacité dans la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée²⁹⁻³⁴. En outre, selon des données anecdotiques, le guselkumab s'avérerait efficace dans la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée et de la maladie inflammatoire de l'intestin³⁵⁻³⁷. Des stéroïdes systémiques à faible dose peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison avec des produits biologiques anti-TNF^{38,39}. Le méthotrexate peut également être associé à des produits biologiques anti-TNF pour prévenir la formation d'anticorps antidrogues⁴⁰⁻⁴². Les produits biologiques anti-IL-17 doivent être évités chez ces patients en raison du risque potentiel de flambée d'une maladie inflammatoire de l'intestin⁴³⁻⁴⁵.

Arthropathie inflammatoire

Dans une étude cas-témoin rétrospective, l'analyse non ajustée a révélé que le diagnostic de toutes les comorbidités était beaucoup plus fréquent dans le groupe de sujets atteints de l'hydrosadénite suppurée que chez les sujets du groupe de référence, notamment la présence d'une arthropathie chez jusqu'à 52 % des patients ($P < 0,01$)⁴⁶. Peu de cliniciens connaissent cette association, ce qui pourrait retarder le diagnostic et causer des dommages permanents aux articulations. Dans ce groupe de sujets, la spondylarthrite séronégative est plus fréquente que la polyarthrite rhumatoïde⁴⁷⁻⁴⁹.

La plupart des traitements contre

l'hydrosadénite suppurée sont sans danger chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire. Les tétracyclines sont efficaces dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde d'intensité légère, ce qui en fait un bon traitement de première intention chez ce groupe de patients⁵⁰. Il n'est pas clair si la sulfasalazine, un traitement standard chez les patients atteints d'arthropathies inflammatoires, pourrait être utile chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée, car elle cible les neutrophiles qui sont des infiltrats majeurs dans les lésions associées à l'hydrosadénite suppurée⁵¹⁻⁵³. Un rapport récent fait état de 2 patients atteints d'arthrite rhumatoïde qui ont développé une hydrosadénite suppurée alors qu'ils observaient un traitement par léflunomide, et dont l'état s'est amélioré quelques semaines après l'arrêt du médicament⁵⁴. L'adalimumab et l'infliximab sont de bonnes options dans ce groupe de patients, mais ce n'est pas le cas de l'éta nercept^{29,55-58}. Par ailleurs, dans le cadre d'un petit essai contrôlé avec répartition aléatoire des sujets ($N = 20$), des patients atteints d'hydrosadénite suppurée au stade de Hurley II ou III ont été assignés au hasard pour recevoir un traitement par un anticorps anti-IL-1 β ou un placebo. Selon les résultats de cet essai, 78% des patients atteints d'hydrosadénite suppurée d'intensité modérée ou grave qui avaient été assignés au groupe de sujets traités par anakinra ont obtenu un score de 50 à l'échelle d'évaluation de la réponse clinique (HiSCR 50) à la 12^e semaine ($P = 0,04$)⁵⁹. Les données sur l'efficacité du traitement par canakinumab, un autre anticorps anti-IL-1 β , ne sont pas concluantes, et les conclusions des rapports de cas sont contradictoires⁶⁰⁻⁶³. Les stéroïdes systémiques peuvent également aider dans les deux cas^{38,64}.

Hydrosadénite suppurée chez les enfants

Chez environ 7 % des patients atteints d'hydrosadénite suppurée, la maladie se manifeste avant l'âge de 12 ans⁶⁵. L'apparition précoce est plus susceptible d'être observée chez

des enfants qui ont des antécédents familiaux de la maladie⁶⁵⁻⁶⁷. Comme on l'a mentionné précédemment, les tétracyclines doivent être évitées chez les enfants de moins de 8 ans, puisqu'elles peuvent compromettre la croissance des os et provoquer une décoloration des dents^{6,68}. Le traitement d'association par rifampine et clindamycine peut être utilisé chez ce groupe de patients^{66,67,69}. De plus, d'autres antibiotiques, comme la céphalxine et l'amoxicilline/acide clavulanique, peuvent également être utilisés. La question de la fréquence plus élevée d'anomalies hormonales chez les enfants atteints de l'hydrosadénite suppurée a été soulevée^{66,67}. Par conséquent, les traitements antiandrogènes comme la metformine, la spironolactone et le finastéride peuvent s'avérer particulièrement utiles⁷⁰⁻⁷⁴.

Le traitement par adalimumab a été homologué pour utilisation chez les adolescents âgés de 12 ans ou plus, selon une posologie qui tient compte du poids. Chez les enfants atteints d'hydrosadénite suppurée qui pèsent entre 30 kg et 60 kg, la posologie recommandée est de 80 mg au départ, suivis de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la 1^{re} semaine. Les enfants pesant 60 kg ou plus peuvent recevoir la même dose que les adultes⁷⁵. Des données font état de l'utilisation hors indication de médicaments biologiques chez des enfants atteints d'autres troubles inflammatoires. Il est donc plausible que ces médicaments biologiques soient également utilisés en présence d'hydrosadénite suppurée récalcitrante. Ces médicaments biologiques comprennent notamment l'infliximab et l'ustékinumab^{76,77}. Les stéroïdes systémiques, bien qu'ils soient efficaces, doivent être évités chez les enfants en raison du risque de retard de croissance⁷⁸.

Tumeur maligne

Les traitements biologiques doivent généralement être évités chez les patients atteints d'un cancer au stade évolutif, en raison des risques d'immunosuppression et de progression cancéreuse^{79,80}. Chez les patients qui ont des antécédents

médicaux de cancer, l'instauration d'un traitement biologique dépend du type de cancer, du temps écoulé depuis la rémission et de la gravité de l'hydrosadénite suppurée^{79,80}. La décision d'instaurer un tel traitement doit être prise, de préférence en consultation avec l'oncologue traitant, après en avoir évalué les avantages et les risques.

Les antibiotiques couramment prescrits pour la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée peuvent être utilisés avec un minimum d'inquiétude chez les patients atteints d'un cancer. Bien que l'utilisation d'antibiotiques immédiatement avant l'instauration d'un traitement par inhibiteurs du point de contrôle immunitaire ait été associée à une survie beaucoup plus courte (soit respectivement 2 mois par rapport à 26 mois lorsqu'une antibiothérapie antérieure avait été administrée par rapport à l'absence d'antibiothérapie antérieure, rapport de risque [RR], 7,4; IC à 95 %, 4,2 à 12,9) dans le cadre d'une étude portant sur 196 patients dont l'âge médian était de 68 ans et qui étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (n = 119), d'un mélanome (n = 38) ou d'un d'autre type de tumeur (n = 39), aucune incidence négative n'a été observée lorsque les antibiotiques étaient prescrits en concomitance⁸¹. Dans certains cas, nous pouvons nous appuyer sur les antibiotiques existants pour contrôler les lésions associées à l'hydrosadénite suppurée. Chez un patient atteint de leucémie qui avait subi une greffe de cellules souches et reçu une prophylaxie à long terme par sulfaméthoxazole/triméthoprim, les lésions associées à l'hydrosadénite suppurée se sont développées après que la dose d'antibiotiques a été réduite à 3 fois par semaine. Les poussées d'hydrosadénite suppurée ont été contrôlées après la réinstauration de la dose quotidienne. Dans les cas les plus graves, le choix d'un traitement intraveineux par ertapénem est tout à fait approprié⁸². Un traitement par prednisone à faible dose est également une option thérapeutique en présence de cas récalcitrants de grave intensité³⁸.

Psoriasis

Le psoriasis affecte environ 9 % des patients atteints d'hydrosadénite suppurée⁴⁷. Dans la plupart des cas, la présence de psoriasis permet aux patients atteints d'hydrosadénite suppurée d'avoir accès à des médicaments homologués contre le psoriasis qui peuvent également s'avérer efficaces contre l'hydrosadénite suppurée. L'adalimumab a été homologué contre l'hydrosadénite suppurée, mais la dose qui doit être utilisée pour cette indication est le double de celle qui est utilisée contre le psoriasis^{55,83}. Bien que l'etanercept n'ait pas été jugé efficace chez les patients atteints d'hydrosadénite suppurée, l'infliximab peut être utile, surtout s'il est administré à une fréquence ou à des doses plus élevées^{56,84,85}. De plus, des séries de cas et des études en phase II ont révélé des résultats positifs avec un traitement par ustékinumab, sécukinumab ou guselkumab^{33-35,86}. Par ailleurs, dans une étude contrôlée avec répartition aléatoire de petite envergure, 53 % des patients atteints d'hydrosadénite suppurée qui étaient traités par aprémilast ont obtenu un score de 50 à l'échelle d'évaluation de la réponse clinique (HiSCR 50)⁸⁷. La cyclosporine est efficace chez les patients atteints de psoriasis, tout comme chez ceux qui sont atteints d'hydrosadénite suppurée^{2,3}. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, puisque ceux qui sont atteints d'hydrosadénite suppurée présentent un risque plus élevé de développer un syndrome métabolique pouvant se manifester sous la forme d'hypertension et de dyslipidémie⁴. Les antibiotiques utilisés dans la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée sont généralement sans danger chez les patients atteints de psoriasis, mais ils ne présentent aucun avantage contre cette dernière affection. De même, les rétinoïdes systémiques et le méthotrexate ont un rôle limité dans la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée⁸⁸. Enfin, les stéroïdes systémiques devraient être utilisés avec prudence, si jamais ils doivent l'être, en raison du risque de rebond du psoriasis après le retrait

Idiophagédénisme

Le taux d'idiophagédénisme chez les patients atteints d'hidrosadénite suppurée n'a pas été clairement établi; il semble toutefois être plus élevé que dans la population générale^{90,91}. De plus, les deux affections peuvent coexister dans le cadre de syndromes inflammatoires, comme le PASH (idiophagédénisme, acné et hidrosadénite suppurée) ou PAPASH (arthrite septique à pyogène, acné, idiophagédénisme et hidrosadénite suppurée)⁹². La dapsone, un anti-inflammatoire qui agit sur les polynucléaires neutrophiles, est une bonne option chez les patients atteints d'hidrosadénite suppurée ou d'idiophagédénisme^{88,93-97}. Elle peut être utilisée seule dans les cas d'intensité légère ou en association dans les cas plus graves. De même, des rapports font état d'une maîtrise efficace chez des patients atteints d'idiophagédénisme traités par minocycline⁹⁸⁻¹⁰¹. Les stéroïdes systémiques et la cyclosporine sont également des traitements efficaces^{1,93,102-105}. Parmi les produits biologiques, des données soutiennent l'utilisation de l'adalimumab, de l'infliximab et de l'ustékinumab chez les patients atteints de l'une ou l'autre de ces affections^{29,34,55,106-110}. Enfin, l'efficacité du traitement par anakinra n'a pas été clairement établie chez les patients atteints d'idiophagédénisme^{111,112}.

Conclusion

L'hidrosadénite suppurée est associée à de nombreuses comorbidités, ce qui présente à la fois des défis et des occasions dans la prise en charge de ces patients. Lorsque c'est possible, il est préférable de choisir les modalités thérapeutiques qui tiennent compte de toutes les comorbidités en cause. Lorsque cette option n'est pas envisageable, le médecin traitant doit s'assurer que les traitements choisis n'ont aucun impact négatif sur l'une ou l'autre de ces comorbidités.

Références

1 Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines

for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:91-101.

2 Alhusayen R, Shear NH. Pharmacologic Interventions for Hidradenitis Suppurativa. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13:283-91.

3 Alhusayen R, Shear NH. Scientific evidence for the use of current traditional systemic therapies in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:S42-6.

4 Dauden E, Lazaro P, Aguilar MD, et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32:129-44.

5 Perng P, Zampella JG, Okoye GA. Management of hidradenitis suppurativa in pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76:979-89.

6 Smilack JD. The tetracyclines. In: Mayo Clinic Proceedings. , Elsevier Ltd, 1999; 727-9.

7 Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965; 38:359-77.

8 Wenk RE, Gebhardt FC, Bhagavan BS, et al. Tetracycline-associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. *J Reprod Med* 1981; 26:135-41.

9 Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: A population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1289-96.

10 McGregor JA, French JI, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:867-75.

11 Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: A population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97:188-92.

12 Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:298-302.

13 Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:525-9.

14 Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, et al. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015; 35:1052-62.

15 Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122:65-79.

16 Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: Safety considerations. *Drug Saf.* 2001; 24:553-65.

17 Liu J, Murray AM, Mankus EB, et al. Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic

cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132:678-81.

18 Rezaei S, Gallo D, Payero E, Henderson CE. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133:384-5.

19 Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131:29-44.

20 Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, et al. Adalimumab long-term safety: Infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:414-7.

21 Johansen CB, Jimenez-Solem E, Haerskjold A, et al. The use and safety of TNF inhibitors during pregnancy in women with psoriasis: A review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19. doi:10.3390/ijms19051349.

22 Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *Br Med J* 2007; 334:1218-20.

23 Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:228-33.

24 Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology.* 2019; 155:1022-7.

25 Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential Association Between the Oral Tetracycline Class of Antimicrobials Used to Treat Acne and Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2610-6.

26 Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2326-32.

27 Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12:3306-13.

28 Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut* 2014; 63:292-9.

29 Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:205-17.

30 Ghias MH, Johnston AD, Kutner AJ, et al. High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2020. doi:10.1016/j.jaad.2019.09.071.

- 31 Oskardmay AN, Miles JA, Sayed CJ. Determining the optimal dose of infliximab for treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:702–8.
- 32 Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012; 26:911–4.
- 33 Blok JL, Li K, Brodmerkel C, et al. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* 2016; 174:839–46.
- 34 Romani J, Vilarraza E, Martorell A, et al. Ustekinumab with Intravenous Infusion: Results in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2020; 236:21–4.
- 35 Casseres RG, Kahn JS, Her MJ, Rosmarin D. Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:265–7.
- 36 Berman HS, Villa NM, Shi VY, Hsiao JL. Guselkumab in the treatment of concomitant hidradenitis suppurativa, psoriasis, and Crohn's disease. *J Dermatolog Treat* 2019. doi:10.1080/09546634.2019.1654067.
- 37 Grossberg LB. A Case Report of Successful Treatment of Crohn's Disease and Psoriasis With Guselkumab. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:e84–e84.
- 38 Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:1059–62.
- 39 Faubion WA, Loftus E V., Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121:255–60.
- 40 Vekic DA, Woods J, Lin P, Cains GD. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2018; 57:10–8.
- 41 Souza DA, De Souza A, Solomon GE, et al. SAPHO Syndrome Associated With Hidradenitis Suppurativa Successfully Treated with Infliximab and Methotrexate. , 2011.
- 42 Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:444–7.
- 43 Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: Unexpected results of a randomised, double-blind placebo- controlled trial. *Gut* 2012; 61:1693–700.
- 44 Vernero M, Astegiano M, Ribaldone DG. New Onset of Inflammatory Bowel Disease in Three Patients Undergoing IL-17A Inhibitor Secukinumab. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:179–80.
- 45 Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: A retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:473–9.
- 46 Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:1144–50.
- 47 Richette P, Molto A, Viguier M, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis - Results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol* 2014; 41:490–4.
- 48 Rondags A, Arends S, Wink FR, et al. High prevalence of hidradenitis suppurativa symptoms in axial spondyloarthritis patients: A possible new extra-articular manifestation. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48:611–7.
- 49 Schneeweiss MC, Kim SC, Schneeweiss S, et al. Risk of Inflammatory Arthritis after a New Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatology*. 2020; 156:342–5.
- 50 Smith CJ, Sayles H, Mikuls TR, Michaud K. Minocycline and doxycycline therapy in community patients with rheumatoid arthritis: Prescribing patterns, patient-level determinants of use, and patient-reported side effects. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R168.
- 51 Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998. doi:10.1002/14651858.cd000958.
- 52 Lima AL, Karl I, Giner T, et al. Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2016; 174:514–21.
- 53 Stenson WF, Lobos E. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J Clin Invest* 1982; 69:494–7.
- 54 Machan A, Azendour H, Toufik H, et al. Leflunomide-Induced Hidradenitis Suppurativa. 2020. doi:10.1155/2020/3549491.
- 55 Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375:422–34.
- 56 Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010; 146:501–4.
- 57 Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: Still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2009; 5:578–82.
- 58 Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: Pathogenetic and therapeutic aspects. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2014; 28:651–9.
- 59 Tzanetakou V, Kanni T, Giatrikou S, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology* 2016; 152:52–9.
- 60 Jaeger T, Andres C, Grosber M, et al. Pyoderma gangrenosum and concomitant hidradenitis suppurativa - Rapid response to canakinumab (anti-IL-1B). *Eur. J. Dermatology*. 2013; 23:408–10.
- 61 Houriet C, Seyed Jafari SM, Thomi R, et al. Canakinumab for severe hidradenitis suppurativa: Preliminary experience in 2 cases. *JAMA Dermatology* 2017; 153:1195–7.
- 62 Sun N, Ro T, Jolly P, et al. Non-response to interleukin-1 antagonist canakinumab in two patients with refractory pyoderma gangrenosum and hidradenitis suppurativa. *ncbi.nlm.nih.gov/URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749618/ [accessed on April 13, 2020].*
- 63 Tekin B, Salman A, Dermatology TE-IJ of, 2017 undefined. Hidradenitis suppurativa unresponsive to canakinumab treatment: a case report. *ijdv.com/URL http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2017;volume=83;issue=5;page=615;epage=617;aulast=Tekin [accessed on April 13, 2020].*
- 64 Göttsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. doi:10.1002/14651858.cd000189.pub2.
- 65 Deckers IE, Van Der Zee HH, Boer J, Prens EP. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:485–8.
- 66 Liy-Wong C, Pope E, Lara-Corralles I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:S36–41.
- 67 Mikkelsen PR, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa in Children and Adolescents: A Review of Treatment Options. *Pediatr. Drugs*. 2014; 16:483–9.
- 68 Tetracycline - FDA prescribing information, side effects and uses [WWW Document]. URL <https://www.drugs.com/pro/tetracycline.html> [accessed on April 14, 2020].
- 69 Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa in prepubescent and pubescent children. *Clin Dermatol* 2015; 33:316–9.
- 70 Verdolini R, Clayton N, Smith A, et al. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2013; 27:1101–8.
- 71 Min HP, Kinra S, Ward KJ, et al. Metformin for obesity in children and adolescents: A systematic review. *Diabetes Care*. 2009; 32:1743–5.
- 72 Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *JAMA Dermatology* 2013; 149:732–5.
- 73 Lee A, Fischer G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol* 2015; 56:192–6.
- 74 Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patients: retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg* 2007; 11:125–31.

- 75 Adalimumab (Professional Patient Advice) - Drugs.com [WWW Document]. URL <https://www.drugs.com/ppa/adalimumab.html> [accessed on April 14, 2020].
- 76 Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, et al. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69:61–7.
- 77 Baldassano R. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:833–8.
- 78 Hochberg Z. Mechanisms of Steroid Impairment of Growth. *Horm Res Paediatr* 2002; 58:33–8.
- 79 Bernheim O, Colombel JF, Ullman TA, et al. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut* 2013; 62:1523–8.
- 80 Singh J, Saag K, Jr SB, et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (1): 1–26. .
- 81 Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5:1774–8.
- 82 Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais J-P, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:513–20.
- 83 Menter A, Tying S, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. ElsevierURL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962207014375> [accessed on April 13, 2020].
- 84 Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol*. 2008; 159:274–85.
- 85 Gottlieb A, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ElsevierURL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096220400742X> [accessed on April 13, 2020].
- 86 Casseres R, Prussick L, ... PZ-J of the A, 2020 undefined. Secukinumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: Results of an Open-Label Trial. ElsevierURL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220302097> [accessed on April 13, 2020].
- 87 Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:80–8.
- 88 Ingram JR, Collier F, Brown D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol* 2019; 180:1009–17.
- 89 BAKER H, RYAN TJ. GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS. *Br J Dermatol* 1968; 80:771–93.
- 90 Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, et al. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: A case series and literature review. *Arch Dermatol* 2010; 146:1265–70.
- 91 Ah-Weng A, Langtry JAA, Velangi S, et al. Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:669–71.
- 92 Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32:397–408.
- 93 Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am. J. Clin. Dermatol*. 2002; 3:149–58.
- 94 Brown RE, Lay L, Graham D. Bilateral pyoderma gangrenosum of the hand: Treatment with dapsone. *J Hand Surg Am* 1993; 18:119–21.
- 95 Miranda M. Pyoderma gangrenosum treated with sulfasalazine and dapsone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002; 68:160–1.
- 96 Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, et al. Dapsone Therapy for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 24 Patients. *Dermatology* 2011; 222:342–6.
- 97 Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:19–31.
- 98 NJ R, RD P. Response of atypical bullous pyoderma gangrenosum to oral minocycline hydrochloride and topical steroids. *Acta Derm Venereol* 1990; 70:538–9.
- 99 PD S. Pyoderma gangrenosum associated with cystic acne and hidradenitis suppurativa controlled by adding minocycline and sulfasalazine to the treatment regimen. *Cutis* 1996; 57:315–9.
- 100 WS L, WF B. Pyoderma gangrenosum responsive to minocycline hydrochloride. *Cutis* 1978; 21:535–8.
- 101 Mrpc JBJ, Tan SV, Graham-Brown RAC, Pembroke AC. The successful use of minocycline in pyoderma gangrenosum-a report of seven cases and review of the literature. *J Dermatolog Treat* 1989; 1:23–5.
- 102 Matis W, Ellis C, ... CG-A of, 1992 undefined. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. jamanetwork.comURL <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/554286> [accessed on April 14, 2020].
- 103 Elgart G, Stover P, Larson K, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine: results in seven patients. ElsevierURL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096229170016U> [accessed on April 14, 2020].
- 104 Goldberg N, Ottuso P, surgery JP-P and reconstructive, 1993 undefined. Cyclosporine for pyoderma gangrenosum. europepmc.orgURL <https://europepmc.org/abstract/med/8416543> [accessed on April 14, 2020].
- 105 Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75. doi:10.1016/j.jaad.2016.06.001.
- 106 Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol* 2005; 152:1059–61.
- 107 Fonder MA, Cummins DL, Ehst BD, et al. Adalimumab therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Burns Wounds* 2006; 5:e8.
- 108 Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55:505–9.
- 109 Greb JE, Gottlieb AB, Goldminz AM. High-dose ustekinumab for the treatment of severe, recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Dermatol. Ther.* 2016; 29:482–3.
- 110 Low ZM, Mar A. Treatment of severe recalcitrant pyoderma gangrenosum with ustekinumab. *Australas J Dermatol* 2018; 59:131–4.
- 111 Acquitter M, Plantin P, Kupfer I, et al. Anakinra improves pyoderma gangrenosum in psoriatic arthritis: A case report. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163:70–1.
- 112 Lin Z, Hegarty JP, Lin T, et al. Failure of anakinra treatment of pyoderma gangrenosum in an IBD patient and relevance to the PSTPIP1 gene. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:E41–2.c

À PROPOS DE L'AUTEURE

Fiona Lovegrove, MD

La D^{re} Fiona Lovegrove est dermatologue à London, en Ontario, où elle dirige un cabinet indépendant de dermatologie générale. Elle s'intéresse tout particulièrement à la médecine et à l'immunodermatologie. D^{re} Lovegrove est diplômée du programme combiné M.D./Ph.D. de l'Université de Toronto. Elle a obtenu son doctorat en recherche sur les maladies infectieuses en 2008 et son doctorat en médecine en 2010. Elle a poursuivi sa résidence en dermatologie, qu'elle a terminée en juin 2016, à l'Université de Toronto. Dans ses temps libres, elle aime faire du vélo sur les sentiers riverains, découvrir les bières artisanales locales et cuisiner ou déguster des plats succulents.



ADOPTION D'UNE MALADIE ORPHELINE : PRISE EN CHARGE DE LA SARCOÏDOSE À L'ÈRE DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

Introduction :

La sarcoïdose est un trouble inflammatoire granulomateux à médiation immunologique. Cette maladie est difficile à diagnostiquer et à traiter, parce qu'elle est associée à de multiples présentations cutanées, qu'elle peut affecter n'importe quel organe et que le diagnostic ne peut être établi qu'après avoir éliminé toutes les autres affections granulomateuses, y compris les infections. L'établissement d'un diagnostic de sarcoïdose et un traitement efficace peuvent toutefois sauver des vies.

Une meilleure compréhension de cette maladie complexe a donné lieu à de nouvelles options thérapeutiques, notamment l'application novatrice de médicaments biologiques et d'inhibiteurs à petites molécules (IPM) hors indication. Le présent article explore les principaux aspects cliniques de la sarcoïdose cutanée, passe rapidement en revue les analyses qu'un dermatologue affairé doit effectuer et analyse des données probantes concernant l'utilisation de médicaments biologiques et d'IPM dans le traitement des patients atteints de la sarcoïdose cutanée.

Étiologie et pathophysiologie :

On croit que la sarcoïdose est attribuable à une exposition environnementale qui déclenche une réaction pro-inflammatoire exubérante chez une personne génétiquement prédisposée. Les cytokines produites par les Th1 sont surréglementées, les cytokines produites par les Th2 sont sous-réglementées et la concentration de lymphocytes T régulateurs diminue, ce qui entraîne la formation de granulomes et une réponse inflammatoire dysrégulée et persistante¹. Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) est une cytokine Th1 qui a été identifiée comme étant essentielle dans le développement et le maintien des granulomes infectieux². Dans la sarcoïdose, le TNF- α est un

médiateur essentiel de la réponse inflammatoire, en conjonction avec l'interféron-gamma ainsi que les transducteurs de signaux intracellulaires et les activateurs de transcription (STAT)¹³⁻⁵. Une meilleure connaissance du mécanisme de formation des granulomes sarcoïdiens fournit des cibles moléculaires à des fins de diagnostic, de surveillance de la progression de la maladie et, en fin de compte, de traitement.

Variantes cliniques :

La sarcoïdose cutanée est connue pour la variété de ses présentations morphologiques, d'où son appellation de « grand imitateur ». La présentation classique de la sarcoïdose sur la peau est constituée de papules ou de plaques de couleur brun-rouge ayant une apparence de « gelée de pomme » à la diascopie (Figure 1). Mais d'autres présentations courantes incluent le *lupus pernio*, les nodules sous-cutanés ou « Darier-Roussy », la sarcoïdose tatouée et cicatricielle⁶. Rappelons que, bien que peu fréquente, la sarcoïdose cutanée peut également présenter une morphologie psoriasiforme, annulaire, hypopigmentée ou ulcéreuse.

Bilan :

Certaines variantes cliniques, telles que le *lupus pernio* et la sarcoïdose nodulaire sous-cutanée, sont généralement associés à une sarcoïdose systémique⁶, mais un diagnostic de sarcoïdose cutanée justifie un bilan systémique complet⁷. Le bilan sanguin a pour objet d'évaluer l'implication systémique et de planifier la prise en charge et la surveillance de la maladie. Les tests doivent porter sur la NFS, la fonction hépatique, la fonction rénale, l'hormone thyroïdienne (TSH), les concentrations de calcium et de vitamine D et l'analyse des urines⁷. Au départ, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui est produite par les macrophages et d'autres constituants du granulome, était considérée comme positivement corrélée à un diagnostic de sarcoïdose⁸. Des données récentes n'indiquent toutefois qu'une faible sensibilité et spécificité en tant que marqueur de diagnostic⁹. Puisque



Figure 1. Cas de cutaneous sarcoidosis chez un jeune homme.

mon cabinet traite un grand nombre de patients, je compte sur des dossiers médicaux électroniques – à l'aide de macros et de demandes de tests sanguins préremplis – pour simplifier ces tâches. Je demande également au fournisseur de soins primaires du patient d'organiser près de chez lui un électrocardiogramme (ECG), un échocardiogramme, une radiographie pulmonaire, des tests de fonction pulmonaire et un examen ophtalmique pour le patient. Enfin, comme la sarcoïdose est une maladie véritablement multisystémique, il est souvent nécessaire de recommander les patients aux soins de nombreux spécialistes et de coordonner leur prise en charge.

Approche thérapeutique :

Le traitement des patients atteints de sarcoïdose cutanée suit une progression thérapeutique semblable à celui d'autres maladies inflammatoires de la peau – traitements topiques, injections intralésionnelles, traitements classiques administrés par voie orale, traitements biologiques et IPM. Un traitement systémique doit généralement être envisagé lorsque les traitements topiques et intralésionnels sont un échec, ou lorsque la maladie cutanée est généralisée ou défigurante⁶. Par ailleurs, le traitement est justifié lorsque le patient

présente certaines manifestations systémiques de sarcoïdose, comme une hypercalcémie, une atteinte pulmonaire évolutive, une atteinte cardiaque symptomatique, une maladie oculaire ou une atteinte au système nerveux central.

Traitements systémiques classiques :

Depuis les années 1950, les corticostéroïdes oraux sont utilisés pour traiter efficacement la sarcoïdose. Les premières études ont révélé une amélioration objective et subjective à des degrés divers chez tous les patients traités (N = 13)¹⁰. Chez les patients atteints de maladies chroniques, le traitement prolongé par corticostéroïdes est toutefois associé à une morbidité considérable. Il est donc très important de disposer d'options thérapeutiques efficaces qui épargnent les stéroïdes.

Dans le cadre d'une petite étude sur la sarcoïdose cutanée, une amélioration subjective a été observée chez 93 % des patients, alors qu'une amélioration objective a été observée chez 86 % des patients (N = 14)¹¹. Le méthotrexate semble atteindre son effet maximal après 6 mois de traitement chez les patients atteints de sarcoïdose cutanée¹². De nombreuses études ont porté sur des antipaludiques, notamment la chloroquine^{13,14} et l'hydroxychloroquine¹⁵, chez des patients atteints de sarcoïdose. Dans le cadre d'un essai ouvert, l'hydroxychloroquine s'est révélée efficace dans le traitement de patients atteints de sarcoïdose cutanée, sauf lorsqu'une atteinte pulmonaire est en cause, comme l'a démontré une cohorte de 17 patients qui présentaient des granulomes sarcoïdiens cutanés et qui ont été traités par hydroxychloroquine (2 à 3 mg/kg/jour)¹⁵. Les tétracyclines, notamment la minocycline^{16,17} et la doxycycline¹⁸, peuvent également s'avérer efficaces dans le traitement des patients atteints de sarcoïdose cutanée. Dans le cadre d'une étude prospective, une amélioration a été observée chez 83 % des patients (N = 12) traités par minocycline, à raison de 200 mg/j, pendant une période médiane de 12 mois¹⁷, alors qu'une étude rétrospective a

révélé une amélioration chez 74 % des patients (N = 27)¹⁶ traités par minocycline, soit 6 (22 %) ayant obtenu une rémission complète, 14 (52 %) une rémission partielle, alors que 7 (26 %) n’ont obtenu aucune rémission. Des données probantes de qualité variée appuient également le recours à d’autres médicaments dans le traitement des patients atteints de sarcoïdose, dont l’allopurinol^{19,20}, la leflunomide²¹, le mofétilmycophénolate^{22,23}, la pentoxifylline²⁴ et la thalidomide²⁵⁻²⁹.

Nouveaux traitements systémiques – Agents biologiques :

Puisque le TNF α est considéré comme étant un médiateur en amont important de la formation de granulomes, l’inhibition du TNF α devrait être une cible thérapeutique efficace en présence de sarcoïdose^{5,30}. L’infliximab est le traitement biologique qui s’appuie sur le plus de données qui en justifient l’utilisation chez les patients atteints de sarcoïdose. Des essais contrôlés avec répartition aléatoire des sujets ont révélé un effet bénéfique en présence d’une maladie pulmonaire^{31,32}, extrapulmonaire³³ ou cutanée³⁴. Entre le début du traitement et la 24^e semaine, 12 patients traités par infliximab présentaient des changements significatifs en ce qui a trait à la desquamation ($p < 0,005$) et à l’induration ($p < 0,01$) de la sarcoïdose cutanée, comparativement à ceux ayant reçu un placebo. Mais aucune différence n’a été observée quant à l’érythème ou la surface affectée³⁴.

Les données portant sur l’adalimumab en appuient également l’utilisation chez les patients atteints de sarcoïdose pulmonaire³⁵ ou cutanée³⁶. Un essai de 12 semaines contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire des sujets, suivi d’une prolongation de 12 semaines en phase ouverte et de 8 semaines sans traitement, a montré une amélioration de plusieurs paramètres d’évaluation de la maladie cutanée, notamment l’indice de la qualité de vie en dermatologie (DLQI) ($P = 0,0034$), dans le groupe de sujets traités par adalimumab (N = 10), comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (N = 6), à la

24^e semaine avec une certaine perte de réponse après 8 semaines de retrait du traitement³⁶. Enfin, le golimumab, un inhibiteur qui appartient également à la classe des inhibiteurs du TNF- α , offre peut-être une autre option thérapeutique, puisqu’il a été associé à une tendance à l’amélioration du score PGA (amélioration selon l’évaluation globale par le médecin) à la 28^e semaine, comparativement à un placebo, avec réponse numériquement non significative de l’évaluation cutanée globale par le médecin après le traitement par golimumab (53 %), comparativement à un placebo (30 %)³⁷. La même étude n’a révélé aucune différence significative quant à la sarcoïdose pulmonaire chez les sujets traités par golimumab et n’a révélé aucune différence significative quant à la sarcoïdose pulmonaire ou cutanée chez les sujets traités par ustékinumab³⁷. L’étanercept n’a pas été associé au même degré d’efficacité que les autres antagonistes du TNF α dans le traitement des sujets atteints de sarcoïdose. Les rapports de cas ont montré une résorption de la sarcoïdose cutanée chez les sujets traité par étanercept^{38,39}. Dans l’ensemble, les données probantes ne sont toutefois pas concluantes et le traitement par étanercept des sujets atteints d’une autre maladie a été considéré comme un traitement qui, paradoxalement, contribue à la sarcoïdose⁵.

Le rituximab est un autre agent biologique qui a été proposé comme traitement chez les sujets atteints de sarcoïdose. Encore une fois, les données probantes sont inconcluantes et les effets bénéfiques qui ont été

observés dans le cadre de la phase précoce d’un essai prospectif mené auprès de dix patients atteints de sarcoïdose pulmonaire réfractaire étaient limités⁴⁰.

Nouveaux traitements systémiques – Inhibiteurs à petites molécules :

Les inhibiteurs à petites molécules sont des médicaments administrés par voie orale qui inhibent un processus de signalisation intracellulaire et régulent l’expression génétique en aval. Ce domaine thérapeutique suscite un intérêt énorme dans le domaine des maladies inflammatoires et est à l’origine d’une poussée récente dans le développement de ces médicaments, tout particulièrement dans la classe des inhibiteurs de Janus Kinase (JAK). Les inhibiteurs de Janus kinase modulent la voie de signalisation JAK-STAT, inhibant la phosphorylation STAT, régulant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires en aval. Le tofacitinib (inhibiteur du JAK 1/3 approuvé pour les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, d’arthrite psoriasique ou de colite ulcéreuse) a été utilisé pour traiter efficacement un cas de sarcoïdose multiorgane réfractaire au traitement conventionnel⁴¹ et trois cas de sarcoïdose cutanée également réfractaire au traitement conventionnel⁴². Selon un rapport portant sur un cas unique, l’utilisation hors indication de ruxolitinib (un inhibiteur de JAK1 et de JAK2) a été associée à une résolution d’un cas de sarcoïdose cutanée en concomitance chez un patient atteint de la maladie de Vaquez⁴³. D’un point de vue mécanique, ce résultat apparaît tout à fait compréhensible puisque STAT1 semble être un médiateur clé dans la

CLASSE DE MÉDICAMENTS	AGENT THÉRAPEUTIQUE
CORTICOSTÉROÏDES ORAUX	VARIÉS
ARMM/AGENTS IMMUNOMODULATEURS	MÉTHOTREXATE; LEFLUNOMIDE; THALIDOMIDE
ANTIPALUDIQUE	CHLOROQUINE; HYDROXYCHLOROQUINE
TÉTRACYCLINES	MINOCYCLINE; DOXYCYCLINE
INHIBITEUR DE LA XANTHINE OXYDASE	ALLOPURINOL
IMMUNOSUPPRESSEUR	MOFÉTILMYCOPHÉNOLATE
INHIBITEUR DU TNF- α	GOLIMUMAB; INFILIXIMAB; ADALIMUMAB
INHIBITEURS DE JANUS KINASE	TOFACITINIB; RUXOLITINIB
INHIBITEUR DE LA PHOSPHODIESTÉRASE	APRÉMILAST; PENTOXIFYLLINE

Tableau 1. Options thérapeutiques possibles contre la sarcoïdose

voie de la sarcoïdose. Par conséquent, l'inhibition de JAK justifie une étude plus approfondie dans le traitement des patients atteints de sarcoïdose. Comme on l'a mentionné précédemment, la pentoxifylline, un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE) qui a une faible activité anti-TNF- α , s'est révélée être un traitement efficace contre la sarcoïdose. L'aprémilast (un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4) indiqué chez les patients atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave) a fait l'objet d'une évaluation dans le traitement des patients atteints de sarcoïdose cutanée. Une réduction significative de l'indice d'induration a été observée par rapport aux valeurs de départ ($p < 0,02$) chez quinze patients traités par aprémilast, à raison de 20 mg deux fois par jour pendant 12 semaines, mais aucune amélioration n'a été observée quant à l'érythème, la desquamation et la surface affectée⁴⁴.

Discussion et conclusion

La sarcoïdose est l'une des maladies cutanées les plus courantes. Par conséquent, les dermatologues ont souvent la responsabilité de poser le diagnostic, de diriger l'examen systémique et d'amorcer le traitement chez les patients atteints de cette maladie inflammatoire à médiation immunitaire. Puisque de nombreuses maladies dermatologiques sont relativement rares, et puisque les dermatologues sont à l'aise pour comprendre les facteurs immunologiques qui sous-tendent les affections dermatologiques les plus courantes et que nombre de nos traitements sont « hors indication », notre profession est particulièrement bien placée pour tirer parti des principes immunologiques et des nouveaux traitements chez les personnes atteintes de sarcoïdose.

Références :

- Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis--scientific progress and clinical challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):457-467. doi:10.1038/nrrheum.2011.93
- Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2002;168(9):4620-4627. doi:10.4049/jimmunol.168.9.4620
- Christophi GP, Caza T, Curtiss C, Gumber D, Massa PT, Landas SK. Gene expression profiles in granuloma tissue reveal novel diagnostic markers in sarcoidosis. *Exp Mol Pathol*. 2014;96(3):393-399. doi:10.1016/j.yexmp.2014.04.006
- Rosenbaum JT, Pasadhika S, Crouser ED, et al. Hypothesis: sarcoidosis is a STAT1-mediated disease. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2009;132(2):174-183. doi:10.1016/j.clim.2009.04.010
- Amber KT, Bloom R, Mrowietz U, Hertl M. TNF- α : a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(11):2104-2111. doi:10.1111/jdv.13246
- Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):699.e1-18; quiz 717-718. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.965
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-755. doi:10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
- Silverstein E, Friedland J, Lyons HA, Gourin A. Elevation of angiotensin-converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis: clinical and possible pathogenic significance. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;278:498-513. doi:10.1111/j.1749-6632.1976.tb47062.x
- Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016;194(1):91-95. doi:10.1007/s00408-015-9826-3
- Siltzbach LE. Effects of cortisone in sarcoidosis; a study of thirteen patients. *Am J Med*. 1952;12(2):139-160. doi:10.1016/0002-9343(52)90208-8
- Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci*. 1990;299(3):153-157. doi:10.1097/00000441-199003000-00002
- Webster GF, Razsi LK, Sanchez M, Shupack JL. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(3):451-454. doi:10.1016/0190-9622(91)70071-9
- Morse SI, Cohn ZA, Hirsch JG, Schaefer RW. The treatment of sarcoidosis with chloroquine. *Am J Med*. 1961;30:779-784. doi:10.1016/0002-9343(61)90213-3
- Zic JA, Horowitz DH, Arzubaga C, King LE. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch Dermatol*. 1991;127(7):1034-1040.
- Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(3 Pt 1):487-489. doi:10.1016/0190-9622(90)70246-e
- Steen T, English JC. Oral minocycline in treatment of cutaneous sarcoidosis. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):758-760. doi:10.1001/jamadermatol.2013.2977
- Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001;137(1):69-73. doi:10.1001/archderm.137.1.69
- Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):869-872. doi:10.1001/archderm.141.7.869
- Pollock JL. Sarcoidosis responding to allopurinol. *Arch Dermatol*. 1980;116(3):273-274.
- Brechtel B, Haas N, Henz BM, Kolde G. Allopurinol: a therapeutic alternative for disseminated cutaneous sarcoidosis. *Br J Dermatol*. 1996;135(2):307-309.
- Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, Wilson JG. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003;42(5):700-702. doi:10.1093/rheumatology/keg156
- Papiris S, Stagaki E, Papadaki G, et al. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment in sarcoidosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;58:101840. doi:10.1016/j.pupt.2019.101840
- Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A, Nousari HC. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):147-148. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05042.x
- Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1665-1669. doi:10.1164/ajrccm.155.5.9154873
- Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(5 Pt 2):866-869. doi:10.1016/0190-9622(95)91549-4
- Lee JB, Koblenzer PS. Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: a case report. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(5 Pt 2):835-838. doi:10.1016/s0190-9622(98)70360-3
- Rousseau L, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with low doses of thalidomide. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):1045-1046. doi:10.1001/archderm.134.8.1045
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest*. 2002;122(1):227-232. doi:10.1378/chest.122.1.227
- Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2):235-241. doi:10.1016/j.

jaad.2003.07.006

30. Crommelin HA, Vorselaars ADM, van Moorsel CHM, Korenromp IHE, Deneer VHM, Grutters JC. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy*. 2014;6(10):1127-1143. doi:10.2217/imt.14.65

31. Baughman RP, Shipley R, Desai S, et al. Changes in chest roentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest*. 2009;136(2):526-535. doi:10.1378/chest.08-1876

32. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2006;23(3):201-208.

33. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1189-1196. doi:10.1183/09031936.00051907

34. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Infliximab for chronic cutaneous sarcoidosis: a subset analysis from a double-blind randomized clinical trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2016;32(4):289-295.

35. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, et al. Efficacy Results of a 52-week Trial of Adalimumab in the Treatment of Refractory Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2014;31(1):46-54.

36. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):765-773. doi:10.1016/j.jaad.2012.10.056

37. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1296-1307. doi:10.1183/09031936.00000914

38. Tuchinda C, Wong HK. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol JDD*. 2006;5(6):538-540.

39. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1864-1867.

40. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1525-1528. doi:10.1183/09031936.00224513

41. Damsky W, Young BD, Sloan B, Miller EJ, Obando JA, King B. Treatment of Multiorgan Sarcoidosis With Tofacitinib. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(2):106-109. doi:10.1002/acr2.11112

42. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):612-621. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.098

43. Wei JJ, Kallenbach LR, Kreider M, Leung TH, Rosenbach M. Resolution of cutaneous sarcoidosis after Janus kinase inhibitor therapy for concomitant polycythemia vera. *JAAD Case Rep*. 2019;5(4):360-361. doi:10.1016/j.jdc.2019.02.006

44. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, Craft NL, Lower EE. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2012;148(2):262-264. doi:10.1001/archdermatol.2011.301

À PROPOS DE L'AUTEUR

Matthew Karpman, MD, FRCPC

Le Dr Matthew Karpman est un dermatologue agréé qui exerce à Edmonton, sa ville natale. Il a obtenu son diplôme en médecine à l'Université de Calgary avant de poursuivre sa résidence à l'Université de la Colombie-Britannique. Il est actuellement affilié à la division de dermatologie de l'Université de l'Alberta et est un ardent défenseur de nombreux aspects de la profession médicale.



OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN PRÉSENCE DE GRANULOMES ANNULAIRES

Les quelques paragraphes consacrés au granulome annulaire (GA) dans les manuels classiques de dermatologie ne rendent pas justice au volume de consultations cliniques de la part de patients qui en sont atteints. L'épidémiologie du GA est telle que cette affection touche les patients de tout âge. Le diagnostic de granulome localisé s'applique habituellement à des patients âgés de moins de 30 ans. L'incidence est plus élevée chez les femmes, avec un rapport de 2,3 à 1,0, que chez les hommes¹. Environ 15 % de tous les patients atteints de granulome annulaire présentent plus de 10 lésions (c'est-à-dire un granulome annulaire disséminé). Ces patients sont généralement des enfants de moins de 10 ans ou des adultes de plus de 40 ans. Bien que peu fréquents, des cas de granulome annulaire ont été signalés chez des frères et sœurs, des jumeaux ou des générations successives². Des pics saisonniers de granulome annulaire ont également été signalés au printemps et à l'automne³. La durée des éruptions cutanées varie d'une personne à l'autre. Chez plus de la moitié des patients, cette affection se résout d'elle-même sur une période variant de 2 mois à 2 ans. Les cas de granulomes annulaires disséminés peuvent toutefois durer de 3 à 4 ans, voire jusqu'à 10 ans dans certains cas. Les éruptions peuvent également se manifester à nouveau, puisque 40 % des enfants présentent des lésions récurrentes⁴.

Par conséquent, les dermatologues doivent passer au crible une quantité phénoménale de données probantes publiées antérieurement ou recourir à un traitement qui s'est déjà avéré efficace chez leurs propres patients. La rareté des données cliniques de qualité pourrait également être attribuable au fait que cette affection se résorbe d'elle-même, ce qui pourrait faire gonfler les résultats positifs des traitements concomitants. Quelles sont alors les options thérapeutiques à notre disposition?

Cette granulomatose cutanée non infectieuse est associée à un large éventail de manifestations cliniques. La variante la plus courante est la forme localisée, caractérisée par des plaques annulaires rose-brun qui sont souvent présentes sur le dos des mains ou les pieds (figure 1).



Figure 1. Cas de granulome annulaire chez une femme

Bien que le GA localisé se manifeste d'abord sous la forme de quelques papules groupées en anneau, les patients tentent souvent de trouver un traitement lorsqu'ils constatent une propagation centrifuge des plaques. Les termes GA « généralisé » et « disséminé » sont utilisés de façon interchangeable dans la documentation médicale et sont habituellement définis par la présence de plus de 10 papules ou plaques sur le corps. Parmi les autres morphologies rares, citons les variantes sous-cutanées ou perforantes et les plaques cutanées. Le GA peut souvent être reconnu cliniquement. En cas de doute, la confirmation pathologique demeure toutefois un outil précieux.

Pour des raisons pratiques, les traitements peuvent être subdivisés en traitements optimisés en présence d'une forme localisée ou généralisée de la maladie. De nombreuses options thérapeutiques ont été décrites. Une seule étude contrôlée avec répartition aléatoire menée auprès de 8 patients a été effectuée à ce jour. Cette étude a révélé que la solution sursaturée d'iode de potassium n'était pas plus efficace qu'un placebo⁵. Ce résultat n'a probablement pas vraiment d'utilité sur le plan clinique, compte tenu de l'accès limité et de l'utilisation restreinte de ce traitement par la plupart des dermatologues. Pour les traitements cutanés appliqués

localement, les agents les plus couramment utilisés sont les corticostéroïdes topiques. Malgré le peu de données probantes, la facilité d'application et le profil d'innocuité favorable de ces agents, ainsi que les conseils appropriés, font en sorte que les patients tolèrent bien ce traitement de premier recours. En raison de leur efficacité, les puissants corticostéroïdes topiques de classe I sont le traitement privilégié. Selon la partie du corps en cause, il peut d'envisager le recours à un traitement par tacrolimus ou pimécrolimus topique. Des rapports font également état de l'efficacité du traitement par dapsone topique⁶.

L'administration intralésionnelle de triamcinolone, à raison de 5 mg/ml, est une autre option thérapeutique couramment utilisée et efficace. Une résolution a été observée chez près de 70 % des patients traités par triamcinolone, comparativement à seulement 44 % chez ceux qui ont reçu des injections de solution saline normale⁷. La cryochirurgie, soit l'application d'azote liquide sur les papules érythémateuses ou le rebord annulaire des plaques actives, est une autre option thérapeutique. La plupart des rapports anecdotiques proposent un cycle de gel-dégel variant de 10 à 60 secondes. La durée est toutefois tributaire du risque de formation d'ampoules et de cicatrices. Lorsque je présente les options thérapeutiques aux patients, j'ai constaté qu'il était tout à fait logique de parler d'une progression qui va de la simple application d'un corticostéroïde topique à l'administration intralésionnelle d'un corticostéroïde. Pour cette raison, jusqu'à maintenant, j'ai obtenu plus de succès chez les patients traités par administration intralésionnelle de triamcinolone que chez ceux traités par cryothérapie.

Une maladie réfractaire au traitement ou plus disséminée justifie l'examen d'options thérapeutiques systémiques. La photothérapie est le traitement qui est décrit le plus souvent. Une rémission totale ou partielle a été observée chez jusqu'à 70 % des patients traités par NbUVB⁸. Malgré le succès du traitement par NbUVB chez

de nombreux patients que j'ai traités avec succès par NbUVB, la récurrence pose toujours un problème et le besoin d'un traitement d'entretien au long court est réel. Nous ne disposons d'aucune ligne directrice de pratique clinique pour mettre fin au traitement par photothérapie chez les patients atteints de GA. Il faut donc recourir à des congés thérapeutiques pour déterminer si une amélioration durable a été obtenue ou non. Les inconvénients associés à la photothérapie ou le manque d'accessibilité à cette option thérapeutique constituent également des obstacles pour certains patients et devraient être pris en compte au moment du choix du traitement.

Outre les traitements topiques et oraux, les options thérapeutiques par tubes fluorescents émettant une haute énergie (UVA1) ou par psoralène ultraviolet A (PUVA) font également l'objet d'une description qui pourrait s'avérer utile pour les personnes qui ont accès à ces technologies. Pour en savoir plus au sujet des options thérapeutiques pouvant être utilisées dans le traitement des patients atteints de GA généralisé, veuillez consulter le tableau 1 qui résume les principales études dans ce domaine.

Plusieurs traitements administrés par voie orale peuvent être utilisés chez les patients qui nécessitent un traitement supplémentaire. L'efficacité de l'hydroxychloroquine, à raison de doses variant de 200 mg à 400 mg par jour, a été démontrée, bien que la réponse cutanée ne se manifeste souvent pas avant 3 à 6 mois ou plus⁹. L'expérience m'a démontré qu'il est important d'expliquer aux patients que la réaction cutanée du traitement par hydroxychloroquine n'est pas immédiate et que nous ne disposons d'aucun paramètre clinique adéquat concernant l'arrêt du traitement. Malgré une résolution marquée chez 2 patients traités par hydroxychloroquine, d'autres patients ont cessé le traitement après plusieurs mois parce qu'ils n'avaient observé aucune réponse. Conseiller des patients et créer des attentes réalistes concernant la durée du traitement ne sont pas des tâches faciles, puisque la période de temps qui s'écoule avant

TABLEAU 1
Résumé des publications sur le traitement des patients qui présentent un granulome annulaire généralisé

TYPE DE TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS	POSOLOGIE ET DURÉE	ISSUE DU TRAITEMENT	EFFETS SECONDAIRES
DAPSONE				
Steiner, 1985	10	100 mg par jour pendant 2 à 18 semaines	Résolution complète chez quatre patients; résolution partielle chez 3 patients	Maux de tête et sensation de faiblesse
Czarnecki, 1986	6	100 mg par jour pendant 4 à 12 semaines	Résolution chez tous les patients	Fatigue
Saied, 1980	2	100 à 200 mg par jour pendant 4 à 44 semaines	Résolution complète chez 1 patient, 1 patient en cours de résolution	Aucun
ISOTRÉTINOÏNE (AC CUTANE)				
Schleicher, 1985	1	40 mg une à deux fois par jour pendant 12 semaines	Résolution dans 90 % des cas	Lèvres sèches, taux élevé de triglycérides
Tang, 1996	1	30 à 50 mg par jour pendant 16 semaines	Réponse complète	Aucun
Buendia-Eisman 2003	1	50 mg par jour pendant 8 semaines	Résolution dans 90 % des cas	Aucun
Schleicher, 1992	7	40 mg par jour pendant 10 semaines	100 % de réponse; 3 récurrences après une résolution initiale, et abandon du médicament	Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique
HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL)/CHLOROQUINE (ARALEN)				
Carlin, 1987	1	Hydroxychloroquine à raison de 200 mg 2 fois par jour pendant 12 semaines	Résolution presque totale	Aucun
Simon, 1994	1	Deux hydroxychloroquines, 6 mg par kg par jour pendant 6 semaines	Résolution totale	Aucun
		Quatre hydroxychloroquines, 6 mg par kg par jour pendant six semaines		
CYCLOSPORINE (SANDIMMUNE)				
Fiallo, 1998	2	3 mg par kg par jour pendant 12 semaines	Résolution totale	Aucun
NIACINAMIDE				
Ma, 1983	1	1 500 mg par jour pendant 24 semaines	Résolution totale	Aucun
NARROWBAND UVB (NB-UVB)				
Cunningham et al	10	12 séries de traitements	Résolution ou présence résiduelle minimale de la maladie chez 7 patients	Aucun
Pavlovsky et al	13	20 traitements	Réponse complète (définie comme étant l'élimination de toutes les lésions) et réponse partielle (définie comme étant l'élimination de > 50 % des lésions) chez 54 % des patients	Aucun
VITAMINE E/ZILEUTON (ZYFLO)				
Smith, 2002	3	Vitamine E, 400 UI par jour	Résolution totale	Aucun
		Zileuton, 600 mg par jour pendant 8 à 12 semaines		
ONGUENT TOPIQUE DE TACROLIMUS À 0,1 % (PROTOPIQUE)				
Harth, 2004	4	Application quotidienne pendant 8 semaines	Guérison de l'inflammation observée chez 2 patients	Sensation de brûlure, démangeaisons
CRÈME TOPIQUE DE PIMÉCROLIMUS À 1 % (ELIDEL)				
Rigopoulos, 2005	1	Application 2 fois par jour pendant 12 semaines	Résolution partielle	Aucun
IODURE DE POTASSIUM				
Smith, 1994	8	3 à 10 gouttes trois fois par jour pendant 24 semaines	Aucun avantage par rapport au placebo	Rhinorrhée, goût de métal, éruption acnéiforme
INFLIXIMAB (REMICADE), ADALIMUMAB (HUMIRA), INHIBITEUR DU FACTEUR DE NÉCROSE TUMORALE α				
Hertl, 2005	1	5 mg par kg par voie intraveineuse au départ, à la 2 ^e et à la 6 ^e semaine, puis tous les mois par la suite	Résolution presque totale	Aucun
Min and Lebwohl, 2016	7	Dose initiale de 80 mg, puis 40 mg tous les mois par la suite	Une amélioration moyenne de 87 % selon l'échelle BSA d'évaluation de la surface corporelle	Aucun

UI = unité internationale

qu'une réponse puisse être observée varie d'un patient à l'autre. Jusqu'à maintenant, j'adapte la durée du traitement d'un patient en fonction de sa motivation à obtenir une peau claire. Si un patient n'a toujours pas remarqué une réaction cutanée après 6 mois de traitement et qu'il n'est plus motivé pour continuer de prendre des médicaments par voie orale, j'interromps généralement le traitement.

L'isotrétinoïne est une autre option thérapeutique et des rapports proposent une dose initiale de 40 mg par jour. L'avantage de ce traitement est que des résultats peuvent être observés après 1 mois¹⁰. J'ai demandé à plusieurs patients d'essayer ce médicament, et un bon nombre d'entre eux ont rapidement observé une réponse. Malheureusement, plusieurs patients dont l'état s'était amélioré ont fait une rechute après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne. La perspective de ressentir à nouveau des effets secondaires mucocutanés a été un obstacle à la réinstauration de cette option thérapeutique autrement porteuse de promesses.

Puisque la doxycycline est déjà utilisée chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de la peau, de nombreux dermatologues se sentent prédisposés à essayer ce traitement, à raison de 100 mg par jour, pour éliminer les GA. Le mode d'action est probablement associé à l'effet anti-inflammatoire de ce médicament. Mais, étant donné les similitudes pathologiques entre les GA et les granulomes infectieux, les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une étiologie infectieuse inconnue pourrait être en cause dans les GA. Le facteur qui restreint le recours à l'utilisation d'un antibiotique est la durée du traitement dans le cadre d'un effort visant à contrôler la résistance aux antimicrobiens, mais le profil d'innocuité associé à son utilisation mérite d'être pris en considération. Les études portant sur la durée moyenne du traitement sont peu nombreuses, tout comme mon expérience personnelle en matière d'utilisation au long cours chez les patients atteints de GA. Enfin, une nouvelle frontière

intéressante dans le traitement des patients atteints de GA comprend les médicaments biologiques, notamment les agents anti-TNF α utilisés le plus souvent. Il faut toutefois prendre note du fait que le coût d'utilisation hors indication de ces médicaments biologiques représente un obstacle majeur pour la plupart des patients au Canada. Tout en tenant toujours compte de l'accès à ces médicaments et de leur coût, des améliorations ont été observées dans un délai d'à peine 2 à 6 semaines. Par ailleurs, les examens de suivi indiquent que l'efficacité de ces traitements persiste^{11,12}.

En bref, le choix du traitement devrait reposer sur une combinaison de facteurs, notamment l'efficacité clinique et les préférences du patient. Bien entendu, puisque les GA ne sont associés à aucune complication systémique connue, l'observation est également une option chez les patients qui refusent le traitement. En général, les corticostéroïdes topiques très puissants constituent un point de départ thérapeutique intéressant, suivi d'une administration intralésionnelle de triamcinolone ou d'un traitement par cryothérapie chez les patients qui sont plus motivés par les résultats. Si l'efficacité recherchée n'est pas atteinte ou si la manifestation des GA est plus généralisée, le traitement par NbUVB est probablement l'option thérapeutique la plus efficace et la plus facile à administrer, si elle est disponible. On peut également utiliser l'hydroxychloroquine et l'isotrétinoïne chez les patients appropriés après avoir exploré avec eux leurs attentes en matière d'amélioration et d'effets secondaires potentiels. Avec l'arrivée d'un plus grand nombre de produits biologiques sur le marché et la réduction des coûts, il sera intéressant d'évaluer si l'utilisation hors indication d'agents anti-TNF α ou d'autres immunomodulateurs deviendra une option thérapeutique courante à l'avenir.

Références

1. Dahl MV. Granuloma annulare. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austin KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2003:980-4.
2. Friedman SJ, Winkelmann RK. Familial granuloma annulare. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(3 pt 1):600-5.
3. McLelland J, Young S, Marks JM, Lawrence CM. Seasonally recurrent granuloma annulare of the elbows. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16: 129-30.
4. Barron DF, Cootauco MH, Cohen BA. Granuloma annulare. A clinical review. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1997; 1:33-9.
5. Smith JB, Hansen CD, Zone JJ. Potassium iodide in the treatment of disseminated granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5):791-2.
6. Kassardjian M, Patel M, Shitabata P, Horowitz D. Management of periocular granuloma annulare using topical dapsone. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(7):48-51.
7. Sparrow G, Abell E. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica treated by jet injector. *Br J Dermatol*. 1975;93(1):85-9.
8. Cunningham L, Kirby B, Lally A, Collins P. The efficacy of PUVA and narrowband UVB phototherapy in the management of generalised granuloma annulare. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):136-9.
9. Grewal SK, Rubin C, Rosenbach M. Antimalarial therapy for granuloma annulare: results of a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):765-7.
10. Schleicher SM, Milstein HJ. Resolution of disseminated granuloma annulare following isotretinoin therapy. *Cutis*. 1985;36(2):147-8.
11. Kozic H, Webster GF. Treatment of widespread granuloma annulare with adalimumab: a case report. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(11):42-3.
12. Min, Michelle S., and Mark Lebwohl. "Treatment of recalcitrant granuloma annulare (GA) with adalimumab: a single-center, observational study." *Journal of the American Academy of Dermatology* 74.1 (2016): 127-133.

À PROPOS DE L'AUTEURE

Dorota Kadlubowska, BSc, MDCM, FRCPC

La Dr^e Dorota Kadlubowska est dermatologue au SKiN Centre for Dermatology de Cobourg, en Ontario, et à la SKiN Laser Clinic de Peterborough, en Ontario. Elle a une pratique médicale et cosmétique mixte, et fait également office de sous-investigatrice pour des essais cliniques. Elle a terminé ses études de médecine et sa résidence en dermatologie à l'Université McGill, puis a poursuivi sa formation dans une sous-spécialité à l'Université de Toronto où elle a obtenu une bourse d'un an pour étudier la chirurgie dermatologique au laser et la dermatologie esthétique.



TECHNIQUE D'ADMINISTRATION SÉCURITAIRE DES INJECTIONS D'ACIDE DÉSOXYCHOLIQUE AUX FINS DE RÉDUCTION DE LA GRAISSE SOUS-MENTONNIÈRE

Introduction

Le remodelage du corps gagne en popularité dans le monde de l'esthétique, car de nombreux patients optent pour des traitements non chirurgicaux pour réduire la graisse et améliorer leur apparence. Avant 2015, les patients qui cherchaient une amélioration cosmétique pour réduire la graisse sous-mentonnière (GSM) subissaient habituellement une liposuccion au menton. En 2015, Santé Canada et la FDA, l'office de réglementation des aliments et des médicaments aux États-Unis, ont homologué l'utilisation de l'acide désoxycholique pour réduire la rondeur modérée ou importante associée à la graisse sous-mentonnière. L'acide désoxycholique (BELKYRA^{MC}, Allergan, Madison, NJ) est un traitement injectable minimalement invasif pour la réduction non chirurgicale des tissus adipeux sous-mentonniers.

C'est un acide biliaire synthétique qui agit sur les adipocytes en émulsifiant les graisses. Après l'injection dans la graisse sous-mentonnière, elle perturbe les membranes plasmiques et induit la destruction des cellules adipeuses. Il s'ensuit une réaction inflammatoire, suivie d'une réduction subséquente de la graisse. L'enflure peut prendre jusqu'à une semaine pour se résorber. Le remodelage des tissus s'étend ensuite sur plusieurs mois. Lors de l'un des premiers essais contrôlés avec répartition aléatoire des sujets comparant l'acide désoxycholique à un placebo, entre 64 et 69 % des patients (n = 360) étaient très satisfaits de l'apparence de leur visage et de leur menton selon l'échelle d'auto-évaluation par le sujet (score SSRS ≥ 4) après quatre traitements, comparativement à 29 % dans le groupe de sujets ayant reçu un placebo (P < 0,001)². L'injection d'acide désoxycholique peut être un ajout sûr et efficace à l'arsenal cosmétique du dermatologue, tout en offrant un taux élevé de satisfaction de la part des patients.

La première partie du présent article traitera des préoccupations relatives à l'innocuité du traitement par acide désoxycholique, en soulignant d'abord les effets indésirables observés couramment, puis les effets secondaires rares qui ont été signalés dans des rapports de cas et des études portant sur des séries de cas. La deuxième partie de l'article passe en revue la sélection des patients, les considérations anatomiques et les techniques d'injection qui permettent d'obtenir un résultat sûr.

Effets indésirables associés à l'injection d'acide désoxycholique

De multiples essais cliniques en phase III ont permis de déterminer le profil d'innocuité de l'acide désoxycholique et de signaler les événements indésirables (EI) les plus fréquents.²⁻⁵ Depuis son arrivée sur le marché, un nombre croissant de documents traitant des effets indésirables réels après l'injection ont été signalés.

Les essais contrôlés pivots, avec répartition aléatoire des sujets, REFINE-1, par Jones, et al. et REFINE-2, par Humphrey, et al., ont répertorié les effets indésirables couramment observés après l'injection d'acide désoxycholique.^{4,5} Ils ont indiqué que les EI étaient courants, surtout transitoires et généralement de nature légère ou modérée. Les quatre événements indésirables qu'ils ont répertoriés le plus souvent sont l'enflure (87 %), les ecchymoses (72 %), la douleur (70 %) et l'engourdissement (67 %). Ces effets observés couramment duraient environ 4 jours en moyenne. Les EI qui ont été observés moins fréquemment sont l'érythème (27 %), l'induration (23 %), la paresthésie (14 %), la formation de nodules (13 %) et le prurit (12 %). Par ailleurs, une dysphagie, dont la durée médiane était de 3 jours, a été observée chez 2 % des patients. Des lésions nerveuses dans la région de la branche mandibulaire marginale ont été signalées chez 4 % des sujets traités, avec une durée médiane d'environ 44 jours (variant de 1 à 298 jours jusqu'à la résolution). Les effets secondaires moins courants sont une

sensation de chaleur dans la région traitée, la peau tendue, des nausées et des maux de tête. La plupart des effets indésirables qui ont été signalés se sont produits près du point d'injection et ont été facilement pris en charge avec des blocs de glace et des analgésiques oraux.

Les études portant sur des séries de cas et les EI signalés depuis la mise en marché du produit font état d'EI peu fréquents qui n'avaient pas été observés dans le cadre des essais contrôlés en phase III avec répartition aléatoire des sujets. Shridharani (2017) a été l'un des premiers à signaler une légère alopecie transitoire aux points d'injection chez 8 des 39 patients de sexe masculin; plus précisément après plusieurs séances de traitement chez 5 des 21 [23,8 %] patients, comparativement à 3 des 18 [16,7%] patients qui n'avaient suivi qu'une seule séance ($p = 0,702$).^{6,7} Dans cette série, tous les cas d'alopecie ont été résolus dans les 6 semaines suivant la dernière séance de traitement, et 5 autres cas d'alopecie localisée non cicatricielle aux points d'injection ont été signalés par la suite.⁸⁻¹¹ Une récurrence a été observée chez quelques-uns des patients affectés, alors qu'aucune n'a été observée chez d'autres patients. Une semaine après l'injection, un patient de sexe masculin a développé une alopecie ponctuelle dans la région traitée. Celle-ci s'est finalement résorbée au septième mois⁸. Un autre patient atteint d'une alopecie de la barbe n'a signalé qu'une amélioration de 60 % de son état 14 mois après sa première séance de traitement.⁸ Sebaratnam, et al. (2019) a pratiqué une biopsie sur un patient qui a développé une alopecie de la barbe après traitement, ce qui laisse supposer qu'un effluve télogène localisé était probablement le mécanisme en cause.¹¹

En outre, 4 cas de nécrose cutanée ou de lésions vasculaires ont été signalés après un traitement par acide désoxycholique¹²⁻¹⁵. La plupart des cas ont fait état d'une sensation de douleur au moment de l'injection et d'un blanchissement cutané immédiat et visible, suivi du développement d'un purpura rétif et de lésions

papuleuses ou vésiculaires après l'intervention. Certains cas de nécrose cutanée se sont résolus sans séquelles, tandis que d'autres ont laissé des cicatrices. Un cas de nécrose de la peau et d'ulcération le long de la mandibule a fait place à une plaque rouge indurée après sa guérison. Cette induration s'est partiellement résorbée après un traitement par laser à colorant pulsé et par laser CO2 fractionné.¹⁴ Un cas de formation de cicatrices hypertrophiques qui s'est manifesté après la résolution d'une manifestation vasculaire et un cas de cicatrices atrophiques et déprimées au niveau du cou qui étaient toujours visibles lors d'une visite de suivi un mois après l'injection ont été signalés.¹⁵

La plupart des EI associés au traitement à l'acide désoxycholique sont prévisibles, tolérables, transitoires et facilement pris en charge. Bien que rares, des cas de nécrose cutanée et d'alopecie de la barbe ont été signalés dans des rapports de pharmacovigilance. Une compréhension des effets secondaires possibles de l'intervention est nécessaire pour obtenir un consentement éclairé. De plus, ce consentement peut aider à établir des attentes quant à l'inconfort après l'intervention.

Sélection des patients

Une sélection appropriée des patients est la première étape pour obtenir des résultats sûrs et souhaitables sur le plan esthétique. L'acide désoxycholique pour injection est indiqué pour améliorer l'apparence de la convexité ou de la rondeur modérée ou importante associée à la graisse sous-mentonnière chez les adultes, en réduisant la graisse préplatysmale située entre le derme et le platysma. Les patients qui présentent un excès de tissus adipeux ou mous dans la région postplatysmale ne bénéficieront pas du traitement. Une laxité excessive de la peau dans la région sous-mentonnière est un autre signe que le patient n'est peut-être pas un candidat qui bénéficierait du traitement. Une réduction supplémentaire de la graisse sous-mentonnière chez ces patients peut

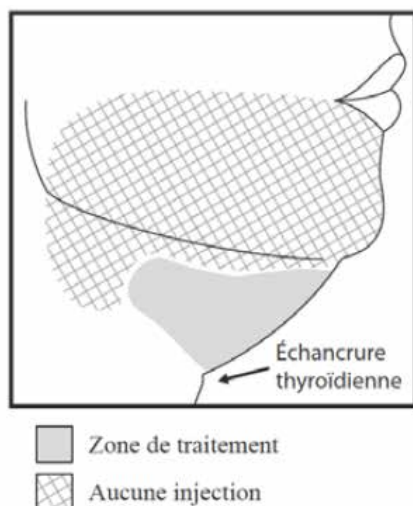


Figure 1. Évitez la région de la branche mandibulaire marginale du nerf facial, monographie de BELKYRA^{MC}, mars 2016

accentuer la laxité de la peau et entraîner un résultat esthétiquement indésirable. Il est important de palper la région sous-mentonnière pour évaluer l'emplacement et la quantité de tissu adipeux, ainsi que pour déterminer la présence ou l'absence d'une laxité excessive de la peau.

Technique d'injection sécuritaire

Pour délimiter une zone de traitement sûre, il peut être utile de visualiser ou de dessiner une zone de traitement qui est bordée en haut par le pli sous-mentonnier, latéralement par les muscles sterno-cléido-mastoïdiens et en bas par l'os hyoïde (à l'angle cervico-mentonnier). Les points d'injection doivent être éloignés de 1,5 cm du bord inférieur de la mandibule pour éviter une injection dans la région de la branche mandibulaire marginale du nerf facial (Figure 1), ce qui pourrait provoquer une neuropraxie motrice ou se manifester sous forme de sourire asymétrique transitoire. Utilisez une grille d'injection à quadrillage de 1 cm² pour définir la zone de traitement, de sorte que chaque point d'injection soit espacé de 1 cm.

Conformément à la monographie du produit, injectez une dose de 0,2 mL à chaque point en les espaçant de 1 cm, à l'aide d'une aiguille de 30 G (ou de plus petit calibre) d'une longueur de 0,5 po. Pincez le tissu sous-cutané entre deux doigts pour isoler la graisse avant l'injection.

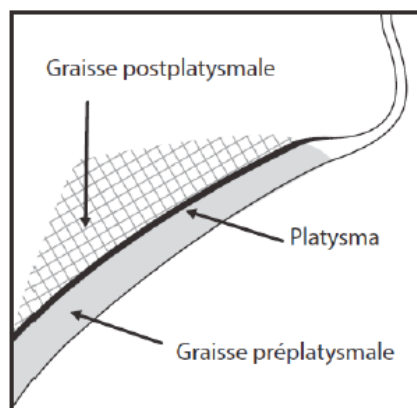


Figure 2. Vue sagittale de la région plastyale, monographie de BELKYRA^{MC}, mars 2016

Envisagez l'aspiration avant l'injection du produit, pour éviter l'injection intravasculaire. Jusqu'à 50 injections peuvent être administrées au cours d'une séance, mais la dose maximale ne doit pas dépasser 10 mL. Il est recommandé d'administrer jusqu'à 6 traitements à des intervalles d'au moins 1 mois¹⁶.

Technique d'administration sécuritaire des injections d'acide désoxycholique dans la région sous-mentonnière

- Ne faites jamais une injection dans un rayon de 1,5 cm des structures anatomiques vulnérables p. ex. mandibule, branche mandibulaire marginale du nerf facial, artères et glandes salivaires)
- N'administrez jamais plus de 0,2 mL à chaque point d'injection
- Évitez les injections intradermiques pour éviter la nécrose cutanée
- Envisagez l'aspiration avant l'injection pour éviter l'injection intravasculaire
- Pincez le tissu sous-cutané entre vos doigts pour l'isoler avant l'injection.

Tableau 1. Technique d'administration sécuritaire des injections d'acide désoxycholique, reproduit avec l'autorisation de Dorota Kadlubowska, MD

Pour éviter une injection dans la région de la mandibule et de la branche mandibulaire marginale du nerf facial, essayez de visualiser l'emplacement approximatif d'autres structures anatomiques importantes. Ces structures comprennent l'artère mentonnière et l'artère sous-mentale, les glandes sous-maxillaires (qui sont situées à proximité de la mandibule et sont les deuxième glandes salivaires en importance après la glande parotide), ainsi que le muscle digastrique, le muscle sterno-mastoïdien et le muscle peaucier du cou. Soyez attentif à l'emplacement le plus probable des ganglions lymphatiques dans la région sous-mentale, la région sous-maxillaire et la région cervicale. Si vous ressentez une résistance lorsque vous insérez l'aiguille, retirez-la et repositionnez-la. L'insertion d'une aiguille dans le tissu adipeux ne devrait pas créer une sensation de résistance.

Conclusion

Les dermatologues sont recherchés dans le monde de l'esthétique en raison de leur expertise, de leur souci envers la sécurité et de leur capacité à prendre en charge les complications associées aux traitements cosmétiques. Par conséquent, il est important qu'ils comprennent bien toutes les complications courantes, mais aussi les complications rares associées aux traitements cosmétiques qu'ils prodiguent. Pour obtenir les résultats recherchés, il est donc de la plus haute importance qu'ils connaissent bien les effets indésirables, qu'ils sachent sélectionner les patients appropriés et qu'ils connaissent l'anatomie et les techniques d'injection sécuritaire.

Références :

1. Kirk DS. Deoxycholic acid injection for the reduction of submental fat in adults. AAOMS. 2016;e-53.
2. Ascher B, Hoffman K, Lippert S, Wollina U, Havlicekova. Efficacy, patient-reported outcomes and safety profile of ATX-101 (deoxycholic acid), an injectable drug for the reduction of unwanted submental fat: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2014;28:1707-15.
3. Rzany B, Griffiths T, Walker P, Lippert J, McDiarmid J, Havlicekova B. Reduction of

unwanted subdermal fat with ATX-101 (deoxycholic acid), an adipocytolytic injectable treatment: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2014;170:445-53.

4. Jones DH, Carruthers J, Joseph JH et al. REFINE-1, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with ATX-101, an injectable drug for submental fat reduction. *Dermatol Surg*. 2016;42(1):38-49.

5. Humphrey M, Sykes J, Kantor J et al. ATX-101 for reduction of submental fat: A phase III randomized controlled trial. *Dermatol Surg*. 2016;75:4.

6. Shridharani SM. Early experience in 100 consecutive patients with injection adipocytolysis for neck contouring with ATX-101 (deoxycholic acid). *Dermatol Surg*. 2017;43(7):950-8.

7. Shridharani SM. Real-world experience with 100 consecutive patients undergoing neck contouring with ATX-101 (deoxycholic acid): An updated report with a 2-year analysis. *Dermatol Surg*. 2019;45(10):1285-93.

8. Grady B, Porphirio F, Rokhsar C. Submental alopecia at deoxycholic acid injection site. *Dermatol Surg*. 2017;43(8):1105-8.

9. Souyoul S, Gioe O, Emerson A, Hooper DO. Alopecia after injection of ATX-101 for reduction of submental fat. *JAAD Case Reports*. 2017;3:250-2.

10. Wambier CG. Alopecia em barba causada por desoxicolato para tratamento de gordura submentoniana. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(3):259-60.

11. Sebaratnam DF, Wong XL, Kim L, Cheung K. Alopecia following deoxycholic acid treatment for submental adiposity. *JAMA Facial Plast Surg*. 2019;21(6):571-2.

12. Riswold K, Flynn V. A cautionary tale: A vascular event with deoxycholic acid injection. *Dermatol Surg*. 2018;44(6):887-9.

13. McKay C, Price C, Pruett L. Vascular injury after deoxycholic acid injection. *Dermatol Surg*. 2019;45(2):306-9.

14. Sachdev D, Fabi SG. Deoxycholic acid-induced skin necrosis: Prevention and management. *Dermatol Surg*. 2018;44(7):1037-9.

15. Ramirez MR, Marinaro RE, Warthan ML, Burton CS. Permanent cutaneous adverse events after injection with deoxycholic acid. *Dermatol Surg*. 2019;45(11):1432-4.

16. Pr BELKYRATM deoxycholic acid injection product monograph, Kythera Biopharmaceuticals, Inc. https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/belkyra-pm-2016-03-28_e.pdf. Published [March 28, 2016]. Accessed [April 10, 2020].

À PROPOS DE L'AUTEUR

Aaron Wong, MD, FRCPC

Le Dr Aaron Wong est le directeur du programme de résidence du département de dermatologie et des sciences de la peau de l'Université de la Colombie-Britannique. Il est professeur adjoint d'enseignement clinique. Sa clinique est située à l'hôpital Saint-Paul, où il concentre ses travaux sur les affections dermatologiques associées au VIH. Il a également un cabinet en milieu communautaire à New Westminster, en Colombie-Britannique.



ÉTUDE DE CAS : HOMME DE 30 ANS, SÉROPOSITIF AU VIH, ATTEINT DE PSORIASIS

Un homme de 30 ans qui présente des antécédents avérés de psoriasis vous consulte à votre clinique de dermatologie. Le patient a contracté le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), son état de santé est bien contrôlé par un nouveau traitement antirétroviral (ARV) appelé Biktarvy^{MD}. Sa charge virale est indétectable et sa numération des lymphocytes T CD4 est normale. Autrement, il est en bonne santé. Lors du bilan clinique, il mentionne que son partenaire est séronégatif au VIH et qu'il suit un traitement de prophylaxie préexposition (PrEP). Il a développé des taches brunes au visage et se demande si le PrEP peut en être la cause. Son partenaire souhaite également consulter un dermatologue.

Le patient commence à prendre un traitement par mousse topique contenant du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone. La photothérapie l'intéresse.

Lorsque vous prenez connaissance des données sur Biktarvy^{MD}, vous vous rendez compte qu'il provoque des « éruptions » et vous vous interrogez sur les interactions avec l'acitrétine, la cyclosporine ou le méthotrexate. Biktarvy^{MD} est composé de bictégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alénamide, mais il ne contient pas de ritonavir.

Le VIH et sa prise en charge ont considérablement évolué depuis 30 ans. Le virus peut être complètement supprimé par un traitement antirétroviral (ARV), anciennement connu sous le nom de traitement antirétroviral hautement actif (TAHA). Des études par cohortes menées en Europe et en Amérique du Nord ont confirmé que l'accès aux ARV et l'instauration précoce du traitement permettent d'améliorer la survie et l'espérance de vie. Lorsqu'un patient a accès aux ARV, le traitement peut être instauré sans égard au seuil de sa numération des lymphocytes T CD4 ou de sa charge virale. Le traitement est généralement recommandé après l'établissement du diagnostic de VIH²⁵.

Questions à se poser :

- Quelles sont les nouvelles données pertinentes concernant les nouveaux antirétroviraux et les acronymes?
- L'administration interlésionnelle ou topique de corticostéroïdes en concomitance avec la prise d'un inhibiteur de protéase, comme le ritonavir, devrait-elle être une source de préoccupation?
- Qu'en est-il de l'utilisation de médicaments systémiques, comme l'acitrétine, le méthotrexate ou la cyclosporine, en association avec des antirétroviraux?

Récapitulation des acronymes liés au VIH

Les réactions cutanées liées au VIH peuvent être attribuables à l'infection virale elle-même, soit une infection opportuniste (IO), au traitement pour combattre le virus ou aux IO elles-mêmes.

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est un phénomène par lequel la réponse inflammatoire visant à combattre un organisme infectieux est excessive, et qu'elle s'intensifie à mesure que l'immunité de l'hôte se rétablit (c.-à-d. augmentation du nombre de lymphocytes T auxiliaires ou CD4+) dans le cadre d'un traitement ARV. Les patients qui font l'objet d'un diagnostic à un stade plus avancé de l'infection au VIH sont plus vulnérables, ce qui se manifeste généralement sous la forme d'infections plus généralisées, comme des infections par le virus herpès simplex, le zona, des verrues, le molluscum, des infections à levure ou des infections par dermatophytes. Les séquelles non infectieuses comprennent le lupus, l'alopécie étendue ou la folliculite¹.

Des essais comparatifs fiables, avec répartition aléatoire des sujets, portant sur la prophylaxie préexposition, ou PrPE, ont démontré l'efficacité du traitement d'association par fumarate de ténofovir disoproxil et emtricitabine (TDF-FTC ou Truvada^{MD}) dans la prévention de la transmission du VIH. Ce traitement a donc été homologué par Santé Canada pour cette indication^{2,3,4}.

La prophylaxie post-exposition (PPE) peut être non professionnelle (nPPE) ou professionnelle. Le traitement d'association par fumarate de ténofovir disoproxil et emtricitabine (version générique ou comprimés de marque Truvada^{MD}) est également utilisé à cette fin. Les habitudes de vie et les interventions comportementales continuent à jouer un rôle essentiel dans la prévention de l'infection au VIH, et ce, même en présence de la PPE et de la PREP⁵.

Antirétroviraux - nouveaux et anciens

La thérapie antirétrovirale contre le VIH, combine les éléments suivants⁸ :

- 1) Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)
- 2) Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- 3) Inhibiteur de protéase (IP)
- 4) Inhibiteurs de l'intégrase
- 5) Antagonistes du CCR5

Le traitement antirétroviral a fait place à la combinaison de différents types d'ARV en un seul comprimé à prise quotidienne. Cette présentation plus pratique comprend notamment des médicaments de marque comme :

Genvoya^{MD} (elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir alafénamide)

Odefsey^{MC} (emtricitabine + rilpivirine + ténofovir alafénamide)

Biktarvy^{MD} (bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide)

Stribild^{MD} (cobicistat + elvitégravir + emtricitabine + ténofovir disoproxil)

Atripla^{MD} (éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil)

Complera^{MD} (emtricitabine + rilpivirine + ténofovir disoproxil)

De nombreux traitements plus récents à prise quotidienne contiennent un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI), le ténofovir alafénamide (TAF) en l'occurrence, plutôt que du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). Le TAF présente des avantages par rapport au TDF, y compris une activation sélective au niveau cellulaire (alors que le TDF s'active dans le sang), une néphrotoxicité moindre et une diminution de la réduction de la densité minérale osseuse. Le TDF peut toutefois être associé à une élévation moindre du cholestérol et peut s'avérer bénéfique chez les personnes atteintes de dyslipidémie^{6,7}.

Habituellement, les patients tolèrent bien leur traitement par ARV, de sorte que les effets muco-cutanés indésirables sont l'exception, plutôt que la règle. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) appartiennent à la classe d'ARV le plus souvent associé à une toxicité cutanée, tout particulièrement les éruptions morbilliformes. Les éruptions morbilliformes se résorbent généralement, même si le traitement pharmacologique est maintenu. Par conséquent, les médecins peuvent traiter les éruptions cutanées lorsque les patients en expriment le souhait. La névirapine, en particulier, a été associée à des éruptions morbilliformes, à l'hypersensibilité aux médicaments et au syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse

épidermique toxique (SJS/NET)⁹. Dans les pays en développement, la névirapine est souvent associée au SJS/TEN chez les patients atteints du VIH/SIDA. Les effets indésirables signalés comme étant des « éruptions cutanées » n’ont pas été clairement définis dans le cadre des essais cliniques qui ont servi de base à la mise en marché de ces médicaments. Par conséquent, la détermination des effets indésirables cutanés demeure imprécise pour un bon nombre de ces médicaments.

VIH et lipodystrophie

La lipodystrophie antirétrovirale se manifeste par divers changements dans la composition des graisses du corps et du visage. Des anomalies métaboliques accompagnent souvent la lipodystrophie, notamment une dyslipidémie et une mauvaise tolérance au glucose. La lipoatrophie se produit au niveau des coussinets adipeux temporaux et buccaux au visage, les membres et les fesses, tandis que la lipohypertrophie se produit dans l’abdomen, la région dorso-cervicale (« bosse de bison ») et le tissu mammaire (gynécomastie). Au départ, ces résultats ont été attribués aux inhibiteurs de protéase (IP). Maintenant, ils sont toutefois fortement associés aux INTI, tout particulièrement la stavudine et la didanosine, ainsi qu’aux INNTI, comme l’éfavirenz^{10,11,13}.

Interactions entre les médicaments inhibiteurs de protéase

Le ritonavir est un inhibiteur de la protéase qui stimule la fonction des autres IP par l’inhibition de la voie des cytochromes P450 3A4. Cette inhibition réduit la dégradation des autres IP, ce qui fournit ainsi l’effet « stimulant » susmentionné. Les autres médicaments métabolisés par cette voie, comme les corticostéroïdes et la cyclosporine, soit deux traitements utilisés relativement souvent en dermatologie, doivent être abordés avec prudence. Le syndrome de Cushing iatrogène (SCI) a été signalé en association des injections épidurales, intra-articulaires ou intramusculaires de 40 mg ou plus d’acétonide de triamcinolone. Aucun

Tableau 1 Effets muco-cutanés indésirables associés aux antirétroviraux^{10,11,12}.

CLASSE DE MÉDICAMENTS	MANIFESTATIONS MUCO-CUTANÉES COURANTES
INHIBITEUR NUCLÉOSIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)	
Zidovudine	Hyperpigmentation des ongles et des muqueuses
Abacavir*	Syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir : « éruption maculopapuleuse », urticaire, érythème diffus, érythème polymorphe, éruption targetoïde, éruption morbilliforme, réaction avec éosinophilie et symptômes systémiques, syndrome d'hypersensibilité aux médicaments, syndrome de Stevens-Johnson (SJS)/nécrolyse épidermique toxique (NET) * Le dépistage de l'allèle positif HLA-B*5701 réduit considérablement le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir.
Stavudine	Lipodystrophie
Emtricitabine	Xérosis et éruptions de morphologie diverse (maculopapuleuses, vésiculaires, pustulaires)
INHIBITEURS NUCLÉOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	
Ténofovir	Éruption cutanée spontanément résolutive avec éruption morbilliforme, éruptions vésiculaires et urticaire; l'incidence globale est faible
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)	
Névirapine	Éruption morbilliforme (jusqu'à 28 %) et symptômes systémiques, syndrome d'hypersensibilité aux médicaments, SJS, NET; ulcères buccaux et pustulose exanthématique aiguë généralisée
Éfavirenz	Éruption morbilliforme
Étravirine	Éruption morbilliforme
INHIBITEURS DE PROTÉASE (IP)	
Ritonavir	Paresthésie périphérique
Fosamprénavir	Éruption morbilliforme; le médicament contient un groupe caractéristique des sulfas
Atazanavir	Jaunissement de la peau et ictère scléral (en raison de la bilirubine non conjuguée)
Darunavir	Éruption morbilliforme spontanément résolutive
Indinavir	Éruptions morbilliformes, effets de type rétinopathe (perte de cheveux, chéilite, xérosis et paronychie) et lipohypertrophie; traitement peu utilisé
INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE	
Elvitégravir	Peu de signalements dans ce groupe
Bictégravir	
Raltégravir	
INHIBITEUR DE LA FUSION DES RÉCEPTEURS CCR5	
Enfuvirtide	Réactions au point d'injection
Maraviroc	« Éruption » non définie pouvant atteindre jusqu'à 16,5 % des cas dans le cadre d'un essai préclinique

rapport publié ne fait toutefois état de cas associés à l’administration topique ou intralésionnelle de corticostéroïdes. Le syndrome iatrogène de Cushing a toutefois été associé à des stéroïdes topiques chez des patients qui n’étaient pas porteurs du VIH, de sorte que les effets du traitement par ritonavir ne doivent pas être ignorés^{14,15,16}. Nous ne disposons actuellement d’aucune ligne directrice de pratique ni de données cliniques suggérant une dose sûre. Le prestataire qui prodigue des soins contre le VIH au patient devrait alors être consulté

afin de déterminer si un autre régime thérapeutique non augmenté est conseillé lorsque le recours à un traitement intralésionnel est envisagé, surtout si la dose anticipée est élevée ou si des injections doivent être administrées régulièrement. Si un traitement intralésionnel est instauré, l’auteur suggère de diluer la dose d’acétonide de triamcinolone à 2,5 mg/ml ou moins, tout en maintenant la dose totale administrée à moins de 15 mg et en espaçant les injections de 8 à 12 semaines. Les patients qui présentent des signes de suppression surrénale ou de syndrome

de Cushing iatrogène doivent faire l'objet de tests plus poussés.

La cyclosporine est également affectée par l'inhibition du cytochrome P450 3A4 induite par le ritonavir. Si son utilisation est requise, des doses réduites et une surveillance des concentrations de cyclosporine peuvent s'avérer nécessaires pour prévenir une toxicité. Les données pharmacocinétiques à notre disposition recommandent une réduction de 5 à 20 % de la dose quotidienne de cyclosporine. Cette réduction pose un problème parce que la dose de cyclosporine est déterminée en fonction du poids et qu'elle peut varier de 2 à 5 mg / kg, selon l'indication. Lorsque le ritonavir et la cyclosporine sont utilisés en même temps, le vieil adage « commencer lentement et y aller lentement » devrait être adopté, ainsi qu'une surveillance active de leurs concentrations¹⁷.

Stribild^{MD} contient du cobicistat, de l'élvitégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir. Le cobicistat est également un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et des cas de suppression surrénale ont été signalés avec l'utilisation concomitante de corticostéroïdes administrés par inhalation, par voie intranasale ou par injections intra-articulaires^{18,19}.

Autres médicaments systémiques et VIH

L'acitrétine est un rétinoïde immunorégulateur couramment utilisé chez les patients atteints de psoriasis qui sont séropositifs au VIH. Il n'est pas métabolisé par la voie du cytochrome P450²⁰.

La documentation médicale publiée entre 1987 et 1995 fait état de résultats médiocres en matière d'innocuité ou d'infections opportunistes chez les patients séropositifs au VIH qui ont été traités par méthotrexate (MTX)²¹⁻²⁴. Ces données précèdent toutefois l'avènement de l'utilisation courante des ARV chez les patients séropositifs au VIH. Par conséquent, les patients présentaient peut-être une infection au VIH mal contrôlée. Dans certains

cas, les doses de méthotrexate étaient plus élevées que celles qui sont normalement utilisées en dermatologie. Le MTX peut être utilisé chez les patients qui présentent une infection au VIH bien contrôlée, à condition que des examens cliniques et des tests de laboratoire soient effectués régulièrement. Les vérificateurs en ligne des interactions médicamenteuses sont également utiles.

En bref

Les traitements contre le VIH ont beaucoup évolué et de nouvelles percées médicales laissent entrevoir des résultats encore meilleurs chez les patients. Il ne faut toutefois pas ignorer les effets cutanés indésirables associés aux médicaments existants et aux nouveaux traitements.

Références

1. Bosamiya SS. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol*. 2011;56(5):476-479. doi:10.4103/0019-5154.87114
2. Cohen MS et al. Preexposure prophylaxis for HIV—where do we go from here? *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):459-61.
3. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. Thigpen MC et al. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):423-34.
4. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. Grant RM et al. *N Engl J Med*. 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
5. Cohen, Myron S., et al. "Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy." *New England journal of medicine* 365.6 (2011): 493-505.
6. Hill, Andrew, et al. "Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety?" *Journal of virus eradication* 4.2 (2018): 72.
7. Kauppinen, Kai Juhani, Pia Kivelä, and Jussi Sutinen. "Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Significantly Worsens the Lipid Profile in a Real-World Setting." *AIDS patient care and STDs* 33.12 (2019): 500-506.
8. http://cfenet.ubc.ca/sites/default/files/uploads/Guidelines/BCCfE_Adult_ARV_Therapeutic_Guidelines_2020-03-31.pdf
9. Hoosen K, Mosam A, Dlova NC, Grayson W. An Update on Adverse Cutaneous Drug Reactions in HIV/AIDS. *Dermatopathology* (Basel). 2019;6(2):111-125.
10. Introcaso CE, et al. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part I. Lipodystrophy syndrome, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. *J Am Acad J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):563-9.
11. Introcaso CE, et al. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part II. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, entry and fusion inhibitors, integrase inhibitors, and immune reconstitution syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):563-9.
12. <https://www.aids.gov.hk/ice/ice201604.pdf>
13. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One*. 2013;8(5):e63623.
14. Yombi, J.C., Maiter, D., Belkhir, L. et al. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetonide in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol* 27, 79 (2008).
15. Schwarze-Zander C, et al. Triamcinolone and ritonavir leading to drug-induced Cushing syndrome and adrenal suppression: description of a new case and review of the literature. *Infection*. 2013 Dec;41(6):1183-7. doi: 10.1007/s15010-013-0506-z. Epub 2013 Jul 20.
16. Levine D, et al. Iatrogenic Cushing syndrome after a single intramuscular corticosteroid injection and concomitant protease inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):877-878.
17. Vogel M. et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl*. 2004 Jul;10(7):939-44.
18. Lewis J, et al. A case of iatrogenic adrenal suppression after co-administration of cobicistat and fluticasone nasal drops. *AIDS* 2014; 28: 2633-39.
19. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadministration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects>
20. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin Therapy Is Effective for Psoriasis Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Dermatol*. 1997;133(6):711-715. doi:10.1001/archderm.1997.03890420043005
21. Masson C, Chénnebault JM, Leclech C. Is HIV infection contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? *J Rheumatol*. 1995;22:2191.
22. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:372-375.
23. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol*. 1987;123:1622-1632.
24. Nakamura M, et al. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. *Cutis*. 2018 Jan;101(1):38;42;56.
25. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017 Aug;4(8):e349-e356.

À PROPOS DE L'AUTEURE

Shanna Spring, MD

La D^{re} Shanna Spring détient le titre de dermatologue agréée au Canada et aux États-Unis. Après avoir obtenu son baccalauréat ès sciences à l'Université McGill, elle a étudié la médecine à l'Université de Toronto. À la fin de son doctorat en médecine, elle est retournée dans sa ville natale, Ottawa, pour y faire sa résidence en dermatologie. Son intérêt pour la dermatologie pédiatrique lui a valu une bourse d'un an à l'Université de la Californie à San Francisco (UCSF) et à l'Université de Toronto (Sickkids). Depuis son retour à Ottawa, elle partage son temps entre le Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, l'hôpital Bruyère et l'hôpital d'Ottawa, où elle s'intéresse tout particulièrement à la dermatologie pédiatrique.



REMISE EN QUESTION DE CERTAINS USAGES EN MATIÈRE DE DERMATITE ATOPIQUE PÉDIATRIQUE

Antihistaminiques en dermatite atopique

Pendant ma formation en résidence, nous apprenions à encourager les parents à utiliser Benadryl® (diphenhydramine) ou Atarax® (hydroxyzine) la nuit pour aider leurs enfants à mieux dormir lorsqu'ils étaient atteints des démangeaisons. Nous recommandions alors aux parents d'utiliser une dose plus élevée que celle inscrite sur l'étiquette du flacon, puisque l'intention clinique était d'utiliser ce produit pour ses effets secondaires sédatifs plutôt que pour un traitement particulier contre la dermatite atopique chez leur enfant.

L'an dernier, la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique (SCAIC) a publié une déclaration de principes au sujet de l'utilisation correcte des antihistaminiques. Celle-ci s'opposait catégoriquement à cette pratique¹. Les antihistaminiques H1 de première génération ont des effets secondaires, comme la sédation et une altération des fonctions cognitives. Bien qu'ils puissent aider l'enfant à s'endormir, ils ont été associés à un sommeil de mauvaise qualité. Ces antihistaminiques traversent la barrière hématoencéphalique et provoquent une suppression importante au niveau du SNC. Certaines études ont révélé une dégradation des résultats scolaires chez les patients qui en utilisent régulièrement². L'utilisation antérieure d'antihistaminiques de première génération pourrait être associée à une augmentation des symptômes de TDAH chez les enfants atteints de dermatite atopique³.

Les antihistaminiques de deuxième génération sont plus efficaces et plus sûrs que les antihistaminiques de première génération⁵. Ces médicaments de deuxième génération sont maintenant notre thérapie de première intention chez les patients atteints d'urticaire et de rhinoconjonctivite. Des données probantes laissent entendre que la rupatadine, l'un des tout derniers antihistaminiques de deuxième génération, pourrait même avoir certaines propriétés antiprurigineuses en présence de dermatite atopique⁴. Même s'il a été utilisé pendant longtemps en présence de réactions allergiques aiguës de type I, Benadryl® a été retiré des protocoles des hôpitaux pédiatriques pour traiter les patients atteints d'anaphylaxie. La SCAIC recommande que tous les antihistaminiques de première génération ne soient vendus que sur ordonnance, et ce, afin d'en décourager la consommation par la population générale.

Mon expérience clinique m'a révélé que de nombreuses familles ont encore recours à Benadryl® (diphénhydramine) lorsque leur enfant a des démangeaisons, quelle qu'en soit l'étiologie. Nous avons la responsabilité, à l'instar de nos collègues pharmaciens, de décourager l'utilisation de ce médicament désuet. La SCAIC recommande fortement de « réduire considérablement l'utilisation des antihistaminiques de première génération »¹.

31 Bains d'eau de Javel

Une autre controverse à laquelle nous sommes confrontés quotidiennement est de savoir s'il faut suggérer ou non des bains d'eau de javel à nos patients atteints d'infections récurrentes par *S. aureus*. Une étude systématique a révélé récemment que les bains d'eau de Javel sont efficaces pour réduire la gravité de la DA, mais qu'ils ne sont pas plus efficaces que les bains d'eau seulement⁵. Cette étude confirme qu'un bain régulier est préférable à un bain peu fréquent chez les patients atteints de DA. Une étude Cochrane réalisée en 2010 n'a constaté aucun avantage à utiliser des interventions antistaphylococciques (c'est-à-dire des bains d'eau de Javel) pour réduire la densité de *S. aureus* sur la peau des patients atteints de la DA, comparativement à l'utilisation régulière des médicaments anti-inflammatoires que nous utilisons régulièrement chez les patients atteints de DA⁶.

Par ailleurs, les conclusions d'une analyse publiées récemment dans un journal scientifique, dans le cadre de laquelle différents modèles utilisés pour éradiquer le *S. aureus* ont été analysés en laboratoire, ont révélé que la concentration clinique des bains d'eau de javel diluée que nous recommandons aux patients n'est pas suffisante pour inhiber la survie ou la croissance de *S. aureus* ou de *S. epidermidis*⁷. En fait, l'effet bactéricide n'a été observé qu'à des concentrations très élevées d'eau de Javel, soit des concentrations cytotoxiques pour les cellules humaines qui ne pourraient pas être utilisées sans danger.

Les études de la D^{re} Amy Paller, éminente dermatologue pédiatrique de Chicago, portent sur les microbiomes et la dermatite atopique. Dans une étude récente avec Majewski, et al., les chercheurs ont évalué l'efficacité du lavage corporel à l'hypochlorite de sodium (NaOCl). Cette étude prospective ouverte de 6 semaines regroupait 50 patients (âgés de 6 mois à 17 ans) qui étaient atteints de DA d'intensité modérée ou grave et qui présentaient une colonisation cutanée avérée par *S. aureus*. Les patients avaient reçu la directive de prendre tous les jours un bain contenant de l'eau de

Javel, tout en continuant d'appliquer leurs crèmes médicamenteuses habituelles. Les principaux critères d'évaluation comprenaient les scores selon l'évaluation globale par le chercheur (IGA), l'index de gravité de l'eczéma et de surface atteinte (EASI) et l'évaluation de surface corporelle couverte (BSA). À la fin de l'étude de six semaines, une amélioration de tous les paramètres d'évaluation a été observée en comparant les données de référence aux évaluations effectuées à la 2^e et à la 6^e semaine. Il est intéressant de noter que 64 % des participants obtenaient encore un résultat positif à la présence de *S. aureus* à la fin de l'étude. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'eau de Javel et les bains de lavage « mettent en cause un mécanisme qui est au-delà de leur capacité d'oxydation et de son activité bactéricide contre le *S. aureus* », ce qui laisse entendre qu'ils pourraient avoir des propriétés anti-inflammatoires qui n'ont aucun effet sur la dysbiose bactérienne⁸.

Toutes ces données contradictoires font en sorte qu'il est toujours difficile de savoir ce qu'il faut suggérer aux patients et aux membres de leur famille qui nous consultent. Le consensus canadien sur la dermatite atopique pédiatrique est probablement l'énoncé qui résume le mieux la situation : Le rôle des bains contenant de l'eau de Javel dans l'amélioration des résultats chez les patients atteints de DA n'a pas été démontré avec certitude. Le recours à ce traitement est donc à la discrétion des prestataires de soins »⁹.

Utilisation précoce d'un émollient comme mesure de prévention primaire de la dermatite atopique

En 2014, Simpson, et al. a publié un article qui a été accueilli avec enthousiasme en dermatologie. Une petite étude pilote contrôlée avec répartition aléatoire des sujets portant sur 124 nourrissons qui présentaient un risque élevé de DA a évalué l'utilisation quotidienne d'un émollient chez des nourrissons âgés de 3 semaines à 6 mois par rapport au groupe témoin et au développement subséquent de DA. Les parents du groupe d'enfants sous traitement devaient appliquer un émollient sur tout le corps de leur enfant, au moins une fois par jour, à

partir de la troisième semaine suivant la naissance. Les parents des enfants du groupe de référence ne devaient pas en utiliser. Le principal résultat clinique était l'incidence cumulative de dermatite atopique à l'âge de 6 mois, selon l'évaluation effectuée par un chercheur qualifié. À la fin de l'étude, l'utilisation régulière d'un émollient a été associée à un effet protecteur statistiquement significatif sur l'incidence cumulative de DA, soit une réduction relative du risque de 50 % (risque relatif, 0,50; IC à 95 %, 0,28 à 0,9; P = 0,017)¹⁰. Une petite étude similaire effectuée au Japon a également été associée à un résultat favorable, soit une réduction de 32 % du risque de DA avec l'utilisation quotidienne d'un émollient¹¹.

Ces résultats ont justifié le financement de deux études, l'une au Royaume-Uni et l'autre en Suède, et le recrutement de cohortes plus importantes.

L'étude BEEP (Barrier Enhancement for Eczema Prevention) était un essai multicentrique contrôlé, avec répartition aléatoire des sujets, comportant deux volets et des groupes parallèles, dans le cadre duquel des patients ont été recrutés dans 16 sites au Royaume-Uni¹². Les résultats de cette étude ont été publiés récemment dans le *Lancet*. Dans le cadre de cette étude, 1 394 nourrissons présentant un risque élevé de développer une DA ont été répartis aléatoirement dans une proportion 1:1 dans un groupe de sujets traités par applications d'émollients à base de gelée de pétrole une fois par jour pendant leur première année de vie ou dans un groupe de sujets recevant uniquement le traitement standard (groupe témoin). Le principal paramètre d'évaluation était la présence de DA à l'âge de 2 ans. Les résultats étaient inattendus : 23 % des enfants du groupe sous traitement par émollients ont développé de l'eczéma, comparativement à 25 % chez les sujets du groupe témoin (risque relatif ajusté 0,95 [IC à 95 % 0,78 à 1,16], p = 0,61; différence de risque ajusté -1,2 % [-5,9 à 3,6]) et 15 % des enfants du groupe sous traitement par émollients présentaient des infections cutanées, comparativement à seulement 11 %

chez les sujets du groupe témoin. Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle le risque d'infection plus élevé pourrait être attribuable à une inoculation pathogénique accrue lors de l'application d'émollients, à une perturbation possible du microbiome ou au fait que les émollients font peut-être en sorte que les bactéries adhèrent plus facilement à la peau. Les auteurs ont conclu qu'aucune donnée probante ne corrobore l'utilisation quotidienne d'émollients dans la prévention de la DA chez les nourrissons particulièrement vulnérables, et que cette pratique pourrait en fait être associée à un risque accru d'infections cutanées. « Cette pratique devrait être abandonnée, à moins que de nouvelles données probantes ne démontrent le contraire. »

Le numéro de février de la revue médicale *The Lancet* présente également les conclusions de l'étude basée sur la population PreventADALL¹³. Cette étude a suivi 2 394 nouveau-nés pendant leur première année de vie, répartis au hasard dans l'un des quatre groupes suivants : un groupe témoin (groupe de sujets n'ayant obtenu aucun conseil spécifique sur les soins de la peau alors qu'il leur était conseillé de suivre les directives nationales sur l'alimentation des nourrissons), un groupe de sujets traités par application d'émollients cutanés (additifs pour le bain et crème pour le visage), un groupe de sujets sous intervention alimentaire (alimentation complémentaire précoce à base d'arachides, de lait de vache, de blé et d'œufs) et un groupe de sujets recevant un traitement comprenant à la fois l'application d'émollients cutanés et une intervention alimentaire. Le traitement cutané consistait en l'application d'émollients cutanés 4 jours par semaine, chez les nourrissons entre l'âge de 2 semaines et de 8 mois. Malgré le faible niveau d'intervention requis, très peu de patients adhéraient au protocole au complet. Le principal critère d'évaluation, soit la présence de DA à l'âge de 12 mois, a révélé que le développement de DA était plus élevé dans le groupe de sujets traités par application d'émollients cutanés (11 %), et que le taux le plus faible était dans le groupe recevant

un traitement combiné comprenant à la fois l'application d'émollients cutanés et une intervention alimentaire (5 %). Cette conclusion intéressante et inédite, qui met en évidence le résultat obtenu dans le groupe recevant un traitement, pourrait jeter un nouvel éclairage sur l'effet synergique d'une approche par interventions multiples. Cette hypothèse sera, espérons-le, confirmée au terme de la phase de prolongation de l'étude, qui portera sur les paramètres d'évaluation des allergies chez les sujets à l'étude lorsqu'ils auront 3 ans.

Compte tenu de ces deux grandes études, aucune donnée probante ayant été publiée ne démontre hors de tout doute que l'utilisation quotidienne d'un émollient, chez l'ensemble des sujets ou dans le groupe de nourrissons particulièrement vulnérables pendant la première année de vie, puisse contribuer à retarder, supprimer ou prévenir la DA. Ces deux études ont fait appel à l'administration peu fréquente de bains d'huile ou à l'application quotidienne de produits contenant de la gelée de pétrole, de sorte qu'il est possible que des émollients à faible pH contenant de la céramide puissent conférer des bienfaits plus importants. L'étude PEBBLES est un essai contrôlé, avec répartition aléatoire, de grande envergure qui porte sur des résultats semblables, mais met en cause un émollient plus complexe, qui est appliqué deux fois par jour¹⁴. Même si le résultat de cette étude est positif, il n'est pas certain qu'une crème plus coûteuse et un traitement plus intensif soient une stratégie possible et réaliste pour réduire l'incidence de DA chez ce groupe de patients.

Références :

1. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2019;15(1):61. doi:10.1186/s13223-019-0375-9
2. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: Case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):381-387. doi:10.1016/j.jaci.2007.03.034

3. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Tesch F, et al. Increased attention-deficit/hyperactivity symptoms in atopic dermatitis are associated with history of antihistamine use. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(3):615-626. doi:10.1111/all.13326
4. Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with itching due to chronic spontaneous urticaria, dermatitis, or pruritus: A 12-month, multicenter, open-label clinical trial. *J Dermatol Sci.* 2019;94(3):339-345. doi:10.1016/j.jdermsci.2019.05.008
5. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JL. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(5):435-440. doi:10.1016/j.anai.2017.08.289
6. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: An updated Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2010;163(1):12-26. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09743.x
7. Sawada Y, Tong Y, Barangi M, et al. Dilute bleach baths used for treatment of atopic dermatitis are not antimicrobial in vitro. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1946-1948. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.009
8. Majewski S, Bhattacharya T, Asztalos M, et al. Sodium hypochlorite body wash in the management of *Staphylococcus aureus*-colonized moderate-to-severe atopic dermatitis in infants, children, and adolescents. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(4):442-447. doi:10.1111/pde.13842
9. Lansang P, Lara-Corralles I, Bergman JN, et al. Approach to the Assessment and Management of Pediatric Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section IV: Consensus Statements on the Assessment and Management of Pediatric Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(5):325-39S. doi:10.1177/1203475419882654
10. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818-823. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.005
11. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):824-830.e6. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.060
12. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2020;6736(19). doi:10.1016/S0140-6736(19)32984-8
13. Skjerven HO, Rehder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet (London, England).* 2020;1-11. doi:10.1016/S0140-6736(19)32983-6
14. Lowe A, Su J, Tang M, et al. PEBBLES study protocol: a randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy. doi:10.1136/bmjopen-2018-024594

**INSCRIVEZ-VOUS DÈS AUJOURD'HUI SUR LE
SITE CANADIANDERMATOLOGYTODAY.COM
POUR OBTENIR LES PROCHAINS NUMÉROS
D'ACTUALITÉ CANADIENNE EN DERMATOLOGIE
EN VERSION NUMÉRIQUE ET IMPRIMÉE.**

**PARLEZ À UN COLLÈGUE DE NOTRE
PUBLICATION ET DIFFUSEZ NOTRE LIEN
INTERNET SUR VOTRE PLATEFORME DE
MÉDIAS SOCIAUX :**



**AIMERIEZ-VOUS APPORTER
VOTRE CONTRIBUTION À UN
PROCHAIN NUMÉRO?**

**QU'EN
PENSEZ-VOUS?**

**ÉCRIVEZ-NOUS À L'ADRESSE:
INFO@CATALYTICHEALTH.COM**



VOLUME 1
NUMÉRO 2
2020

ACTUALITÉ
DERMATOLOGIQUE
AU CANADA