

VOLUME 1
NUMÉRO 3
2020

ACTUALITÉ DERMATOLOGIQUE AU CANADA

**MISE À JOUR CONCERNANT LES
COMPLICATIONS ASSOCIÉES AUX
AGENTS DE REMPLISSAGE**

Katie Beleznay MD, FRCPC

**RECENSION FONDÉE SUR DES
DONNÉES PROBANTES DES
THÉRAPIES SYSTÉMIQUES CONTRE
LE PSORIASIS EN PLAQUES
D'INTENSITÉ MODÉRÉE OU GRAVE
CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES**

Vimal H. Prajapati, MD, FRCPC

**MISE À JOUR ET ANALYSE À
PROPOS DES MÉLANOMES :
STADIFICATION SELON L'AJCC ET
TRAITEMENT ADJUVANT**

Jennifer Beecker, MD

**COMORBIDITÉS ATOPIQUES DE LA
DERMATITE ATOPIQUE**

Vipul Jain, MD

**UTILISATION DE PRODUITS
BIOLOGIQUES POUR TRAITER
LES PATIENTS SÉROPOSITIFS
AU VIH QUI SONT ATTEINTS DE
PSORIASIS**

Philip Doiron, MD

**MISE À JOUR SUR LES
TRAITEMENTS EXISTANTS
ET ÉMERGENTS POUR LES
PATIENTS ATTEINTS DE
VITILIGO**

Ajith Cy, 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,

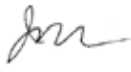
Nous vous souhaitons la bienvenue à notre troisième numéro de 2020 de l'Actualité dermatologique au Canada. Depuis le dernier numéro, nous avons constaté d'énormes progrès dans notre lutte contre la COVID-19, et beaucoup de membres de la communauté en dermatologie ou d'autres professionnels de la santé commencent lentement à revenir à une routine régulière de soins et de suivi des patients, ce dont nous vous sommes extrêmement reconnaissants. Ne serait-ce que pour souligner quelques-uns des articles que vous trouverez dans les pages suivantes, le présent numéro fait le point sur les traitements existants et émergents pour les patients atteints de vitiligo, donne un aperçu de la stadification proposée par l'AJCC et des traitements adjuvants pour les patients atteints d'un mélanome, révèle certaines des complications les plus courantes chez les agents de remplissage et offre des réponses concernant l'utilisation de produits biologiques pour traiter les enfants séropositifs au VIH.

Comme toujours, nous espérons que vous trouverez ces articles instructifs et utiles. Nous vous remercions grandement de 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

MISE À JOUR CONCERNANT LES COMPLICATIONS ASSOCIÉES AUX AGENTS DE REMPLISSAGE

6

Katie Beleznay MD, FRCPC

RECENSION FONDÉE SUR DES DONNÉES PROBANTES DES THÉRAPIES SYSTÉMIQUES CONTRE LE PSORIASIS EN PLAQUES D'INTENSITÉ MODÉRÉE OU GRAVE CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES

12

Vimal H. Prajapati, MD, FRCPC

MISE À JOUR ET ANALYSE À PROPOS DES MÉLANOMES : STADIFICATION SELON L'AJCC ET TRAITEMENT ADJUVANT

19

Jennifer Beecker, MD

COMORBIDITÉS ATOPIQUES DE LA DERMATITE ATOPIQUE

24

Vipul Jain, MD

UTILISATION DE PRODUITS BIOLOGIQUES POUR TRAITER LES PATIENTS SÉROPOSITIFS AU VIH QUI SONT ATTEINTS DE PSORIASIS

29

Philip Doiron, MD

MISE À JOUR SUR LES TRAITEMENTS EXISTANTS ET ÉMERGENTS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE VITILIGO

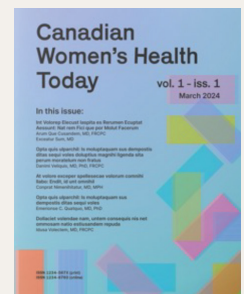
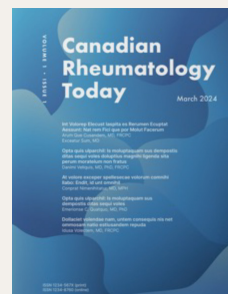
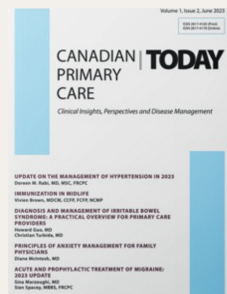
33

Ajith Cy, MD



Les esprits médicaux se réunissent ici.

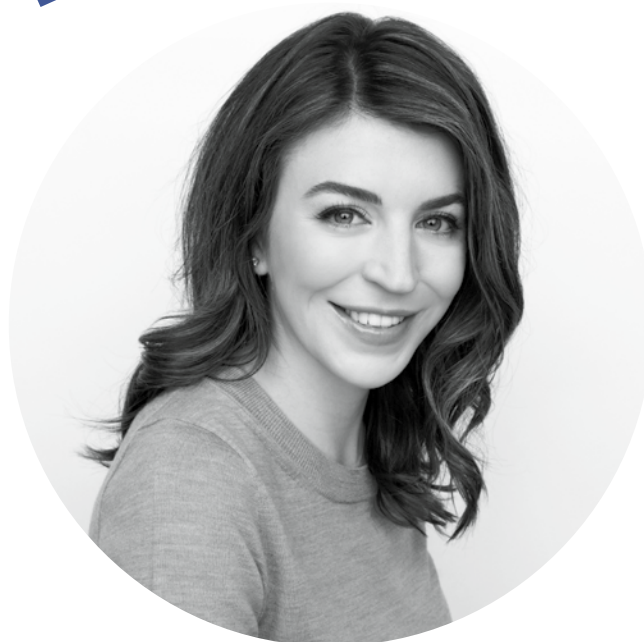
En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, 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'AUTEURE

Katie Belezny, MD, FRCPC

La D^{re} Katie Belezny a terminé sa formation en médecine et sa résidence en dermatologie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle est actuellement chargée de cours clinique au département de dermatologie de l'UBC. Dermatologue certifiée au Canada et aux États-Unis, elle a reçu une formation postdoctorale en dermatologie laser et en cosmétique. La D^{re} Belezny exerce actuellement aux cliniques de soins cosmétiques Seymour Dermatology et Carruthers & Humphrey Cosmetic Medicine.



MISE À JOUR CONCERNANT LES COMPLICATIONS ASSOCIÉES AUX AGENTS DE REMPLISSAGE

Les injections d'agents de remplissage sont l'une des interventions cosmétiques les plus populaires dans le monde, notamment en raison de leur facilité d'utilisation, de leur efficacité et de leur innocuité. Des complications peuvent toutefois survenir. Il est important que le professionnel de la santé qui administre l'injection ait une connaissance approfondie de ces complications (**tableau 1**) pour prévenir et prendre en charge les événements indésirables.

TYPE	DESCRIPTION
RÉACTIONS AU POINT D'INJECTION	ENFLURE, ÉRYTHÈME, DOULEUR ET ECCHYMOSES
EN LIEN AVEC LA TECHNIQUE ET LE POSITIONNEMENT	NODULES, GONFLEMENT, EFFET TYNDALL
NODULES À RETARDEMENT	INFECTIEUX, BIOFILMS, GRANULOMES, INFLAMMATOIRES / À MÉDIATION IMMUNITAIRE
VASCULAIRE	NÉCROSE CUTANÉE, CÉCITÉ

Tableau 1 : Complications liées aux agents de remplissage

Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection sont courantes et comprennent érythème, douleur, enflure et ecchymoses. Ces réactions se résolvent généralement en une semaine ou deux. On peut réduire les stratégies visant à réduire ces risques comprennent la réduction du nombre de perforations cutanées et l'application de compresses fraîches ou de glace¹. On peut réduire les ecchymoses en évitant les médicaments ou les suppléments anticoagulants pendant au moins 7 à 10 jours avant l'injection. L'utilisation d'une aiguille de petit calibre, d'une canule et d'une injection à faible débit par petits volumes peut contribuer à prévenir les ecchymoses. Malgré le recours aux meilleures techniques, des ecchymoses peuvent toutefois se produire. Elles peuvent être traitées avec une lumière pulsée intense, un laser à colorant pulsé ou un laser KTP (phosphate de potassium titanyle), qui ciblent l'hémoglobine extravasée comme un chromophore². Les ecchymoses superficielles peuvent s'éclaircir dans la journée suivant un traitement au laser ou à la lumière.

Technique et positionnement

Un positionnement inapproprié ou irrégulier des agents de remplissage peut entraîner des nodules et des papules. L'injection trop superficielle d'acide hyaluronique (AH) peut quant à elle entraîner un gonflement inattendu assorti d'une

coloration bleutée secondaire à l'effet Tyndall.

Hyaluronidase

L'un des avantages des agents de remplissage à base d'AH est qu'ils sont réversibles, puisque l'hyaluronidase est une enzyme qui peut être utilisée pour dissoudre l'agent de remplissage afin de corriger les papules, les nodules, l'effet Tyndall ou le compromis vasculaire. Différentes formulations sont disponibles, ce qui complique la détermination d'une dose standard. Une étude *in vitro* sur la relation dose-réponse suggère que Juvederm^{MD} est plus réfractaire à l'hyaluronidase que Restylane^{MD}³. Une approche couramment articulée consiste à utiliser de 5 à 10 unités d'hyaluronidase pour dissoudre 0,1 ml d'agent de remplissage. Il faut noter toutefois qu'il peut être nécessaire d'utiliser davantage d'hyaluronidase pour les agents de remplissage fortement croisés. En cas de nécrose imminente, au moins 500 unités d'hyaluronidase doivent être utilisées⁴. Des données probantes ont démontré que la dégradation était semblable lorsque l'hyaluronidase est administrée (10 U/0,1 ml d'agent de remplissage) quatre jours ou quatre semaines après l'exposition, ce qui indique que l'intégration tissulaire n'a pas entravé la capacité de l'hyaluronidase à dégrader l'agent de remplissage à base d'AH⁵.

Selon la documentation ayant été publiée, l'incidence de réaction allergique à l'hyaluronidase est faible, puisqu'elle n'est que de 0,05 %⁶. Le venin des abeilles et des guêpes contient de l'hyaluronidase. De sorte que, en théorie, une réaction croisée existerait chez les patients allergiques. Chez les patients qui ont déjà eu des réactions graves ou une anaphylaxie attribuables à des piqûres d'abeilles ou de guêpes, un test cutané peut être envisagé avant le traitement s'il n'y a pas d'urgence⁷.

Nodules à retardement

Les nodules à retardement secondaires à l'administration d'un agent de remplissage peuvent être attribuables à nombreuses causes;

il est donc difficile d'établir un diagnostic en l'absence des résultats d'un prélèvement ou d'une analyse histopathologique. Les nodules retardés peuvent être causés par une infection, un biofilm, un granulome de corps étranger ou une cause à médiation inflammatoire/à médiation immunitaire.

Le traitement par agent de remplissage provoque rarement des des infections, mais des infections peuvent survenir avec toute procédure qui perce la surface de la peau. Les infections peuvent être attribuables à des causes bactériennes, tout aussi bien que fongiques ou virales. Pour minimiser le risque d'infection, on doit nettoyer la peau avec un agent antimicrobien, comme l'alcool isopropylique, la chlorhexidine ou l'antiseptique Techni-Care^{MD}, avant d'administrer l'injection. Les infections peuvent se manifester sous forme d'abcès ou de nodules érythémateux fluctuants tendres. Dans de rares cas, des symptômes systémiques, comme de la fièvre, peuvent être observés. Lorsque l'on soupçonne qu'une lésion pourrait être infectieuse, celle-ci doit faire l'objet d'une culture ou d'une biopsie. Les options thérapeutiques comprennent l'incision et le drainage et/ou le recours à des antibiotiques à large spectre jusqu'à ce que les résultats de la culture soient confirmés⁸. Le traumatisme causé par l'injection d'un agent de remplissage peut également entraîner une réactivation d'une infection par le virus de l'herpès. Un traitement antiviral prophylactique doit être envisagé si le patient a des antécédents d'herpès labial et qu'il reçoit un traitement périoral².

Les biofilms sont considérés comme étant une cause potentielle de la formation de nodules à retardement après l'injection d'un agent de remplissage. On pense que les bactéries recouvrent l'agent de remplissage lorsqu'il est injecté, formant ainsi un biofilm. Les biofilms sécrètent une matrice protectrice qui leur permet d'adhérer aux surfaces, ce qui provoque une infection chronique de faible intensité qui est réfractaire au système immunitaire et aux antibiotiques. Les cultures

sont souvent négatives, puisque les techniques de culture standard ne sont pas assez sensibles pour détecter les microorganismes². Pour réduire le risque de formation de biofilms, il est important d'éviter toute contamination pendant l'injection. La peau doit être nettoyée à fond avant l'injection. Par conséquent, le maquillage et toute autre source potentielle de contamination présente sur la peau doivent être retirés. Une technique stérile doit être utilisée pendant la reconstitution ou la dilution des agents de remplissage⁹.

Les granulomes à corps étrangers sont une autre cause potentielle de nodules à retardement. Les agents de remplissage synthétiques peuvent agir comme corps étrangers, stimulant ainsi la réponse de l'hôte et l'inflammation granulomateuse. Cette manifestation, bien que rare, a été signalée et confirmée par histologie². Des réactions granulomateuses peuvent être observées plus couramment avec les agents de remplissage permanent.

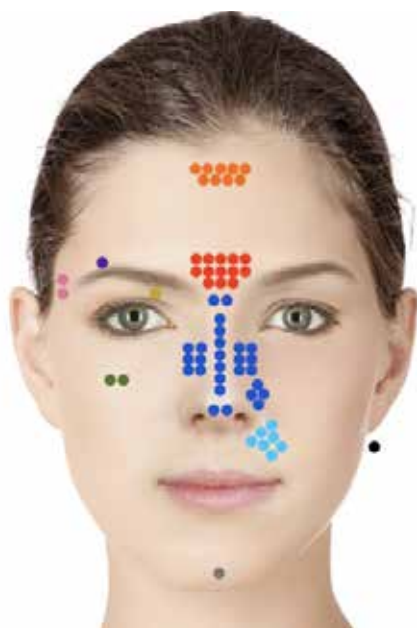
La documentation médicale fait de plus en plus état des causes inflammatoires ou à médiation immunitaire des nodules à retardement. Les agents de remplissage à base d'acide hyaluronique (AH) ne sont généralement pas considérés comme des immunostimulateurs, parce que l'AH est une substance naturelle présente dans le derme et n'a aucune spécificité d'espèce. Des réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées ont toutefois été signalées avec des agents de remplissage à base d'AH¹¹. Le temps écoulé jusqu'à l'apparition des nodules à retardement variait d'un mois à trois ans après le traitement à base d'AH¹². Selon certaines hypothèses, les réactions immunitaires seraient attribuables à des protéines résiduelles ou à des impuretés résultant du processus de fabrication. Le processus de fabrication s'est toutefois amélioré au cours des années⁸. Bien que le traitement à base d'AH injecté seul n'agisse pas comme le ferait un antigène étranger, des données plus récentes laissent entendre qu'il joue un rôle plus important qu'un

composant structurel inerte. Des données ont également indiqué que le traitement à base d'AH à faible poids moléculaire (AHFPM) pourrait avoir des propriétés pro-inflammatoires et déclencher une réaction immunitaire en interagissant directement avec les récepteurs cellulaires ou par l'intermédiaire de contaminants inflammatoires, comme les protéines ou les endotoxines¹³. Cette réaction pourrait être une cause de certaines des réactions à retardement observées avec les produits de remplissage conçus à l'aide de la technologie Vycross^{MD}. De nombreux facteurs sont probablement à l'origine des nodules à retardement. Il est possible que, à mesure que le produit de remplissage se décompose, particulièrement au cours des trois à cinq mois suivant l'injection, une exposition accrue à des fragments d'AHFPM ou à des sous-produits cataboliques soit à l'origine d'une réponse immunitaire. La réaction inflammatoire à l'agent de remplissage peut être plus fréquente lorsque le système immunitaire est stimulé par un événement déclencheur, comme une infection récente telle que la grippe ou un traitement dentaire⁹. La prise en charge des nodules à retardement doit reposer sur des résultats de tests de laboratoire, comme l'histopathologie ou l'analyse d'un prélèvement. Ces nodules peuvent se résorber spontanément; mais l'élimination de l'agent de remplissage par hyaluronidase ou incision ou drainage peut toutefois être envisagée. Les traitements utilisés pour la prise en charge des nodules à retardement comprennent, entre autres, l'hyaluronidase intramolécule, les corticostéroïdes topiques, intralésiens ou oraux, les antibiotiques oraux, le 5-fluorouracil intralésionnel, les immunosuppresseurs oraux et les lasers, ou une combinaison de ces traitements⁸. Lorsque l'on présume que des nodules inflammatoires à retardement sont attribuables à un agent de remplissage à base d'AH, les approches thérapeutiques possibles comprennent l'attente vigilante, l'administration intralésionnelle d'hyaluronidase, le traitement par prednisone par voie orale (à raison

de 20 à 40 mg tous les matins pendant cinq à sept jours) et/ou l'administration intralésionnelle d'acétonide triamcinolone (à raison de 5 à 10 mg par ml, avec injections répétées à intervalles de deux à quatre semaines, au besoin). Si l'on soupçonne la présence d'un biofilm, il est possible de recourir à l'administrations d'antibiotiques oraux pendant deux à six semaines⁹.

Vasculaire

Les complications les plus graves qui peuvent être associées aux agents de remplissage sont les complications vasculaires, causées par une nécrose de la peau, et la cécité. Ces complications peuvent se manifester lorsque le remplissage est administré dans un vaisseau sanguin, ce qui provoque une réaction ischémique ou embolique. La cécité est attribuable à une embolisation rétrograde du produit de remplissage dans les vaisseaux oculaires (**Figure 1**).



Emplacement de l'injection de l'agent de remplissage associé à des complications oculaires. Le point noir unique représente un cas où l'emplacement anatomique de l'injection n'a pas été spécifié. Publié à l'origine dans Beleznay et coll.²²; reproduction autorisée.

Les symptômes d'une atteinte vasculaire comprennent une sensation de douleur, un blêmisement ou une coloration rouge foncé ou un érythème violacé réticulé. Ces symptômes peuvent évoluer vers une nécrose et une cicatrisation. Les

complications oculaires qui peuvent se manifester après l'administration d'un agent de remplissage comprennent la perte immédiate de la vision, une sensation de douleur au niveau des yeux, des maux de tête, des nausées ou des vomissements. En outre, les patients peuvent présenter des complications du système nerveux central en association avec la cécité, notamment un infarctus ou une hémiplégie. Notre première recension de la documentation médicale publiée à l'échelle mondiale a permis de relever 98 cas de cécité. La graisse autologue était le type d'agent de remplissage le plus souvent associé à cette complication (près de 48 % des cas), suivi du traitement à base d'AH (23,5 %). Les sites qui présentaient un risque élevé de complications sont la glabelle (38,8 %), la région nasale (25,5 %), les sillons nasogéniens (13,3 %) et le front (12,2 %), mais pratiquement chaque région anatomique du visage où un agent de remplissage est injecté présente un risque d'atteinte vasculaire¹⁴. Après avoir actualisé notre recension des cas de cécité cités dans la documentation médicale, nous avons relevé 48 autres cas entre 2015 et 2018. L'AH représente 81,3 % des cas signalés, l'emplacement le plus courant étant la région nasale (56,3 %), la glabelle (27,1 %), le front (18,8 %) et les sillons nasogéniens (14,6 %).

Anatomie vasculaire

Pour éviter ces complications, il est essentiel de comprendre l'anatomie vasculaire avant l'injection (**Figure 2**). L'essentiel de l'apport sanguin au visage se fait par la carotide externe, à l'exception d'une région du visage central qui englobe l'œil, la partie supérieure du nez et le centre du front. L'artère ophtalmique, une branche de la carotide interne, assure l'approvisionnement en sang de cette zone¹⁵. L'artère ophtalmique a des ramifications dans plusieurs artères, notamment l'artère sus-orbitaire, l'artère frontale et l'artère nasale. L'artère faciale est une ramification de l'artère carotide externe qui passe au-dessus de la mâchoire antérieure au muscle masséter et poursuit sa trajectoire en diagonale vers le haut. L'artère faciale, connue sous le nom

directement dans le vaisseau²⁰. Un protocole publié par DeLorenzi suggère d'injecter 500 unités d'hyaluronidase à peu près toutes les heures jusqu'à ce que l'ischémie soit résolue (la couleur de la peau est redevenue normale, tout comme le temps de remplissage capillaire) lorsqu'une seule zone est en cause. Lorsque deux zones sont touchées, 1 000 unités devraient être utilisées, alors que 1 500 unités devraient être utilisées lorsque trois zones sont touchées. Il est fréquent que le traitement soit un succès lorsqu'il est terminé dans les 72 heures suivant le début de l'ischémie⁴. De plus, les traitements qui devraient être administrés comprennent des compresses chaudes et des massages. Parmi les autres thérapies potentielles, citons les pommades de nitroglycérine, l'aspirine, la prednisone orale, l'oxygène hyperbare et l'héparine de bas poids moléculaire. Pour obtenir des résultats optimaux, il faut procéder à une évaluation individuelle approfondie et établir un plan de traitement comportant un suivi étroit pour chaque patient¹⁹.

Encadré 2 : Prise en charge des lésions vasculaires avec séquelles cutanées¹⁹

- Interrompre l'injection sur le champ.
- Injecter de l'hyaluronidase si un produit de remplissage à base d'AH a été utilisé.
- Appliquer des compresses chaudes toutes les 10 minutes pendant les premières heures.
- Masser vigoureusement.
- Envisager d'administrer de l'aspirine, à raison de 325 mg sous la langue immédiatement et 81 mg par jour par la suite.
- Effectuer un suivi quotidien du patient jusqu'à ce que son état s'améliore. Remettre au patient des instructions écrites et claires sur le traitement.

La prise en charge de la cécité due à un agent de comblement est plus difficile, parce que peu de traitements efficaces ont été signalés et qu'il n'existe aucune stratégie de

traitement cohérente fondée sur des données probantes. En outre, un calendrier strict est prévu, idéalement dans un délai de 15 minutes, car les dommages secondaires à l'ischémie rétinienne sont plus susceptibles d'être irréversibles au-delà de ce délai²¹.

Avant tout, si le patient se plaint de douleurs oculaires ou de changements de vision, l'injection doit être arrêtée sur-le-champ. Le patient doit être immédiatement recommandé aux soins d'un ophtalmologiste. Si un agent de remplissage à base d'AH a été utilisé, l'hyaluronidase doit être injectée dans la peau au point d'injection et le long de la trajectoire des artères anastomosées. L'injection d'hyaluronidase dans la zone de l'échancrure supraorbitaire ou frontale interne, pour tenter de canuler les artères et de repousser l'hyaluronidase, peut également être envisagée. L'injection rétrobulbaire ou périlbulbaire d'hyaluronidase a été décrite comme une méthode permettant d'administrer l'hyaluronidase plus près de la zone de blocage. La question de savoir si cette technique est efficace pour prévenir la perte de vision et de déterminer quels sont les cliniciens qui devraient l'utiliser fait l'objet de controverses. Plusieurs rapports publiés et anecdotiques ont toutefois fait état du succès de cette technique. Parmi les autres traitements qui peuvent être institués dans un cabinet, mentionnons le timolol topique, la réinhalation dans un sac en papier, le massage oculaire et l'aspirine orale. Les traitements que l'ophtalmologiste peut envisager pour réduire la pression intraoculaire comprennent la décompression de la chambre antérieure, le mannitol et l'acétazolamide. De nombreux autres traitements ont été signalés, mais aucun n'est parvenu à restaurer la vision de façon constante²².

Conclusion :

Comme l'utilisation des agents de remplissage dans les tissus mous continue d'augmenter, il est important d'être conscient des risques de complication. Pour réduire au maximum les risques d'effets

indésirables, il est essentiel de bien connaître l'anatomie faciale et la technique d'injection appropriée. Les personnes qui administrent les injections doivent être au fait des stratégies de prévention et de prise en charge afin de minimiser les complications et d'améliorer l'issue du traitement pour les patients.

Références :

1. Alam M, Gladstone H, Kramer EM, et al. *Dermatol. Surg.* 2008;34 (Suppl. 1):S115-48.
2. Funt D, Pavicic T. *Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches.* Clin. Cosmet. Invest. Dermatol. 2013;6:295-316.
3. Jones D, Tezel A, Borell M. *In-vitro resistance to degradation of HA by ovine testicular hyaluronidase.* Dermatol. Surg. 2010;36(s1):804-9.
4. De Lorenzi C. *New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events.* Aesthet Surg J. 2017;37(7):814-25.
5. Jones D, Chopra R, Hee CK, et al. *In-vivo degradation of hyaluronic acid (HA)-based fillers by exogenous hyaluronidases.* Presented at the American Society for Dermatologic Surgery Annual Meeting (10-13 November 2016), New Orleans, LA.
6. Landau M. *Hyaluronidase caveats in treating filler complications.* Dermatol Surg. 2015;41(Suppl 1):S347-S353.
7. Keller EC, Kaminer MS, Dover JS. *Use of hyaluronidase in patients with bee allergy.* Dermatol. Surg. 2014;40:1145-7.
8. Glashofer MD, Flynn TC. *Complications of temporary fillers.* In: Carruthers J, Carruthers A. *Soft Tissue Augmentation.* Toronto: Elsevier Saunders;2013:179-187.
9. Belezny K, Carruthers JA, Carruthers A, Mummert ME, Humphrey S. *Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management.* Dermatol. Surg. 2015;41:929-39.
11. Alijotas-Reig J, Fernandez-Figueras MT, Puig L. *Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers.* Semin Arthritis Rheum. 2013;43:241-58.
12. Ledon JA, Savas JA, Yang S, et al. *Inflammatory nodules following soft tissue filler use: a review of causative agents, pathology and treatment options.* Am J Clin Dermatol;2013;14:401-11.
13. Baeva LF, Lyle DB, Rios M, Langone JJ, et al. *Different molecular weight hyaluronic acid effects on human macrophage interleukin 1B production.* J Biomed Mater Res A. 2013;102A:305-14.
14. Belezny K, Carruthers J, Humphrey S, Jones D. *Avoiding and treating blindness from fillers: a review of the world literature.* Dermatol Surg. 2015;41(10):1097-1117.

15. Larrabee WF, Makielski KH, Henderson JL. *Surgical Anatomy of the Face*, 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 97–101
16. Flowers FP, Breza TS. Surgical anatomy of the head and neck. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology* 3. China: Elsevier; 2012. p. 2235–6.
17. Kleintjes WG. Forehead anatomy: arterial variations and venous link of the midline forehead flap. *J. Plast. REconstr. Aesthet. Surg.* 2007;60:593-606.
18. Saban Y, Andretto Amodeo C, Bouaziz D, Polselli R, et al. Nasal arterial vasculature: medical and surgical applications. *Arch Facial Plast Surg.* 2012;14:429-36.
19. Belezny K, Humphrey S, Carruthers J, Carruthers A. Vascular compromise from soft tissue augmentation: experience with 12 cases and recommendations for optimal outcomes. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:37–43.
20. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet. Surg. J.* 2014;34:584-600.
21. Tobalem S, Schutz JS, Chronopoulos A. Central retinal artery occlusion - rethinking retinal survival time. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):101.
22. Belezny K, Carruthers JDA, Humphrey S, Carruthers A, Jones D. Update on Avoiding and Treating Blindness

À PROPOS DE L'AUTEUR

Vimal H. Prajapati, MD, FRCPC

Le Dr Prajapati est professeur adjoint d'enseignement clinique à l'Université de Calgary, co-créateur de The Dermatology Philosophy, ainsi que co-fondateur et co-directeur du Skin Health & Wellness Centre, du Dermphi Centre, du Dermatology Learning Institute, du Dermatology Research Institute, de Dermphi Therapeutics, et du D&P Commercial Group. En outre, il a lancé plusieurs initiatives de sous-spécialité, notamment des cliniques multidisciplinaires pour la morphee pédiatrique, la sclérodermie pédiatrique et le psoriasis pédiatrique à Calgary, des cliniques de prise en charge rapide pour le psoriasis et de l'eczéma à Calgary, ainsi que des cliniques rurales de proximité pour le psoriasis et l'eczéma à Medicine Hat.



RECENSION FONDÉE SUR DES DONNÉES PROBANTES DES THÉRAPIES SYSTÉMIQUES CONTRE LE PSORIASIS EN PLAQUES D'INTENSITÉ MODÉRÉE OU GRAVE CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES

Introduction

Le psoriasis est une affection inflammatoire chronique de la peau à médiation immunitaire qui touche 2 à 3 % de l'ensemble de la population¹. La maladie se manifeste pendant l'enfance ou l'adolescence dans au plus un tiers des cas². La forme la plus courante est le sous-type de plaque³.

Le psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave peut avoir des répercussions significatives sur la qualité de vie des patients pédiatriques qui en sont atteints et des adultes qui en prennent soin^{4,5}. Par conséquent, un traitement systémique s'impose souvent dans bien des cas. Le choix du traitement approprié pour les patients appartenant à ce groupe peut toutefois représenter un véritable défi, compte tenu de la rareté de données, de directives internationales standardisées ou d'options ayant été homologuées.

Le présent article a pour objet de passer en revue les données probantes disponibles sur les thérapies systémiques utilisées pour traiter les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave. Seules les études les plus rigoureuses feront l'objet d'une analyse détaillée.

Aperçu

Les thérapies systémiques pour les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave peuvent être classées dans les groupes non biologiques et biologiques. Ce classement est décrit dans la figure 1. Malgré un arsenal thérapeutique en expansion, seuls l'éta nercept et l'ustékinumab sont homologués par Santé Canada pour utilisation chez les enfants et les adolescents (éta nercept : 4 à 17 ans; ustékinumab : 6 à 17 ans)⁶.

Dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 390 patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave (âge moyen au diagnostic, 8,4 ans; intervalle moyen de 3,0 ans entre le diagnostic et le début du traitement systémique, 20 sites de plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe), le traitement le plus fréquemment utilisé a été le méthotrexate (69 %), suivi de l'éta nercept (21 %), de l'acitrétine (15 %) et de la

	Non biologique			Biologique			
	Immunosuppresseurs classiques	Inhibiteurs de la PDE4	Rétinoïdes	Inhibiteurs du TNF- α	Inhibiteurs des IL-12/23	Inhibiteurs de IL-17	Inhibiteurs de IL-23
Selon l'homologation (Homologué par Santé Canada) / Études comparatives avec un agent actif ou contrôlées par placebo terminées avec données publiées et disponibles				Étanercept (4 à 17 ans)	Ustékinumab (6 à 17 ans)		
Hors homologation (Non homologué par Santé Canada) / Études comparatives avec un agent actif ou contrôlées par placebo terminées avec données publiées et disponibles	Méthotrexate			Adalimumab		Ixékiuzumab	
Selon l'homologation (Non homologué par Santé Canada) / Études comparatives avec un agent actif ou contrôlées par placebo en cours ou prévues		Aprémilast		Certolizumab		Brodalumab Sécukinumab	Guselkumab Risankizumab
Hors homologation (Non homologué par Santé Canada) / Aucune étude contrôlée ou études comparatives avec un agent actif	Cyclosporine		Acitrétine	Infliximab			

Figure 1. Thérapies systémiques utilisées pour traiter les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave, d'après Prajapati, VH.

cyclosporine (8 %)⁷. Comparativement au méthotrexate, davantage d'événements indésirables (EI) ont été signalés avec la cyclosporine et l'acitrétine, tandis que moins d'EI ont été signalés avec les inhibiteurs du TNF- α (seuls l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab ont été inclus). La présence d'un ou de plusieurs EI connexes (RC : 1,76; IC à 95 % : 1,06 à 2,92; $p = 0,03$), EI gastro-intestinaux (RC : 11,49; IC à 95 % : 3,31 à 39,88; $p = 0,001$), EI entraînant l'arrêt du traitement (RC : 5,69; IC à 95 % : 1,31 à 24,82; $p = 0,02$) ou des résultats anormaux d'essais en laboratoire (RC : 5,87; IC à 95 % : 1,81 à 18,99; $p = 0,003$) étaient plus probables avec le méthotrexate qu'avec les inhibiteurs du TNF- α , mais la présence d'une ou plusieurs infections connexes était moins probable avec le méthotrexate qu'avec les inhibiteurs du TNF- α . De plus, chez les sujets traités par méthotrexate, l'utilisation d'acide folique six jours par semaine (RC : 0,16; IC à 95 % : 0,06 à 0,41; $p < 0,001$) ou sept jours par semaine (RC : 0,21; IC à 95 % : 0,08 à 0,58; $p = 0,003$) offrait une meilleure protection contre les EI gastro-intestinaux que la prise d'acide folique un jour par semaine, quelle que soit la dose hebdomadaire totale. Dans une étude rétrospective multicentrique portant sur 289

patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave (âge moyen : 11 ans ; quatre sites d'un seul pays européen), le traitement le plus fréquemment utilisé a été le méthotrexate (31 %), suivi de la cyclosporine (29 %) et de l'acitrétine (22 %)⁸. Les taux de survie à un an pour l'acitrétine, le méthotrexate et la cyclosporine étaient respectivement de 36 %, 21 % et 15 %. Le déterminant le plus important de la survie aux médicaments, qui diminuait avec le temps, était la réponse au traitement. L'American Academy of Dermatology et la National Psoriasis Foundation ont récemment publié des lignes directrices sur la prise en charge du psoriasis chez les patients en pédiatrie⁹. Le méthotrexate, la cyclosporine, l'acitrétine, l'étanercept, l'adalimumab, l'infliximab et l'ustékinumab étaient tous considérés comme des thérapies systémiques efficaces contre le psoriasis en plaques chez les enfants ou les adolescents; mais de ceux-ci, seulement trois (étanercept, adalimumab, et ustékinumab) étaient associées au degré le plus élevé en ce qui a trait aux données probantes (I) et seulement deux (étanercept et ustékinumab) ont reçu la meilleure recommandation (A).

Non biologiques

Méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur classique. Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques n'a pas été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, cet usage est considéré comme étant hors indication. La posologie pédiatrique standard est de 0,2 à 0,7 mg/kg (jusqu'à un maximum de 25 mg) une fois par jour⁹. Le méthotrexate est distribué sous forme de comprimé oral ou d'injection sous-cutanée. Il est recommandé de procéder à des analyses de laboratoire avant et pendant le traitement⁹. Dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, à double insu, comportant une comparaison avec un agent actif et une répartition aléatoire des sujets ($n = 114$), le méthotrexate (0,1 à 0,4 mg/kg, à raison d'une dose maximale de 25 mg/semaine) a été comparé à l'adalimumab (0,4 mg/kg et 0,8 mg/kg, à raison d'une dose maximale de 40 mg/semaine) chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques de grave intensité (≥ 4 à < 18 ans)¹⁰. À la 16^e semaine, la proportion de sujets traités par méthotrexate ayant atteint le score PASI 75 était significativement moins élevée que celle des sujets ayant été traités par adalimumab,

à raison de 0,8 mg/kg (soit 32 % p/r 58 %, $p = 0,027$). De plus, le score PASI 90, PASI 100 et PGA 0/1 a respectivement été obtenu chez 22 %, 3 % et 41 % des sujets. Bien que ces réponses aient été moins élevées sur le plan numérique, elles n'étaient pas significatives comparativement à celles obtenues chez les patients traités par adalimumab à raison de 0,8 mg/kg (soit respectivement $p = 0,466$, $p = 0,056$ et $p = 0,083$). La variation selon le score IQCDL était de -5,0 chez les sujets ayant été traités par méthotrexate, comparativement à -6,6 chez ceux ayant été traités par adalimumab ($p = 0,304$) à raison de 0,8 mg/kg, tandis que la variation selon le score PedsQ était de 1,9 chez les sujets ayant été traités par méthotrexate, comparativement à 10,8 chez les patients ayant été traités par adalimumab à raison de 0,8 mg/kg ($p = 0,005$). L'EI qui a été associé le plus souvent au traitement par méthotrexate était une infection (57 %), mais aucun cas n'a été jugé grave.

Aprémilast

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase-4. Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques n'a pas été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, cet usage est considéré comme étant hors indication. Bien qu'une dose pédiatrique standard n'ait pas encore été déterminée, les deux essais cliniques ayant été effectués à ce jour ont porté sur une dose de 20 mg administrée deux fois par jour et une dose de 30 mg administrée deux fois par jour¹¹⁻¹³. Ce traitement est disponible sous forme de comprimé pris oralement. Comme c'est le cas chez les adultes, il n'est pas nécessaire de procéder à des tests de laboratoire. Dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique de phase II, 42 patients atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave ont reçu une dose d'aprémilast déterminée en fonction de leur poids (12 à 17 ans et 35 kg : 20 ou 30 mg deux fois par jour; 6 à 11 ans et 15 kg : 20 mg deux fois par jour)¹¹. À la 16^e semaine, l'amélioration selon le score PASI moyen était de

70 % (adolescents : dose de 20 mg), de 67 % (adolescents : dose de 30 mg) et de 79 % (enfants : dose de 20 mg). Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment sont des nausées (52 %), des maux de tête (45 %), des douleurs abdominales (43 %), des rhino-pharyngites (38 %), de la diarrhée (36 %) et des vomissements (31 %). Des nausées, des rhino-pharyngites et de la diarrhée ont été signalées plus fréquemment chez les adolescents que chez les enfants, tandis que des maux de tête, des douleurs abdominales et des vomissements ont été signalés plus fréquemment chez les enfants que chez les adolescents. Les nausées, les maux de tête et la diarrhée survenaient généralement au cours du premier mois de traitement et se résorbaient dans les trois jours suivants. Une perte de poids modérée a été observée chez deux adolescents, mais elle était transitoire et s'est ensuite résorbée. Bien que l'innocuité globale du traitement par aprémilast chez les enfants et les adolescents soit généralement similaire à celle observée chez les adultes, cet essai clinique a permis d'observer une plus grande occurrence des EI signalés le plus souvent. Le titrage de la dose ne faisait pas partie des objectifs de cette étude et pourrait avoir contribué à cette constatation. Une étude multicentrique de phase III, ouverte et contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire des sujets et une phase de prolongation à long terme est en cours^{12,13}.

Autres agents non biologiques

La cyclosporine est un immunosuppresseur classique, alors que l'acitrétine est un rétinoïde. Bien que ces deux agents soient fréquemment utilisés pour traiter les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques, l'indication homologuée par Santé Canada ne couvre pas les enfants et les adolescents. La dose pédiatrique standard est de 1 à 5 mg/kg/jour pour la cyclosporine et de 0,1 à 1 mg/kg/jour pour l'acitrétine⁹. La cyclosporine et l'acitrétine sont toutes deux distribuées sous forme de capsules orales. Il est recommandé de procéder à des analyses de laboratoire

avant et pendant le traitement⁹. À l'heure actuelle, aucune donnée provenant d'études comparatives rigoureuses et contrôlées par placebo ou par agents actifs n'a été publiée pour appuyer l'utilisation de la cyclosporine et de l'acitrétine chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave. Nous ne disposons que de rapports de cas et de séries de cas⁹.

Biologiques Étanercept

L'étanercept est un agent biologique qui inhibe le TNF- α . Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques a été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, elle est considérée comme étant conforme à l'homologation (4 à 17 ans). La dose pédiatrique standard est de 0,8 mg/kg (jusqu'à concurrence de 50 mg) une fois par semaine, mais une dose de 0,4 mg/kg administrée deux fois par semaine a également fait l'objet d'études dans le cadre d'essais cliniques. L'étanercept est distribué sous forme de solution pour injection sous-cutanée. Des examens de laboratoire avant le traitement et un dépistage annuel de la tuberculose sont recommandés chez les personnes particulièrement vulnérables⁹.

Dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire des sujets ($n = 211$), le traitement par étanercept (à raison d'une dose de 0,8 mg/kg une fois par semaine, jusqu'à concurrence de 50 mg/semaine) a été comparé à un placebo chez des patients pédiatriques qui étaient atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave (de 4 à 17 ans)¹⁴. À la 12^e semaine, l'étanercept s'est révélé plus efficace qu'un placebo ($p < 0,001$) selon le score PASI 50 (75 % p/r 23 %), le score PASI 75 (57 % p/r 11 %), le score PASI 90 (27 % p/r 7 %) et le score PGA 0/1 (53 % p/r 13 %).

De plus, l'amélioration moyenne selon l'indice de qualité de vie de la dermatologie infantile (CDLQI) par rapport aux valeurs de départ était plus importante chez les sujets traités par étanercept comparativement à

ceux ayant reçu un placebo (52 % p/r 18 %, $p < 0,001$). Une sous-analyse a permis d'observer des différences significatives ($p < 0,001$) dans la variation de l'indice IQDC par rapport aux valeurs de référence dès la deuxième semaine, lorsque l'on compare l'étaercept au placebo (27 % p/r 8 %)¹⁵. À la 36^e semaine, soit après 24 semaines de traitement en mode ouvert, le score PASI 75 a été atteint respectivement chez 68 % et 65 % des sujets, avec des améliorations moyennes respectives de 63 % et de 59 % selon l'indice CDLQI, chez les sujets affectés à un traitement par étaercept par rapport à ceux recevant un placebo¹⁴. Pendant la phase finale de retrait et reprise du traitement, un traitement intermittent s'est également révélé efficace, puisque 80 % des sujets traités par étaercept ont conservé ou regagné le score PASI 75 à la fin de la période de 12 semaines¹⁴-¹⁶. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent sont des infections des voies respiratoires supérieures, des maux de tête et des rhino-pharyngites¹⁴. Quatre effets indésirables graves se sont produits chez trois sujets traités par étaercept pendant la phase en mode ouvert. Ces cas comprenaient trois infections. Tous ces cas ont été résolus sans séquelles.

L'essai clinique susmentionné a été suivi d'une phase de prolongation à long terme¹⁷,¹⁸. Sur les 182 sujets inscrits, 181 ont reçu un traitement. De ce nombre, 140 (77 %) et 69 (38 %) ont respectivement participé à l'essai jusqu'à la 96^e et la 264^e semaine. À la 96^e semaine, la réponse obtenue chez les sujets traités par étaercept correspondait toujours aux scores PASI 50 (89 %), PASI 75 (61 %), PASI 90 (30 %), et PGA 0/1 (47 %)¹⁷. Lors de cette analyse intermédiaire, 80 % des sujets ont signalé au moins un effet indésirable. Cinq effets indésirables graves ont été signalés chez trois patients, mais aucun n'était lié au traitement. À la 264^e semaine, le nombre de sujets traités par étaercept ayant obtenu les scores PASI 75, PASI 90 et sPGA 0/1 étaient respectivement ~60 à 70 %, ~30 à 40 %, et ~40 à 50 %¹⁸. Lors de l'analyse finale, 89 % des sujets ont

signalé au moins un événement indésirable. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent sont des infections des voies respiratoires (38 %), des rhino-pharyngites (26 %) et des maux de tête (22 %). Huit effets indésirables graves ont été signalés chez sept sujets; mais un seul (cellulite) a été considéré comme étant lié au traitement. Aucun cas d'infection opportuniste ou de malignité n'a été signalé.

Adalimumab

L'adalimumab est un agent biologique qui inhibe le TNF- α . Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques n'a pas été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, cet usage est considéré comme étant hors indication. La dose pédiatrique standard est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg) au départ, puis à la 1^{re} et à la 2^e semaine, et toutes les 2 semaines par la suite⁹. L'adalimumab est distribué sous forme de solution pour injection sous-cutanée. Des examens de laboratoire avant le traitement et un dépistage annuel de la tuberculose sont recommandés chez les personnes particulièrement vulnérables⁹.

Dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, à double insu, comportant une comparaison avec un agent actif et une répartition aléatoire des sujets ($n = 114$), l'adalimumab (0,4 mg/kg à 0,8 mg/kg, à raison d'une dose maximale de 40 mg/semaine) a été comparé au méthotrexate (0,1- 0 à 0,4 mg/kg, à raison d'une dose maximale de 25 mg/semaine) chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques de grave intensité (≥ 4 à < 18 ans)⁹. La proportion de sujets ayant obtenu un score PASI 75 à la 16^e semaine était significativement plus élevée chez les sujets traités par adalimumab, à raison de 0,8 mg/kg, comparativement à ceux traités par méthotrexate (58 % p/r 32 %, $p = 0,027$). Cette différence a été observée dès la 4^e semaine (24 % p/r 0 %, $p = 0,002$); comparativement au méthotrexate, le traitement par adalimumab, à raison de 0,8 mg/kg, a également été

associé à un taux numériquement, mais non significativement, plus élevé, selon les scores PASI 90 (29 % p/r 22 %, $p = 0,466$), PASI 100 (18 % p/r 3 %, $p = 0,056$), et PGA 0/1 (61 % p/r 41 %, $p = 0,083$).

En outre, la variation selon le score IQCDL était de -6,6 chez les sujets ayant été traités par adalimumab à raison de 0,8 mg/kg comparativement à -5,0 chez ceux ayant été traités par méthotrexate ($p = 0,304$), tandis que la variation selon le score PedsQ était de 10,8 chez les sujets ayant été traités par adalimumab à raison de 0,8 mg/kg et de 1,9 chez les patients ayant été traités par méthotrexate ($p = 0,005$). La proportion de sujets traités par adalimumab, à raison de 0,4 mg/kg, qui avaient obtenu les scores IPAP 75, IPAP 90, IPAP 100 et IGP à la 16^e semaine est respectivement 44 %, 31 %, 10 % et 41 %. Des infections sont l'effet indésirable qui a été observé le plus souvent chez les sujets traités par adalimumab. Celles-ci ont été signalées chez 45 % (adalimumab, à raison de 0,8 mg/kg) et 56 % (adalimumab, à raison de 0,4 mg/kg) des sujets; une seule (intoxication alimentaire codée comme une infection gastro-intestinale) a été jugée grave. Au total, trois effets indésirables graves ont été signalés, mais ils ont été désignés comme n'étant pas liés au traitement.

L'essai clinique susmentionné a été suivi d'une phase de prolongation à long terme¹⁹. Sur les 114 sujets répartis aléatoirement au cours de la phase initiale du traitement, 108 ont participé à la phase de prolongation à long terme ($n = 36$ dans chaque groupe) et 90 (83 %) ont participé à l'étude jusqu'à la fin, soit la 52^e semaine. Au total, 93 sujets ont été traités par adalimumab, à raison de 0,8 mg/kg. L'efficacité, telle que déterminée par le score PASI 75, s'est maintenue ou s'est améliorée du début à la fin de la phase de prolongation à long terme. À la 52^e semaine, la proportion globale de sujets qui avaient obtenu les scores PASI 75, PASI 90, PASI 100 et IGP 0/1 était respectivement 69 %, 48 %, 30 % et 60 %. Les scores

CDLQI et PedsQL s'étaient également améliorés à la 52^e semaine. Pour l'analyse finale, 79 % des sujets ont déclaré au moins un effet indésirable. Des rhino-pharyngites (26 %), des maux de tête (21 %) et des rhino-pharyngites (12 %) sont les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent. Enfin, cinq effets indésirables graves se sont produits chez cinq sujets, mais un seul (nævus oculaire) pourrait être lié au traitement. Aucun cas de malignité n'a été signalé, mais deux sujets (1,9 %) ont été atteints de tuberculose latente (mais non active).

Ustékinumab

L'ustékinumab est un produit biologique qui inhibe l'IL-12 et l'IL-23. Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques a été homologuée par Santé Canada. Elle est donc considérée comme étant conforme à son indication (6 à 17 ans). Les doses pédiatriques standard sont de 0,75 mg/kg (≤ 60 kg) de 45 mg (> 60 kg, mais ≤ 100 kg) et de 90 mg (> 100 kg) au départ, puis à la 1^{re} et à la 2^e semaine, et à toutes les 12 semaines par la suite⁹. L'ustékinumab est distribué sous forme de solution pour injection sous-cutanée. Des examens de laboratoire avant le traitement et un dépistage annuel de la tuberculose sont recommandés chez les personnes particulièrement vulnérables⁹.

Dans une étude multicentrique à double insu de phase III, contrôlée par placebo (n = 110) et avec répartition aléatoire des sujets, la dose d'ustékinumab déterminée en fonction du poids, soit les deux doses standard (60 kg : 0,75 mg/kg; > 60 kg et ≤ 100 kg : 45 mg; > 100 kg : 45 mg) et la moitié de la dose standard (60 kg : 0,375 mg/kg; > 60 kg, mais ≤ 100 kg : 22,5 mg; > 100 kg : 90 mg), ont été comparées à un placebo chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave (de 12 à 17 ans)²⁰. À la 12^e semaine, la dose standard et la moitié de la dose standard se sont révélées plus efficaces qu'un placebo ($p < 0,001$) selon le score PASI 0/1 (69,4 % et 67,6 % p/r 5,4 %), le score PASI 0

(47,2% et 32,4 % p/r 2,7 %), le score PASI 75 (80,6% et 78,4 % p/r 10,8 %) et le score PASI 90 (61,1% et 54,1% p/r 5,4 %). Ces réponses ont été maintenues de la 12^e à la 52^e semaine chez les sujets traités par ustékinumab dès le départ. Au cours de la 12^e semaine, 44 % des sujets du groupe ayant reçu un traitement standard et 51 % des sujets du groupe ayant reçu la moitié de la dose standard par ustékinumab ont signalé au moins un effet indésirable. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent sont des rhino-pharyngites (3 % pour la dose standard et 14 % pour la moitié de la dose d'ustékinumab) et des maux de tête (8 % pour la dose standard et 11 % pour la moitié de la dose d'ustékinumab). À la 60^e semaine, 82 % des sujets traités par ustékinumab ont déclaré au moins un effet indésirable. Ceux qui ont été signalés le plus souvent sont des rhino-pharyngites (35 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (13 %). Des infections ont été signalées chez 67 % des sujets traités par ustékinumab, mais seulement deux cas (pyélonéphrite et otite) ont été jugés graves. Aucun cas d'infection opportuniste ou de malignité n'a été signalé. Dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique de phase III (n = 44), les patients pédiatriques (6 à 11 ans) atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave ont reçu une dose d'ustékinumab déterminée en fonction de leur poids (< 60 kg : 0,75 mg/kg; ≥ 60 kg et ≤ 100 kg : 45 mg; > 100 kg : 90 mg)²¹. À la 12^e semaine, les scores PGA 0/1, PGA 0, PASI 75, PASI 90, PASI 100 et CLDQI 0/1 avaient été obtenus respectivement par 77%, 39%, 84%, 64%, 34% et 62% des sujets traités par ustékinumab, avec une variation moyenne de -6,3 à l'indice CDLQI. Ces réponses ont été maintenues de la 12^e à la 52^e semaine. À la 56^e semaine, 77 % des sujets traités par ustékinumab ont déclaré au moins un effet indésirable. Ceux qui ont été déclarés le plus souvent sont des rhino-pharyngites (25 %), des pharyngites (14 %) et des infections des voies respiratoires supérieures. Des infections ont été observées

chez 66 % des sujets traités par ustékinumab. Trois effets indésirables graves ont été signalés, mais ils ont été désignés comme n'étant pas liés au traitement.

Ixékizumab

L'ixékizumab est un produit biologique qui inhibe l'IL-17, l'IL-17A plus précisément. Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques n'a pas été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, cet usage est considéré comme étant hors indication. La dose pédiatrique standard comprend des doses d'attaque de 160 mg (> 50 kg), de 80 mg (≥ 25 kg à ≤ 50 kg) ou de 40 mg (< 25 kg) suivies de doses d'entretien de 80 mg (> 50 kg), de 40 mg (≥ 25 kg à ≤ 50 kg) ou de 20 mg (< 25 kg) toutes les 4 semaines par la suite²². L'ixékizumab est distribué sous forme de solution pour injection sous-cutanée. Des examens de laboratoire avant le traitement et un dépistage annuel de la tuberculose sont recommandés chez les personnes particulièrement vulnérables⁹.

Dans une étude multicentrique à double insu de phase III, contrôlée par placebo (n = 171), avec répartition aléatoire des sujets, le traitement par ixékizumab (< 25 kg : dose d'attaque de 40 mg/dose d'entretien de 20 mg; ≥ 25 kg et ≤ 50 kg : dose d'attaque de 80 mg/dose d'entretien de 40 mg; > 50 kg : dose d'attaque de 160 mg/dose d'entretien de 80 mg) a été comparé à un placebo chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis d'intensité modérée ou grave²². À la 12^e semaine, l'ustékinumab s'est avéré plus efficace qu'un placebo ($p < 0,001$) selon le score PASI 50 (92 % p/r 38 %), le score PASI 75 (89 % p/r 25 %), le score PASI 90 (78 % p/r 5 %), le score PASI 100 (50 % p/r 2 %), le score sPGA 0/1 d'évaluation statique par le médecin (81 % p/r 11 %), le score sPGA 0 (52 % p/r 2 %), l'échelle NRS ≥ 4 (71 % p/r 20 %), l'indice CDLQI/DLQI 0/1 (64 % p/r 23 %) et le score PatGA 0/1 d'évaluation globale par le patient (79 % p/r 16 %). En outre, des différences importantes entre le traitement par ixékizumab et le placebo ont été observées dès la 1^{re}

semaine selon le score PASI 50 ($p < 0,001$), PASI 75 ($p = 0,032$) et l'échelle NRS ≥ 4 ($p = 0,008$) d'évaluation de la gravité des démangeaisons, et dès la 4^e semaine ($p < 0,001$) selon le score PASI 90, le score PASI 100, l'indice sPGA 0/1 et l'indice sPGA 0. Une proportion plus élevée de sujets traités par ixékizumab que de patients ayant reçu un placebo a obtenu une clairance du cuir chevelu et du psoriasis génital à la 12^e semaine ($p < 0,001$). De plus, comparativement au placebo, le traitement par ixékizumab a été associé à un changement moyen beaucoup plus important à la 12^e semaine par rapport aux valeurs de départ selon l'échelle NRS d'évaluation de la gravité des démangeaisons ($p < 0,001$), l'indice NAPSI ($p = 0,005$), l'indice PSSI ($p < 0,001$) et l'indice PPASI ($p = 0,006$). La réponse à la 12^e semaine chez les sujets traités par ixékizumab s'était maintenue ou améliorée davantage à la 48^e semaine selon le score PASI 50 (92 %), le score PASI 75 (90 %), le score PASI 90 (83 %), le score PASI 100 (55 %), l'indice PGA 0/1 (81 %), l'indice sPGA 0 (57 %), l'échelle NRS ≥ 4 (87 %), l'indice QDC/IDDLQ 0/1 (76 %) et l'indice PatGA 0/1 (86 %), avec une élimination totale sur des zones spécifiques, notamment les ongles (50 %), le cuir chevelu (74 %), la paume et la plante des pieds (76 %) et les organes génitaux (90 %). À la 12^e semaine, 56 % des sujets traités par ixékizumab ont déclaré au moins un effet indésirable. Des infections ont été signalées dans 32 % des cas, mais aucun de ces cas n'était grave. À la 48^e semaine, 82 % des sujets traités par ixékizumab ont déclaré au moins un effet indésirable, dont 13 qui ont été considérés comme étant graves, et des infections dans 66 % des cas (deux graves : otite aiguë et amygdalite). Au total, quatre sujets (2 %) ont probablement développé la maladie de Crohn (un pendant le traitement à double insu et trois pendant le traitement d'entretien). Aucun cas d'infection opportuniste ou de malignité n'a été signalé.

Dans le cadre de l'essai clinique susmentionné, le traitement par ixékizumab a également été comparé au traitement par étanercept dans les pays où l'étanercept avait été homologué chez les enfants atteints de psoriasis de grave intensité²². À la 12^e semaine, la réponse

obtenue chez les sujets traités par ixékizumab était beaucoup plus élevée que celle observée chez les sujets traités par étanercept selon le score PASI 90 (76 % p/r 40 %, $p = 0,003$), le score PASI 100 (61 % p/r 17 %, $p < 0,001$) et l'indice sPGA 0 (63 % p/r 17 %, $p < 0,001$). De plus, la réponse obtenue chez les sujets traités par ixékizumab était numériquement, mais pas significativement meilleure, que chez les patients traités par étanercept selon le score PASI 75 (84 % p/r 63 %, $p = 0,089$) et l'indice sPGA 0/1 (76 % p/r 53 %, $p = 0,070$).

Autres biologiques

Malgré leur indication dans le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques, les autres produits biologiques qui inhibent le TNF- α (infliximab; certolizumab), l'IL-17 (brodalumab; sécukinumab) et l'IL-23 (guselkumab; risankizumab) n'ont pas été homologués par Santé Canada pour être utilisés dans le traitement des enfants et des adolescents. Une étude de phase III portant sur le traitement par sécukinumab est maintenant terminée, et la phase de prolongation à long terme est en cours^{23,24}. Des études en cours portent également sur le brodalumab, le certolizumab, le guselkumab et le risankizumab²⁵⁻²⁸.

Conclusion

Des études bien conçues, avec répartition aléatoire des sujets, et contrôlées par placebo ou par comparateur actif, ont documenté l'efficacité et la sécurité du méthotrexate, de l'adalimumab, de l'étanercept, de l'ixékizumab et de l'ustékinumab dans le psoriasis en plaques pédiatrique, en comparant uniquement le méthotrexate et l'adalimumab ainsi que l'ixékizumab et l'étanercept. Les essais cliniques portant sur l'utilisation du sécukinumab sont terminés, tandis que ceux portant sur l'utilisation d'apremilast, de brodalumab, de certolizumab, de guselkumab et de risankizumab sont actuellement en cours ou prévues. L'évolution du paysage thérapeutique évolue et de nouvelles données solides à court et à long terme contribuent à répondre aux besoins non satisfaits en matière

de traitements systémiques homologués par Santé Canada pour les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave.

Références :

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-385.
2. de Jager ME, de Jong EM, Meeuwis KA, et al. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(11):1333-1339.
3. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Kremers HM. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979-987.
4. Randa H, Todberg T, Skov L, Larsen LS, Zachariae R. Health-related quality of life in children and adolescents with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):555-563.
5. Remrod C, Sjostrom K, Svensson A. Psychological differences between early- and late-onset psoriasis: a study of personality traits, anxiety and depression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):344-350.
6. Lansang P, Bergman JN, Fiorillo L, et al. Management of pediatric plaque psoriasis using biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):213-221.
7. Bronckers IMGJ, Seyger MMB, West DP, et al. Safety of systemic agents for the treatment of pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(11):1147-1157.
8. Ergun T, Seckin Gencosmanoglu D, Alpsoy E, et al. Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: a multicenter, cohort study. *J Dermatol*. 2017;44(6):630-634.
9. Menter A, Cordoro KM, Davis DRM, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161-201.
10. Papp KA, Thaci D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):40-49.
11. Paller AS, Hong Y, Becker EM, et al. Pharmacokinetics and safety of apremilast in pediatric patients with moderate to

- severe plaque psoriasis: results from a phase 2 open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):389-397.
12. Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03701763; Accessed June 15, 2020.
 13. A Long-term Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04175613; Accessed June 15, 2020.
 14. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *New Engl J Med.* 2008; 358(3):241-251.
 15. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):64-70.
 16. Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, Pariser D, Creamer K, Kricorian G. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):769-774.
 17. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):762-768.
 18. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):280-287.
 19. Thaci D, Papp KA, Marcoux D, et al. Sustained long-term efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis from a randomized, double-blind, phase III study. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1177-1189.
 20. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603.
 21. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol.* 2020 Mar 16; doi: 10.1111/bjd.19018. Online ahead of print.
 22. Paller AS, Seyger MMP, Alejandro Magarinos G, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study, in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol.* 2020 Apr 21; doi: 10.1111/bjd.19147. Online ahead of print.
 23. Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02471144; Accessed June 15, 2020.
 24. Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Efficacy of Secukinumab in Pediatric Patients of Age 6 to < 18 Years, With Moderate to Severe Plaque Psoriasis; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03668613; Accessed June 15, 2020.
 25. An Open-label, Single-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brodalumab in Pediatric Subjects; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03240809; Accessed June 15, 2020.
 26. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Drug Concentration of Certolizumab Pegol (CZP) in Children and Adolescent Study Participants With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (PSO) (CIMcare); *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04123795; Accessed June 15, 2020.
 27. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants (PROTOSTAR); *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03451851; Accessed June 15, 2020.
 28. A Study of Subcutaneous Risankizumab Injection for Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Change in Disease Symptoms; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04435600; Accessed June 15, 2020.

À PROPOS DE L'AUTEURE

Jennifer Beecker, MD

La D^{re} Beecker est dermatologue à l'hôpital d'Ottawa et professeure adjointe à l'Université d'Ottawa. Dermatologue agréée par le Collège royal et l'American Board of Dermatology, elle a reçu une formation et obtenu une agrégation dans trois spécialités médicales, soit la dermatologie, la médecine d'urgence et la médecine familiale. Elle s'intéresse notamment à la dermatologie médicale, aux lésions pigmentées, à la dermatologie nosocomiale et à la recherche. Elle est directrice de la recherche de la Division de dermatologie de l'Hôpital d'Ottawa. La D^{re} Beecker a fondé la Clinique des lésions pigmentées et des mélanomes de l'Hôpital d'Ottawa, où elle effectue le suivi pour détecter des mélanomes chez des patients particulièrement vulnérables, en faisant appel à la dermatoscopie numérique et la photographie du corps entier. La D^{re} Beecker est vice-présidente du conseil d'administration de l'Association canadienne de dermatologie. Elle forme des médecins résidents et des étudiants en médecine et siège au comité de direction responsable de l'examen en dermatologie du Collège royal des médecins et chirurgiens.



MISE À JOUR ET ANALYSE À PROPOS DES MÉLANOMES : STADIFICATION SELON L'AJCC ET TRAITEMENT ADJUVANT

Puisque les directives médicales évoluent rapidement, il est important que les dermatologues connaissent les recommandations à jour en matière de prise en charge des maladies. Cet article de synthèse met en évidence ce que le dermatologue clinicien « doit connaître » au sujet de la stadification, des recommandations relatives à la biopsie des ganglions sentinelles et des nouvelles options thérapeutiques, y compris les thérapies adjuvantes pour la prise en charge des patients atteints d'un mélanome.

Mise à jour de l'AJCC

En 2016, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a fait un ajout à ses lignes directrices sur la stadification, pour y inclure de nouveaux facteurs pronostiques fondés sur des données probantes. En janvier 2018, la 8^e édition de l'AJCC a été mise en œuvre et, peu après, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a révisé ses lignes directrices concernant la prise en charge des mélanomes. Celles-ci ont été mises à jour une fois de plus en mars 2019 (et plus récemment en mai 2020)². De nouvelles classifications de stades ont été produites, puisque les versions précédentes portaient sur des patients traités avant que les biopsies des ganglions sentinelles ne soient routinières.

CATÉGORIE	MODIFICATION
Catégorie T	• Modifications à la classification T : ◦ T1a < 0,8 mm sans ulcération ◦ T1b < 0,8 mm avec ulcération ou 0,8 à 1,0 mm avec ou sans ulcération ◦ Mitoses retirées de la stadification • Mesures pathologiques de l'épaisseur de Breslow mesurées à 0,1 mm près au lieu de 0,01 mm
Catégorie N	• Retrait des nodules microsatellites, des nodules satellites et des métastases en transit, et catégorisation en fonction du nombre de ganglions lymphatiques atteints • Les termes « atteinte occulte » et « détectée cliniquement » remplacent les descripteurs « microscopique » et « macroscopique ».
Catégorie M	• Catégorie M1 définie par le site anatomique et le niveau de LDH ◦ 0-LDH normal ◦ 1-LDH élevé ◦ Site non viscéral M1a, pulmonaire M1b, viscéral non-SNC M1c, SNC M1d • Nouveau stade M1d pour les métastases du SNC à distance
GROUPES DE STADES	• Quatre groupes au stade III, au lieu de trois • Nouveau stade IIID : pour les tumeurs épaisses et ulcérées (T4b+N3c-c)

Tableau 1 Modifications notables de la 8^e édition de l'AJCC; d'après Gershenwald, et al., 2018

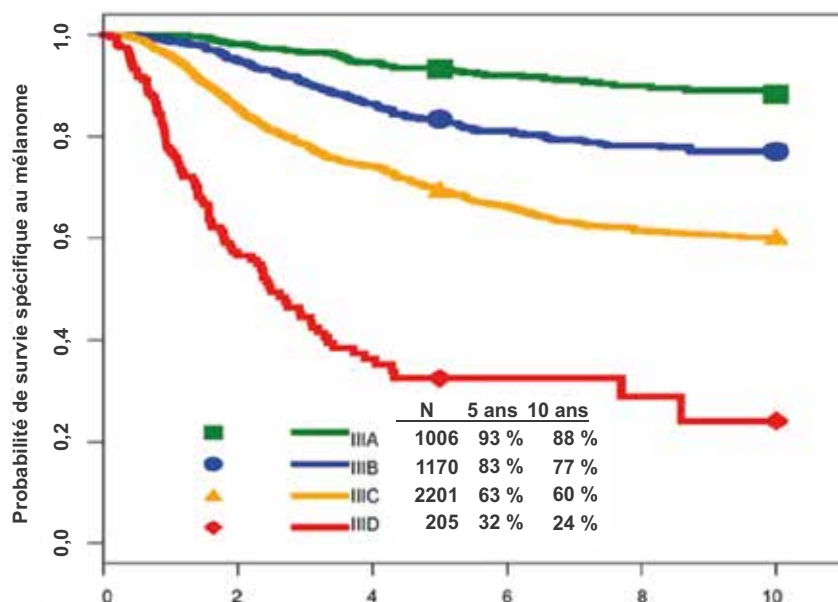


Figure 1. Kaplan-Meier Melanoma-Specific Survival Curves According to Stage III, Subgroups; American Joint Committee on Cancer, 8^e édition, Edition Cancer Staging Manual 1

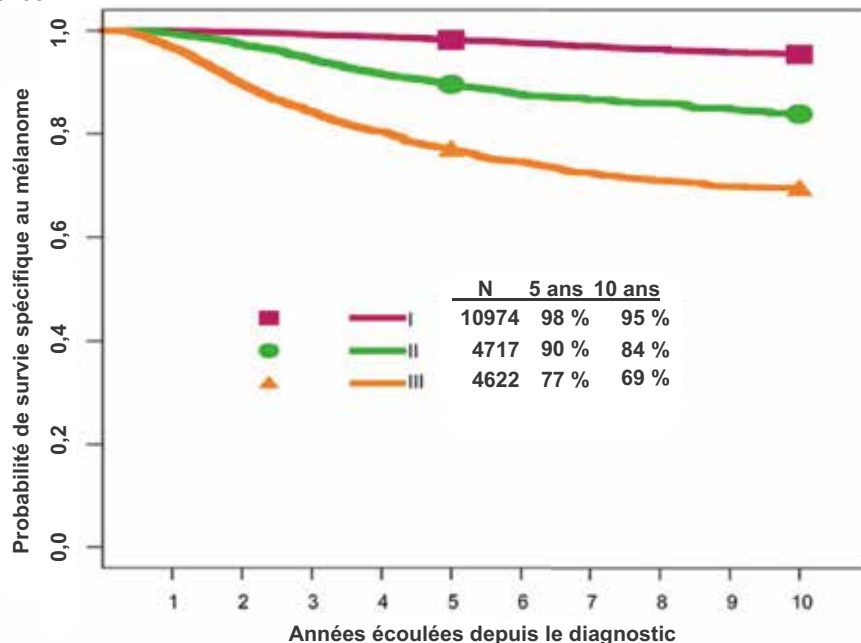


Figure 2. Kaplan-Meier, Courbes de survie spécifiques au mélanome en fonction du stade d'évolution chez les patients atteints d'un mélanome au stade I à III, tirées de la 8^e édition de la base de données internationale sur le mélanome.

Dans la 7^e édition de l'AJCC, les stades I et II comprenaient probablement des patients atteints d'une maladie microscopique occulte régionale. Leur pronostic de survie était donc moins favorable. Dans la 8^e édition, une nouvelle définition a été utilisée pour la stadification des tumeurs T1a et T1b, et des changements significatifs ont été apportés au corpus des données du stade III¹. Certaines des modifications apportées à la 8^e édition de l'AJCC figurent dans le tableau 1 ci-dessous.

Fait important pour les dermatologues, il leur est maintenant recommandé de discuter d'une biopsie des ganglions sentinelles avec tous les patients, sauf au stade T1a (< 0,8 mm sans ulcération) ou d'une maladie *in situ*. Il convient de noter que la régression histologique n'est pas mentionnée dans la 8^e édition des lignes directrices de l'AJCC et qu'elle n'est pas considérée comme une indication justifiant la biopsie d'un ganglion sentinelle lorsque le mélanome est mince¹.

Quant au bilan clinique du mélanome, aucun test d'imagerie n'est indiqué au stade 0, au stade I ou au stade IIA, en raison à la fois du taux élevé de faux positifs et de l'absence d'effet positif sur le traitement, l'évolution ou la survie^{1,2}.

De plus, l'essai MSLT-2 (NCT00297895) a révélé qu'il n'y a pas d'avantages pronostiques à effectuer une dissection complète des ganglions lymphatiques lorsque la biopsie des ganglions sentinelles d'un patient est positive³. Bon nombre de ces patients font l'objet d'une observation par échographies en série du bassin ganglionnaire tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

Bien qu'il n'ait pas été démontré qu'en elle-même la biopsie du ganglion sentinelle puisse améliorer la survie associée à cette maladie, un résultat positif fait passer le patient au stade III. Il est toujours recommandé de procéder à une biopsie des ganglions sentinelles (T1b ou plus) pour obtenir d'importantes informations concernant la stadification et le pronostic et pour faciliter la prise de décision concernant la thérapie adjuvante. Il a été démontré que la thérapie adjuvante prolonge la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) au stade III chez certains patients particulièrement vulnérables⁸⁻¹⁴.

Comme on l'a mentionné ci-dessus, dans la 8^e édition de l'AJCC, la phase III a été divisée et une nouvelle catégorie a été ajoutée pour inclure un groupe ayant un pronostic plus défavorable : stade IIID pour les tumeurs épaisses et ulcérées (T4b+N3c-c) avec survie à 5 ans de 32 % (Figure 1)¹.

Que doit savoir un dermatologue au sujet du traitement systémique?

Les thérapies systémiques peuvent être réparties en deux grandes catégories, soit les traitements ciblés (TC) ou les agents immuno-oncologiques (IO). Malgré plusieurs homologations relativement récentes par Santé Canada pour les patients

porteurs d'un mélanome, un pourcentage important des patients porteurs d'un tel mélanome à un stade avancé est toujours à la merci d'un risque de mortalité considérable. Nous sommes donc toujours en présence d'un besoin non satisfait en matière de traitements efficaces chez les patients porteurs d'un mélanome (Figure 2)^{1,4,5,6}.

Thérapies systémiques

En 2011, l'ipilimumab a été homologué en monothérapie pour les patients porteurs d'un mélanome métastatique non résecable. Il s'agissait du premier de 7 nouveaux agents qui ont démontré une amélioration de la survie globale chez les patients porteurs d'un mélanome métastatique (Tableau 2).

THÉRAPIE CIBLÉE (TC)	AGENT IMMUNO-ONCOLOGIQUE (IO)
VÉMURAFÉNIB (INHIBITEUR DE BRAF)	IPILIMUMAB (ANTI-CTLA-4)
COBIMÉTINIB (INHIBITEUR DE MEK)	PEMBROLIZUMAB (ANTI-PD-1)
DABRAFÉNIB (INHIBITEUR DE BRAF)	NIVOLUMAB (ANTI-PD-1)
TRAMÉTINIB (INHIBITEUR DE MEK)	

Tableau 2 Thérapies homologuées au Canada pour le traitement des patients porteurs d'un mélanome métastatique

Thérapie adjuvante

La thérapie adjuvante est une stratégie visant à prévenir et à réduire la récurrence d'une maladie métastatique⁵. L'objectif du traitement adjuvant contre le mélanome est de fournir un remède potentiel avant la récurrence de la maladie et sa progression vers un stade avancé. La plupart des chimiothérapies traditionnelles se sont révélées inefficaces comme traitement adjuvant, et les thérapies systémiques (p. ex. inhibiteurs de points de contrôle, thérapies ciblées) sont maintenant des options thérapeutiques adjuvantes privilégiées en présence d'un mélanome à un stade avancé⁷.

La chirurgie est le traitement de prédilection contre les mélanomes localisés. Le risque de rechute après l'intervention est toutefois très élevé chez les patients présentant

NOM DE L'ÉTUDE	COMBI-AD ⁹	CHECKMATE238 ¹⁰	KEYNOTE-054 ¹¹
NOMBRE DE PATIENTS	870	906	1019
VOLET DE L'ÉTUDE	DABRAFÉNIB + TRAMÉTINIB (N = 438) P/R PLACEBO (N = 432)	NIVOLUMAB (N = 453) P/R IPILIMUMAB (N = 453)	PEMBROLIZUMAB (N = 514) P/R PLACEBO (N = 505)
STADES DE LA MALADIE INCLUS (AJCC V7)	STADE IIIA POST-RÉSECTION (MÉTASTASE > 1 MM), IIIB, IIIC	STADE IIIB/C POST-RÉSECTION OU STADE IV	STADE IIIA POST-RÉSECTION (MÉTASTASE > 1 MM), IIIB, IIIC
MUTATION DE BRAF - PATIENTS POSITIFS, %	100	41	48
CRITÈRE PRIMAIRE	➤ SSR	➤ SSR	➤ SSR
CRITÈRE SECONDAIRE	➤ SG ➤ SSMD ➤ Absence de récurrence ➤ Innocuité	➤ SG ➤ INNOCUITÉ ET PROFIL D'EI ➤ SSR d'après PD-L1 Expression PD-L1 ➤ QVLS	➤ SSMD ➤ SG ➤ Innocuité ➤ QVLS
SUIVI	5 ANS À ASCO 2020	3 ANS À ESMO 2019	3 ANS À ASCO 2020

Tableau 4 Essais pivots sur les mélanomes et les adjuvants

SSMD = survie sans métastases à distance; SG = survie globale; SSR = survie sans rechute; EI = événement indésirable; QVLS = qualité de vie liée à la santé

NOM DE L'ÉTUDE	COMBI-AD ^{8,11,12} N = 438	CHECKMATE238 ^{9,10,13} N = 453	KEYNOTE-054 ¹¹
EFFICACITÉ	Dabrafénib/ Tramétinib	NIVOLUMAB (N = 453) P/R IPILIMUMAB (N = 453)	PEMBROLIZUMAB
SSR À 1 AN, %	88 %	70 %	75 %
SSR À 2 ANS, %	67 %	62 %	68 %
SSR À 3 ANS, %	59 %	58 %	64 %
SSR À 4 ANS, %	55 %	-	-
SSR À 5 ANS, %	52 %	-	-
SSR, RR (IC À 95 %)	0,51 (0,42 À 0,61)	0,68 (0,56-0,82)	0,56 (0,47 À 0,68)
ABANDON DÙ À LA RÉCURRENCE DE LA MALADIE	5 %	26 %	21 %
SG À 3 ANS %	86 %	-	-
INNOCUITÉ			
EI (GRADE 3/4)	97 (41 %)	96 (25 %)	93 (31 %)
EI ENTRAÎNANT L'ABANDON	26 %	9,7 %	14 %

Tableau 5 Essais pivots sur les mélanomes : Données à 5 ans et 3 ans

une atteinte ganglionnaire. Les patients porteurs d'un mélanome de stade IIB ou à un stade supérieur (TNM N > 0) présentent un risque élevé de récurrence et de décès lorsqu'ils sont traités uniquement par la chirurgie. La thérapie adjuvante convient aux patients qui ne présentent aucun signe de métastases macroscopiques, mais qui présentent un risque élevé de métastases microscopiques. La thérapie adjuvante est habituellement instaurée dans les semaines suivant l'intervention chirurgicale^{2,6,7}.

Les thérapies systémiques, comme les traitements ciblés et les agents immuno-oncologiques, ont d'abord été étudiées et homologuées pour

THÉRAPIES HOMOLOGUÉES AU CANADA COMME THÉRAPIE ADJUVANTE EN PRÉSENCE D'UN MÉLANOME :

NIVOLUMAB (ANTICORPS ANTI-PD1)

PEMBROLIZUMAB (ANTICORPS ANTI-PD1)

DABRAFÉNIB ET TRAMÉTINIB (INHIBITEUR DE BRAF ET INHIBITEUR DE MEK EN ASSOCIATION)

Tableau 3 Traitements homologués au Canada comme thérapie adjuvante en présence d'un mélanome

traiter les patients atteints d'une maladie de stade IV. À l'heure actuelle, la plupart des essais portant sur des adjuvants visent à améliorer la SSR et la SG chez les patients atteints d'une maladie au stade III^{1,2,8}. On compte maintenant 3 traitements homologués par Santé Canada contre le mélanome chez les patients adultes

présentant une atteinte des ganglions lymphatiques régionaux en tant que traitement adjuvant après une résection complète, soit nivolumab, pembrolizumab et l'association dabrafénib et tramétinib (**Tableau 3**).

L'interféron alpha 2b à forte dose est également homologué comme traitement adjuvant chez les patients porteurs d'un mélanome qui sont particulièrement vulnérables, mais il n'est plus utilisé en raison de sa faible efficacité et de sa toxicité élevée (15 ECRA et 3 méta-analyses, 7 % de survie absolue sans maladie et 3 % d'effet bénéfique global sur la survie). Les radiations sont utilisées pour réduire le risque de récurrence locale lorsqu'un tel risque est présent : ganglions lymphatiques multiples, gonflement des ganglions lymphatiques ou extension extra-nodale. Récemment, lors de sa réunion annuelle de 2020, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a effectué des mises à jour à la lumière des données obtenues dans le cadre d'essais pivots d'une durée de 3 à 5 ans qui étaient axés sur les thérapies adjuvantes (**Tableau 4 et Tableau 5**). Les données présentées à l'ASCO 2020 concernant les thérapies adjuvantes sur une période de 5 ans et de 3 ans sont rassurantes, car elles font état d'améliorations quant à la SSP et des signes laissant présager une meilleure SG.

Pourquoi les dermatologues devraient-ils connaître les thérapies adjuvantes?

Le paradoxe de Breslow
Il a été démontré que le nombre de décès est plus élevé chez les personnes porteuses d'un mélanome mince que chez les personnes porteuses d'un mélanome épais, et ce, en raison de leur nombre. Le risque absolu de mourir est toutefois plus élevé chez les personnes porteuses d'un mélanome épais. En outre, tous les mélanomes minces ne se comportent pas de la même manière. Certains peuvent être facilement éradiqués à l'aide d'une intervention chirurgicale, alors que d'autres sont biologiquement agressifs et forment très rapidement des métastases¹⁵. À l'avenir, les cliniciens pourraient

grandement bénéficier de diagnostics complémentaires qui les aideraient à déterminer quels sont les mélanomes minces biologiquement agressifs, afin que ces patients puissent bénéficier très tôt d'une thérapie adjuvante, soit aussi tôt qu'au stade II ou dès le stade I. Ainsi, les dermatologues pourraient peut-être prescrire ces traitements plus fréquemment à l'avenir.

En résumé, nous observons une expansion rapide des données factuelles entourant le diagnostic et la prise en charge d'un mélanome, dont la stadification, le recours à la biopsie des ganglions sentinelles et l'utilisation de thérapies systémiques adjuvantes. Cette recension souligne les mises à jour les plus importantes pour l'exercice clinique au quotidien.

Références :

1. Gershenwald, Jeffrey E., et al. "Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual." *CA: a cancer journal for clinicians* 67.6 (2017): 472-492.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines. Melanoma. V1.2017. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
3. Faries, Mark B., et al. "Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma." *New England Journal of Medicine* 376.23 (2017): 2211-2222.
4. Agarwala, Sanjiv S., and Steven J. O'Day. "Current and future adjuvant immunotherapies for melanoma: blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 as a novel approach." *Cancer Treatment Reviews* 37.2 (2011): 133-142.
5. Agha, Aya, and Ahmad A. Tarhini. "Adjuvant therapy for melanoma." *Current oncology reports* 19.5 (2017): 36.
6. Tarhini, Ahmad A. "Adjuvant therapy for high-risk melanoma." *American Journal of Hematology/Oncology* 10.5 (2014).
7. Garbe, Claus, et al. "Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline—Update 2016." *European Journal of Cancer* 63 (2016): 201-217.
8. Long, Georgina V., et al. "Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma." *New England Journal of Medicine* 377.19 (2017): 1813-1823.
9. Weber, Jeffrey, et al. "Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma." *New England Journal of Medicine* 377.19 (2017): 1824-1835.
10. Eggermont, Alexander MM, et al. "Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma." *New England Journal of Medicine* 378.19 (2018): 1789-1801.

11. Hauschild A et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib+ trametinib(D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: five-year analysis of COMBI-AD. Presented at ASCO 2020.

12. Hauschild, Axel, et al. "Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma." *Journal of Clinical Oncology* 36.35 (2018): 3441.

13. ESMO 2019: 3-Year Results From CheckMate238: Adjuvant Nivolumab vs Ipilimumab in Advanced Melanoma. <https://www.ascopost.com/news/october-2019/3-year-results-from-checkmate-238-adjuvant-nivolumab-vs-ipilimumab-in-advanced-melanoma/>.

14. Eggermont AM et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: new recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow up. Presented at ASCO 2020.

15. Whiteman, David C., Peter D. Baade, and 23 Catherine M. Olsen. "More People Die from Thin Melanomas (< 1 mm) than from Thick Melanomas (> 4 mm) in Queensland, Australia." *The Journal of investigative dermatology* 135.4 (2015): 1190

Stadification des mélanomes de la peau selon l'AJCC 8^e édition

Définitions

Tumeur primitive (T)

- TX** La tumeur primaire ne peut pas être évaluée (par exemple, mélanome cureté ou fortement régressé)
- T0** Aucun signe de tumeur primitive
- Tis** Mélanome *in situ*
- T1** Mélanomes d'une épaisseur de 1,0 mm ou moins
- T2** Mélanomes de 1,1 à 2,0 mm
- T3** Mélanomes de 2,1 à 4,0 mm
- T4** Mélanomes de plus de 4,0 mm

REMARQUE : Les sous-catégories a et b de T sont attribuées en fonction de l'ulcération et de l'épaisseur, comme indiqué ci-dessous :

T CLASSIFICATION	ÉPAISSEUR (mm)	STATUT DE L'ULCÉRATION
T1	≤ 1,0	a : Breslow < 0,8 mm sans ulcération b : Breslow 0,8 à 1,0 mm sans ulcération ou ≤ 1,0 mm avec ulcération.
T2	1,1 à 2,0	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,1 à 4,0	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4,0	a : sans ulcération b : avec ulcération

Ganglion lymphatique régional

- NX** Patients chez lesquels les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués (par exemple précédemment retirés pour une autre raison)
- N0** Aucune métastase régionale détectée
- N1-3** Métastases régionales basées sur le nombre de ganglions métastatiques, le nombre de ganglions métastatiques palpables à l'examen clinique et la présence ou l'absence de MSI²

REMARQUE : Les sous-catégories N1-3 et a-c sont attribuées comme suit :

N

CLASSIFICATION	# GANGLIONS	DÉTECTABILITÉ CLINIQUE/STATUT IMS
N1	0 à 1 ganglion	a : cliniquement occulte ¹ , sans IMS ² b : cliniquement détecté ¹ , sans IMS ² c : 0 ganglion, présence d'IMS ²
N2	1 à 3 ganglions	a : 2 à 3 ganglions cliniquement occultes ¹ , sans IMS ² b : 2 à 3 ganglions détectés ¹ , sans IMS ² c : 1 ganglion cliniquement détecté ou occulte, présence d'IMS ²
N3	> 1 ganglion	a : > 3 ganglions, tous cliniquement occultes ¹ , sans IMS ² b : > 3 ganglions, ≥ 1 cliniquement détectés ¹ ou matés, sans IMS ² c : > 1 ganglion cliniquement détecté ou occulte, présence d'IMS ²

Métastases à distance (M)

- M0** Aucun signe détectable de métastases à distance
- M1a** Métastases cutanées, tissus mous, ou ganglions à distance
- M1b** Métastases pulmonaires
- M1c** Métastases à tous les autres sites viscéraux
- M1d** Métastases au cerveau

REMARQUE : Le sérum LDH est intégré dans la catégorie M comme indiqué ci-dessous :

M CLASSIFICATION	SITE	Sérum LDH
M1a-d	Cutanée/sous-cutanée/ganglion (a), poumon (b) autre organe (c), cerveau (d)	Non évalué
M1a-d(0)	Cutanée/sous-cutanée/ganglion (a), poumon (b) autre organe (c), cerveau (d)	Normal
M1a-d(1)	Cutanée/sous-cutanée/ganglion (a), poumon (b) autre organe (c), cerveau (d)	Élevé

STADE ANATOMIQUE / GROUPES PROGNOSTIQUES								
Stadification clinique ³				Stadification pathologique				
Stade 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
Stade IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0	
Stade IB	T1b	..	..	IB	T1b	..	..	
	T2a	..	..		T2a	..	..	
Stade IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	M0	M0	
	T3a	..	..		T2a	..	..	
Stade IIB	T3b	..	..	IIB	T3b	..	..	
	T4a	..	..		T4a	..	..	
Stade IIC	T4b	..	..	IIC	T4b	..	..	
Stade III	N'importe quel T	≥ N1	M0	IIIA	T1-2a	N1a	M0	
	..	..	..		T1-2a	N2a	..	
	..	..	..	IIB	T0	N1b-c	M0	
	..	..	..		T1-2a	N1b-c	..	
	..	..	..		T1-2a	N2b	..	
	..	..	..		T2b-3a	N1a-2b	..	
	..	..	..		..	N2b-c	M0	
	..	..	..	IIC	T0	N3b-c	..	
	..	..	..		T1a-3a	N2c-3c	..	
	..	..	..		T3b-4a	N'importe quel N	..	
	..	..	..		T4b	N1a-2c	..	
	..	..	..	IIID	T4b	N3a-c	M0	
Stade IV	N'importe quel N	N'importe quel N	M1	IV	N'importe quel T	N'importe quel N	M1	

Remarques :

Les ganglions sont désignés comme étant « cliniquement détectables » lorsqu'ils peuvent être palpés à l'examen physique et si leur présence est confirmée par une pathologie

² consécutive à une excision/biopsie.

³ IMS comprend toute lésion satellite, récurrente locale ou en transit.

La stadification clinique comprend la micro stadification du mélanome primitif et l'évaluation clinique/radiologique des métastases. Par convention, ce facteur doit être utilisé après une excision complète du mélanome primitif accompagnée d'une évaluation clinique des métastases régionales et distantes.

La stadification pathologique comprend la micro stadification du mélanome primitif et les renseignements pathologiques sur les ganglions lymphatiques régionaux après une lymphadénectomie partielle ou complète.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Vipul Jain, MD

Le Dr Vipul Jain est un allergologue et immunologue qui a des cabinets indépendants à Niagara Falls et Stoney Creek, en Ontario. Il a obtenu un baccalauréat en médecine et un baccalauréat en chirurgie du Kasturba Medical College, en Inde. Il a ensuite effectué sa résidence en médecine interne à l'Université Memorial de Terre-Neuve, puis des études postdoctorales en immunologie clinique au Collège royal et en allergie à l'Université du Manitoba. Ses sphères d'intérêt sont l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires. Il est professeur adjoint au département de médecine de l'Université McMaster et est également chercheur au Probit Medical Research.



COMORBIDITÉS ATOPIQUES DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Introduction

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée chronique, prurigineuse, inflammatoire et multidimensionnelle. Elle est associée à de nombreuses comorbidités, qui ont déjà été décrites dans de nombreux ouvrages. Cette dermatose inflammatoire chronique fait partie du syndrome atopique. Le présent article traite des comorbidités atopiques de la dermatite atopique et porte une attention toute particulière à l'asthme, à la rhinite allergique et aux allergies alimentaires qui peuvent affecter les patients atteints de DA. Nous espérons aider les cliniques de consultation externe en dermatologie à se doter d'un outil économique, efficace et validé qu'elles pourront utiliser pour identifier les patients atteints d'asthme hors de contrôle qui présentent une dermatite atopique et pour répondre aux questions fréquemment posées sur le rôle des allergies alimentaires dans la dermatite atopique.

Asthme et dermatite atopique

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique complexe des voies respiratoires qui se manifeste par une inflammation et une hyper-réactivité des voies respiratoires. Environ 3,8 millions de personnes au Canada, soit 10 % de la population, sont atteintes d'asthme¹. Des études ont indiqué qu'il pourrait y avoir une corrélation entre la DA et l'asthme, puisque de 19 à 45 % des enfants asthmatiques présentent une dermatite atopique concomitante². Il a été démontré que la dermatite atopique chez les adultes asthmatiques est associée à un nombre plus élevé d'exacerbations annuelles de l'asthme et à un asthme plus persistant³. Le mécanisme qui sous-tend la progression de la MA vers l'asthme est encore largement inconnu, bien que des résultats obtenus récemment laissent entendre qu'un dysfonctionnement de la barrière épithéliale joue un rôle clé dans la pathophysiologie de l'inflammation des voies respiratoires chez les patients asthmatiques⁴. La barrière se compose de complexes de jonction entre les cellules épithéliales et la membrane apicale, qui sont des sous-unités multiprotéines connues pour leur rôle dans l'adhérence des cellules épithéliales et l'étanchéité de la barrière⁴. Chez les patients asthmatiques, ces complexes peuvent être compromis par de nombreuses voies sophistiquées qui dépassent le cadre du présent article. À noter, des décennies d'études laissent entendre que la relation entre la DA et l'asthme est plus complexe qu'une simple causalité directe^{5,6}. Une analyse en grappes portant sur 214 nourrissons a révélé que les enfants atteints d'une DA précoce couraient un risque plus élevé de développer de l'asthme s'ils présentaient de multiples sensibilités aux allergènes alimentaires ou s'ils avaient des antécédents familiaux d'asthme⁷.

L'asthme hors de contrôle réduit la qualité de vie liée à la santé. Une enquête nationale menée auprès de la population des États-Unis a révélé que les enfants atteints d'asthme hors de contrôle étaient considérés par les soignants comme ayant une santé physique et psychologique beaucoup plus frêle et qu'ils manquaient beaucoup plus de jours d'école

que leurs homologues atteints d’asthme contrôlé⁸. Une vaste étude de cohorte prospective corrobore ces résultats⁹.

Le Test de contrôle de l’asthme (ACT) peut s’avérer être une ressource pratique pour identifier les patients atteints d’asthme mal contrôlé dans divers contextes cliniques, comme les cliniques externes de dermatologie, lorsqu’ils évaluent des patients atteints de dermatite atopique. Ce test comporte cinq questions auxquelles le patient doit répondre. Ces questions portent sur les symptômes diurnes et nocturnes, la consommation de médicaments et la perte de productivité¹⁰ (**Figure 1**). Les scores varient de 5 à 25, et l’asthme bien contrôlé correspond à un score de 25. Un score de 19 ou moins indique généralement que l’asthme est hors de contrôle; un score de 15 ou moins est toutefois plus préoccupant, car il indique que l’asthme est mal contrôlé¹⁰. Les patients qui obtiennent un faible résultat doivent être recommandés aux soins d’un allergologue/immunologue ou d’un pneumologue. Schatz et coll.¹⁰ ont démontré que le test ACT est fiable dans le temps, que les scores obtenus sont cohérents et qu’ils sont valides lorsqu’ils sont comparés aux valeurs de référence des évaluations du contrôle de l’asthme effectuées par des spécialistes, aux scores selon le questionnaire de contrôle de l’asthme et aux pourcentages anticipés du volume expiratoire maximum par seconde. Cette étude a également révélé que les scores obtenus au test ACT étaient moins élevés chez les patients qui présentaient un moins bon contrôle de l’asthme (selon les spécialistes de l’asthme) que chez les personnes qui avaient un meilleur contrôle de l’asthme, le « contrôle de l’asthme » étant mesuré à l’aide du pourcentage anticipé du volume expiratoire maximum par seconde et des variations thérapeutiques. L’étude a également révélé qu’un score de 19 au test ACT devrait être préoccupant; puisque, parmi les patients ayant obtenu un score inférieur à 19 au test ACT, seulement 27 % étaient réputés être des cas d’asthme bien contrôlé ou totalement contrôlé. À l’inverse, seulement 8 % des patients ayant

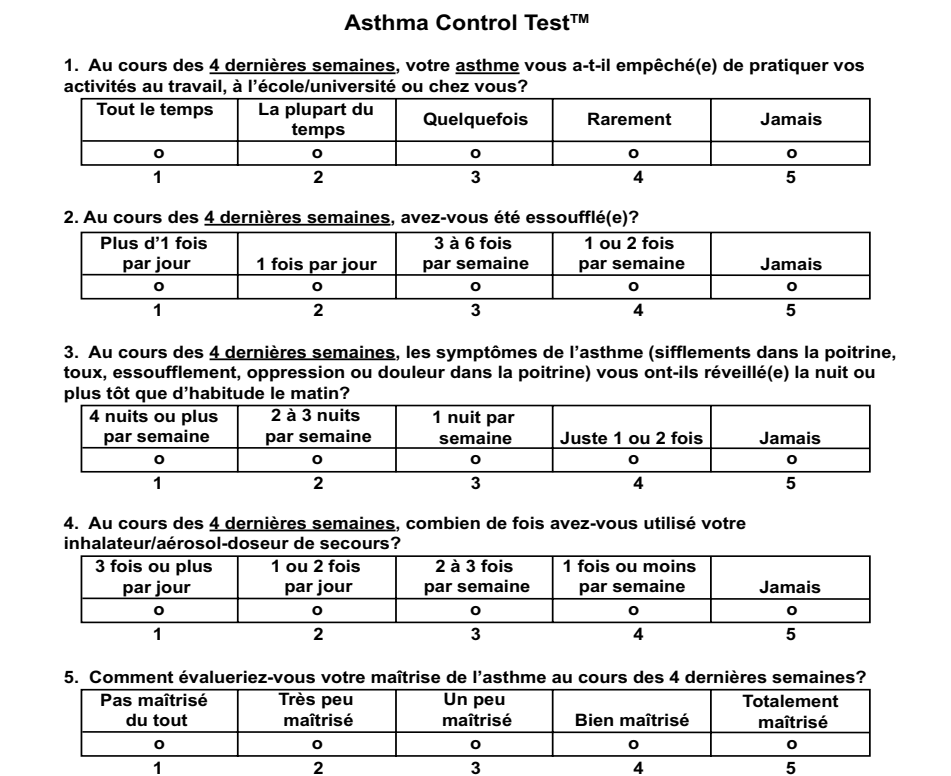


Figure 1. Test de Contrôle de l’Asthme (test ACT); d’après Schatz et coll., 2006

obtenu un score supérieur à 19 au test ACT ont été jugés être des cas mal contrôlés ou hors de contrôle par un spécialiste de l’asthme.

Comme Schatz et ses collègues nous le rappellent, nous ne disposons d’aucun paramètre normatif permettant de mesurer le contrôle de l’asthme¹⁰. Les résultats ponctuels, comme le pourcentage anticipé du volume expiratoire maximum par seconde, donnent rarement une image complète de l’état de santé respiratoire et ne doivent pas être utilisés de façon isolée pour établir un diagnostic d’asthme¹¹. Le test ACT est un outil de dépistage qui a été validé par des médecins. Il peut être utilisé chez les patients atteints de dermatite atopique pour identifier les cas d’asthme hors de contrôle.

Dermatite atopique et rhinite allergique

La rhinite allergique se définit par la présence d’anticorps (IgE) qui, lorsqu’ils reconnaissent un allergène, provoquent des éternuements, un prurit nasal, une congestion et une rhinorrhée¹². Dans le cadre d’une étude portant sur 2 270 enfants atteints de DA confirmée par un médecin, Kapoor et coll.¹³ ont constaté que près des deux tiers

des sujets ont déclaré être atteints de rhinite allergique ou d’asthme, ou des deux. La présence de ces comorbidités s’est avérée avoir une corrélation avec un contrôle déficient de la DA. Ces résultats indiquent que lorsque la DA est hors de contrôle, on peut observer un déclin de la santé respiratoire.

Une étude sur des modèles murins a révélé que la sensibilisation épicutanée aux aéroallergènes active la réponse immunitaire des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), ce qui déclenche une hyperréactivité nasale¹⁴. Akei et coll. concluent que la sensibilisation aux antigènes peut se faire efficacement par la peau¹⁴. De même, d’autres études sur des modèles murins ont démontré que la sensibilisation épicutanée à l’ovalbumine et à l’arachide favorise la réponse immunitaire des Th2, telle que mesurée par une sécrétion accrue d’interleukine-4 et des niveaux élevés d’IgE et d’IgG1 spécifiques¹⁵.

L’exposition à des aéroallergènes peut déclencher des symptômes semblables à ceux de la DA¹⁴. Les acariens domestiques (*Dermatopharoides pteronyssinus* et *Dermatopharoides farinae*) sont

particulièrement omniprésents. Par conséquent, leur rôle est important. Dans le cadre d'un essai multicentrique en double insu, avec répartition aléatoire des sujets, Werfel et coll.¹⁶ ont administré une immunothérapie sous-cutanée (ITSC) à des patients atteints de DA qui présentaient une sensibilisation de type I aux antigènes des acariens domestiques sur une période d'un an. Ils ont constaté que les scores SCORAD (SCORing atopic dermatitis) diminuaient, tout comme l'utilisation de corticostéroïdes topiques et d'antihistaminiques oraux.

Cependant, les facteurs qui déclenchent la DA sont multifactoriels et l'allergie aux acariens domestiques pourrait n'être que l'une des nombreuses variables en cause. Il n'est donc pas surprenant que d'autres études ne révèlent presque rien au sujet de l'efficacité de l'ITSC dans le traitement des patients atteints de DA. Par conséquent, la désensibilisation aux allergènes des acariens chez les patients atteints de DA fait l'objet d'une controverse et des études de meilleure qualité s'imposent avant de pouvoir tirer des conclusions concrètes.

Dermatite atopique et allergies alimentaires

L'allergie alimentaire est définie par le NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Disease*) comme étant un « effet indésirable sur la santé découlant d'une réaction immunitaire spécifique qui se produit de façon répétée lors de l'exposition à un aliment donné¹⁷ ». Ce type d'allergie comprend généralement plusieurs types de réactions. Les patients évoquent souvent les allergies alimentaires comme facteur de déclenchement possible de la dermatite atopique. Certains patients font état de symptômes d'anaphylaxie (immédiats OU induits par les IgE) tandis que d'autres rapportent des poussées de dermatite qui se manifestent après l'ingestion. En général, les allergies alimentaires sont plus susceptibles de se développer chez les patients atteints d'une DA plus précoce et de plus grave intensité¹⁵.

Une analyse documentaire

approfondie a démontré que 50 à 90 % des allergies alimentaires présumées ne sont pas de véritables allergies¹⁷. Les allergies alimentaires déclarées par les patients eux-mêmes peuvent dépasser l'incidence réelle des allergies par un facteur de 10, comme le démontre l'épreuve orale¹⁸. Le NIAID suggère que tous les cas présumés d'allergie alimentaire présumée soient confirmés à l'aide de tests par provocation orale ou d'autres tests de sensibilisation¹⁷. Les antécédents du patient ne devraient remplacer un test par provocation orale que dans les cas les plus évidents de réactions aiguës et graves.

De plus, les antécédents du patient ne sont souvent pas cliniquement utiles pour établir un diagnostic de manifestation tardive à une allergie alimentaire¹⁹.

En ce qui concerne les réactions induites par les IgE, l'allergène alimentaire présumé peut être réintroduit graduellement à la maison si le patient a un test négatif par piqûre cutanée ou un test sanguin négatif aux anticorps IgE spécifiques à l'aliment en question et qu'il n'a aucun antécédent de symptômes immédiats d'allergie alimentaire²⁰. Les patients qui ont des antécédents de symptômes immédiats d'allergie alimentaire, même en présence d'un test négatif par piqûre cutanée et d'un test négatif aux anticorps IgE spécifiques à un aliment, devraient subir un test par provocation orale en un milieu clinique contrôlé afin de confirmer ou d'exclure une véritable réaction induite par les IgE²⁰.

Il n'est généralement pas recommandé de procéder à des tests de routine par piqûres cutanées chez le patient atteint de DA dans le but de diagnostiquer les facteurs déclencheurs. Le risque de réaction faussement positive est d'environ 40 %. Lorsqu'un patient a une réaction faussement positive à une piqûre cutanée, il devrait faire l'objet d'un test par provocation orale visant à confirmer ou à écarter une réaction induite par les IgE. Cependant, de nombreux patients et parents sont plus souvent préoccupés par des

réactions eczémateuses tardives induites par les IgE. Pour cette raison, le présent article se concentrera sur les réactions eczémateuses. La pathophysiologie des réactions qui ne sont pas induites par les IgE n'est pas entièrement comprise. Chez les patients atteints de DA, un test alimentaire par provocation orale peut produire trois résultats différents¹⁸:

1. Une réaction eczémateuse immédiate qui n'est pas induite par IgE;
2. Une réaction eczémateuse à retardement (généralement considérée comme étant une poussée d'eczéma 6 à 48 heures après l'ingestion);
3. La combinaison d'une réaction immédiate non eczémateuse et d'une réaction eczémateuse à retardement.

Niggemann et coll.²¹ ont analysé rétrospectivement les résultats cliniques de 387 tests alimentaires par provocation orale à l'aide d'agents provocateurs à double insu contrôlés par placebo auprès de 107 enfants atteints de DA réfractaire d'intensité modérée ou grave. De tous les tests par provocation ayant produit des résultats positifs, 25 % ont entraîné des réactions à retardement isolées et 5 % ont produit une combinaison de réactions précoces et de réactions à retardement. Dans le cas des tests par provocation orale aux œufs de poule, 70 % ont entraîné des réactions positives. Ce résultat est suivi du lait de vache, qui représente 51 % du total. En fait, le lait de vache et les œufs de poule totalisent 83 % de tous les tests par provocation orale ayant produit un résultat positif.

Une étude à double insu contrôlée par placebo impliquant des agents provocateurs a été menée par Breuer et coll.²² auprès de 106 enfants atteints de DA. Les tests alimentaires par provocation orale comprenaient le lait de vache, les œufs de poule, le gluten de blé et le soja. Au total, 46 % de tous les tests alimentaires par provocation orale ont produit une réaction positive. De ce nombre, 43 % étaient des réactions immédiates, 12 % étaient des réactions eczémateuses à retardement et 45 % ont entraîné une combinaison de réactions immédiates et de réactions à retardement. L'œuf

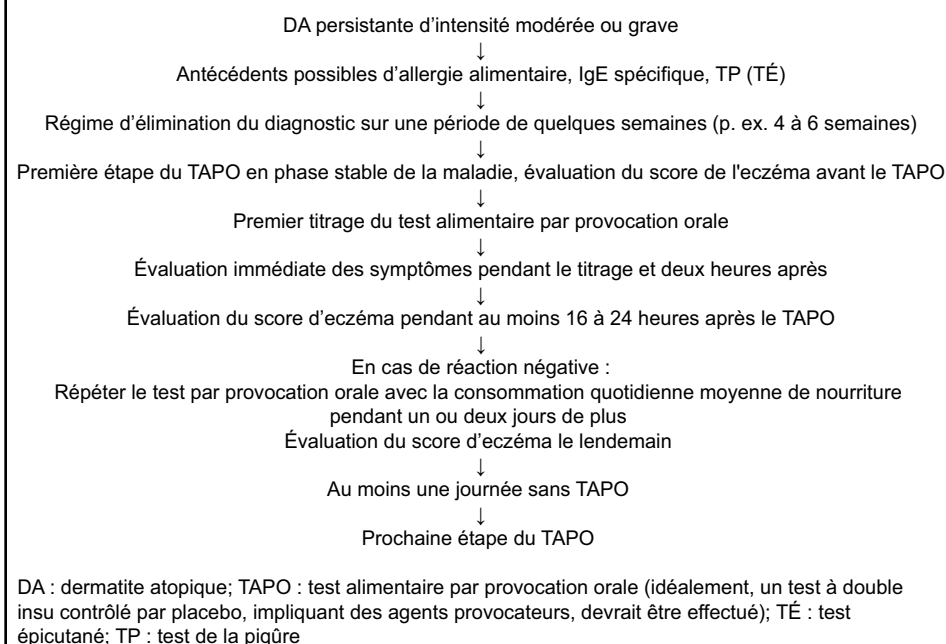


Figure 2. Algorithme de diagnostic pour l'identification des allergies alimentaires chez les patients atteints de DA; d'après Sampson, et coll., 2012

de poule représentait la plus forte proportion de réactions positives, soit 62 %, suivi du lait de vache, avec 47 %. Les réponses eczématiquées isolées ou à retardement sont généralement observées entre 6 et 48 heures après l'ingestion. Par conséquent, de nombreuses études portant sur des tests alimentaires par provocation orale²³ n'en tiennent pas compte. Quelques études ont porté de façon plus spécifique sur ces types de réactions. Elles ont révélé que 25 % des réactions à retardement surviennent 2 heures après l'ingestion, alors que 10 % se manifestent au moins 16 heures après l'ingestion²³.

Compte tenu de cette réaction à retardement, la peau du patient doit être inspectée par un médecin pour mesurer la surface touchée par l'eczéma et l'indice de gravité (EASI) et le score SCORAD, avant et après le test par provocation orale. Les patients qui n'ont pas réagi au premier test alimentaire par provocation orale devraient subir d'autres tests par provocation avec le même aliment pendant 1 à 2 jours de plus¹⁸. Les tests alimentaires ne sont généralement pas recommandés en présence d'un diagnostic récent de DA. Les tests pourraient toutefois être

utiles pour certains types de patients. Le groupe d'experts du NIAID suggère d'effectuer des tests dans les sous-ensembles suivants¹⁷ :

1. les enfants < 5 ans atteints d'une DA rebelle, d'intensité modérée ou grave, malgré une prise en charge optimale et un traitement topique;
2. les enfants qui ont réagi immédiatement à la suite de l'ingestion d'un aliment en particulier.

Les processus de test doivent suivre l'algorithme diagnostique décrit à la **Figure 2** ci-dessous :

Les régimes d'élimination d'aliments ne doivent pas être recommandés à tous les patients atteints de DA. Une recension de neuf essais contrôlés avec répartition aléatoire des sujets portant sur les effets des régimes d'élimination sur les patients atteints de DA a mis en lumière le peu de données probantes à l'appui des régimes d'élimination¹⁷. De plus, les régimes alimentaires pourraient imposer un fardeau psychologique et social, ainsi que des réactions aiguës et graves lors de la réintroduction d'allergènes alimentaires²⁴. Les tests alimentaires par provocation

Recommandations cliniques de l'auteur

Si un patient vient nous voir et qu'il est inquiet parce que ses allergies alimentaires déclenchent sa dermatite atopique, nous procédons à un test épicutané (c'est-à-dire un test par piqûre de la peau), suivi d'une épreuve orale supervisée. Nous encourageons vivement la plupart des patients à éviter les tests (sauf en cas de réaction induite) puisque le risque de fausses réactions positives est élevé (~ 40 %). Si le patient exige toujours un test malgré les études ET qu'il obtient un résultat positif « en présence d'un test cutané positif (dans le contexte de symptômes non induits par des IgE), nous faisons un suivi de 3 heures. Ce suivi nous permet d'exclure les réactions immédiates (plus les réactions précoces ou réactions à retardement).

Qu'en est-il des réactions à retardement? Quelques nouvelles cliniques sont maintenant au fait des réactions à retardement, mais très peu d'entre elles effectuent des tests alimentaires par provocation orale 6 à 12 heures plus tard. À notre clinique, nous appelons les patients le soir (6 heures après le premier test alimentaire par provocation orale, nous leur demandons de prendre des photos). Ils reviennent ensuite 24 heures plus tard, et à nouveau 48 heures plus tard, pour une évaluation rapide de la surface touchée par l'eczéma et l'indice de gravité (EASI), du score d'évaluation de la gravité de la dermatite atopique (SCORAD) et du score selon l'évaluation globale par le médecin (IGA). Cette méthode exige beaucoup de ressources, mais elle semble fonctionner et le corpus de documentation médico-scientifique fait état de données probantes qui corroborent cette approche, même si cette documentation médico-scientifique n'est pas nécessairement la plus fiable. Cette approche est toute nouvelle. Mais elle a sans doute un certain mérite, puisque j'ai constaté qu'elle parvient à convaincre la majorité des patients qu'ils ne sont pas atteints d'allergies alimentaires. Le problème, c'est que l'intensité de la DA varie et fluctue souvent. Plusieurs facteurs déclencheurs (comme la chaleur, le stress, la sueur, les irritants, etc.) sont en cause, et il est difficile d'assurer un encadrement contrôlé au domicile du patient. Presque tous les allergologues procèdent désormais à des tests alimentaires par provocation orale à leurs cliniques lorsque l'évaluation est bien faite.

orale sont toujours considérés comme étant la norme de référence pour le diagnostic des réactions induites par les IgE. Nous ne disposons toutefois que d'un corpus restreint de données probantes de qualité sur les déclencheurs diagnostiques des réactions eczématisques à retardement. Ce domaine évolue sans cesse et nécessite beaucoup de recherche.

Conclusion

La dermatite atopique est en fin de compte une affection inflammatoire complexe et chronique associée à de nombreuses comorbidités qui présentent un défi particulier et qui ont un impact sur la qualité de vie des patients, la morbidité ainsi que le fardeau psychologique et économique. Bien que les mécanismes de corrélation entre la DA, l'asthme, les allergies alimentaires et la rhinite allergique n'aient pas encore été entièrement élucidés, les patients atteints de DA sont confrontés à une probabilité accrue de comorbidités atopiques. Les dermatologues sont donc dans une position unique pour aider à dépister et à identifier les comorbidités atopiques chez les patients atteints de DA afin de maximiser leur contrôle de la maladie et d'améliorer le pronostic des patients.

Remerciement

L'auteur tient à remercier Meha Aggarwal, promotion 2022 de l'Université Rutgers, pour son aide à la recherche avec le présent article.

Références :

1. L'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) au Canada, 2018. Consulté sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/asthme-maladie-pulmonaire-obstructive-chronique-canada-2018.html>
2. Zhao, J., Bai, J., Shen, K., Xiang, L., Huang, S., Chen, A., Huang, Y., Wang, J., & Ye, R. (2010). Self-reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study. *BMC public health*, 10, 551. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-551>
3. Silverberg, J., & Hanifin, J. (2013). Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(5), 1132–1138. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031>
4. Georas, S., & Rezaee, F. (2014). Epithelial barrier function: At the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(3), 509–520. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.049>
5. Belgrave, D., Simpson, A., Buchan, I., & Custovic, A. (2015). Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link. *Current Dermatology Reports*, 4(4), 221–227. <https://doi.org/10.1007/s13671-015-0121-6>
6. Qiao, M., Xiao, D., Qian, L., & Qiao, J. (2017). The Natural Course of Atopic Dermatitis and the Association with Asthma. *Inflammation*, 40(2), 546–554. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0501-5>
7. Amat, F., Saint-Pierre, P., Bourrat, E., Nemni, A., Couderc, R., Boutmy-Deslandes, E., Sahraoui, F., Pansé, I., Bagot, M., Fouéré, S., Just, J., & Chatenoud, L. (2015). Early-Onset Atopic Dermatitis in Children: Which Are the Phenotypes at Risk of Asthma? Results from the ORCA Cohort (Atopic Dermatitis Phenotypes at Risk of Asthma). 10(6), e0131369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131369>
8. Dean, B., Calimlim, B., Sacco, P., Aguilar, D., Maykut, R., & Tinkelman, D. (2010). Uncontrolled asthma: assessing quality of life and productivity of children and their caregivers using a cross-sectional Internet-based survey. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-96>
9. Chen, H., Gould, M., Blanc, P., Miller, D., Kamath, T., Lee, J., Sullivan, S., & for the Tenor Study Group. (2007). Asthma control, severity, and quality of life: Quantifying the effect of uncontrolled disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(2), 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.040>
10. Schatz, M., Sorkness, C., Li, J., Marcus, P., Murray, J., Nathan, R., Kosinski, M., Pendergraft, T., & Jhingran, P. (2006). Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(3), 549–556. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.011>
11. Moy, M., Israel, E., Weiss, S., Juniper, E., Dubé, L., & Drazen, J. (2001). Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(4), 924–929. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2008014>
12. Blaiss, Nozad, & Katcher, M. (2012). Allergic Rhinitis (p. [1361]–1370).
13. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:68-73.
14. Akei, H., Brandt, E., Mishra, A., Strait, R., Finkelman, F., Warriar, M., Hershey, G., Blanchard, C., & Rothenberg, M. (2006). Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic TH2 immunity that predisposes to allergic nasal responses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(1), 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.046>
15. Zheng, T., Oh, M., Zhu, Z., & Zheng, T. (2011). The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 3(2), 67–73. <https://doi.org/10.4168/aa.2011.3.2.67>
16. Werfel, T., Breuer, K., Ruëff, F., Przybilla, B., Worm, M., Grewe, M., Ruzicka, T., Brehler, R., Wolf, H., Schnitker, J., & Kapp, A. (2006). Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose–response study. *Allergy*, 61(2), 202–205. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x>
17. NIAID-Sponsored Expert Panel. (2010). Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(6), S1–S58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.007>
18. Sampson, H., Gerth van Wijk, R., Bindslev-Jensen, C., Sicherer, S., Teuber, S., Burks, A., Dubois, A., Beyer, K., Eigenmann, P., Spergel, J., Werfel, T., & Chinchilli, V. (2012). Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(6), 1260–1274. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>
19. Werfel, T., Ballmer-Weber, B., Eigenmann, P., Niggemann, B., Rancé, F., Turjanmaa, K., & Worm, M. (2007). Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA 2 LEN. *Allergy*, 62(7), 723–728. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01429.x>
20. Nowak-Węgrzyn, A., Assa'Ad, A., Bahna, S., Bock, S., Sicherer, S., Teuber, S., & Adverse Reactions to Food Committee of the American Academy of Allergy, A. (2009). Work Group report: Oral food challenge testing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(6), S365–S383. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.042>
21. Niggemann, Sielaff, Beyer, Binder, & Wahn. (1999). Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 29(1), 91–96. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00454.x>
22. Breuer, K., Heratizadeh, A., Wulf, A., Baumann, U., Constien, A., Tetau, D., Kapp, A., & Werfel, T. (2004). Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 34(5), 817–824. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.1953.x>
23. Bergmann, M., Caubet, J., Boguniewicz, M., & Eigenmann, P. (2013). Evaluation of Food Allergy in Patients with Atopic Dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 1(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.11.005>
24. Katta, R., Schlichte, M., & Katta, R. (2014). Diet and dermatitis: food triggers. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 7(3), 30–36. <http://search.proquest.com/docview/1540128805/>

À PROPOS DE L'AUTEUR

Philip Doiron, MD

Le Dr Doiron est titulaire d'un diplôme de pharmacie de l'Université Dalhousie, il a effectué ses études de médecine à l'Université McMaster, sa résidence en dermatologie à l'Université de Toronto et des recherches postdoctorales en dermatologie du VIH et des maladies de la peau des organes génitaux masculins au Chelsea & Westminster Hospital de Londres, au Royaume-Uni. Il détient une maîtrise en éducation des sciences de la santé de l'Université McMaster. Il travaille actuellement comme professeur adjoint et professeur clinicien à l'Hôpital Women's College et au Réseau universitaire de santé à Toronto, Ontario.



UTILISATION DE PRODUITS BIOLOGIQUES POUR TRAITER LES PATIENTS SÉROPOSITIFS AU VIH QUI SONT ATTEINTS DE PSORIASIS

Mise en contexte

Les traitements standard pour les patients atteints de maladies psoriasiques réfractaires d'intensité modérée ou grave comprennent généralement des médicaments immunosuppresseurs, ce qui peut compliquer le traitement chez les patients qui présentent une immunodépression concomitante, notamment une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le VIH est un critère d'exclusion uniforme pour les essais cliniques portant sur les traitements biologiques. Par conséquent, les dermatologues ne disposent que d'une quantité limitée de données pour soutenir leurs décisions quant au traitement clinique approprié chez ce sous-groupe de patients. Lorsqu'il est question de soins de santé, les patients séropositifs au VIH sont également confrontés à des inégalités dans une mesure disproportionnée par rapport à la population générale. Il est important que les dermatologues aient un certain degré de connaissances et de confort pour traiter et prendre en charge les patients atteints d'une maladie psoriasique importante et réfractaire ainsi que d'une infection concomitante par le VIH.

Deux séries de lignes directrices portant sur le traitement des patients infectés par le VIH qui sont atteints d'une maladie psoriasique ont été publiées en 2010. Elles contiennent toutes les deux des recommandations similaires^{1,2}. En présence d'une maladie d'intensité légère ou modérée, des traitements topiques, comme des corticostéroïdes, des analogues de la vitamine D, de la tazarotène ou des dérivés du goudron, sont recommandés comme options thérapeutiques de première intention. Dans le cas d'une maladie d'intensité modérée ou grave, les traitements recommandés par la suite sont la photothérapie et les rétinoïdes oraux. En présence d'une maladie d'intensité modérée ou grave qui est réfractaire aux traitements, l'utilisation de la cyclosporine, du méthotrexate et d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) peut être envisagée. La rareté des données probantes portant sur l'utilisation du méthotrexate chez les patients atteints de psoriasis qui sont séropositifs au VIH complique grandement la prise de décisions cliniques éclairées et fondées sur des données probantes. La documentation médico-scientifique ne traite que d'un nombre très limité de cas. Un article portant sur 9 cas de patients séropositifs au VIH (dont quelques-uns atteints du sida) traités par méthotrexate décrit 8 complications infectieuses évolutives³. Six des huit patients n'étaient pas sous traitement antirétroviral concomitant.

Les trois personnes qui recevaient un antirétroviral suivaient une monothérapie par zidovudine, ce qui n'est plus la norme de soins. Il convient également de noter que l'un des patients recevait une dose élevée de méthotrexate par voie intraveineuse dans le cadre d'un protocole de traitement contre le sarcome de Kaposi, alors que les huit autres recevaient des doses standard chez les patients atteints d'une maladie psoriasiforme. La rareté des cas publiés, combinée aux quelques patients qui ne correspondent pas au contexte clinique actuel de la majorité des patients nord-américains séropositifs au VIH, complique l'interprétation des résultats. On ignore si les patients ont présenté des complications à la même fréquence et de même gravité lorsque l'infection au VIH était bien contrôlée par un traitement antirétroviral, soit la recommandation actuelle pour tous les patients séropositifs au VIH qui entament une immunothérapie.

Il convient de noter que, depuis la publication des lignes directrices susmentionnées, l'aprémilast est devenu une option supplémentaire non immunosuppressive pour le traitement des patients atteints de psoriasis. Plusieurs rapports de cas qui ont été publiés font état de l'utilisation efficace et sécuritaire de l'aprémilast chez des séropositifs au VIH qui étaient atteints de psoriasis^{4,5}. Des agents biologiques dont les mécanismes d'action n'impliquent pas l'inhibition du TNF ont également fait leur apparition depuis.

Inhibiteurs du TNF – étanercept, adalimumab, infliximab

Les données actuellement disponibles à propos des inhibiteurs du TNF chez les patients séropositifs au VIH reposent surtout sur des cas uniques ou sur un petit nombre de cas. Puisque les inhibiteurs du TNF sont maintenant disponibles depuis plus de deux décennies pour traiter les patients atteints de maladies inflammatoires dermatologiques, rhumatologiques et gastro-intestinales, les médecins ont tout naturellement acquis plus d'expérience et, par extension, un plus

grand degré de confort à leur égard. Il est toutefois de toute première importance de ne pas associer automatiquement la durée d'utilisation d'un médicament à une efficacité ou une sécurité supérieure. Selon la documentation médico-scientifique, chaque patient a fait l'objet d'un suivi qui variait de quelques mois à presque dix ans.

Étanercept

Les données probantes actuellement disponibles portent sur 19 patients répartis dans 9 rapports de cas⁶⁻¹⁴. Tous les patients ont obtenu une réponse clinique conforme à celle à laquelle on peut s'attendre dans la population générale, dont cinq patients qui ont été réaffectés à un autre traitement biologique pour contrer un manque d'efficacité. Aucun changement important n'a été observé dans les paramètres pertinents d'analyses de laboratoire, comme la numération de CD4 et la charge virale. Un patient a été victime de multiples infections polymicrobiennes qui se sont poursuivies pendant 4 mois après l'interruption du traitement par étanercept et qui ont finalement entraîné la mort du patient. Aucun autre événement indésirable significatif ou infection opportuniste n'a été signalé.

Adalimumab

Les données probantes actuellement disponibles portent sur 7 patients associés à 4 rapports de cas^{7,8,15,16}. Six patients ont obtenu des réponses cliniques satisfaisantes, alors qu'un patient qui recevait un traitement contre le psoriasis a été réaffecté à une autre thérapie biologique puisque sa réponse était insatisfaisante. Aucun changement important des paramètres de laboratoire pertinents n'a été observé. Aucun autre événement indésirable significatif ou infection opportuniste n'a été signalé.

Infliximab

Les données probantes actuellement disponibles portent sur 7 patients associés à 3 rapports de cas^{8,17,18}. Tous les patients ont obtenu une réponse clinique conforme à ce à quoi on

peut s'attendre dans la population générale. Aucun changement important des paramètres de laboratoire pertinents n'a été observé. Aucun autre événement indésirable significatif ou infection opportuniste n'a été signalé.

Autres anti-TNF

La documentation médico-scientifique ne fait état d'aucune donnée probante portant sur l'utilisation de certolizumab dans le traitement des patients séropositifs au VIH. Il convient également de noter que plusieurs patients décrits dans les rapports de cas décrits ci-dessus présentaient une infection concomitante par le virus de l'hépatite C (VHC) et qu'aucun d'entre eux n'a présenté une élévation de la concentration d'alanine aminotransférase (ALT) et de la charge virale du VHC, alors que l'échographie hépatique n'a révélé aucun changement substantiel^{7,10,12}.

Une autre étude portant sur 24 patients a évalué l'incidence d'infection grave chez des patients séropositifs au VIH traités par inhibiteurs du TNF¹⁹. Deux cas d'infection grave ont été signalés au cours des 86,7 années-personnes de suivi. Ce résultat équivaut à un taux d'infection grave de 2,3 par 100 années-patients, ce qui est comparable au taux d'infection grave observé dans les registres de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui sont traités à l'aide d'inhibiteurs du TNF. L'un de ces cas présentait une pneumonie à *Streptococcus pyogenes* compliquée par un empyème et une bactériémie, alors que l'autre cas présentait une infection à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline au niveau d'une sonde thoracique placée dans le cadre d'un épanchement pleural d'étiologie inconnue. L'incidence des infections graves ne variait pas de façon significative, sans égard à la charge virale, et aucun cas d'infection opportuniste n'a été observé.

IL-12/23 (ustékinumab)

Les données probantes actuellement disponibles portent sur 8 patients cités dans 5 rapports de cas^{7,14,16,20,21}. Tous les patients ont obtenu une réponse

clinique conforme à ce à quoi on peut s'attendre dans la population générale. Aucun changement important n'a été observé dans les paramètres pertinents d'analyses de laboratoire, comme la numération de CD4 et la charge virale. Aucun autre événement indésirable significatif ou infection opportuniste n'a été signalé. À noter, un patient présentant un sarcome de Kaposi concomitant minimal et stable a maintenu sa stabilité tout au long du traitement par ustékinumab²⁰.

IL-17 (sécukinumab)

Nous ne disposons actuellement que d'un seul rapport de cas qui décrit en détail l'utilisation du sécukinumab chez un patient séropositif au VIH²². Une femme de 48 ans qui avait de longs antécédents de psoriasis et d'arthrite psoriasique, et qui s'est révélée séropositive au VIH au cours du dépistage antérieur à la thérapie biologique a fini par commencer à suivre un traitement antirétroviral en association avec un traitement par sécukinumab, ce qui lui a permis de contrôler le VIH, le psoriasis et l'arthrite psoriasique. Ses paramètres de laboratoire sont demeurés stables et, sept mois après le début du traitement, une candidose œsophagienne a été détectée. Celle-ci a été traitée avec succès par fluconazole. Le traitement par sécukinumab n'a pas été interrompu et la maladie était toujours bien contrôlée au moment du suivi au 12^e mois. La documentation médico-scientifique ne fait état d'aucune donnée probante portant sur l'utilisation d'ixékizumab dans le traitement des patients séropositifs au VIH.

IL-23 (guselkumab)

Nous ne disposons actuellement que d'un seul rapport de cas portant sur l'utilisation du guselkumab chez un patient séropositif au VIH²³. Un homme de 51 ans atteint depuis longtemps de psoriasis réfractaire aux traitements a été traité par guselkumab. Aucune modification des paramètres de laboratoire, aucun événement indésirable et aucune

infection opportuniste n'ont été signalés.

Nous ne disposons d'aucune donnée probante portant sur l'utilisation du risankizumab dans le traitement des patients séropositifs au VIH. Plusieurs excellents articles de synthèse ayant été publiés résumant quelques aspects des données probantes citées précédemment²⁴⁻²⁸.

Il est essentiel que nous développons des stratégies qui permettront de traiter adéquatement les patients séropositifs au VIH qui sont atteints de psoriasis, d'arthrite psoriasique et d'autres affections cutanées inflammatoires. Comme pour tout autre segment de la population, certains patients qui contractent le VIH sont atteints d'une maladie psoriasique réfractaire à un traitement non immunosuppresseur. L'infection par le VIH elle-même peut précipiter ou exacerber le psoriasis, ce qui est peut-être dû à la production de cytokines inflammatoires, comme l'IL-17, l'IL-23, l'interféron et le TNF par les cellules CD8+ et CD45RO+ T²³. Les cytokines qui jouent un rôle dans la pathogenèse du psoriasis et du VIH peuvent servir de cibles communes pour les agents biologiques.

Le corpus actuel de données probantes, qui est décrit ci-dessus, démontre que les agents biologiques peuvent être utilisés de façon sécuritaire et efficace chez les patients séropositifs au VIH. Il est toutefois important de comprendre que les meilleures données probantes actuellement à la disposition des cliniciens sont des rapports de cas et des séries portant sur un petit nombre de cas, et qu'aucun essai contrôlé avec répartition aléatoire des sujets n'a été effectué jusqu'à maintenant. Des données descriptives telles que les rapports de cas et les séries de cas sont toutefois sujettes à faire l'objet d'un biais de publication dans la mesure où les succès sont plus susceptibles d'être cités que les échecs dans le contexte du VIH. L'étude prospective et délibérée de patients séropositifs au VIH sous thérapie biologique, que ce soit sous la forme d'un registre ou de leur participation à des essais

cliniques, permettrait d'accroître considérablement le corpus de connaissances actuellement à notre disposition concernant ce scénario clinique particulier.

En situation réelle, les dermatologues tiennent souvent compte de l'efficacité, de l'innocuité et de la disponibilité des données probantes à leur disposition au moment de prendre des décisions relatives au traitement. Malgré son efficacité limitée, l'éta nercept dispose du corpus le plus exhaustif de données probantes à propos de son utilisation chez les patients séropositifs au VIH et sa demi-vie est celle qui est la plus courte, ce qui en fait le traitement le plus facile à interrompre en cas de complications. Quant à eux, les produits biologiques qui ont une demi-vie plus longue, comme l'ustékinumab et le sécukinumab, ne permettent pas l'interruption rapide du traitement en cas de complications – un facteur dont il faut tenir compte puisqu'il fait contreponds à leur plus grande efficacité, à leur mode d'action plus ciblé et à un taux théoriquement moins élevé de complications infectieuses par la suite.

Dans le traitement des patients séropositifs au VIH qui sont atteints de psoriasis, il importe de s'assurer qu'ils observent assidûment leur traitement antirétroviral, qu'ils ont une concentration de CD4 stable, que leur charge virale est indétectable et qu'ils font l'objet d'un suivi médical régulier. Avant d'envisager le recours à un traitement immunosuppresseur, toutes les options thérapeutiques non immunosuppressives doivent avoir été essayées. Le suivi et la surveillance chez les patients séropositifs au VIH sous thérapie biologique ne diffèrent pas beaucoup de ceux qui sont requis pour les patients non séropositifs sous thérapie biologique en général. Bien qu'il n'existe pas de consensus formel, la surveillance pourrait inclure des visites de suivi plus fréquentes, une éducation diligente sur la manière et le moment de signaler tout symptôme possible d'infection, l'assurance que les vaccinations pertinentes sont à jour et un test annuel de dépistage d'infection tuberculeuse. Le médecin du patient doit surveiller régulièrement les paramètres du VIH,

y compris la concentration de CD4 et la charge virale.

Les thérapies biologiques continuent de jouer un rôle important dans la prise en charge des maladies psoriasiques d'intensité modérée ou grave, et l'infection par le VIH n'est pas une contre-indication absolue à leur utilisation. Ces agents peuvent être utilisés en toute sécurité lorsqu'ils sont prescrits et surveillés dans le cadre d'une approche de soins multidisciplinaire qui fait intervenir le patient, le médecin spécialiste du VIH et le dermatologue.

Références :

1. K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):291-299. doi:10.1016/j.jaad.2009.03.047
2. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(7):470-478. doi:10.1016/S1473-3099(10)70101-8
3. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:372-5.
4. Zarbafian M, Cote B, Richer V. Treatment of moderate to severe psoriasis with apremilast over 2 years in the context of long-term treated HIV infection: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019;7:2050313X19845193. Published 2019 May 6. doi:10.1177/2050313X19845193
5. Shah BJ, Mistry D, Chaudhary N. Apremilast in People Living with HIV with Psoriasis Vulgaris: A Case Report. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):242-244. doi:10.4103/ijid.IJD_633_18
6. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(10):1093-1098. doi:10.4065/75.10.1093
7. Bardazzi F, Magnano M, Campanati A, et al. Biologic Therapies in HIV-infected Patients with Psoriasis: An Italian Experience. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(8):989-990. doi:10.2340/00015555-2698
8. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):710-712. doi:10.1136/ard.2007.081513
9. De Simone C, Perino F, Caldarola G, D'Agostino M, Peris K. Treatment of psoriasis with etanercept in immunocompromised patients: Two case reports. *J Int Med Res*. 2016;44(1 suppl):67-71. doi:10.1177/0300060515593250
10. Di Lernia V, Zoboli G, Ficarelli E. Long-term management of HIV/hepatitis C virus associated psoriasis with etanercept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):444. doi:10.4103/0378-6323.110807
11. Lee ES, Heller MM, Kamangar F, Park KK, Koo JY. Long-term etanercept use for severe generalized psoriasis in an HIV-infected individual: a case study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(3):413-414.
12. Linardaki, G., Katsarou, O., Ioannidou, P., Karafoulidou, A., & Boki, K. (2007). Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *The Journal of rheumatology*, 34(6), 1353-1355.
13. Mikhail, M., Weinberg, J. M., & Smith, B. L. (2008). Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Archives of dermatology*, 144(4), 453-456.
14. Paparizos V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(6):398-399. doi:10.3109/09546634.2011.579085
15. Lindsey SF, Weiss J, Lee ES, Romanelli P. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab in an HIV-positive patient. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(7):869-871.
16. Saeki H, Ito T, Hayashi M, et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1653-1655. doi:10.1111/jdv.12531
17. Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab [published correction appears in *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1235. Gabbay, S [corrected to Gubbay, SJ]. *Br J Dermatol*. 2004;150(4):784-786. doi:10.1111/j.0007-0963.2004.05885.x
18. Sellam J, Bouvard B, Masson C, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):197-200. doi:10.1016/j.jbspin.2006.05.012
19. Wangsiricharoen S, Ligon C, Gedmintas L, et al. Rates of Serious Infections in HIV-Infected Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy for Concomitant Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):449-452. doi:10.1002/acr.22955
20. Wang DM, Fernandez AP, Calabrese CM, Calabrese LH. Treatment of psoriasis with ustekinumab in a patient with HIV-related Kaposi sarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(1):113-115. doi:10.1111/ced.13630
21. Wieder, S., Routt, E., Levitt, J., & Lebwohl, M. (2014, September). treatment of refractory psoriasis with ustekinumab in an hiv-positive patient: A case presentation and review of the biologic Literature. In *Psoriasis Forum* (Vol. 20, No. 3, pp. 96-102). Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications.
22. Di Lernia V, Casanova DM, Garlassi E. Secukinumab in an HIV-positive patient with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(6):646-648. doi:10.1111/ddg.13851
23. Bartos G, Cline A, Beroukham K, Burrall BA, Feldman SR. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of guselkumab used and review. *Dermatol, Online J*. 2018;24(11):13030/qt3db748cg. Published 2018 Nov 15.
24. Fink DL et al. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2017;28:110-9. PMID: 27733707
25. Gallitano SM, McDermott L, Brar K, Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):974-980. doi:10.1016/j.jaad.2015.11.043
26. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents *J Am Acad Dermatol* 2019;80:27-40. PMID: 30017705
27. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:43-53. PMID: 30017706
28. Nakamura M et al. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. *Cutis* 2018;101:38-42,56. PMID: 29529104

PROPOS DE L'AUTEUR

Ajith Cy, MD

Le Dr Ajith Cy est un dermatologue et un chercheur clinique qui exerce à Waterloo, en Ontario. Il a effectué son stage en dermatologie pédiatrique à l'Hôpital pour enfants de Toronto et sa résidence en dermatologie à l'Université de Toronto. Son domaine d'exercice est la dermatologie médicale.



MISE À JOUR SUR LES TRAITEMENTS EXISTANTS ET ÉMERGENTS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE VITILIGO

Le vitiligo est caractérisé par des taches dépigmentées chroniques dues à une perte sélective de mélanocytes. La prévalence du vitiligo serait d'environ 0,5 à 2 % à l'échelle mondiale. Outre ses répercussions considérables sur le plan cosmétique, cette affection peut aussi causer une détresse psychologique majeure^{1,2}.

Selon son emplacement clinique, le vitiligo est divisé en vitiligo segmentaire (VS) et en vitiligo non segmentaire (VNS). Selon la répartition des lésions, le VNS est par ailleurs subdivisé en cinq catégories distinctes, soit vulgaire, généralisé, palmo-plantaire, accro-facial et muqueux³.

La pathogenèse du vitiligo implique une interaction complexe de facteurs auto-immuns, de malformations intrinsèques des mélanocytes, de stress neural et oxydatif. Sur le plan immunologique, une réponse immunitaire de type I serait responsable du développement du vitiligo^{3, 4, 5}.

Ces dernières années, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension de la pathogenèse du vitiligo aux niveaux moléculaire et génétique. À la lumière de ces développements, l'avenir du traitement des patients atteints de vitiligo semble prometteur, car plusieurs nouveaux agents topiques et systémiques en sont à diverses phases de développement. Ces futurs traitements pourraient même prévenir la récurrence de la maladie, ce qui était auparavant un objectif impensable pour le vitiligo, car les modèles mécanistes ont permis d'élucider les cibles par lesquelles les cellules T mémoires peuvent être modifiées dans des modèles animaux^{3,6, 7}.

Options thérapeutiques actuelles

Les modalités thérapeutiques actuelles sont pour la plupart utilisées hors indication, les trois principaux objectifs du traitement étant les suivants :

1. Stabiliser le processus de la maladie et limiter ainsi sa propagation en utilisant des immunosuppresseurs/immunomodulateurs topiques ou systémiques
2. Induire la restauration de la pigmentation en stimulant la mélanogénèse (photothérapie, afamélanotide, et traitements chirurgicaux)
3. Réduire le stress intrinsèque sur les mélanocytes par l'utilisation d'antioxydants oraux

La plupart des agents de traitement ont un impact variable sur une ou plusieurs des cibles susmentionnées, et les modalités thérapeutiques actuelles peuvent être classées de manière générale en traitement médical (agents topiques et systémiques), photothérapie, traitement au laser et intervention chirurgicale^{3, 6, 8}.

Médicaments topiques

Corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes sont les médicaments topiques contre le vitiligo les plus utilisés dans le monde. Les corticostéroïdes agissent en bloquant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Parmi les divers corticostéroïdes topiques utilisés, la documentation médico-scientifique a mis en évidence que la mométasone a une efficacité similaire à celle du propionate de clobétasol, mais qu'elle a l'avantage de présenter moins d'effets secondaires et un meilleur profil d'innocuité chez les adultes, tout autant que chez les enfants⁸⁻¹⁰.

Inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC)

Les ITC, comme le tacrolimus, jouent un rôle important dans le traitement des patients atteints de vitiligo, car ils exercent un effet immunomodulateur qui entrave

l'action de l'interleukine-2 (IL-2) et de l'interféron alpha (IFN- α), ce qui inhibe les lymphocytes T cytotoxiques. Le tacrolimus aide également à promouvoir la mélanogénèse en réduisant le stress systémique lié aux antioxydants. Il a été démontré que l'onguent de tacrolimus à 0,1 % donne de meilleurs résultats que la crème de pimécrolimus à 1 %. Les ITC sont efficaces et sans danger. Ils peuvent être utilisés à long terme et donnent de meilleurs résultats dans la prise en charge du vitiligo lorsqu'ils sont utilisés en association avec d'autres modalités thérapeutiques^{3, 11, 12}.

Latanoprost

Au départ, lorsqu'ils étaient utilisés comme traitement contre le glaucome, les analogues topiques de la prostaglandine provoquaient une hyperpigmentation comme effet secondaire, ce qui a motivé des études sur le vitiligo. Leur mécanisme d'action met en cause l'induction de la tyrosinase et une régulation ascendante de la prolifération des mélanocytes. Il a été démontré que le latanoprost donne des résultats statistiquement supérieurs au placebo sur la peau du visage et d'autres surfaces cutanées, mais qu'il est probablement plus efficace au niveau du visage et ne présente aucun danger lorsqu'il est utilisé pour traiter des patients atteints de vitiligo périoculaire^{13, 14}.

Photothérapie

La photothérapie est un traitement de première intention pour les patients atteints de vitiligo étendu. Les UVB à bande étroite (NBUVB) ont en grande partie remplacé la PUVA comme principale technique de photothérapie. Son mécanisme d'action consiste à induire l'enzyme tyrosinase. Il s'est révélé plus efficace que la PUVA pour atteindre la stabilité de la maladie et la restauration de la pigmentation^{6, 10, 15}.

Lasers

Une technologie laser homologuée par la FDA dans le traitement des patients atteints de vitiligo est le laser à excimère produisant une lumière monochromatique (MEL) de 308 nm. Selon des évaluations menées par

des pairs, le visage réagirait mieux à ce traitement que d'autres parties du corps. Comparativement au traitement par NBUVB, le laser à MEL est en mesure d'offrir des résultats cliniques supérieurs. Ce traitement est toutefois plus coûteux et plus difficile à utiliser chez les personnes qui présentent un vitiligo extensif^{16, 17}. Le laser hélium-néon (HE) de 632,8 nm est une autre technologie laser qui a été testée pour traiter les patients atteints de vitiligo. Utilisé dans le traitement des patients atteints de vitiligo segmentaire à la tête et au cou, le laser HE-Ne a été associé à une restauration de la pigmentation supérieure à 50 % chez 60 % des patients³.

Traitements systémiques

Corticostéroïdes systémiques

Lorsque les traitements topiques et les traitements par NBUVB se soldent par des échecs, les immunosuppresseurs systémiques sont une option thérapeutique qui pourrait être envisagée par la suite. Le principal objectif du traitement par immunosuppresseurs systémiques est de stabiliser la maladie (c.-à-d. aucune nouvelle lésion / lésion en progression) et de faciliter la restauration de la pigmentation. Dans cette optique, les agents les plus couramment utilisés sont les corticostéroïdes systémiques. Le traitement par corticostéroïdes systémiques à action prolongée administrés à faible dose est communément appelé traitement par mini-administration périodique (MAP). Il consiste à administrer de la dexaméthasone orale, à raison de 2,5 mg, ou de la bétaméthasone orale, à raison de 2,5 mg ou 5 mg, pendant 2 jours consécutifs chaque semaine pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 mois. Plusieurs études ont permis de constater l'arrêt de l'activité de la maladie jusque chez 90 % des patients traités par MAP, alors qu'une récurrence a été observée chez environ 13 % des patients après l'interruption du traitement par MAP. Comparativement à la prednisone administrée à dose régulière, une grande partie de la documentation médico-scientifique revue par des pairs laisse entendre que le traitement par MAP est mieux

toléré pour arrêter la prolifération du vitiligo instable et progressif et qu'il n'est associé qu'à un nombre minimal d'effets indésirables. Les événements indésirables signalés étaient semblables à ceux observés avec les corticostéroïdes, notamment le gain pondéral, les éruptions d'acnéiforme et la léthargie^{18, 19}.

Cyclosporine

Puisque l'IL-2 est une cytokine qui joue un rôle majeur dans le recrutement des lymphocytes T, la cyclosporine peut être une option thérapeutique pour stabiliser le vitiligo lorsque la maladie est progressive et instable. Taneja et coll. ont démontré que l'utilisation de cyclosporine, à raison de 3 mg/kg/jour pendant 3 mois, était associée à une amélioration significative de l'indice de gravité sur la partie du corps affectée par le vitiligo (VASI)²⁰.

Méthotrexate

Chez certains patients atteints d'une maladie étendue qui a tendance à évoluer de façon instable et progressive sur de nombreuses années, une immunothérapie à long terme peut s'avérer nécessaire. Chez ces patients, le méthotrexate est une option. Une étude comparative du méthotrexate à faible dose (10 mg par semaine) a démontré qu'il était bien toléré par les patients et qu'il entraînait des résultats comparables à ceux du traitement par bétaméthasone en MAP³⁻²¹.

Interventions chirurgicales

La chirurgie consiste à prélever des mélanocytes sur une zone saine de la peau du patient et à les greffer sur les zones touchées chez le même patient. La sélection du patient est l'un des aspects les plus importants lors du recours à une intervention chirurgicale dans le traitement contre le vitiligo, et ce, dans le but précis de s'assurer que la maladie est stable depuis au moins un an (c.-à-d. aucune nouvelle lésion ou progression au cours de la dernière année). En présence d'une maladie instable/progressive, le recours à la chirurgie pourrait provoquer une manifestation du phénomène de Koebner et produire de nouvelles lésions. Les deux catégories de

traitements chirurgicaux sont la greffe de tissu et la greffe cellulaire. La greffe cellulaire offre des résultats nettement meilleurs pour le patient; elle nécessite toutefois une plus grande expertise et le soutien d'un laboratoire^{22, 23}.

Dépigmentation complète

Chez les patients atteints de vitiligo étendu qui ne répond pas aux traitements, l'option consistant à dépigmenter la peau normale qui reste peut améliorer les résultats sur le plan cosmétique. L'éther monobenzyle d'hydroquinone (MBEH) à 20 % est un traitement de restauration de la pigmentation homologué par la FDA qui peut être utilisé chez les patients atteints de vitiligo.

Le mécanisme d'action du MBEH met en cause l'induction de la dégradation lysosomique et du stress oxydatif des mélanocytes, ce qui entraîne la destruction immunitaire des mélanocytes résiduels. Les effets indésirables possibles associés à l'utilisation du MBEH sont rares, mais peuvent inclure la mélanose conjonctivale et la dermatite irritative de contact²⁴.

Nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints de vitiligo

Les nouvelles options en cours de développement comprennent des agents immunothérapeutiques ciblés, comme les inhibiteurs de la signalisation JAK/STAT, ainsi que de nouvelles options de photothérapie et de laser qui seront abordées ci-dessous.

Inhibiteurs de JAK

Les inhibiteurs de la signalisation JAK forment une famille composée de 4 protéines : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Ces protéines provoquent une immunomodulation par activation de facteurs de transcription intracytoplasmique appelés signaux transducteurs et activateurs de la transcription (STAT). Une fois activées, elles se dimérisent et se déplacent vers le noyau où elles modulent l'expression des gènes. Des travaux effectués en laboratoire sur des souris atteintes de vitiligo ont permis de mettre en lumière le

rôle crucial occupé par la voie de signalisation au niveau des JAK/STAT dans la pathogenèse du vitiligo³⁰. Les inhibiteurs de JAK (JAKI) sont largement classés en agents de première et de deuxième génération. Les inhibiteurs de JAK de première génération bloquent plus d'une protéine, voire la totalité des protéines, de la famille des Janus kinases, et sont les agents utilisés le plus fréquemment à ce jour dans le traitement des patients atteints de vitiligo^{7, 25, 26}.

Tofacitinib

Le tofacitinib est un inhibiteur des JAK 1/3. Le tofacitinib systémique et le tofacitinib topique sont tous les deux utilisés dans le traitement des patients atteints de vitiligo. Dans diverses séries de cas, l'utilisation de tofacitinib administré par voie orale, à raison d'une dose ou de deux doses de 5 mg par jour pendant 3 à 6 mois, a démontré une amélioration significative de la restauration de la pigmentation^{26,27,28}. Le citrate de tofacitinib topique à 2 % administré chez les patients atteints de vitiligo au visage a été associé à une réduction moyenne de 70 % par rapport à la différence entre le score VASI moyen d'évaluation de la gravité de la surface du visage affectée par le vitiligo au départ et au suivi (suivi moyen de 112 jours)²⁹.

Ruxolitinib

La crème topique de ruxolitinib à 1,5 % a été associée à une réponse considérable chez les patients atteints de vitiligo, particulièrement au niveau du visage. Dans le cadre d'un essai ouvert, une réduction moyenne de 92 % des lésions faciales, calculée en fonction d'une amélioration du score VASI d'évaluation de la gravité globale, a été observée chez les participants inscrits à l'essai (n = 8) à la 52^e semaine, par rapport aux valeurs de départ. Les résultats d'une étude multicentrique de phase 2 portant sur la crème topique de ruxolitinib dans le traitement de patients atteints de vitiligo ont été publiés récemment et montrent une réduction significative du vitiligo, mesurée chez environ 50 % des patients ayant utilisé la crème de ruxolitinib et ayant obtenu

le score F-VASI50 (soit une réduction de 50 % par rapport au score VASI au niveau du visage), comparativement à seulement 3 % chez les patients ayant reçu un placebo³⁰. Un essai clinique de phase 3 est en cours et les résultats devraient être publiés en 2021. Une éruption acnéiforme transitoire, une aggravation de l'acné et un léger érythème sont les effets secondaires qui ont été signalés le plus souvent³⁰.

Il convient de noter que les taux de restauration de la pigmentation sont plus élevés chez les patients qui ont reçu à la fois des inhibiteurs de JAK et des traitements par NBUVB aux sites d'exposition chronique aux rayons ultraviolets (UV), comme le visage et les avant-bras extenseurs. Par conséquent, une restauration à l'aide d'inhibiteurs de JAK chez les patients atteints de vitiligo peut également avoir besoin d'une stimulation lumineuse des mélanocytes. Des essais cliniques sur les inhibiteurs de JAK et les traitements par NBUVB sont actuellement en cours.

L'afamélanotide, un analogue de l'hormone de stimulation des alpha-mélanocytes (α -MSH), est un analogue synthétique de l'hormone de stimulation des alpha-mélanocytes (α -MSH) qui induit la mélanogénèse. Un essai clinique portant sur l'utilisation de l'afamélanotide en association avec un traitement par NBUVB, comparativement au traitement par NBUVB en monothérapie, a révélé que l'afamélanotide utilisé en association avec un traitement par NBUVB présentait des taux supérieurs de restauration de la pigmentation³¹.

Facteur de croissance des fibroblastes basiques (b-FGF)

Des études *in vitro* ont montré que le b-FGF est capable de stimuler la mélanogénèse et un récent essai contrôlé à double insu de phase IV avec répartition aléatoire des sujets a révélé que le b-FGF utilisé en association avec le traitement par NBUVB est plus efficace que le traitement par NBUVB en monothérapie, tout en offrant un très bon profil de tolérabilité³².

Bioskin et l'évolution de la microphotographie

Bioskin est un dispositif de micro-photothérapie ciblé à bande étroite de 311 nm qui est adapté aux lésions couvrant < 10 % de la surface corporelle (SC). Les avantages de ce dispositif sont qu'il peut être utilisé chez les patients dont la surface corporelle affectée est limitée, y compris les zones sensibles, comme les paupières, et qu'il est plus pratique que de devoir exposer tout le corps au traitement par NBUVB³³.

Titane à 311 nm : Laser titane saphir

Un traitement par laser titane saphir à 311 nm contre le vitiligo, administré en association avec un onguent topique à base de tacrolimus à 0,1 %, a permis d'observer un effet bénéfique significatif pour la restauration de la pigmentation complète chez 79 % des patients. Les résultats étaient semblables à ceux obtenus avec un traitement par laser à excimère (EL) de 308 nm, tout en offrant un meilleur profil d'innocuité plus favorable³⁴.

Laser UVA-1

Le laser Alba 355^{MD}, un laser UVA-1 à spectre de 355 nm, a été associé à une restauration réussie de la pigmentation jusque chez 75 % des patients³⁵. L'utilisation d'un laser UVA-1 est efficace en raison de sa pénétration plus profonde et de ses propriétés immunomodulatrices³⁵.

Antioxydants oraux

Les antioxydants oraux font maintenant partie de l'arsenal de prise en charge de premier recours contre le vitiligo dans certains pays, car ils peuvent aider à réduire le stress oxydant sur les mélanocytes. Il a été démontré que les feuilles de ginkgo biloba, les extraits de polypodium leucotomus, la vitamine E, la vitamine C et l'acide alpha-lipoïque administrés par voie orale favorisent tous la restauration de la pigmentation³⁶⁻³⁸.

Perspectives thérapeutiques pour le futur

La mort cellulaire programmée des ligands de la protéine PD1 (PDL-1) est actuellement à l'étude dans le traitement des patients atteints de

psoriasis ou d'une maladie intestinale inflammatoire et pourrait également s'avérer bénéfique chez les patients atteints de vitiligo, car elle favorise le maintien de l'équilibre immunitaire. L'IL-15 provoque la destruction des mélanocytes sous l'effet du stress oxydatif. Par conséquent, l'inhibition de l'IL-15 devrait être explorée à l'avenir comme mécanisme d'action potentiel dans le traitement des patients atteints de vitiligo. L'induction de l'ARN mi-ARN par un agoniste Mir-155 a également été associée à une meilleure régénération des mélanocytes³⁹. L'induction de mi-ARN pourrait donc être à l'avenir une option thérapeutique contre le vitiligo^{3, 40-42}.

Conclusion

Aucune solution universelle ne peut être envisagée dans le traitement des patients atteints de vitiligo. Il doit être individualisé pour répondre aux attentes des patients, aux répercussions de la maladie et à l'observance du traitement. L'efficacité du traitement des patients atteints de vitiligo peut reposer sur une approche multimodale, notamment la réduction du stress oxydatif à l'aide d'antioxydants, le recours à des agents immunomodulateurs topiques ou systémiques et l'instauration de modalités thérapeutiques qui permettent de rétablir la fonction des mélanocytes en faisant appel à la photothérapie ou à des interventions chirurgicales. Les traitements de l'avenir, tout particulièrement ceux qui font appel à la voie de signalisation JAK-STAT, semblent particulièrement prometteurs.

Références :

1. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51:1206-1212.
2. Grimes PE, Miller MM. Vitiligo: patient stories, self-esteem, and the psychological burden of disease. *Int J Women Dermatol*. 2018 Mar 1;4(1):32-37.
3. Priyanka Karagaiah, Yan Valle, Julia Sigova, et al. *Emerging Drugs for the Treatment of Vitiligo; Exp Opin Emerg Drugs*. 2020 Mar 25(1); 7-24
4. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*. (2014) 6:223ra23. doi: 10.1126/scitranslmed.3007811

5. Wankowicz-Kalinska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V, et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest.* (2003) 83:683–95. doi: 10.1097/01.LAB.0000069521.4 2488.1B.
6. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):17–29. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.010
7. Nicole Relke 1, Melinda Gooderham. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Vitiligo: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg.* May/Jun 2019;23(3):298–306.
8. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. Speeckaert R, van Geel N. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Dec;18(6):733–744.
9. Masuria BL, Batra A, Kothiwala RK, et al. Topical mometasone furoate for the treatment of childhood vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1999 Sep 1;65(5):219.
10. Taieb AV, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the european dermatology forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013 Jan;168(1):5–19.
11. Wong R, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2013 Apr;52(4):491–496.
12. Lubaki LJ, Ghanem G, Vereecken P, et al. Time-kinetic study of repigmentation in vitiligo patients by tacrolimus or pimecrolimus. *Arch Dermatol Res.* 2010 Mar 1;302(2):131–137.
13. Kapoor R, Piske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009 Apr;160(4):861–863.
14. Anbar TS, El-Ammawi TS, Abdel-Rahman AT, et al. The effect of latanoprost on vitiligo: a preliminary comparative study. *Int J Dermatol.* 2015 May;54(5):587–593.
15. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017 Jul 1;153(7):666–674.
16. Fa Y, Lin Y, Chi XJ, et al. Treatment of vitiligo with 308-nm excimer laser: our experience from a 2-year follow-up of 979 Chinese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):337–340.
17. Alhawaish AK, Dietrich N, Onder M, et al. Effectiveness of a 308-nm excimer laser in treatment of vitiligo: a review. *Lasers Med Sci.* 2013 May 1;28(3):1035–1041.
18. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2013 Jul;17(4):259–268.
19. El Mofty M, Essmat S, Youssef R, et al. *Dermatol Ther.* 2016 Nov;29(6):406–412. The role of systemic steroids and phototherapy in the treatment of stable vitiligo: a randomized controlled trial.
20. Taneja A, Kumari A, Vyas K, et al. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: an open-label, single-arm interventional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019; 85:528–531.
21. Singh H, Kumaran M, S, Bains A, et al. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo. *Dermatology.* 2015; 231:286–290.
22. Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br J Dermatol.* 2013;169(suppl 3):57–66.
23. Komen L, Vrijman C, Tjin EP, et al. Autologous cell suspension transplantation using a cell extraction device in segmental vitiligo and piebaldism patients: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:170–172.
24. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):17–29.
25. Farzan Solimani, Katharina Meier, Kamran Ghoreschi. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology; *Front Immunol* 2019 Dec 3; 10:2847
26. Damsky W, King BA JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Apr;76(4):736–744.
27. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(4):675–682
28. Kostovic K, Gulic SJ, Mokos ZB, Ceovic R. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor: Perspectives in Dermatology. *Curr Med Chem.* 2017 May 31;24(11):1158–1167
29. Jacqueline McKesey 1, Amit G Pandya. A Pilot Study of 2% Tofacitinib Cream With Narrowband Ultraviolet B for the Treatment of Facial Vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug;81(2):646–648.
30. Joshipura D, Alomran A, Zancanaro P, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: A 32-week openlabel extension study with optional narrow-band ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1205–1207.
31. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(1):42–50.
32. Subhashini PK, Sankar K, Kambar C, et al. Comparative study of efficacy and safety of topical active fragment of basic fibroblast growth factor (B FGF) 0.1% solution V/S betamethasone valerate 0.1% ointment in the treatment of vitiligo patients. *J Dental and Med Sci.* 2015;14(6):41–47.
33. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, et al. Targeted and combination treatments for vitiligo comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther.* 2008 Jul; 21:S20–6.
34. Bae JM, Eun SH, Lee HN, et al. Comparison of 311-nm Titanium: sapphire laser and 308-nm excimer laser treatment for vitiligo: A randomized controlled non-inferiority trial. *Lasers Surg Med.* 2019 Mar;51(3):239–244.
35. Lotti T, Tchernev G, Wollina U, et al. Successful treatment with UVA1 laser of non-responder vitiligo patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Jan 25; 6(1):43.
36. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2003;May;28(3):285–287.
37. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:631–636.
38. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Riuz-Diaz F, et al. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB and oral polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:942–950.
39. Yi Wang, Keyu Wang, Jianhua Liang, et al. Differential expression analysis of miRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol* 2015 Feb;42(2):193–7.
40. Lotti T, Hercogova J, Fabrizi G. Advances in the treatment options for vitiligo: activated low-dose cytokines-based therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Nov 2; 16(16):2485–2496.
41. Chen X, Guo W, Chang Y, et al. 792 oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8+ T cells activation via JAK-STAT pathway in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2019;139:S137.
42. Genexin.com [Internet]. [cited 2016 Jun 30]. Available from: <http://www.genexine.com/m31.php>.

**VISITEZ-NOUS DÈS AUJOURD'HUI À L'ADRESSE
CANADIANDERMATOLOGYTODAY.COM
POUR OBTENIR LES PROCHAINS NUMÉROS
NUMÉRIQUES DE L'ACTUALITÉ DERMATOLOGIQUE
AU CANADA ET LES IMPRIMER.**

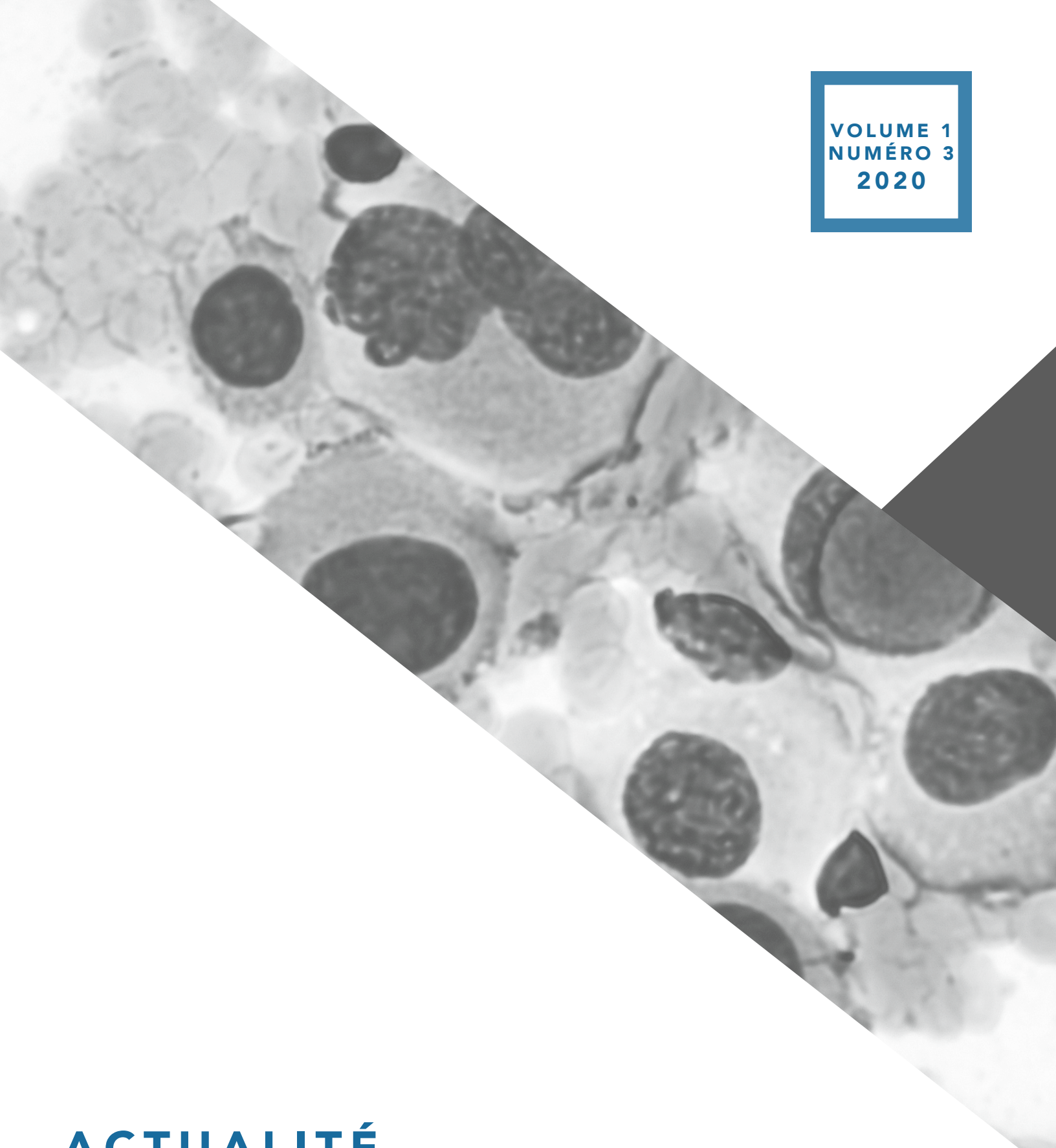
**PARLEZ À UN COLLÈGUE DE NOTRE PUBLICATION
ET PARTAGEZ NOTRE LIEN INTERNET SUR VOS
MÉDIAS SOCIAUX :**



**AIMERIEZ-VOUS
CONTRIBUER AUX PROCHAINS
NUMÉROS?**

**AVEZ-VOUS
DES OBSERVATIONS
À NOUS FORMULER?**

**VEUILLEZ COMMUNIQUER AVEC NOUS À
L'ADRESSE : INFO@CATALYTICHEALTH.COM**

A grayscale microscopic image of skin tissue, showing various cell types and structures. The image is positioned diagonally across the top half of the cover.

VOLUME 1
NUMÉRO 3
2020

ACTUALITÉ
DERMATOLOGIQUE
AU CANADA