

ISSN 2563-7703

**VOL 3
NUMÉRO 1
2022**

ACTUALITÉ DERMATOLOGIQUE AU CANADA

**PEMPHIGOÏDE BULLEUSE :
TRAITEMENTS ACTUELS ET
ÉMERGENTS**

Bahar Bahrani, MD

**INHIBITEURS DE L'IL-17 ET
LE RISQUE DE TUMEURS
MALIGNES**

Anthony Mak, MD

UN SURVOL DE LA ROSACÉE

Michael Sidiropoulos, MD

**HYDROXYAPATITE DE
CALCIUM DILUÉE ET
HYPERDILUÉE POUR LE
RAFFERMISSEMENT
DE LA PEAU**

Malika Ladha, MD

**HYPERPIGMENTATION
POST-INFLAMMATOIRE :
PATHOGENÈSE, DIAGNOSTIC
ET TRAITEMENT**

Ben Kim, MD

**LES INHIBITEURS DE
LA VOIE JAK-STAT : UN
NOUVEAU JACKPOT POUR LA
DERMATOLOGIE**

Michal Bohdanowicz, MD

Actualité dermatologique au Canada est publiée 4 fois par année en version anglaise et française.

Composition du Comité de rédaction de 2022 :

MELINDA GOODERHAM, MD

CHIH-HO HONG, MD

KIM PAPP, MD

JENSEN YEUNG, MD

Le contenu d'*Actualité dermatologique au Canada* donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du Programme de Maintien du certificat.

Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le Programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (<https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/maintenance-of-certification-program-f>). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro d'*Actualité dermatologique au Canada*, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com.

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



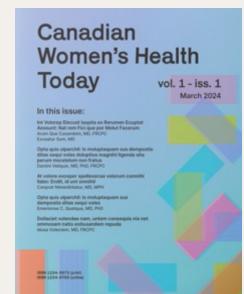
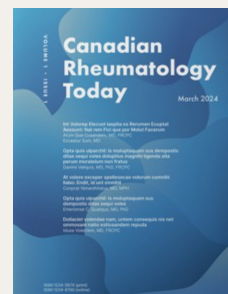
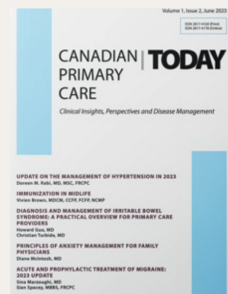
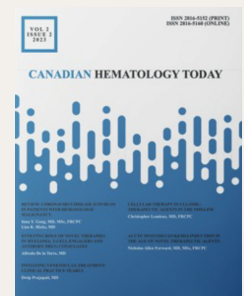
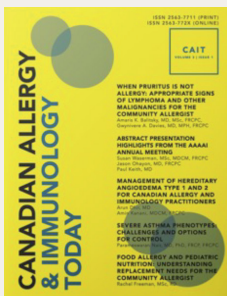
KIM PAPP
MD PhD FRCPC

K Papp Clinical Research
Recherche médicale sur la probité



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.



MESSAGE DE LA RÉDACTION

Chère communauté dermatologique canadienne,

Bienvenue à notre premier numéro d'*Actualité dermatologique au Canada* de l'année 2022! On peut à peine imaginer la rapidité avec laquelle la troisième année de ce journal est arrivée à notre porte! Nous sommes très fiers du contenu et extrêmement reconnaissants à tous les auteurs qui ont contribué à ce journal. Bien sûr, nous tenons également à remercier tous les partenaires publicitaires pour leur soutien continu.

Alors que le lectorat du journal continue de croître (avec maintenant près de 700 lecteurs trimestriels), les nouvelles idées, les nouveaux thèmes et les nouveaux exposés sont toujours les bienvenus, et peuvent être envoyés directement à info@catalytichealth.com. Notre objectif ne change pas : offrir un contenu pratique et pragmatique qui dépeint le monde réel, et contribue à informer les cliniciens canadiens sur la prise en charge des maladies.

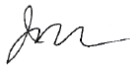
Dans ce numéro, nous traitons de la pemphigoïde bulleuse, des inhibiteurs de l'IL-17 et leur risque d'affections malignes, un aperçu des inhibiteurs de JAK et de la pathogénèse, du diagnostic et du traitement de l'hyperpigmentation post-inflammatoire. Nous donnons également un aperçu de la rosacée, et examinons le rôle de l'hydroxyapatite de calcium diluée et hyperdiluée dans le raffermissement de la peau.

Nous espérons que vous apprécierez ces articles et les thèmes proposés. N'hésitez pas à encourager vos pairs à s'inscrire sur canadiandermatologytoday.com afin qu'ils puissent profiter des prochains numéros!

Avec nos meilleures salutations,



Kim Papp, MD



Jensen Yeung, MD



Melinda Gooderham, MD



Chih-ho Hong, MD



TABLE DES MATIÈRES

PEMPHIGOÏDE BULLEUSE : TRAITEMENTS ACTUELS ET ÉMERGENTS **07**

Bahar Bahrani, MD

HYDROXYAPATITE DE CALCIUM DILUÉE ET HYPERDILUÉE POUR LE RAFFERMISSEMENT DE LA PEAU **15**

Malika Ladha, MD

INHIBITEURS DE L'IL-17 ET LE RISQUE DE TUMEURS MALIGNES **19**

Anthony Mak, MD

HYPERPIGMENTATION POST- INFLAMMATOIRE : PATHOGENÈSE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT **23**

Ben Kim, MD

UN SURVOL DE LA ROSACÉE **27**

Michael Sidiropoulos, MD

LES INHIBITEURS DE LA VOIE JAK- STAT : UN NOUVEAU JACKPOT POUR LA DERMATOLOGIE **33**

Michal Bohdanowicz, MD

7 À PROPOS DE L'AUTEUR

D^{re} Bahar Bahrani, MD, FRCPC

La D^{re} Bahrani est dermatologue, membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et certifiée à titre de diplomate par l'American Board of Dermatology. Elle a terminé ses études de médecine à l'université de Saskatchewan et accompli sa résidence en dermatologie à l'université de Toronto. La D^{re} Bahrani exerce sa profession de dermatologue dans une clinique communautaire à Vancouver, en Colombie-Britannique. Elle est également enseignante clinique au département de dermatologie et des sciences de la peau de l'Université de la Colombie-Britannique.



PEMPHIGOÏDE BULLEUSE : TRAITEMENTS ACTUELS ET ÉMERGENTS

La pemphigoïde bulleuse (PB) est l'affection bulleuse auto-immune la plus courante. Elle touche surtout les personnes âgées de 60 à 80 ans. Des cas de pemphigoïde bulleuse induite par des médicaments et, rarement, de pemphigoïde bulleuse infantile peuvent également être observés dans les populations plus jeunes. Depuis peu, l'incidence de la PB est en augmentation, partiellement en raison de l'espérance de vie globale plus longue.

La physiopathologie de la PB est liée à la production d'autoanticorps circulants de type IgG dirigés contre deux composants des hémidesmosomes de la membrane basale, les antigènes BP230 (BPAG1) et BP180 (BPAG2, ou collagène de type XVII). Sur le plan clinique, la PB est caractérisée par un prurit généralisé suivi par la formation de vésiculobulles tendues généralement présentes sur un fond érythémateux ou urticarien (**Figure 1**). La phase non bulleuse de la PB se présente sous forme de plaques eczémateuses et de papules urticariennes. Le contenu des vésicules et des bulles peut être de nature hémorragique ou séreuse. Une atteinte de la muqueuse buccale est observée chez 10 à 30 % des patients.



Figure 1: patient atteint de pemphigoïde bulleuse caractérisée par des bulles tendues sur un fond urticarien ainsi que des croûtes séreuses et hémorragiques; photos avec l'aimable autorisation de Bahar Bahrani, MD

Le traitement de la PB vise à arrêter le développement de la maladie, cicatriser les vésicules existantes et diminuer le prurit. Un traitement rapide et efficace est essentiel en cas d'atteinte généralisée de la maladie. La prise en charge de la PB doit être adaptée à chaque patient en fonction de la gravité de la maladie ainsi que de l'âge, des comorbidités et des préférences de la personne. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter plusieurs affections concomitantes pour lesquelles une polypharmacie peut être problématique. Lors du traitement de cette population, il convient de porter une attention

particulière aux interactions médicamenteuses et aux effets secondaires des médicaments qui pourraient leur causer inutilement du tort.

La prise en charge dépend généralement du classement de la PB en maladie légère/localisée ou grave/étendue d'après le nombre de nouvelles bulles apparaissant par jour, mais elle peut également reposer sur la surface corporelle atteinte. La gravité de la maladie peut en outre être évaluée en fonction du score subjectif et objectif mesurant l'activité de la pemphigoïde bulleuse (BPDAI – Bullous Pemphigoid Disease Area

Index)¹. Une approche échelonnée du traitement en fonction de la gravité est préconisée (**Figure 2**), mais les recommandations de traitement varient largement entre les diverses directives de consensus (**Tableau 1**). Malgré les diverses options thérapeutiques disponibles pour le traitement de la PB, trop peu de vastes essais cliniques randomisés (ECR) ont été menés pour les étayer par des preuves solides (**Figure 3**). La faible prévalence de la maladie et des études de trop faible puissance en sont probablement l'explication. Les options thérapeutiques actuelles et émergentes de la PB sont présentées ci-dessous,

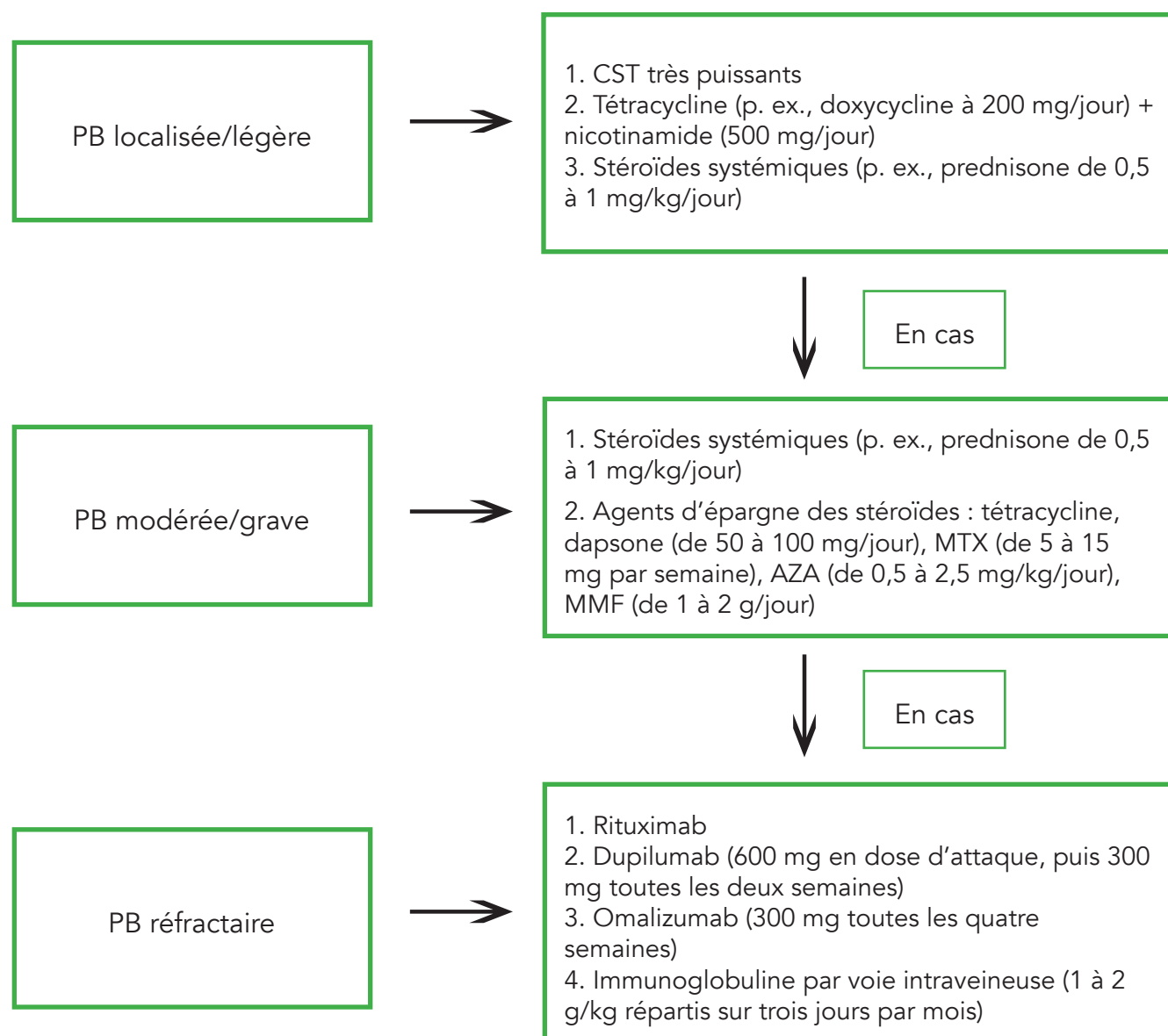


Figure 2. Algorithme de traitement de la pemphigoïde bulleuse; d'après Pratasava et al.²

	Première intention	Deuxième intention	Appoint	Réfractaire
Association des sociétés médicales scientifiques en Allemagne	Légère : CST Modérée : CST + stéroïdes systémiques Grave : CST + stéroïdes systémiques +/- agents d'appoint énumérés; doxycycline en monothérapie +/- nicotinamide, dapsone, MTX	Les mêmes agents énumérés dans la liste des traitements d'appoint et contre la PB réfractaire	AZA, dapsone, MMF, MTX, doxycycline +/- nicotinamide	IgIV, immunoadsorption, échange de plasma, rituximab, cyclophosphamide, anticorps monoclonal anti-IgE
Société brésilienne de dermatologie	Localisée : CST Étendue : stéroïdes systémiques + CST	Étendue : mêmes agents énumérés dans la liste des agents d'appoint Muqueuse : dapsone	Oxytétracycline, doxycycline +/- nicotinamide, AZA, MMF, MTX, dapsone, chlorambucil	Rituximab, anticorps monoclonal anti-IgE, IgIV, échange de plasma, cyclophosphamide
Association britannique des dermatologues	Légère : CST, stéroïdes systémiques +/- CST, antibiotiques anti-inflammatoires +/- nicotinamide Modérée à grave : stéroïdes systémiques + CST, CST, antibiotiques anti-inflammatoires +/- nicotinamide	Changement ou ajout d'agents d'appoint	Stéroïdes systémiques +/- CST, antibiotiques anti-inflammatoires +/- nicotinamide, AZA, MTX, dapsone, chlorambucil, MMF	IgIV, cyclophosphamide, échange de plasma
Groupe d'immunologie cutanée de la société italienne de dermatologie médicale	Légère : CST Généralisée : stéroïdes systémiques +/- CST	Légère : stéroïdes systémiques +/- tétracycline + nicotinamide, dapsone Généralisée : association ou introduction d'agents d'appoint	AZA, MMF, tétracycline + nicotinamide, MTX, chlorambucil	IgIV, immunoadsorption, rituximab, anticorps monoclonal anti-IgE, cyclophosphamide, échange de plasma
Forum européen de dermatologie et Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie	Légère : CST Généralisée : stéroïdes systémiques +/- CST	Légère : stéroïdes systémiques, mais il est possible d'envisager le traitement par tétracycline + nicotinamide Généralisée : association ou introduction d'agents d'appoint	AZA, MMF, tétracycline + nicotinamide, MTX, chlorambucil	Rituximab, anticorps monoclonal anti-IgE, IgIV, immunoadsorption, cyclophosphamide, échange de plasma
Société française de dermatologie	Tous degrés de gravité confondus : CST	Localisée : MTX Légère : MTX +/- tétracycline Étendue : stéroïdes systémiques +/- AZA, ou MMF, MTX	AZA, MMF, MTX, tétracycline	Les mêmes agents énumérés dans la liste des traitements d'appoint
Association japonaise de dermatologie	Légère : CST + adjuvants Modérée à grave : stéroïdes systémiques + CST +/- tétracycline/minocycline + nicotinamide, dapsone	Légère : prise en charge comme s'il s'agissait de grave Modérée à grave : en association avec des adjuvants	Légère : CST/ minocycline + nicotinamide, stéroïdes systémiques Modérée à grave : AZA, CsA, mizoribine, cyclophosphamide, dapsone, MMF, MTX, stéroïdes pulse par voie intraveineuse, IVIG	Cyclophosphamide IV pulse, échange de plasma, rituximab

Tableau 1: recommandations de traitement pour la pemphigoïde bulleuse; d'après Patel et al.²

AZA azathioprine, CsA cyclosporine, IgIV immunoglobuline par voie intraveineuse, MMF mycophénolate mofétil, MTX méthotrexate, CST corticostéroïde topique

ainsi que le niveau de preuve à l'appui de leur utilisation dans cette maladie.

Stéroïdes topiques

En cas de maladie légère, le traitement de première intention est une pommade ou une crème à base de propionate de clobétasol⁵. Une étude française marquante a comparé l'utilisation de stéroïdes topiques (propionate de clobétasol à 40 g/jour) à la prednisone orale (0,5 mg par kilogramme de poids corporel par jour chez les patients atteints d'une maladie modérée, et 1 mg par kilogramme par jour chez les patients atteints d'une maladie étendue)⁶. Selon les chercheurs, les stéroïdes topiques étaient associés à une meilleure survie globale à 1 an (76 % p/r à 58 %, respectivement) et entraînaient moins de complications graves (29 % p/r à 54 %, respectivement) chez les patients atteints d'une maladie étendue. Dans la cohorte de patients atteints de pemphigoïde bulleuse modérée, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe sous corticostéroïdes topiques et le groupe sous prednisone orale en termes de survie globale, de taux de contrôle à trois semaines ou d'incidence de complications graves. Une autre étude a comparé une crème à base de propionate de clobétasol à 20 g 2 f.p.j. (schéma standard) avec une crème de 10 à 30 g/jour (schéma doux) en fonction de la gravité⁷. La dose cumulée moyenne de crème à base de stéroïdes était 70 % moins élevée dans le groupe traité par le schéma doux, tandis que le délai de régression et le taux de rechute étaient comparables dans les deux groupes. Dans le groupe traité par le schéma standard,

le nombre d'effets secondaires signalés était plus important, notamment diabète, troubles cardiovasculaires, infections graves, atrophie cutanée, stries et purpura. Il existe également certaines limites pratiques à l'utilisation de stéroïdes topiques, car les patients âgés ont vraisemblablement besoin d'aide pour appliquer les produits topiques sur de grandes surfaces corporelles.

Tacrolimus topique

Il a été établi que les immunomodulateurs topiques sont efficaces dans la PB localisée et légèrement généralisée; toutefois, les données sont limitées à des rapports de cas. Trois à cinq grammes de tacrolimus à 0,1 % par jour peuvent contribuer à réduire les stéroïdes oraux et à atténuer la maladie dès la 2^e semaine⁸. Les effets secondaires sont notamment une sensation de brûlure et une irritation locale. Le coût peut aussi limiter l'utilisation de cet agent topique. Néanmoins, il peut être utilisé comme une alternative en cas de maladie localisée sans le désavantage de causer une atrophie induite par les stéroïdes.

Stéroïdes systémiques

Les stéroïdes systémiques sont considérés comme le principal traitement de la maladie grave généralisée. Une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisone doit être instaurée en cas de maladie systémique grave, une dose de 0,5 mg/kg étant généralement suffisante si la maladie est légère³. Une dose supérieure à 1 mg/kg/jour de stéroïdes systémiques est rarement nécessaire. Selon une étude multicentrique randomisée ayant comparé une dose de prednisone de 0,75 mg/kg/jour avec une dose

Maladie légère et/ou localisée
Corticostéroïdes topiques très puissants
Corticostéroïdes oraux
Minocycline, doxycycline ou tétracycline +/- nicotinamide
Immunomodulateurs topiques
Dapsone et sulfamides
Érythromycine
Pénicilline
Maladie étendue/persistante
Corticostéroïdes topiques très puissants
Corticostéroïdes oraux
Azathioprine
Mycophénolate mofétil
Méthotrexate
Immunoglobuline par voie intraveineuse
Rituximab
Omalizumab
Dupilumab
Échange de plasma
Immunoabsorption
Cyclophosphamide
Chlorambucil
Légende
Essai contrôlé prospectif
Étude rétrospective ou grandes séries de cas
Petites séries de cas/rapports de cas individuels

Figure 3. Traitements de la pemphigoïde bulleuse légère et étendue avec niveaux de preuve correspondants⁴

de 1,25 mg/kg/jour, les résultats obtenus par ces groupes n'étaient pas statistiquement significatifs⁹. Les stéroïdes systémiques en intraveineuse n'apportent aucun avantage par rapport aux stéroïdes systémiques oraux¹⁰.

Tétracycline et nicotinamide

Dans la pemphigoïde bulleuse, la tétracycline agit par inhibition de la chimiotaxie des neutrophiles et des éosinophiles. Le nicotinamide diminue la voie inflammatoire par inhibition de la phosphodiesterase, inhibition de la libération d'histamine et inhibition de la chimiotaxie. Une étude prospective randomisée évaluant l'efficacité de la doxycycline p/r à la prednisolone utilisée comme traitement initial a démontré que la doxycycline n'était pas inférieure à la prednisolone dans le contrôle de la maladie¹². Les patients traités par doxycycline présentaient également moins d'effets indésirables graves. Ces résultats semblent indiquer que la tétracycline est plus appropriée chez les patients présentant des comorbidités et des contre-indications aux stéroïdes systémiques. Selon une étude rétrospective ayant comparé la tétracycline et le nicotinamide associés à une crème à base de clobétasol avec la prednisone à 0,5 mg/kg, le premier traitement était plus efficace et était lié à de meilleurs taux de survie¹³. Une méta-analyse a montré de meilleurs résultats avec la tétracycline associée au nicotinamide qu'avec la tétracycline seule ou les stéroïdes systémiques¹⁴. Il est important de noter que la doxycycline est éliminée par les reins et que la minocycline doit être utilisée en remplacement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Azathioprine

L'azathioprine est un agent permettant de limiter les doses de

stéroïdes (agent d'épargne des stéroïdes) qui est couramment utilisé dans la PB. Ce médicament est administré comme traitement d'appoint à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour. Malgré tout, les données probantes à l'appui de l'utilisation de l'azathioprine sont limitées et contradictoires. Un petit ECR a montré que l'utilisation de l'azathioprine permettait une réduction de 45 % de la dose cumulée de prednisolone sur une période de 3 ans, appuyant ainsi son utilisation dans la prise en charge de la PB¹⁵. Selon une autre étude, la prednisolone comparée à l'association prednisolone-azathioprine n'entraînait aucune différence dans les taux de rémission¹⁶. Dans cette même étude, un nombre accru d'effets indésirables a également été observé dans le groupe sous azathioprine, ce qui pouvait être lié à l'absence d'ajustement de la dose d'azathioprine en fonction des taux de thiopurine méthyltransférase (TPMT). Il est également important de noter qu'un taux normal de TPMT n'exclut pas la possibilité d'une myélotoxicité, et un suivi régulier de l'hémogramme est donc essentiel.

Méthotrexate

Aucun essai contrôlé n'a été mené sur l'utilisation du méthotrexate dans la PB. Plusieurs séries de cas ont révélé que le méthotrexate à faible dose, en monothérapie ou en association avec des stéroïdes topiques ou systémiques, peut contribuer au contrôle de la PB¹⁷⁻²⁰. Des doses de méthotrexate allant de 5 à 15 mg/semaine se sont avérées efficaces¹¹. Cependant, le méthotrexate est excrété par les reins et ceci doit être pris en considération, en particulier chez les patients âgés pour qui une insuffisance ou un dysfonctionnement rénal est

un sujet de préoccupation. Ce résultat peut expliquer pourquoi de faibles doses de méthotrexate sont souvent suffisantes chez les patients atteints de PB. Il est recommandé de prendre de l'acide folique à une dose de 5 mg les jours de traitement sans méthotrexate afin de réduire les effets indésirables, mais les études sont insuffisantes pour le confirmer.

Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est un promédicament de l'acide mycophénolique et est un inhibiteur de la voie de synthèse des purines dans les lymphocytes T et B. Plusieurs études ont démontré l'efficacité du mycophénolate mofétil, administré seul ou en association avec des stéroïdes, pour le traitement de la PB²¹⁻²³. Selon une étude ayant comparé le mycophénolate mofétil à une dose de 1 g 2 f.p.j. avec l'azathioprine à 2 mg/kg par jour, les deux médicaments permettent une rémission complète lorsqu'ils sont associés à des stéroïdes systémiques²⁴. Un nombre similaire de rechutes et d'effets indésirables a été observé dans les deux groupes, mais la durée moyenne de rémission complète était plus courte dans le groupe traité par azathioprine.

Dapsone

La dapsone est un antibiotique antimicrobien qui appartient à la classe des sulfones et possède des propriétés anti-inflammatoires. Des doses de 50 à 200 mg par jour sont couramment administrées pour traiter la PB. Le temps de réponse des patients recevant de la dapsone est plus lent que les patients traités par stéroïdes. Trois séries de cas rétrospectives sur l'utilisation de la dapsone ont démontré un taux de réponse d'environ 45 %²⁵⁻²⁷. Il n'existe aucune forte corrélation entre l'infiltration neutrophilique

dense observée dans la maladie et la réponse à la dapstone²⁵. La dapstone doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés et ne doit l'être que si les autres traitements sont contre-indiqués ou inefficaces dans cette population. La dapstone doit être commencée à une dose de 50 mg par jour et augmentée de 50 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 à 200 mg par jour. Une surveillance fréquente des analyses sanguines est nécessaire au cours des premiers mois de traitement.

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B matures CD20+ qui entraîne une déplétion de ces cellules et une réduction de la production d'anticorps. Récemment, le rituximab a été utilisé pour le traitement de la PB réfractaire. La dose de rituximab pour la PB n'a pas été établie, mais la plupart des pathologies

cliniques sont traitées selon la posologie utilisée dans le lymphome non hodgkinien ou la polyarthrite rhumatoïde, soit une perfusion intraveineuse de 375 mg/m²/semaine pendant quatre semaines ou une perfusion intraveineuse de 1000 mg/semaine pendant deux semaines consécutives, respectivement. Le rituximab peut n'obtenir qu'une rémission temporaire de la PB et, de ce fait, un traitement d'entretien peut être nécessaire. Une atténuation de la PB est généralement observée après 4 semaines de traitement par rituximab et la rémission complète a été estimée entre 65 et 70 % des cas dans des études récentes²⁸.

Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe la sous-unité IL-4 α commune aux récepteurs IL-4 et IL-13. La pathogenèse de la PB fait intervenir des autoanticorps IgG circulants dirigés contre

les antigènes BP180 et BP230, mais des autoanticorps IgE contribuant à la régulation Th2 ont également été identifiés. Les taux de lymphocytes Th2 qui produisent IL-4 et IL-13 sont accrus chez les patients atteints de PB. Étant donné ce mécanisme, le dupilumab a été considéré comme une option de traitement de la PB²⁹. Une petite série de cas a évalué l'utilisation du dupilumab chez 13 patients âgés atteints de PB réfractaires aux immunosuppresseurs classiques. Selon les résultats, 12 patients sur 13 (92 %) ont présenté une rémission complète ou une réponse satisfaisante, 7 patients sur 13 (54 %) ont obtenu une rémission définie par l'absence de bulles ou de prurit, et 5 patients sur 13 (38 %) ont obtenu une rémission grâce à l'ajout d'un immunosuppresseur³⁰. Une grande partie des patients ayant présenté une rémission avaient reçu le dupilumab plus souvent que toutes les deux semaines.

Biologique	Cible	Mécanisme	Essais cliniques en cours
Omalizumab	Anticorps	Anticorps monoclonal humanisé ciblant les IgE libres et inhibant leur liaison avec les mastocytes et les basophiles	Phase 3
Dupilumab	Axe Th2	Anticorps monoclonal inhibant la sous-unité IL-4 α commune aux récepteurs IL-4 et IL-13	Phase 3
Sutimlimab	Complément	Anticorps monoclonal IgG4 humanisé inhibant le composant C1s dans la voie classique du complément	Phase 1
Avdoralimab	Complément	Anticorps dirigé contre C5aR1, inhibant la pathogénicité induite par les IgG anti-BP180	Phase 2
Bertilimumab	Éosinophiles	Anticorps monoclonal humain ciblant l'éotaxine-1 (CCL-11) qui intervient dans le recrutement des éosinophiles de la circulation périphérique vers la peau	Phase 2
Benralizumab	Éosinophiles	Anticorps monoclonal IgG1 κ humanisé contre la sous-unité α de l'IL-5R bloquant l'IL-5 en aval, entraînant ainsi une diminution des éosinophiles et des basophiles	Phase 3
Ustekinumab	Axe Th17	Anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité p40 commune à IL-12 et IL-23	Phase 2
Tildrakizumab	Axe Th17	Anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité p19 spécifique de l'IL-23	Phase 1

Tableau 2 : nouvelles thérapies biologiques émergentes faisant l'objet d'essais cliniques pour le traitement de la BP³⁴

Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à l'immunoglobuline E (IgE) sérique libre et en prévient la liaison avec le récepteur des mastocytes et des basophiles. Dans la PB, il agit en inhibant l'interaction des IgE avec les récepteurs FcεRI présents à la surface des mastocytes et autres cellules effectrices, permettant ainsi de réduire la libération de médiateurs inflammatoires. L'omalizumab a été utilisé pour traiter les cas réfractaires de PB. La dose d'omalizumab repose sur son utilisation dans l'urticaire chronique et l'asthme, et la plupart des patients tirent avantage d'une injection sous-cutanée de 300 mg toutes les 4 semaines. Dans le cas de la PB, l'omalizumab a permis de réduire les démangeaisons, la formation de bulles et les taux d'éosinophiles dès les premières semaines après le début du traitement. Les taux d'éosinophiles périphériques ont été liés à une réponse positive à l'omalizumab³¹.

IgIV

La réponse clinique à l'utilisation des IgIV dans la PB est souvent rapide, mais de courte durée, ce qui nécessite des perfusions répétées ou l'ajout d'un traitement d'appoint. Le schéma thérapeutique de la PB est généralement de 2 g/kg administrés en doses égales sur 3 jours. Le traitement est répété toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une rémission, après quoi les intervalles sont augmentés progressivement. Au cours d'une petite étude rétrospective portant sur 15 patients, des IgIV ont été administrées à des patients présentant une dépendance aux stéroïdes et des effets secondaires liés au traitement³². L'utilisation des IgIV a permis une réduction progressive de la prednisone chez tous les patients en l'espace de 1 à 5 mois, ainsi que le maintien de

la rémission pendant 17 à 27 mois par la suite. Le nombre moyen de cycles d'IgIV administrés dans cette étude rétrospective était de 15. Les IgIV peuvent être efficaces pour le traitement de la PB, mais les obstacles liés au coût les réservent aux patients réfractaires, aux cas nécessitant un contrôle rapide de la maladie, et aux cas présentant des contre-indications aux autres traitements.

Autres

Les autres options thérapeutiques de la PB sont le cyclophosphamide, le chlorambucil, l'échange de plasma et l'aphérèse. En raison des effets secondaires graves liés à la toxicité, le cyclophosphamide et le chlorambucil ne doivent être utilisés que dans les cas extrêmement réfractaires aux immunosuppresseurs classiques. Le rôle de l'échange de plasma dans la prise en charge de la PB n'est pas clair en raison des résultats mitigés de deux essais contrôlés randomisés (ECR), l'un des essais ayant observé un effet d'épargne des stéroïdes et l'autre n'ayant montré aucun bienfait^{33,16}. La cyclosporine ne dispose pas de données probantes solides à l'appui de son usage dans la PB et son utilisation comme traitement de routine n'est pas recommandée¹⁰.

Nouvelles options de traitement

Actuellement, les stéroïdes et les immunosuppresseurs classiques sont à la base du traitement de la PB. À ce jour, aucun agent biologique n'a été approuvé pour la PB, mais une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie ouvre la voie à l'identification de divers biomarqueurs cibles susceptibles d'être utilisés pour le traitement. Plusieurs traitements émergents font actuellement l'objet d'essais cliniques (**Tableau 2**).

Prise en charge pratique

En cas de PB légère, les stéroïdes topiques puissants doivent demeurer le traitement de première intention. Dans les cas sévères ou généralisés, il convient d'envisager l'administration de stéroïdes systémiques associés à un traitement d'appoint. Le choix du traitement d'appoint doit reposer sur la gravité de la maladie, les comorbidités sous-jacentes et les préférences du patient. Dans les cas graves, le traitement d'appoint doit être instauré en même temps que les stéroïdes systémiques ou peu de temps après, sachant la lenteur du début d'action de ce traitement, puis les stéroïdes doivent être diminués progressivement après le maintien de la réponse clinique. Le traitement d'appoint de première intention peut être commencé avec des antibiotiques anti-inflammatoires appartenant à la famille des tétracyclines, avec ou sans niacinamide. Chez les patients chez qui ce schéma ne réussit pas, il est possible d'utiliser du méthotrexate à faible dose. Les schémas thérapeutiques ultérieurs peuvent inclure l'utilisation de mycophénolate mofétil ou d'azathioprine. Il convient d'accorder une attention particulière au méthotrexate et à la doxycycline chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il est important de noter que le mycophénolate mofétil provoque une augmentation des infections, tandis que l'azathioprine est plus susceptible de causer une hépatotoxicité. Les cas réfractaires peuvent être traités par le rituximab et les IgIV, mais l'accès à ces médicaments peut être limité en raison du coût.

Conclusion

Les stéroïdes topiques puissants devraient être le principal traitement de la maladie localisée, et les stéroïdes oraux doivent

être utilisés avec prudence chez les patients âgés atteints de PB. Les traitements d'appoint peuvent diminuer la dose cumulée de stéroïdes nécessaire pour maintenir la maladie en phase de quiescence. Toutefois, les immunosuppresseurs permettant l'épargne des stéroïdes peuvent également entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité en raison de leurs effets secondaires défavorables. Il est nécessaire de mener des essais cliniques randomisés de plus grande envergure pour étudier l'efficacité des agents de traitement de la PB.

Références

- Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, Caux F, Marinovic B, Sinha AA, Hertl M, Bernard P, Sirois D, Cianchini G, Fairley JA, Jonkman MF, Pandya AG, Rubenstein D, Zillikens D, Payne AS, Woodley D, Zambruno G, Aoki V, Pincelli C, Diaz L, Hall RP, Meurer M, Mascaro JM Jr, Schmidt E, Shimizu H, Zone J, Swerlick R, Mimouni D, Culton D, Lipozencic J, Bince B, Grando SA, Bystry JC, Werth VP. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(3):479-85.
- Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthy K. Bullous pemphigoid and other pemphigoid dermatoses. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(10):1061.
- Patel PM, Jones VA, Murray TN. A review comparing international guidelines for the management of bullous pemphigoid, pemphigoid gestationis, mucous membrane pemphigoid, and epidermolysis bullosa acquisita. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21:557-565.
- Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th edition, pp 518 Elsevier; 2018.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172(4):867-77.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346(5):321-7.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1681-7.
- Chu J, Bradley M, Marinkovich MP. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2003; 139:813-15.
- Morel P, Guillaume JC. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study. *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111(10):925-8 [in French].
- Dreno B, Sassolas B, Lacour P, et al. Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfo benzoate in pemphigoid: a comparative multicenter study. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120(8):518-21.
- Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012; 1;167(6):1200-14.
- Williams, H.C.; Wojnarowska, F.; Kirtschig, G.; Mason, J.; Godec, T.R.; Schmidt, E.; Chalmers, J.R.; Childs, M.; Walton, S.; Harman, K.; et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: A pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389, 1630-1638.
- Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. *Int J Dermatol* 2019; 58(2):172-177.
- Salman S, Awad M, Sarsik S, Ibrahim AM, Fathi M, Agha NY, Anis R, El Ashal G, Salem ML. Treatment options for autoimmune bullous dermatoses other than systemic steroids: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e13861.
- Burton JL, Harman RR, Peachey RD et al. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978; 2:1190-1.
- Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; 129(1):49-53.
- Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:741-9.
- Bara C, Maillard H, Briand N et al. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch Dermatol* 2003; 139:1506-7.
- Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 2011; 165:1337-43.
- Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 2008; 144:612-16.
- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:957-60.
- Bohm M, Beissert S, Schwarz T, et al. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997; 349:541.
- Nousari HC, Griffin WA, Anhalt GJ. Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:497-8.
- Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007; 143:1536-42.
- Venning VA, Millard PR, Wojnarowska F. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989; 120:83-92.
- Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:683-4.
- Phiamphongsongant T. Dapsone for the treatment of bullous pemphigoid. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 1983; 1:19-21.
- Izumi K, Bieber K, Ludwig RJ. Current Clinical Trials in Pemphigus and Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10:978.
- Seyed Jafari SM, Feldmeyer L, Bossart S, Simon D, Schlappbach C, Borradori L. Case Report: Combination of Omalizumab and Dupilumab for Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2020; 11:611549.
- Abdat R, Waldman RA, De Bedout V, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case series. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(1):46-52.
- Sinha S, Agrawal D, Sardana K, Kulhari A, Malhotra P. Complete Remission in a Patient With Treatment Refractory Bullous Pemphigoid After a Single Dose of Omalizumab. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11:607-11.
- Gaitanis G, Alexis I, Pelidou SH et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2012; 22:363-9.
- Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984; 2(8401):486-8.
- Zhou T, Peng B, Geng S. Emerging Biomarkers and Therapeutic Strategies for Refractory Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2021; 4 (12):718073. *Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):398-406.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Malika Ladha, MD, FRCPC, FAAD

Malika Ladha est dermatologue, titulaire d'un double certificat. Elle a accompli sa résidence en dermatologie à l'université de Calgary. Durant cette période, elle a été coprésidente de la Société des résidents et fellows de l'Association canadienne de dermatologie, et a lancé de nombreuses initiatives nationales d'apprentissage virtuel. Elle s'est vue décerner plusieurs prix. En 2020, le prix « Resident Physician Mentorship and Teaching Award » de la PARA (Professional Association of Residents of Alberta), et en 2021, le prix Mikhael pour l'enseignement médical de MRC (Médecins résidents du Canada) ainsi que le prix du leadership des résidents de l'étranger du Collège royal des médecins du Canada. Elle est actuellement titulaire d'une bourse de recherche clinique en chirurgie au laser et en dermatologie esthétique à l'université de Toronto.



HYDROXYAPATITE DE CALCIUM DILUÉE ET HYPERDILUÉE POUR LE RAFFERMISSEMENT DE LA PEAU

Introduction

Les agents de comblement biostimulants, tels que l'hydroxyapatite de calcium (CaHA), sont utilisés depuis plus d'une décennie pour volumiser le visage et corriger la lipoatrophie faciale induite par le VIH1. Au cours des dernières années, la CaHA a également été de plus en plus utilisée pour resserrer la peau et améliorer sa qualité¹. La CaHA est un agent de comblement biodégradable et résorbable composé d'une suspension de microsphères dans un gel aqueux de carboxyméthylcellulose². La nature biostimulante de la CaHA la distingue des autres agents de comblement : tandis que le gel servant de support remplace le volume initial, les particules induisent une réponse tardive des fibroblastes et des histiocytes qui déclenche la formation accrue de collagène et d'élastine, et permet finalement un remodelage du derme².

Les reconstitutions de CaHA peuvent être classées en fonction des rapports de dilution : aucune/non diluée, diluée (1:1) et hyperdiluée ($\geq 1:2$) (**Tableau 1**). Dans les formes hyperdiluées, la CaHA produit un effet biostimulant sans augmentation du volume. Globalement, elle permet un raffermisssement de la peau et une amélioration de divers paramètres cutanés, notamment l'élasticité, la fermeté, les rides superficielles et l'apparence générale¹. L'utilisation de CaHA diluée et hyperdiluée pour le raffermisssement de la peau est une technique relativement nouvelle de plus en plus populaire. Elle peut être utilisée dans différentes zones corporelles, telles que le haut des bras, l'abdomen et les cuisses. La CaHA hyperdiluée a également été utilisée pour le traitement de la cellulite et des stries^{1,4}.

Cet article analyse quelques considérations concernant la CaHA diluée et hyperdiluée ainsi que certaines zones cibles, notamment le visage, le cou, le décolleté et les fesses.

Sélection des patients et éducation

La sélection des patients appropriés pour le traitement par CaHA hyperdiluée est la première étape pour parvenir à un résultat esthétiquement souhaitable et sûr. Un diagnostic adéquat est à la base du traitement : les praticiens doivent être capables de faire la distinction entre perte de volume et laxité cutanée, car seule cette dernière peut être améliorée par la CaHA hyperdiluée. La CaHA diluée n'améliore pas une ptose faciale due à la descente du coussinet graisseux du tiers moyen du visage. En ce qui concerne l'abdomen ou les

cuisses, la CaHA hyperdiluee ne peut être utilisée si la laxité apparente résulte d'un excès de tissu sous-cutan ⁶.

Les attentes des patients doivent être évaluées. Ceux-ci doivent savoir que la CaHA hyperdiluee pour le raffermissment de la peau est une utilisation hors indication. De plus, les patients doivent comprendre que le remodelage dermique est un processus tardif et à long terme dont les premiers effets ne se révèlent qu'après 4 à 6 semaines⁶. Les patients doivent également être informés que la CaHA est radio-opaque. Elle est clairement visible sur une densitométrie et peut apparaître sur des clichés radiographiques ordinaires.

La CaHA est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce produit ou à l'un de ses composants.

Reconstitution

La CaHA non diluée est un produit très visqueux ayant des effets volumisants immédiats et des effets biostimulants tardifs. La dilution de CaHA avec une solution saline et/ ou de la lidocaïne disperse la carboxyméthylcellulose et diminue la viscosité du produit³. Des rapports de dilution 1:1 assurent

des effets de volumisation et de remodelage. Par contre, des rapports d'hyperdilution   1:2 produisent des effets biostimulants sans volumisation. Pour une mise en place fluide du produit, les dilutions peuvent être ajustées selon l'épaisseur de la peau et son degré de laxité. Les reconstitutions plus diluées doivent être utilisées pour les peaux plus fines afin de diminuer le risque de visibilité et de palpabilit  du produit⁴.

Le processus de reconstitution exige la prise en compte de quelques considérations (**Encadré 1**). Un adaptateur de transfert femelle permet de relier la seringue originale de CaHA à une seringue Luer Lock qui contient le diluant. Au moins 20 transferts entre les deux seringues sont nécessaires pour assurer une dispersion égale du produit. Dès que l'homogénéité est obtenue, le mélange doit être introduit dans la seringue originale pour l'injection.  tant donné que la version diluée a tendance à se séparer, le processus de reconstitution doit être effectué immédiatement avant le traitement.

Anesthésie

La prise en charge de la douleur pendant les interventions esthétiques est un élément important. Un protocole de reconstitution approuvé par la FDA

(Food and Drug Administration américaine) préconise le mélange de la CaHA avec de la lidocaïne à une concentration de 0,3 %⁵. Après reconstitution, les mélanges ne doivent pas dépasser les doses maximales de lidocaïne (3 mg/kg sans épinéphrine et 7 mg/kg avec épinéphrine)⁶. Il est aussi possible de recourir à une anesthésie topique ou à des injections locales d'anesthésique au point d'entrée de la canule.

Considérations techniques

L'utilisation de la CaHA fait intervenir plusieurs aspects techniques (**Encadré 2**). L'injection de CaHA peut être réalisée au moyen d'aiguilles ou de canules. Les chercheurs ont comparé les différences de précision entre les deux modalités d'injection dans le cadre d'une étude sur cadavre, et ont déterminé qu'une canule permet l'injection et le confinement du produit dans les couches anatomiques profondes, alors que l'aiguille mène à la mise en place du produit dans plusieurs couches.  tant donné que l'utilisation d'aiguilles peut entraîner une mise en place superficielle de la CaHA, la prudence est de rigueur avec cette approche³.

Le plan d'injection est déterminant pour la réussite du traitement et varie selon les rapports choisis

Dilution	Propriétés : viscosité et élasticité	Plan idéal pour l'injection	Effet volumisant	Effet biostimulant	Effet global du traitement
Aucune	�lev�es	Dermique profond, sous-dermique, ou suprap�riost�	++	+	Volumisation et amélioration secondaire de la qualité de la peau
Dilution 1:1 (1,5 mL de CaHA + 1,5 mL de diluant)	Intermédiaire	Sous-cutanée	+	+	Restauration du volume avec répartition aisée et régulière du produit
Hyperdilution à 1:2 (p. ex., dilution 1:2 correspond à 1,5 mL de CaHA + 3,0 mL de diluant)	Faibles	Jonction derme-tissu sous-cutané	-	+	Raffermissment de la peau pour les grandes surfaces

Tableau 1. Reconstitutions et propriétés de la CaHA (D'après Lorenzc et al.⁶)

1. Effectuer la dilution immédiatement avant l'injection.
2. Utiliser des seringues suffisamment grandes pour contenir le volume souhaité.
3. Utiliser un adaptateur femelle pour relier la seringue de CaHA originale et la seringue Luer Lock complémentaire.
4. Effectuer un minimum de 20 transferts entre les seringues pour garantir l'homogénéité du produit. Une force considérable est nécessaire pour transférer le produit entre les seringues; toutefois, des précautions doivent être prises pour éviter de forcer le piston hors du cylindre.
5. Transférer le mélange reconstitué dans la seringue originale pour l'injection.

Encadré 1 : Considérations sur la reconstitution de la CaHA hyperdiluee (D'après Goldie et Al').

1. But du traitement : répartir une couche fine et uniforme sur toute la zone de traitement, à la jonction derme-tissu sous-cutané.
2. Utiliser une canule de calibre 22-25, ou une aiguille de calibre 27-30.
3. Pour les traitements du visage, veiller à la perpendicularité du point d'injection par rapport à la direction des artères principales.
4. Masser vigoureusement après le traitement.

Encadré 2 : Considérations sur la technique d'injection (D'après Goldie et Al').

pour la reconstitution (**Tableau 1**). En raison de sa nature non visqueuse, la CaHA hyperdiluee peut être répartie sur une plus grande surface et à des niveaux relativement plus superficiels. Le but est de répartir une couche fine et régulière au niveau de la jonction du derme et du tissu sous-cutané de toute la zone de traitement. Par contre, la CaHA non diluée est visqueuse et doit donc être injectée au niveau du derme profond, en sous-cutané ou en suprapériosté.

Lorsque la CaHA hyperdiluee est injectée au moyen d'une canule, il est recommandé de recourir à la technique d'injection en éventail (fanning) ou à une série d'injections parallèles par technique linéaire rétro traçante¹. Pour assurer une répartition uniforme du produit, la zone de traitement doit ensuite être massée vigoureusement.

Intervalles de traitement

La CaHA déclenche une néocollagenèse dermique au cours de laquelle le collagène de type III est progressivement remplacé par du collagène de type

I. Ce processus peut se dérouler dès la 4^e semaine⁵. Le dépôt de collagène et d'élastine commence après 4 mois et prend fin vers le 9^e mois¹. Diverses recommandations de cycles de suivi ont été avancées, certaines suggérant une séance de suivi dans les 12 mois³. D'autres protocoles préconisent un suivi 3 à 4 mois après le premier traitement, pour un total de 1 à 3 traitements au cours de la première année, suivis de séances d'entretien annuelles¹.

Visage

Les agents de comblement des tissus mous demeurent le pivot de l'augmentation et du remodelage du visage. Les CaHA diluées et hyperdiluees permettent un traitement global contrairement à une volumisation localisée. Sous ces formes, il est possible de répartir uniformément la CaHA dans le plan sous-dermique immédiat pour procurer un raffermissment général de la peau². La CaHA hyperdiluee n'est pas utilisée pour le front et les tempes, car ces zones nécessitent des traitements de volumisation et de remodelage. Elle ne l'est

pas non plus pour les lèvres et les sillons nasogénies en raison du risque accru de formation de nodules¹. Il est recommandé de réaliser le premier traitement avec de la CaHA diluée dans un rapport 1:1. Les hyperdilutions peuvent être utilisées pour les peaux fines ou les zones de forte laxité¹. Les canules peuvent être utilisées pour répartir uniformément le produit. Les points d'injection doivent être perpendiculaires à la direction des artères principales afin de réduire le risque de perforation des vaisseaux¹.

Cou et décolleté

Les traitements du cou sont de plus en plus demandés. La CaHA hyperdiluee est une modalité sûre et non effractive pour raffermir la peau du cou et du décolleté^{4,8}. En ce qui concerne cette zone, les patients présentant une laxité légère ou une peau froissée tireront le meilleur avantage du traitement. Les patients doivent comprendre que la peau en excès ne disparaîtra pas, mais le remodelage du derme la fera paraître plus ferme et l'excès sera donc moins visible.

La peau du cou est très fine, ce qui augmente le risque d'une injection trop superficielle du produit et, ultérieurement, d'une éventuelle formation de nodules. Il est donc recommandé d'utiliser des canules et des rapports hyperdilués, à savoir : 1:2 à 1:3 pour une laxité légère et/ou un photovieillissement de la peau, et 1:4 ou plus pour les patients présentant une atrophie photo-induite plus marquée¹. Le produit peut être injecté par une technique rétrograde avec 3 à 5 points d'entrée³. Une séance requiert de 0,5 à 1 seringue environ. Si les résultats peuvent être visibles après un seul traitement, plusieurs séances peuvent être nécessaires pour un rajeunissement complet, surtout lors de l'utilisation de dilutions plus fortes.

Fesses

Les patients se plaignent à des degrés divers de leurs fesses, notamment d'un relâchement fessier ou d'irrégularités de texture liées à la cellulite. Le renforcement de la fermeté de la peau et de l'élasticité du derme peut répondre aux préoccupations de ces patients. Environ 1 seringue est nécessaire par côté¹. La dilution requise pour le traitement de la laxité cutanée varie de 1:1 à 1:4. Des dilutions moins fortes, de 1:1 ou 1:2, peuvent être utilisées pour traiter les capitons de la cellulite. La CaHA doit être injectée au moyen d'une canule dans la couche sous-dermique. Il est possible d'utiliser une technique en éventail ou par injection linéaire verticale pour le remodelage des régions supérieures et latérales, et une technique de hachurage croisé horizontal pour la région inférieure^{1,2}. Trois séances de traitement tous les 4 mois sont recommandées pour obtenir les résultats souhaités¹. Chez les

patients présentant un indice de masse corporelle élevé, les seules injections de CaHA peuvent ne pas être suffisantes pour obtenir une amélioration⁹.

Effets indésirables

En général, la CaHA est sans danger, quelle que soit sa forme. Dans les études à long terme sur la CaHA non diluée, les effets indésirables étaient mineurs et surtout liés aux injections, tels qu'un érythème, une ecchymose et un œdème^{10,11,12}. La survenue de nodules non inflammatoires dus à l'accumulation du produit était associée à l'injection de CaHA dans les lèvres ou à l'injection superficielle de produit dans le sillon nasogénien^{12,13}. Dans des études menées récemment sur la CaHA diluée ou hyperdiluée, tous les effets indésirables étaient liés aux injections et étaient notamment des ecchymoses, un œdème, une induration et une légère douleur^{4,14,15}.

La complication la plus grave des traitements injectables des tissus mous est l'atteinte vasculaire, lorsque l'injection du produit dans un vaisseau sanguin entraîne une occlusion et une nécrose. À ce jour, aucun cas de complication vasculaire due à la CaHA hyperdiluée n'a été signalé¹.

Résumé

L'utilisation de CaHA diluée et hyperdiluée pour le raffermissment de la peau et l'amélioration de sa qualité est en augmentation. Lorsqu'elle est injectée dans le plan sous-dermique sous forme reconstituée, la CaHA stimule la production de collagène et d'élastine, et favorise ainsi le remodelage du derme. Bien qu'elle soit hors indication, cette technique efficace et sûre est largement utilisée.

Références

- Goldie, Kate et al. "Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening." *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.] vol. 44 Suppl 1 (2018): S32-S41.
- Berlin A, Cohen JL, Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:132-7.
- de Almeida, Ada Trindade et al. "Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent." *Plastic and reconstructive surgery. Global open* vol. 7,3 e2160. 14 Mar. 2019.
- Yutskovskaya YA, Kogan EA. Improved neocollagenesis and skin mechanical properties after injection of diluted calcium hydroxylapatite in the neck and décolletage: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:68-74.
- Yutskovskaya Y, Kogan E, Leshunov E. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:47-52.
- Lorenc, Z Paul et al. "Skin Tightening With Hyperdilute CaHA: Dilution Practices and Practical Guidance for Clinical Practice." *Aesthetic surgery journal* vol. 42,1 (2022): NP29-NP37. doi:10.1093/asj/sjab269
- van Loghem JA, Humzah D, Kerscher M. Cannula versus sharp needle for placement of soft tissue fillers: an observational cadaver study. *Aesthet Surg J*. 2017;38:73-88.
- Chao YY, Chiu HH, Howell DJ. A novel injection technique for horizontal neck lines correction using calcium hydroxylapatite. *Dermatol Surg*. 2011;37:1542-1545.
- Sasaki G, Tevez A. Microfocused ultrasound for nonablative skin and subdermal tightening to the periorbital and body sites: preliminary report on eighty-two patients. *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2012;2: 109-16.
- Tzikas TL. A 52-month summary of results using calcium hydroxylapatite for facial soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2008;34(Suppl 1):S9-15.
- Smith S, Busso M, McClaren M, Bass LS. A randomized, bilateral, prospective comparison of calcium hydroxylapatite microspheres versus human-based collagen for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2007;33(Suppl 2):S112-21.
- Bass LS, Smith S, Busso M, McClaren M. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: long-term safety and efficacy results. *Aesthet Surg J* 2010;30:235-8.
- Sadick NS, Katz BE, Roy D. A multicenter, 47-month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of the face. *Dermatol Surg* 2007;33 (Suppl 2):S122-6.
- Amselem M. Radiesse: a novel rejuvenation treatment for the upper arms. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;9:9-14.
- Casabona G, Pereira G. Microfocused ultrasound with visualization and calcium hydroxylapatite for improving skin laxity and cellulite appearance. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5:e1388.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Anthony Mak, MD

Le Dr Anthony Mak est un dermatologue certifié au Canada et aux États-Unis. Il a soutenu sa thèse de doctorat et accompli ses études de médecine ainsi que sa résidence en dermatologie à l'université de Toronto. Il a mené une recherche postdoctorale sur le rôle de CD133 dans le mélanome au centre médical de l'université de Boston. Il exerce sa profession de dermatologue à Mississauga, en Ontario, et s'intéresse à la dermatologie en général.



INHIBITEURS DE L'IL-17 ET LE RISQUE DE TUMEURS MALIGNES

Introduction

L'ère moderne du traitement du psoriasis a offert aux dermatologues un éventail de médicaments systémiques leur permettant de traiter cette grave maladie inflammatoire de la peau. La plupart des patients atteints de psoriasis ont besoin d'un traitement et d'une prise en charge chroniques et, par conséquent, les données à long terme sur l'innocuité des médicaments sont de toute importance. Le risque de tumeurs malignes est une préoccupation majeure tant pour le dermatologue prescripteur que pour le patient psoriasique.

Les études sur l'association des agents systémiques couramment utilisés pour traiter le psoriasis et la survenue de tumeurs malignes ont déjà été examinées¹. Par exemple, plusieurs rapports ont signalé la présence de lymphomes associés au virus d'Epstein-Barr chez des patients atteints de psoriasis et traités par méthotrexate. L'utilisation de la cyclosporine a été associée à un risque deux fois plus élevé de tumeur maligne en général et à un risque jusqu'à six fois plus élevé de carcinome épidermoïde (CE), en particulier. La photothérapie combinant le psoralène et les rayons ultraviolets A (PUVA) a été associée à un risque accru de cancers de la peau de type non-mélanome. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) ont également été associés à un risque accru de CE et de lymphome. Étant donné l'introduction relativement récente de nouveaux agents biologiques, tels que les inhibiteurs de l'IL-17, ces médicaments ne disposent que de données limitées sur le risque de tumeur maligne.

Inhibiteurs de l'IL-17

La famille de cytokines IL-17 englobe l'IL-17A à l'IL-17F et intervient dans de nombreux aspects de la défense immunitaire et de la fonction de régulation². Des taux accrus d'IL-17 contribuent au développement du psoriasis en induisant la synthèse de peptides antimicrobiens et en médiant la formation de cytokines prolifératives et pro-inflammatoires qui perturbent le renouvellement des kératinocytes². L'inhibition de l'IL-17 par des anticorps monoclonaux ciblés est une approche thérapeutique efficace du psoriasis, de l'arthrite psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. Les agents anti-IL-17 actuellement approuvés sont deux anticorps monoclonaux anti-IL-17A, le sécukinumab et l'ixékizumab, ainsi que l'anticorps monoclonal anti-récepteur d'IL-17, le brodalumab. Cet article donne une vue d'ensemble plus précise des analyses récemment publiées sur le risque de tumeur maligne chez les patients atteints de psoriasis, d'arthrite psoriasique (AP) et

de spondylarthrite ankylosante (SpA) traités par des inhibiteurs de l'IL-17. Le lecteur pourra comprendre la difficulté à effectuer des comparaisons indirectes entre les traitements par sécukinumab, ixékizumab et brodalumab quant au risque de tumeur maligne en raison des différences inhérentes à la conception des études sur ces agents.

Risque de tumeur maligne chez les patients traités par inhibiteurs de l'IL-17 :

Sécukinumab

Le risque de tumeur maligne chez les patients atteints de psoriasis, d'AP et de SpA traités par le sécukinumab a été récemment présenté à partir des données regroupées issues de 49 essais cliniques et de la pharmacovigilance post-commercialisation³. Cette analyse regroupée portant sur 14 519 patients (10 685 atteints de psoriasis, 2523 atteints d'AP et 1311 atteints de SpA), qui représente environ 24 000 années-patients de traitement (APT), inclut des patients suivis jusqu'à un maximum de cinq ans, la durée moyenne de suivi des patients sous sécukinumab étant de 1,54 année pour le psoriasis, de 1,96 année pour l'AP et de 2,03 années pour la SpA.

Les auteurs ont évalué l'innocuité en utilisant les taux d'incidence ajustés à l'exposition (EAIR; nombre de cas de tumeur maligne par temps total d'exposition) pour rendre compte de leurs résultats. L'EAIR des tumeurs malignes était de 0,85 pour 100 APT [intervalle de confiance (IC) de 95 % 0,74-0,98] chez les patients traités par sécukinumab, ce qui correspond à 204 patients pour 23 908 APT. Les tumeurs malignes les plus fréquentes étaient le carcinome basocellulaire (CBC) (58 cas par 23 988 APT équivalent à un

Catégorie	Combiné Ixékizumab (N = 5898)	TI
Cancer de la peau de type non-mélanome, n (%)	51 (0,9)	0.3
Carcinome basocellulaire, n (%)	42 (0,7)	0.2
Carcinome épidermoïde, n (%)	12 (0,2)	0.1
Tumeurs malignes à l'exclusion des CPNM, n (%)	86 (1,5)	0.5
Cancer de la prostate, n (%)	12 (0,3)	0.1
Carcinome épidermoïde, n (%)	6 (0,1)	<0.05
Carcinome canalaire invasif du sein, n (%)	5 (0,1)	<0.05
Cancer du côlon, n (%)	4 (0,1)	<0.05
Cancer du poumon métastatique, n (%)	3 (0,1)	<0.05

Tableau 1 : TI taux d'incidence, N nombre total de patients, n nombre de patients dans la catégorie, CPNM cancer de la peau de type non-mélanome
Les taux d'incidence sont exprimés en 100 années-patients
Calculés chez les hommes seulement; N = 4000 hommes avec 11 714, 2 années-patients d'exposition

EAIR de 0,24 pour 100 APT), le cancer du sein, le cancer de la prostate, le carcinome épidermoïde et le cancer de la thyroïde. Par comparaison avec une population de référence extérieure (population générale des États-Unis), les auteurs ont déterminé que le nombre de tumeurs malignes observé p/r au nombre de tumeurs prévu sur la base des données des essais cliniques évaluant le sécukinumab était comparable, comme l'indique le rapport d'incidence standardisé (RIS) de 0,99 (IC de 95 % 0,82-1,19) pour toutes les indications.

Au total, 242 (1,7 %) des patients qui participaient aux essais cliniques présentaient des antécédents lointains de tumeur maligne remontant à plus de 5 ans (les patients atteints d'une tumeur maligne avérée au cours des 5 années précédant la sélection ont été exclus, à quelques exceptions près). D'après les

données regroupées des essais cliniques, 25 patients avaient fait l'objet d'une récurrence de tumeur maligne, dont 18 récurrences sur 25 étaient des cancers de la peau de type non-mélanome et 3 récurrences sur 25 étaient des mélanomes. Les auteurs ont également communiqué des données de pharmacovigilance post-commercialisation pour les patients traités par sécukinumab (données cumulées entre 2014 et 2018). Dans l'analyse de la pharmacovigilance post-commercialisation, ils ont estimé un taux de déclaration de tumeurs malignes de 0,27 pour 100 APT, avec une exposition cumulée au sécukinumab de 285 811 APT.

Ixékizumab

Récemment, les données relatives à l'innocuité de l'ixékizumab issues de 13 essais cliniques regroupés ont été présentées sur la base d'environ 17 000 années-patients d'exposition à cet anticorps

monoclonal et 5898 patients traités par au moins une dose d'ixékizumab pour un psoriasis modéré à grave⁴. Il faut noter que 2749 patients avaient été exposés ≥ 4 ans à l'ixékizumab.

Au total, 51 des 5898 patients (0,9 %) ont développé un cancer de la peau de type non-mélanome, dont 42 (0,7 %) étaient des CBC et 12 (0,2 %) des CE, ce qui correspondait à un taux d'incidence de 0,3 pour les cancers de la peau de type non-mélanome (**Tableau 1**). Les auteurs soulignent que le taux d'incidence des cancers de la peau de type non-mélanome chez les patients traités par ixékizumab était légèrement inférieur aux taux associés aux inhibiteurs du TNF α , tels que l'éta nercept et l'adalimumab, ainsi qu'au taux associé à l'inhibiteur des IL-12/23, l'ustékinumab. Hormis les cancers de la peau de type non-mélanome, des tumeurs malignes sont apparues chez 86 des 5898 patients (1,5 %) et comptaient pour un taux d'incidence de 0,5. Dans le cadre de cette analyse, la tumeur la plus signalée a été le cancer de la prostate ($n = 12$), avec un taux d'incidence de 0,1 pour 100 années-patients chez les hommes. Les conclusions de cette analyse groupée des tumeurs malignes, autres que les cancers de la peau de type non-mélanome, chez les patients traités par ixékizumab vont dans le même sens que les résultats relatifs aux taux de tumeurs malignes observés dans d'autres études à long terme qui évaluaient l'éta nercept, l'adalimumab et l'ustékinumab.

Une étude subséquente menée par Genovese et al.⁵ a élargi l'analyse groupée initiale afin d'inclure des essais cliniques sur l'ixékizumab disposant de données sur l'AP (4 essais cliniques) et la spondylarthrite axiale (4 essais

cliniques), représentant un total de 8228 patients pour 20 896 années-patients cumulées d'exposition à l'ixékizumab. Selon l'analyse des populations de ces essais cliniques, les taux d'incidence des tumeurs malignes chez les patients atteints d'arthrite et traités par ixékizumab étaient comparables à ceux des patients atteints de psoriasis uniquement ($TI \leq 0,8$).

Brodalumab

Les analyses des données regroupées de quatre essais cliniques ont mis en évidence des taux de tumeurs malignes chez les patients traités par brodalumab pour un psoriasis modéré à grave⁶. La présente analyse a porté sur un groupe de 4464 patients présentant une durée moyenne d'exposition de 23,3 mois et un total de 9174 années-patients de suivi. Le taux d'événements ajusté au temps pour le cancer de la peau de type non-mélanome était de 0,6 pour 100 années-patients. Pour les tumeurs malignes autres que le cancer de la peau de type non-mélanome, le taux d'événements ajusté au temps dans le cadre du suivi était de 0,4 pour 100 années-patients, et la tumeur la plus fréquente était le cancer de la prostate. Ces taux d'événements sont conformes aux taux de tumeurs malignes observés chez les patients atteints de psoriasis traités par d'autres inhibiteurs de l'IL-17.

Une analyse des données de pharmacovigilance rapportées par les patients et les professionnels de la santé américains entre le 15 août 2017 et le 14 août 2019 a permis de rédiger un rapport résumant la situation réelle aux États-Unis⁷. Cette analyse relative aux données collectées sur deux années portait sur 2677 patients ayant pris le brodalumab, avec une exposition cumulée au traitement de 1656 années-

patients. L'analyse de ces données de pharmacovigilance a révélé un taux de tumeurs malignes de 0,9 événement pour 100 années-patients, dont aucun n'a été considéré comme lié au brodalumab.

Discussion

Le manque d'essais contrôlés randomisés établissant des comparaisons directes entre les différents inhibiteurs de l'IL-17 en termes de taux de tumeurs malignes représente un élément important dans l'interprétation des données de cette analyse groupée. De plus, la durée moyenne de suivi dans ces analyses varie de 1,9 an à 3,2 ans. Par conséquent, il n'est pas possible de déterminer le risque d'augmentation des taux de tumeurs malignes au-delà de ces périodes d'évaluation. Ceci souligne la nécessité de registres de patients et d'études de pharmacovigilance concernant les populations en situation réelle afin de mieux suivre les patients en dehors du cadre des essais cliniques.

En outre, les données démographiques initiales des populations participant aux essais et incluses dans ces analyses ne nous permettent pas de transposer aisément les enseignements à la pratique clinique. Par exemple, l'âge relativement jeune des patients de ces analyses groupées (âge moyen des données groupées issues des essais : 57,8 ans pour le sécukinumab, 45,8 ans pour l'ixékizumab et 44,8 ans pour le brodalumab), peut être un facteur de confusion quant au risque de cancer dans une population où on ne s'attendrait pas à observer des taux de tumeurs malignes de novo élevés au départ. Enfin, les données de ces analyses proviennent principalement d'une population de race blanche

(pourcentage des données regroupées des essais : 94 % pour le sécukinumab, 88 % pour l'ixékizumab et 90 % pour le brodalumab), ce qui ne tient pas pleinement compte du risque potentiel de tumeurs malignes lié au traitement par inhibiteur de l'IL-17 chez les patients de différentes couleurs de peau.

Cet article donne un aperçu général des analyses publiées sur le risque de tumeurs malignes attribuable aux inhibiteurs de l'IL-17. Le psoriasis lui-même contribue à une légère augmentation du développement des cancers de la peau de type non-mélanome et de lymphomes⁸, et les recherches en cours continuent de démontrer un risque accru d'autres affections malignes. Même si cela est exclu des essais cliniques, le fait est que les praticiens en dermatologie d'aujourd'hui rencontrent inévitablement des patients atteints de tumeurs malignes récemment diagnostiquées, en rémission ou en rechute. Bien qu'il y ait eu des rapports de cas et des séries de cas sur l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-17 chez des patients atteints de tumeurs malignes⁹, aucune étude de grande envergure n'a été menée sur l'utilisation d'agents biologiques dans le traitement de patients atteints de psoriasis et de tumeurs malignes évolutives. En fin de compte, les considérations sur les risques et avantages sont centrées sur le patient, avec la nécessité d'équilibrer le risque de progression et de récurrence de la tumeur maligne, et de traiter le psoriasis grave et incapacitant dans l'espoir d'améliorer la qualité de vie du patient.

La poursuite de l'évaluation du risque de tumeur maligne à long terme lié aux inhibiteurs de l'IL-17, et d'autres molécules biologiques, aidera les praticiens à mieux

traiter les patients atteints de psoriasis, d'arthrite psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante, et peut-être d'autres maladies inflammatoires.

Références :

1. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):27-40. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.057
2. Berry SPD-G, Dossou C, Kashif A, et al. The role of IL-17 and anti-IL-17 agents in the immunopathogenesis and management of autoimmune and inflammatory diseases. *International Immunopharmacology*. 2022;102:108402. doi:10.1016/j.intimp.2021.108402
3. Lebwohl M, Deodhar A, Griffiths CEM, et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up. *British Journal of Dermatology*. 2021;185(5):935-944. doi:10.1111/bjd.20136
4. Armstrong A, Paul C, Puig L, et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatology and Therapy*. 2020;10(1):133-150. doi:10.1007/s13555-019-00340-3
5. Genovese MC, Mysler E, Tomita T, et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology*. 2020;59(12):3834-3844. doi:10.1093/rheumatology/keaa189
6. Gottlieb A, Lebwohl M, Liu C, Israel RJ, Jacobson A. Malignancy Rates in Brodalumab Clinical Studies for Psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020;21(3):421-430. doi:10.1007/s40257-020-00512-4
7. Lebwohl M, Leonardi C, Wu JJ, et al. Two-Year US Pharmacovigilance Report on Brodalumab. *Dermatology and Therapy*. 2021;11(1):173-180. doi:10.1007/s13555-020-00472-x
8. Mastorino L, Dapavo P, Avallone G, et al. Biologic treatment for psoriasis in cancer patients: should they still be considered forbidden? *The Journal of Dermatological Treatment*. Published online August 30, 2021: 1-8. doi:10.1080/09546634.2021.1970706
9. Bellinato F, Gisondi P, Maurelli M, Girolomoni G. IL-17A inhibitors in patients with chronic plaque psoriasis and history of malignancy: a case series with systematic literature review. *Dermatologic Therapy*. Published online February 17, 2021. doi:10.1111/dth.14889

À PROPOS DE L'AUTEUR

Ben Kim, MD

Le Dr Ben Kim est un dermatologue certifié qui exerce à Toronto et se consacre à la dermatologie médicale, chirurgicale et cosmétique. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'université McMaster et a accompli sa résidence en dermatologie à l'université d'Ottawa, où il a été résident en chef. Il est membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et membre de l'Association canadienne de dermatologie.



HYPERPIGMENTATION POST-INFLAMMATOIRE : PATHOGENÈSE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

L'hyperpigmentation post-inflammatoire (HPI) est une affection pigmentaire acquise et courante. Bien qu'elle puisse survenir dans tous les phototypes de peau, elle touche plus souvent les personnes ayant un phénotype de peau foncée. L'HPI peut résulter d'une inflammation endogène telle que l'acné vulgaire ou d'une lésion, ou d'un traumatisme de la peau, causé notamment par une intervention impliquant une source d'énergie. L'HPI ne provoque pas de symptômes chez le patient, mais son apparition et sa persistance peuvent être une source de détresse. Ceci est particulièrement vrai chez les patients dont la peau est foncée, en raison de la visibilité plus marquée de l'HPI dans les types de peau 3 à 6. Il n'est donc pas surprenant que l'HPI soit l'une des raisons les plus courantes qui poussent les patients à la peau foncée à consulter un dermatologue.

Sur le plan de la pathogenèse, l'HPI est causée par une inflammation endogène ou exogène¹. Il existe deux mécanismes par lesquels l'inflammation peut provoquer une HPI. En premier lieu, les cytokines inflammatoires peuvent stimuler l'activité des mélanocytes, ou entraîner une hyperplasie et une hypertrophie de ces cellules². Ensuite, l'inflammation de la jonction dermo-épidermique (JDE) peut provoquer une fuite de la mélanine épidermique dans le derme (incontinence pigmentaire), qui est ensuite phagocytée par les macrophages (mélanophages)³. L'emplacement des mélanophages détermine le type d'HPI; si les mélanophages prédominent davantage dans l'épiderme, l'HPI aura une teinte bronze à brune. Par contre, si les mélanophages sont localisés dans la couche dermique plus profonde, la teinte sera bleu-gris⁴. Cette différence de teinte est attribuée à l'effet Tyndall⁵. D'autres facteurs pertinents susceptibles de jouer un rôle dans la présentation clinique de l'HPI sont la couleur de peau préexistante inhérente du patient, le degré et la profondeur de l'inflammation, et le degré de la lésion de la JDE où se situent les mélanocytes et les kératinocytes pigmentés⁶. L'aspect clinique et la compréhension de la pathogenèse de l'HPI peuvent être utiles pour prédire la durée potentielle de l'affection et définir des attentes cliniques réalistes pour le patient.

Le diagnostic différentiel de l'HPI fait appel à l'évaluation d'autres troubles d'hyperpigmentation tels que le mélasma, le mycosis fongoïde hyperpigmenté (une variante rare touchant le plus souvent les peaux plus foncées) et l'hyperpigmentation induite par les médicaments⁶. Celle-ci peut être causée par des antibiotiques (minocycline), des agents antinéoplasiques, des antipaludéens, l'amiodarone et les métaux. Il existe également des troubles d'hyperpigmentation qui entraînent une HPI et pour lesquels les diagnostics différentiels comprennent le lichen plan pigmentaire (une variante rare du lichen plan), la dermatose cendrée (aussi dénommée erythema dyschromicum perstans) et la mélanose de Riehl. Les deux premières affections

se distinguent par le fait que le lichen plan pigmentaire apparaît sur les zones exposées au soleil, telles que le visage, le cou et les extrémités supérieures, tandis que la dermatose cendrée touche généralement le tronc, les extrémités proximales et le cou. La mélanose de Riehl, aussi dénommée dermatite de contact pigmentée, présente des signes classiques et se manifeste couramment chez les jeunes femmes d'âge moyen au niveau du front, des tempes et de la région zygomatique du visage. D'autres diagnostics différentiels d'affections hyperpigmentaires pouvant mener à une HPI sont la phytophotodermatose, la mélanose frictionnelle et l'hyperpigmentation périorbitaire⁷.

Le diagnostic de l'HPI commence par un examen physique complet. Au cours de l'examen, il peut être utile pour le praticien d'effectuer une comparaison visuelle entre la couleur de la zone touchée et celle de la peau normale du patient, soit en inspectant la peau non affectée, soit en prenant une photographie. Un outil diagnostique simple et efficace permettant de compléter l'examen physique est une lampe de Wood⁸. Un rehaussement de la pigmentation indique une HPI épidermique, tandis que l'absence de rehaussement indique une HPI dermique. Enfin, une biopsie cutanée peut être utile pour circonscrire le diagnostic ou, du moins, utile pour exclure certains éléments du diagnostic différentiel, tels qu'un mycosis fongoïde hyperpigmenté⁹. Idéalement, deux biopsies devraient être effectuées pour que le pathologiste puisse comparer les échantillons de peau normale et de peau hyperpigmentée. Les caractéristiques histopathologiques de l'HPI comprennent un nombre accru de mélanophages dermiques

superficiels, ainsi qu'une augmentation du taux de mélanine épidermique.

Il existe de nombreux agents thérapeutiques disponibles pour le traitement de l'HPI. Avant d'entreprendre un traitement pharmacologique, il est important de fixer des attentes réalistes et de prendre le temps nécessaire pour informer les patients que l'HPI peut être très difficile à traiter, surtout si celle-ci est principalement de nature dermique. Si l'HPI ne constitue pas une gêne pour le patient, une intervention et une surveillance passives peuvent représenter une approche de prise en charge très raisonnable. Cependant, cette situation est rare et de nombreux patients aspirent au traitement de leur HPI. C'est pourquoi cet article se penche sur les agents topiques habituellement prescrits par la plupart des dermatologues pour le traitement de l'HPI.

L'une des options de traitement les plus courantes de l'HPI est l'hydroquinone (HQ) à 2-4 %. Le mode d'action repose sur l'inhibition de l'enzyme tyrosinase, qui permet de bloquer la conversion de la DOPA en mélanine. L'HQ agit également en dégradant les mélanosomes et les mélanocytes¹⁰. Un traitement combiné populaire est l'utilisation de la formule de Kligman, un trio qui associe l'hydroquinone, des rétinoïdes et des corticostéroïdes¹¹. Ce schéma thérapeutique est le plus éprouvé et est largement considéré comme un traitement efficace de l'HPI. La formule de Kligman est généralement bien tolérée et peut être utilisée en toute sécurité pour tous les phototypes de peau. Les effets secondaires potentiels d'une utilisation prolongée sont notamment une irritation, une dermatite de contact, une ochronose et un risque théorique

de cancérogénicité (qui a uniquement été démontré dans les études chez l'animal)⁶.

Le mode d'action des rétinoïdes est triple : ils augmentent le renouvellement des kératinocytes, ils inhibent la transcription de la tyrosinase qui diminue ainsi la production de mélanine, et ils réduisent le transfert des mélanosomes entre les mélanocytes et les kératinocytes¹². Des chercheurs ont démontré que l'application nocturne de trétinoïne à 0,1 % permet de diminuer les taux de mélanine épidermique de plus de 20 %, et les taux de mélanine dermique d'un peu moins de 50 %, par rapport à 3 % et 7 %, respectivement, dans le groupe traité par le véhicule servant de placebo¹³. Une étude en double insu, contrôlée par le véhicule servant de placebo, menée auprès de 74 patients appartenant à des groupes ethniques de race foncée et souffrant d'acné, a montré que l'application de tazarotène à 0,1 % une fois par jour permettait une amélioration de 500 % du degré de gravité général de l'HPI et une réduction de 120 % du niveau de pigmentation en l'intervalle de 18 semaines¹⁴. Une autre étude randomisée, où le chercheur était maintenu dans l'ignorance du traitement, a été menée auprès de patients souffrant d'acné modérée à grave et a comparé une crème de tazarotène à 0,1 % à un gel d'adapalène à 0,3 %. Selon les résultats, le tazarotène s'est avéré significativement plus efficace pour traiter l'HPI (25 % de guérison dans le groupe sous tazarotène par rapport à 12 % dans le groupe sous adapalène)¹⁵.

Les acides hydroxylés représentent une autre classe de médicaments couramment utilisés pour traiter l'HPI. Ces agents éliminent les couches superficielles de la peau en augmentant le

renouvellement des kératinocytes et en diminuant le taux de mélanine dans l'épiderme. Une étude randomisée, menée sur face divisée, où l'évaluateur était maintenu dans l'ignorance du traitement, a été menée auprès de dix patients présentant les phototypes cutanés IV à VI de Fitzpatrick. Cette étude a évalué l'application d'acide salicylique à 20-30 % sur une moitié du visage par rapport à l'absence de traitement sur l'autre moitié. L'analyse statistique de l'évaluation des photographies par l'évaluateur n'a révélé aucune différence significative entre le côté traité et le côté non traité, mais les patients ont signalé une amélioration de 40 % sur la moitié du visage traitée par rapport à 8 % sur la moitié non traitée ($p = 0,004$)¹⁶. Selon deux études randomisées ayant comparé l'utilisation d'une association acide salicylique à 20 %/acide mandélique à 10 % avec l'utilisation d'acide glycolique à 35 % pour effectuer une dermabrasion dans le cadre du traitement de l'HPI induite par l'acné, des améliorations significatives de 66 à 72 % et de 43 à 47 %, respectivement, ont été observées par rapport aux valeurs du début des études^{17,18}. Une étude randomisée en double insu, menée auprès de 36 patients selon une modalité « face divisée », a comparé une dermabrasion par acide salicylique à 30 % avec la solution de Jessner (14 g de résorcinol, 14 g d'acide salicylique, 14 g d'acide lactique dans 100 mL d'éthanol) pour le traitement de l'HPI induite par l'acné. Les résultats ont montré une efficacité similaire des deux traitements après 8 semaines¹⁹.

Les corticostéroïdes peuvent également être utilisés pour le traitement de l'HPI, car ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires et agissent

en réduisant les cellules mononucléaires et phagocytaires. Ils réduisent également les taux de mélanine épidermique en perturbant la synthèse de mélanine dans les mélanocytes²⁰. Une étude randomisée en double insu, contrôlée par placebo, a évalué le désônide, un corticostéroïde de faible puissance, dans le traitement l'HPI axillaire et a montré une amélioration de 30 % de l'HPI par rapport à 6 % dans le groupe sous placebo. Toutefois, une autre étude randomisée en double insu ayant évalué une mousse de valérate de bétaméthasone à 0,12 % pour le traitement de l'HPI induite par la dermatite de stase n'a montré aucune différence globale entre la jambe traitée par la mousse et la jambe traitée par le véhicule aux jours 14 et 28. Cependant, sur le plan statistique, une amélioration de la jambe traitée par le stéroïde, mais pas de celle traitée par le véhicule, a été démontrée par rapport aux valeurs du début de l'étude²¹. L'HPI induite par dermatite de stase est probablement surtout due à l'hémossidéridine et aux hémossidérophages présents dans le derme, ce qui pourrait expliquer le manque d'efficacité²².

Le niacinamide réduit le transfert des mélanosomes entre les mélanocytes et les kératinocytes²³. Une étude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, a évalué le niacinamide à 4 % pour le traitement de l'HPI axillaire dans une petite cohorte de femmes âgées de 19 à 27 ans, et a montré une amélioration de 24 % par rapport à 6 % dans le groupe sous placebo²⁰.

Le thiamidol, un dérivé du résorcinol et un inhibiteur très puissant de la tyrosinase, a été évalué dans une étude randomisée en double insu, menée sur face divisée, pour le traitement

de l'HPI. Une amélioration statistiquement significative par rapport aux valeurs du début de l'étude a été observée lorsque le produit était appliqué deux fois par jour et quatre fois par jour pendant 12 semaines²⁴. Contrairement aux dérivés de l'hydroquinone, le thiamidol n'est pas un substrat de la tyrosinase et n'est pas converti en une quinone toxique susceptible d'induire une leucodermie²⁵. Des études supplémentaires sur cet agent prometteur sont nécessaires.

L'alpha-bisabolol, un alcool sesquiterpénique monocyclique, inhibe la mélanogénèse induite par l'hormone mélanostimulante (α -MSH) en bloquant la production de tyrosinase²⁶. Une étude randomisée en double insu, contrôlée par le véhicule, menée auprès de 28 femmes, a évalué l'application quotidienne d'alpha-bisabolol à 0,5 % et a démontré une amélioration de 73 % de l'HPI induite par les UV après 8 semaines, par rapport au véhicule, pour la majorité des patientes ayant testé la crème à base d'alpha-bisabolol²⁷.

Le lierre terrestre (*Glechoma hederacea*), une plante couramment utilisée dans la médecine orientale, aux effets anti-inflammatoires par le biais de l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase et du TNF- α , a été utilisé pour traiter l'HPI induite par les UV. Une étude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de 23 femmes, a démontré que *Glechoma hederacea* produisait une amélioration plus rapide et plus significative de l'HPI induite par les UV par comparaison avec les zones traitées par placebo et non traitées²⁸.

L'approche du traitement de l'HPI doit toujours tenir compte des caractéristiques individuelles des

patients, telles que le phénotype de peau, et également l'étiologie de l'HPI. L'auteur recommande une approche progressive qui commence par l'utilisation d'agents thérapeutiques sûrs, efficaces et bien tolérés afin de garantir l'observance du traitement. Au-delà des modifications comportementales, telles que des mesures strictes de photoprotection, et la définition d'attentes réalistes, les praticiens peuvent envisager un essai à base d'hydroquinone seule ou en association, de rétinoïdes topiques et d'acides hydroxylés avant de poursuivre vers des options supplémentaires ou de remplacement.

L'HPI est une affection cutanée courante qui touche principalement les personnes ayant un phénotype de peau foncée. L'inflammation endogène ou exogène joue un rôle important dans la pathogenèse, et le diagnostic de l'HPI exige que les praticiens soient conscients des autres troubles d'hyperpigmentation qui peuvent se présenter comme une HPI. Les traitements courants de l'HPI comprennent l'hydroquinone, les rétinoïdes, les acides hydroxylés et les corticostéroïdes. Comme toujours, le choix du traitement doit tenir compte de l'âge du patient, des comorbidités sous-jacentes et des objectifs de qualité de vie, tout en trouvant un juste équilibre des risques et des avantages permettant une prise en charge optimale de l'HPI.

Références:

- Callender, Valerie D., et al. "Postinflammatory hyperpigmentation." *American journal of clinical dermatology* 12.2 (2011): 87-99.
- Papa CM, Kligman AM. The behavior of melanocytes in inflammation. *J Invest Dermatol.* 1965;45:465-473.
- Nordlund, James J. "Postinflammatory hyperpigmentation." *Dermatologic clinics* 6.2 (1988): 185-192.
- Lamel SA, Rahvar M, Maibach HI. Postinflammatory hyperpigmentation secondary to external insult: an overview of the quantitative analysis of pigmentation. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(1):67-71. doi:10.3109/15569527.2012.684419
- King M. Management of Tyndall Effect. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(11):E6-E8.
- Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview Silpa-archa, Narumol et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 77, Issue 4, 591 – 605
- BOLOGNIA, J., JORIZZO, J. L., & SCHAFFER, J. V. (2012). *Dermatology*. [Philadelphia], Elsevier Saunders.
- Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16:36-43.
- Pavlovsky L, Mimouni D, Amitay-Laish I, et al. Hyperpigmented mycosis fungoides: an unusual variant of cutaneous T-cell lymphoma with a frequent CD81 phenotype. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:69-75.
- Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, et al. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1073:85-90.
- Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol.* 1975;111:40-48.
- Kang HY, Valerio L, Bahadoran P, Ortonne J-P. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(4):251-260. doi:10.2165/00128071-200910040-00005
- Bulengo-Ransby SM, Griffiths CE, Kimbrough-Green CK, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1438-1443. doi:10.1056/NEJM199305203282002
- Grimes P, Callender V. Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis.* 2006;77(1):45-50.
- Tanghetti E, Dhawan S, Green L, et al. Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD.* 2010;9(5):549-558.
- Joshi SS, Boone SL, Alam M, et al. Effectiveness, safety, and effect on quality of life of topical salicylic acid peels for treatment of postinflammatory hyperpigmentation in dark skin. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2009;35(4):638-644; discussion 644. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01103.x
- Refaei AE, Salam HA, Sorour N. Salicylic-mandelic acid versus glycolic acid peels in Egyptian patients with acne vulgaris. *J Egypt Womens Dermatol Soc.* 2015;12(3):196-202. doi:10.1097/01.EWX.0000464740.18592.42
- Sarkar R, Ghunawat S, Garg VK. Comparative Study of 35% Glycolic Acid, 20% Salicylic-10% Mandelic Acid, and Phytic Acid Combination Peels in the Treatment of Active Acne and Postacne Pigmentation. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2019;12(3):158-163. doi:10.4103/JCAS.JCAS_135_18
- How KN, Lim PY, Kammal WSLWA, Shamsudin N. Efficacy and safety of Jessner's solution peel in comparison with salicylic acid 30% peel in the management of patients with acne vulgaris and postacne hyperpigmentation with skin of color: a randomized, double-blinded, split-face, controlled trial. *Int J Dermatol.* 2020;59(7):804-812. doi:https://doi.org/10.1111/ijd.14948
- Castaneda-Cazares JP, Lárraga-Piñones G, Ehnis-Pérez A, et al. Topical niacinamide 4% and desonide 0.05% for treatment of axillary hyperpigmentation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:29-36. doi:10.2147/CCID.S39246
- Weiss SC, Nguyen JC, Chon SY, Kimball AB. A randomized controlled clinical trial assessing the effect of betamethasone valerate 0.12% foam on the short-term treatment of stasis dermatitis. *J Drugs Dermatol JDD.* Published online 2005.
- Kim D, Kang WH. Role of dermal melanocytes in cutaneous pigmentation of stasis dermatitis: a histopathological study of 20 cases. *J Korean Med Sci.* 2002;17(5):648-654. doi:10.3346/jkms.2002.17.5.648
- Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):20-31. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x
- Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci.* 2020;42(4):377-387. doi:10.1111/ics.12626
- Mann T, Gerwat W, Batzer J, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctly Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1601-1608. doi:10.1016/j.jid.2018.01.019
- Kim S, Lee J, Jung E, et al. Mechanisms of depigmentation by alpha-bisabolol. *J Dermatol Sci.* 2008;52(3):219-222. doi:10.1016/j.jdermsci.2008.06.005
- Lee J, Jun H, Jung E, Ha J, Park D. Whitening effect of α -bisabolol in Asian women subjects. *Int J Cosmet Sci.* 2010;32(4):299-303. doi:10.1111/j.1468-2494.2010.00560.x
- Ha JH, Kang WH, Lee JO, et al. Clinical evaluation of the depigmenting effect of Glechoma Hederacea extract by topical treatment for 8 weeks on UV-induced pigmentation in Asian skin. *Eur J Dermatol EJD.* 2011;21(2):218-222. doi:10.1684/ejd.2010.1232

À PROPOS DE L'AUTEUR

Michael Sidiropoulos, MD, FRCPC

Le Dr Michael Sidiropoulos est un dermatologue, pathologiste et dermatopathologiste certifié au Canada et aux États-Unis. Il a terminé le premier cycle du programme de spécialisation en immunologie à l'université de Toronto puis, toujours dans la même université, a poursuivi ses études de cycles supérieurs en pathologie durant lesquelles il a étudié les kallikréines, des protéases à sérine de la peau intervenant dans la rosacée et l'eczéma. Le Dr Sidiropoulos a obtenu son diplôme de docteur en médecine et accompli sa résidence en pathologie et en dermatologie à l'université de Toronto. Il a également suivi une formation en dermatopathologie à l'université Northwestern de Chicago. Il travaille à la fois en milieu universitaire et communautaire, dans le domaine de la dermatologie et de la dermatopathologie.



UN SURVOL DE LA ROSACÉE

La rosacée est un syndrome cutané chronique bien décrit qui présente une myriade de signes et symptômes cliniques différents, dont les principaux sont un érythème facial persistant et des papules et pustules inflammatoires affectant surtout la partie centrale du visage, et s'accompagne de rémissions et d'exacerbations répétées¹. Les autres caractéristiques sont des télangiectasies, des rougeurs fréquentes, un érythème et un œdème ne prenant pas le godet au niveau du visage, ainsi que des complications telles que des modifications oculaires et phymateuses.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La rosacée est couramment diagnostiquée chez les femmes de race blanche, moins chez les hommes, et se manifeste généralement après 30 ans, mais elle peut survenir à tout âge^{2,3}. Chez les femmes, elle peut survenir plus tôt et chez les enfants, des affections de type rosacée, telles que la dermite périorale et la rosacée induite par les stéroïdes, sont assez fréquentes. Les études sur la répartition raciale/ethnique de la rosacée varient entre approximativement 2 et 4 % chez les patients d'origine noire, asiatique, latino ou hispanique. Toutefois, la maladie est méconnue, car les rapports épidémiologiques mentionnent souvent la rosacée comme une maladie touchant les personnes à peau claire et phototypes I et II de Fitzpatrick. Ils contribuent ainsi à la perception erronée que la rosacée n'existe pas chez les personnes dont la peau est plus foncée⁴. Des études récentes ont montré que les adultes de plus de 60 ans atteints de rosacée peuvent présenter un risque accru de maladie d'Alzheimer⁵.

PATHOGENÈSE

Les principaux facteurs de la pathogenèse de la rosacée sont un dérèglement neurovasculaire, une réponse immunitaire innée et adaptative anormale et les mastocytes, qui peuvent causer une inflammation anormale de la peau⁶. Les acariens *Demodex*, tant *Demodex folliculorum* que *Demodex brevis*, sont des acariens commensaux normalement présents sur le visage; toutefois, dans le cas de la rosacée, leur nombre est significativement plus élevé^{7,8}. Les acariens sont associés à une bactérie (*Bacillus oleronius*) et colonisent les follicules pileux, et favorisent l'inflammation. Lors de l'analyse histopathologique, ils se présentent souvent sous la forme d'un infiltrat périfolliculaire dense, régulent à la hausse les protéases locales et provoquent un dérèglement de la réponse immunitaire innée de la peau^{9,10}.

SYSTÈME DE CLASSIFICATION ACTUEL

En 2017, le groupe d'experts mondial ROSacea CONsensus (ROSCO) a recommandé le passage à une approche fondée sur le phénotype pour établir le diagnostic et la classification de la rosacée. Le travail

sur les recommandations du groupe a permis d'établir deux caractéristiques en tant que marqueurs diagnostiques indépendants de la rosacée : (i) un érythème centrofacial persistant associé à des épisodes d'intensification; et (ii) des modifications phymateuses. Les rougeurs, les télangiectasies, les lésions inflammatoires et les manifestations oculaires n'ont pas été considérées par les experts de ROSCO comme étant individuellement un élément de diagnostic. Le groupe est parvenu à un consensus dimensionnel sur les mesures de la gravité du phénotype et a établi l'importance d'évaluer le fardeau de la rosacée pour les patients. Ce système de classification actuel de la rosacée repose sur le phénotype (les caractéristiques observables) qui peut résulter

d'influences génétiques et/ou environnementales – afin de fournir un outil d'évaluation et de traiter la rosacée (**Tableau 1**)¹³.

SYSTÈME DE CLASSIFICATION PRÉCÉDENT

Le diagnostic de la rosacée repose sur l'observation clinique et les antécédents du patient, ce qui est essentiel dans la mesure où les caractéristiques peuvent souvent ne pas être visuellement présentes au moment de la présentation¹¹. Auparavant, la rosacée était classée en quatre sous-types (**Figure 1**) : rosacée érythémato-télangiectasique (sous-type 1; RET), caractérisée par des rougeurs, un érythème facial persistant et des télangiectasies; rosacée papulo-pustuleuse (sous-type 2; RPP), caractérisée par une éruption sous forme de papules et de pustules à divers stades

d'évolution; rosacée phymateuse (sous-type 3), caractérisée par une hypertrophie et une fibrose des glandes sébacées et touchant couramment les hommes; et rosacée oculaire (sous-type 4) se présentant généralement sous la forme d'une variété de signes morbides, avec des symptômes non spécifiques tels que sécheresse oculaire, formation de croûtes, orgelets et prurit, et des signes de concrétions, de desquamation, de blépharite et de gonflement des paupières ainsi qu'une injection conjonctivale¹. Environ 20 % des patients atteints de rosacée présentent des symptômes oculaires avant la manifestation de l'atteinte cutanée¹². Outre les sous-types susmentionnés, il existe une variante, la rosacée granulomateuse, qui se caractérise par de petites papules cutanées

Diagnostic	Majeure	Secondaire
Érythème centrofacial fixe selon un schéma caractéristique avec épisodes d'intensification éventuels Modifications phymateuses	Rougeur Papules et pustules Télangiectasie Manifestations oculaires • Télangiectasie du bord de la paupière • Injection conjonctivale interpalpébrale • Infiltrats en forme de « pique » dans la cornée • Sclérite et sclérokératite	Sensation de brûlure Sensation de picotement Œdème Sécheresse

Tableau 1. Diagnostic, caractéristiques majeures et mineures de la rosacée; d'après Tan et al, 2017

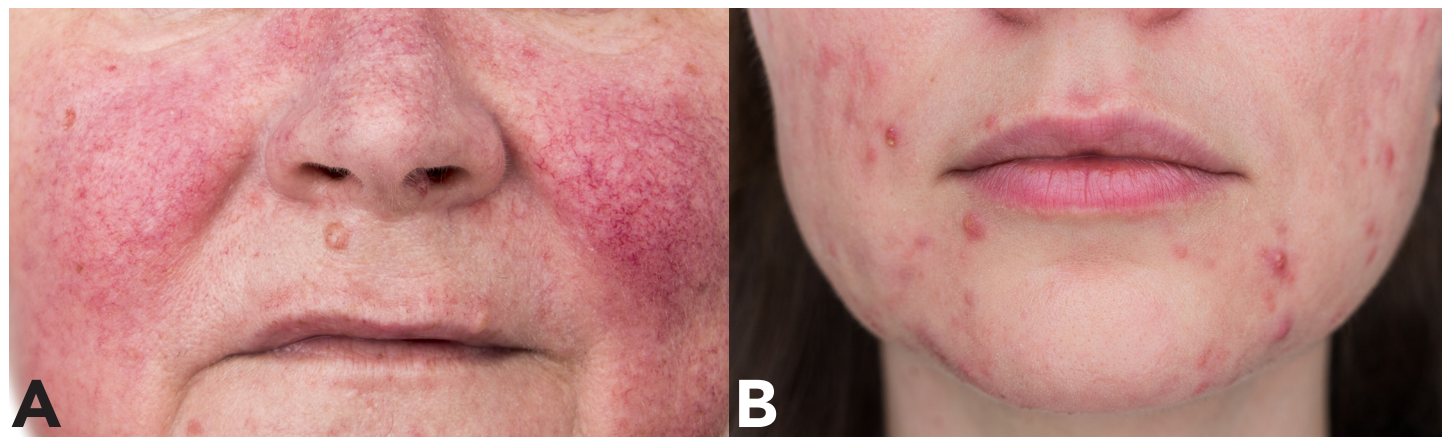


Fig 1. A, érythème de rosacée sur une peau blanche. B, papules et pustules de rosacée sur une peau blanche.

(1 à 3 mm) monomorphes et persistantes, de couleur brun rouge, au niveau de la partie centrale du visage. Elle touche les adultes tout comme les enfants et disparaît souvent spontanément après quelques années.

PATHOLOGIE

Les modifications histologiques de la rosacée varient selon les sous-types, et prennent la forme d’une légère ectasie vasculaire et d’un œdème moyen dans la RET, et d’un infiltrat

lymphohistiocytaire périvasculaire et périfolliculaire important dans la RPP¹. La rosacée phymateuse se manifeste principalement par une hyperplasie sébacée et une fibrose dermique. La formation de comédons n’est observée dans aucune forme de rosacée. Dans la rosacée granulomateuse, la périfolliculite présente des granulomes épithélioïdes non caséux. Il semble que le lupus miliaire disséminé de la face (lupus miliaris disseminatus faciei)

soit une forme grave de rosacée granulomateuse présentant une nécrose caséuse centrale dans les granulomes¹⁴, qui affecte généralement la région périoculaire et la partie moins centrale du visage, et peut ensuite causer des cicatrices faciales.

PRISE EN CHARGE

La rosacée peut être prise en charge par une combinaison de soins cutanés appropriés, de modifications du mode de vie, d’un éventail de traitements

Options de traitement	Érythème persistant	Phymas	
		Évolutif (enflammé)	Évolutif (enflammé)
Traitements topiques			
Brimonidine	●●		
Oxymétazoline	●●		
Rétinoïdes		○/C	
Dispositifs et interventions chirurgicales			
Lumière intense pulsée	○○		
Laser à colorant pulsé	○○		
Phosphate de titanyle de potassium	○○		
Dioxyde de carbone		C	○○○○
Erbium		C	○○○○
Bistouri		C	○○○○
Électrochirurgie		C	○○○○
Radiofréquence		C	○○○○
Traitements oraux			
Carvédilol	○		
Doxycycline (inférieure au seuil antimicrobien)	○	○/C	
Doxycycline	○	○/C	
Minocycline	○	○/C	
Tétracycline	○	○/C	
Isotrétinoïne		○○/C	
Azithromycine		○/C	
Triméthoprim/sulfaméthoxazole		○/C	

C, usage en traitement combiné uniquement.
*Le nombre de cercles représente l’avis des experts du comité sur l’efficacité relative jusqu’à 4, 4 indiquant l’efficacité maximale. Les cercles pleins p/r aux cercles vides indiquent la force des preuves de l’essai, les cercles pleins indiquant « forte » et les cercles vides indiquant « faible »
†Dépendant de l’aptitude; risque d’hyperpigmentation post-inflammatoire.

Tableau 2. Options de traitement pour les caractéristiques diagnostiques; d’après Thiboutot et al, 2020

topiques et oraux, de sources lumineuses¹¹, et de traitements efficaces permettant de cibler les caractéristiques spécifiques de chaque patient (par exemple, l'érythème).

Soins de la peau et gestion du mode de vie

Des soins cutanés doux sont importants, car la peau des patients atteints de rosacée est sensible et s'irrite facilement. Les patients doivent utiliser des produits nettoyants et hydratants non occlusifs qui n'irritent pas la peau. Un nettoyage en douceur à l'aide d'un produit non irritant ou d'un détergent synthétique est recommandé. De plus, il est conseillé de laver doucement le visage et d'attendre qu'il sèche complètement avant d'appliquer des traitements topiques, car des picotements ont tendance à se produire lorsque la peau est humide¹¹. L'aspect de rougeur peut être atténué par des produits cosmétiques contenant des nuances de vert ou de jaune. Il est recommandé d'informer le patient sur l'importance d'éviter l'exposition au soleil et d'utiliser régulièrement un écran solaire, afin de prévenir toute progression supplémentaire et d'adoucir les rougeurs et l'érythème. Les produits minéraux inorganiques contenant de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane sont recommandés, car ils reflètent essentiellement (physiquement) la lumière et ne produisent pas de chaleur comme sous-produit. Les produits cosmétiques à base de silicones protectrices peuvent également être efficaces. Les crèmes hydratantes contenant des agents humectants, tels que la glycérine, et occlusifs, tels que la vaseline, peuvent aider à réparer la barrière épidermique. Il existe de nombreux produits de soins cutanés topiques en vente libre à base de soufre et

d'ingrédients botaniques qui peuvent éventuellement produire un certain effet anti-inflammatoire; toutefois, aucune étude clinique n'a été publiée sur leur efficacité¹¹. Il est recommandé d'éviter les astringents, les toniques et les exfoliants abrasifs ainsi que les produits cosmétiques qui contiennent de l'alcool, des menthols, du camphre, des parfums, de l'huile de menthe poivrée et d'eucalyptus^{1,15,16,17}.

L'éducation des patients est primordiale pour la prise en charge de la rosacée. Leur orientation vers des sites Web informatifs facilement accessibles, tels que le site de la National Rosacea Society (www.rosacea.org) peut s'avérer très utile pour accroître l'adhésion et l'observance du traitement et encourager un changement du mode de vie¹. Les patients atteints de rosacée ont besoin d'être rassurés sur la nature bénigne de l'affection, et qu'on leur rappelle continuellement que la rosacée est de nature chronique et nécessite une vigilance constante pour optimiser les résultats. Il est important pour les patients atteints de rosacée d'identifier et d'éviter les facteurs déclenchants personnels, car ceux-ci peuvent entraîner une aggravation de l'affection et devenir une source de stress qui peut favoriser de nouvelles exacerbations^{18,19}. L'utilisation d'un journal quotidien pour y noter les éléments liés au mode de vie et à l'environnement qui influent manifestement sur la rosacée peut être un outil important pour identifier les facteurs déclenchants. Les facteurs courants généralement identifiés sont notamment l'exposition au soleil, le stress émotionnel, le climat chaud et froid, l'humidité, le vent, l'exercice physique intense, la consommation d'alcool, les bains chauds, les aliments épicés, certains fruits et légumes,

les produits laitiers, les viandes marinées, des médicaments spécifiques et les pathologies sous-jacentes²⁰.

Traitements topiques et oraux

L'éducation des patients sur l'importance de l'observance des traitements topiques et oraux est primordiale, car la réponse clinique au traitement prend du temps. Des traitements topiques et oraux combinés sont souvent prescrits au départ, suivis par un traitement unique à long terme pour assurer le maintien de la rémission (**Tableaux 2, 3**)¹¹. Pour l'érythème persistant (une caractéristique diagnostique du système de classification actuel), les agents topiques tels que le tartrate de brimonidine (gel à 0,33 %) ou le chlorhydrate d'oxymétazoline (crème à 1 %), tous deux agonistes alpha-adrénergiques sélectifs, peuvent soulager l'érythème¹. Pour les papules et pustules inflammatoires (une caractéristique majeure du système de classification actuel), il est possible d'utiliser le métronidazole (gel ou crème à 0,75 % ou crème à 1 %), l'ivermectine (crème à 1 %), l'acide azélaïque (gel à 15 %) ou le sulfacétamide sodique (10 %) et le soufre (5 %) dans une crème ou une lotion (souvent avec 10 % d'urée). L'érythromycine topique (solution à 2 %), la clindamycine (lotion à 1 %) ou le peroxyde de benzoyle à 5 % associé à la clindamycine à 1 % peuvent également contribuer à la disparition des lésions inflammatoires. De plus, il a été démontré que la trétinoïne (crème à 0,025 %, crème à 0,05 % ou gel à 0,01 %) et le pimécrolimus (crème à 1 %) ou le tacrolimus (pommade à 0,03 % ou à 0,1 %) soulagent l'inflammation et également l'érythème, mais ces produits peuvent être mal tolérés par les patients (irritation, exacerbations)¹.

Options de traitement	Papules/pustules	Télangiectasie	Rougeur
Traitements topiques			
Ivermectine	●●●		○
Acide azélaïque	●●		
Métronidazole	●●		
Clindamycine	○		
Rétinoïdes	○	○	
Sulfacétamide sodique/sulfa	○		
Brimonidine	c		○
Oxymétazoline			○
Traitements oraux			
Doxycycline (inférieure au seuil antimicrobien)	●●●		
Azithromycine	○○○		
Doxycycline	○○○		
Minocycline	○○○		
Isotrétinoïne	○○○		
Triméthoprim/sulfaméthoxazole	○○○		
Tétracycline	○○		
Clindamycine	○		
Carvédilol			○
Clonidine			○
Propranolol			○
Sources lumineuses			
Lumière intense pulsée		○○○○	○○
Laser à colorant pulsé		○○○○	
Phosphate de titanyle de potassium		○○○○	○

C, usage en traitement combiné uniquement.

*Le nombre de cercles représente l'avis des experts du comité sur l'efficacité relative jusqu'à 4, 4 indiquant l'efficacité maximale. Les cercles pleins p/r aux cercles vides indiquent la force des preuves de l'essai, les cercles pleins indiquant « forte » et les cercles vides indiquant « faible ».

Tableau 3. Options de traitement pour les caractéristiques majeures; d'après Thiboutot et al, 2020

Les capsules de doxycycline à libération modifiée (40 mg) sont approuvées par Santé Canada pour le traitement des papules et des pustules. Elles produisent moins d'effets secondaires que les doses plus élevées et elles ne sont pas associées à une résistance bactérienne²¹. De nombreux traitements systémiques peuvent être utilisés hors indication, notamment les antibiotiques oraux tels que la tétracycline,

la doxycycline, la minocycline, l'azithromycine et l'érythromycine, souvent sur une période de 4 à 8 semaines, ainsi que les rétinoïdes oraux (isotrétinoïne à 0,3 mg/kg/jour). Les médicaments systémiques utilisés hors indication pour les rougeurs et l'érythème graves comprennent les bêtabloquants tels que le carvedilol ou le propranolol, les antihistaminiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens²².

Traitement de la rosacée oculaire

Le traitement de la rosacée oculaire repose sur l'hygiène des cils et une supplémentation orale en oméga 3, associée à l'azithromycine topique ou à des inhibiteurs de la calcineurine¹¹. Il est recommandé de veiller à l'hygiène des cils par une application régulière, deux fois par jour, de compresses chaudes préparées avec un gant de toilette humide et un shampooing pour

bébé que l'on frotte sur les cils, en tenant les yeux fermés, afin de les nettoyer²³. Les pommades antibiotiques ou les gouttes de cyclosporine à usage topique peuvent être utiles pour diminuer la charge bactérienne et l'inflammation, respectivement, chez ces patients. Une tétracycline orale, telle que la doxycycline, peut être utilisée, mais des études récentes ont montré que l'azithromycine topique est tout aussi efficace que la doxycycline orale, et produit moins d'effets secondaires^{24,25}. Pour les cas graves de rosacée oculaire, ou en présence d'un ulcère de la cornée, d'une inflammation ou d'une rougeur oculaire, il est recommandé de consulter immédiatement un ophtalmologue afin de prévenir une baisse de l'acuité visuelle¹¹.

Traitements par une source lumineuse

Deux types de lasers, le laser à colorant pulsé et le laser au phosphate de titanyle de potassium, se sont révélés très efficaces pour traiter les télangiectasies et réduire l'érythème^{26,27}. Pour atténuer les rougeurs, la lumière intense pulsée s'est avérée efficace^{28,29}. On a aussi remarqué que la lumière intense pulsée utilisée pour traiter les types de rosacées de la peau améliorerait également la rosacée oculaire (probablement un effet de champ)^{30,31}. Les lasers ablatifs au dioxyde de carbone et à l'erbium, et la radiofréquence peuvent éliminer les tissus et resculpter le rhinophyma. Tous les lasers doivent être utilisés avec prudence pour le traitement des patients dont la peau est foncée¹¹.

RÉSUMÉ

La rosacée est une affection cutanée chronique et récidivante, caractérisée par de nombreux facteurs déclenchants et des présentations cliniques variées

qui souvent se chevauchent et évoluent. L'éducation des patients est d'une importance primordiale tant pour la compréhension de la maladie que la prévention des exacerbations et la progression de l'affection, et l'observance du traitement. Les principaux traitements reposent sur une combinaison d'agents topiques et oraux, souvent complétée par des traitements au laser d'appoint.

Références :

1. Bologna, JL, Schaffer, JV, and Cerroni L. *Dermatology* 2-Set 4th edition. Pg 604 to 614.
2. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol*. 1989;69:419-423.
3. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. The prevalence and pathogenesis of rosacea. Poster presented at: 88th Annual Meeting of the British Association of Dermatologists. July 1-4, 2008; Liverpool, United Kingdom.
4. Alexis, Andrew F, et al. "Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: review and clinical practice experience." *Journal of the American Academy of Dermatology* 80.6 (2019): 1722-1729.5. Egeberg MD, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Ann Neurol* 2016; 79:921-8.
6. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46: 584-7.
7. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:443-8.
8. Forton, F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: A case-control study using a standardised skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 650-9.
9. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157:474-81.
10. Lacey N, Ni Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites- commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology* 2011; 222:128-30.
11. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(6):1501-1510.
12. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol*. 1986;31:145-158.
13. Tan, Jerry, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea CO nsensus (ROSCO) panel. *British journal of dermatology* 176.2 (2017): 431-438.
14. Michaels JD, Cook-Norris RH, Lehman JS, Gibson LE. Adult with papular eruption on the central aspect of the face. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:410-12.
15. Del Rosso JQ, Baum EW. Comprehensive medical management of rosacea; an interim study report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2008;1:20-5.
16. Powell FC. Rosacea. *N Eng J Med* 2005; 352:793-803.
17. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:499-512.
18. National Rosacea Society. Rosacea Patients Feel Effects of Their Condition in Patient Setting. Rosacea Review. Fall 2012 issue. Available at https://www.rosacea.org/rr/2012/fall/article_3.php. Accessed March 1, 2017.
19. Haliou B, Cribier B, Frey M, et al. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:163-168.
20. National Rosacea Society. Rosacea Triggers Survey. Available at <https://www.rosacea.org/patients/materials/triggersgraph.php>. Accessed July 6, 2018.
21. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, et al. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis: a review. *J Clin Periodontol*. 2004;31:697-707.
22. Logger, J, Olydam JI, Driessen R. Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: A systematic review and update on proposed mode of action. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(4):1088-1097.
23. Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, et al. Oral antibiotics for meibomian gland-related ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2016; 123:492-496.
24. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:761-770.
25. Zandian M, Rahimian N, Soheilifar S. Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9:1016-1019.
26. Shim TN, Abdullah A. The effect of pulsed dye laser on the dermatology life quality index in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013; 4:30-32.
27. Tan SR, Tope WD. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema symptomatology, and quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:592-599.
28. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*. 2019; 17 (1): 104-110.
29. Zhang X, Song N, Gong L. Therapeutic effect of intense pulsed light on ocular demodicosis. *Curr Eye Res*. 2019; 44: 250-256.
30. Vora GK, Gupta PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26 (4):314-318.
31. Hagen KB, Bedi R, Blackie CA, et al. Comparison of a single-dose vectored thermal pulsation procedure with a 3 month course of daily oral doxycycline for moderate-to-severe meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol*. 2018; 17:161-168.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Michal Bohdanowicz, MD, PhD, FRCPC

Michal Bohdanowicz a obtenu son diplôme de docteur en médecine et son doctorat à l'Université de Toronto. Il a soutenu sa thèse en biologie cellulaire durant laquelle il a étudié les mécanismes de la phagocytose par microscopie confocale. Il a accompli sa résidence en dermatologie à l'université de Toronto, où il a été résident coresponsable du service de dermatologie pendant sa dernière année. Il est dermatologue certifié au Canada et aux États-Unis. Ses centres d'intérêt sont les sciences fondamentales et la dermatopathologie.



LES INHIBITEURS DE LA VOIE JAK-STAT : UN NOUVEAU JACKPOT POUR LA DERMATOLOGIE

Introduction

La dermatologie passe par une phase d'explosion de nouveaux traitements ciblant la voie Janus kinase (JAK)/signal transducteur et activateur de transcription (STAT). Cette voie joue un rôle déterminant dans la régulation des cellules immunitaires, en particulier la polarisation des lymphocytes T auxiliaires par le biais des récepteurs de cytokines¹. Déjà, un certain nombre de traitements dermatologiques ciblent l'environnement extracellulaire en diminuant les niveaux de cytokines inflammatoires libres telles que les interleukines (IL-17, IL-23) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ou en inhibant les récepteurs de cytokines tels que les récepteurs IL-17 ou les récepteurs IL-4. Ces traitements sont généralement constitués de grosses molécules ressemblant à des anticorps, dénommées agents biologiques, qui doivent être administrées par injection. Les nouveaux traitements, sous forme de petites molécules qui inhibent les kinases intracellulaires, peuvent être administrés par voie orale ou topique. Ce sont les inhibiteurs de JAK (iJAK). Depuis plusieurs années, ils sont utilisés en rhumatologie (tofacitinib), en hémato-oncologie (ruxolitinib), en médecine vétérinaire (oclitinib) et en recherche fondamentale. Ils s'imposent de plus en plus en dermatologie.

Science fondamentale

La voie JAK-STAT intervient dans de nombreuses cellules immunitaires et elle amplifie le signal des récepteurs de cytokines à la surface cellulaire pour induire la transcription de l'ARN messager dans le noyau². Les principaux gènes codant pour les protéines de cette voie ont été identifiés au moyen d'amorces qui ont été utilisées pour amplifier, à partir d'ADN de tissu lymphoïde, un domaine kinase conservé induisant la phosphorylation des résidus tyrosine sur les protéines substrats^{3,4}. Ce domaine conservé a permis la découverte de 4 protéines tyrosine kinases (PTK) apparentées : JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2). Les membres de cette famille contiennent en fait deux domaines kinase situés près de leur extrémité C-terminale. Le domaine kinase le plus proche de l'extrémité C-terminale possède une activité kinase et phosphoryle le résidu tyrosine sur les protéines cibles, tandis que le second domaine pseudo-kinase a une fonction de régulation moléculaire⁵. La présence des deux domaines kinase proches l'un de l'autre explique pourquoi trois des protéines de la famille ont finalement été nommées Janus, un dieu à deux visages de la mythologie romaine. Le domaine qui correspond à l'activité catalytique est ciblé par les inhibiteurs de JAK (iJAK) compétitifs, tandis que le domaine correspondant à la régulation moléculaire est ciblé par les iJAK non compétitifs (inhibiteurs allostériques).

34 Des recherches plus approfondies ont démontré que les kinases de la famille JAK s’associent à la membrane cellulaire⁶. Les protéines de la famille JAK forment des hétérodimères avec d’autres protéines de la famille JAK, à l’exception de JAK2 qui peut former des homodimères et des hétérodimères⁷.
Chaque complexe dimérisé assure la transduction des signaux provenant d’un groupe unique de récepteurs (**Tableau 1**). Enfin, le domaine kinase est utilisé pour phosphoryler et activer l’une des sept protéines de la

Protéine JAK	Dimères	Cytokine	Résultat
JAK1	JAK1:JAK2	IFN-γ	Inflammation
		IL-6, IL-11, IL-13, OSM, LIF	- Prolifération et survie des lymphocytes T - Cicatrisation des plaies
	JAK1:JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	- Prolifération et survie des lymphocytes T - Lymphocytes T à mémoire - Fonction des lymphocytes B
		IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26	Action anti-inflammatoire
	JAK1:TYK2	IFN-α, IFN-β	Action antivirale
JAK2	JAK2:JAK1	IFN-γ	Inflammation
		IL-6, IL-11, IL-13, OSM, LIF	- Prolifération et survie des lymphocytes T - Cicatrisation des plaies
	JAK2:JAK2	EPO, TPO, G-CSF, GM-CSF, GH, leptine, prolactine, IL-3, IL-5	- Hématopoïèse - Croissance - Métabolisme anabolique
	JAK2:TYK2	IL-12, IL-23	Psoriasis
JAK3	JAK3:JAK1	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	- Prolifération et survie des lymphocytes T - Lymphocytes T à mémoire - Fonction des lymphocytes B
		IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26	Action anti-inflammatoire
TYK2	TYK2:JAK1	IFN-α, IFN-β	Action antivirale
	TYK2:JAK2	IL-12, IL-23	Psoriasis

Tableau 1 : Les quatre différentes protéines JAK, leurs dimères, la transduction du signal induit par les cytokines via ces dimères et leurs résultats biologiques. D’après Salas, A et al., 2020.

famille STAT⁸. Chaque protéine STAT a une fonction différente, mais toutes sont des facteurs de transcription qui, après leur phosphorylation, pénètrent dans le noyau et activent la transcription. Éléments déterminants de l'immunologie de la peau, les lymphocytes T auxiliaires prolifèrent et sont polarisés vers un ensemble spécifique de fonctions selon les protéines qu'elles transcrivent après l'activation des protéines STAT.

Outre son rôle dans l'activation des cellules immunitaires, la voie JAK-STAT est importante pour la liaison des récepteurs à d'autres ligands tels que la prolactine, l'hormone de croissance, l'érythropoïétine et les facteurs de stimulation des colonies. Ces récepteurs dépendent généralement de JAK2⁷. Étant donné l'importance de JAK2 dans l'hématopoïèse, les iJAK non spécifiques ou ciblant différentes protéines JAK sont de plus en plus utilisés sous forme de formulations topiques pour le traitement de troubles dermatologiques. Les iJAK peuvent donc être répartis en différentes classes : d'une part, ceux qui inhibent préférentiellement une seule kinase et, d'autre part, ceux qui ciblent plusieurs kinases (**Tableau 2**). Cet article porte principalement sur les iJAK utilisés en dermatologie, mais il existe de nombreux iJAK qui font l'objet de recherches pour le traitement de nombreuses autres pathologies dépassant le cadre de cet exposé (**Tableau 3**).

Mise en garde à encadré noir

Quoique certains iJAK soient encore en cours d'approbation par les autorités réglementaires, ils sont au Canada probablement tous assortis d'une mise en garde à encadré noir concernant le risque potentiel d'infections graves, d'affections malignes, d'événements cardiovasculaires

indésirables majeurs et d'événements thrombotiques tels que la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire⁹. Cette mise en garde à encadré noir pourrait se modifier au fur et à mesure que des données s'accumuleront sur les formulations topiques, les inhibiteurs sélectifs oraux de JAK1 et de TYK2, et l'incidence de l'âge des patients, en particulier dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation.

Upadacitinib

L'upadacitinib (Rinvoq, Abbvie Inc.) a récemment été approuvé au Canada pour les patients âgés de 12 ans et plus, pesant plus de 40 kg, atteints de dermatite atopique modérée à grave. Cet agent est déjà approuvé au Canada pour les patients âgés de 18 ans et plus, atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite psoriasique. In vitro, l'upadacitinib se révèle sélectif vis-à-vis de JAK1 par rapport aux 3 autres protéines JAK : JAK2 (42 fois), JAK3 (133 fois) et TYK2 (194 fois)¹⁰. La présentation est sous forme de comprimés à libération prolongée contenant 15 mg ou 30 mg d'upadacitinib, administrés par voie orale une fois par jour. La dose de 15 mg est la plus généralement recommandée, la dose de 30 mg ne devant être utilisée que chez les patients âgés de 18 à 64 ans qui sont très accablés par la dermatite atopique ou ne répondent pas bien à la dose de 15 mg¹¹.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'upadacitinib sont les infections des voies respiratoires supérieures et l'acné^{12,13}. Le médicament est également associé à un risque de zona, de cytopénie, d'élévation des taux de lipides, de nausées et de tumeurs malignes. Il a été associé à des perforations gastro-intestinales chez des personnes qui le prenaient pour traiter la

polyarthrite rhumatoïde, mais cet effet n'a pas été observé dans les essais sur la dermatite atopique. Les contre-indications sont : grossesse, allaitement, hypersensibilité à l'upadacitinib, cytopénie grave, insuffisance hépatique de grade Child-Pugh C ou infection active, y compris les infections localisées et chroniques.

Abrocitinib

L'abrocitinib (Pfizer Inc) a été évalué dans des essais de phase III chez des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de dermatite atopique modérée à grave^{14,15}. Il a obtenu l'approbation aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Japon, mais il est toujours en cours d'évaluation par les autorités de réglementation des médicaments au Canada. In vitro, il se révèle sélectif vis-à-vis de JAK1 par rapport aux 3 autres protéines JAK : JAK2 (28 fois), JAK3 (340 fois) et TYK2 (43 fois)¹⁶. La présentation est sous forme de comprimés pelliculés contenant 50 mg, 100 mg ou 200 mg d'abrocitinib, administrés par voie orale une fois par jour. Les principales études d'enregistrement ont évalué les formulations de 100 mg et 200 mg, mais la formulation de 50 mg peut être une option pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min) ou prenant des inhibiteurs puissants du CYP 2C19.

L'abrocitinib est associé à des effets indésirables similaires à ceux des autres iJAK oraux, les plus fréquents étant nausées, zona, maux de tête, vertiges et acné. Une cytopénie, une hyperlipidémie et une pneumonie ont été rarement observées. Des événements thrombotiques veineux, y compris les embolies pulmonaires, sont survenus dans le groupe prenant 200 mg à un taux de 0,23 pour 100 années-patients, et à un taux encore plus faible dans le groupe prenant 100 mg.

Les contre-indications sont une hypersensibilité à l’abrocitinib, une infection systémique grave évolutive telle que la tuberculose, une maladie hépatique grave, et en cas de grossesse ou d’allaitement.

Deucravacitinib

Le deucravacitinib (Bristol-Myers Squibb Inc) a été évalué dans des essais de phase III chez des patients âgés de 18 ans et plus, atteints de psoriasis en plaques modéré à grave¹⁷. In vitro, il se révèle sélectif vis-à-vis de TYK2 par rapport aux 3 autres protéines JAK : JAK1 (> 100 fois), JAK2 (> 2000 fois) et JAK3 (> 100 fois)¹⁸. Ce degré élevé de sélectivité est

lié à son mode d’inhibition unique. Il se lie au domaine régulateur de TYK2 et induit une inhibition allostérique du domaine kinase¹⁹. La présentation est sous forme de comprimé contenant 6 mg de deucravacitinib, administrés par voie orale une fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec le deucravacitinib sont rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête, diarrhée et nausées²⁰. Les taux de tumeurs malignes, d’événements thrombotiques et d’infections graves ne sont pas élevés avec le deucravacitinib. Les

contre-indications n’ont pas été entièrement identifiées, mais il est probable qu’elles soient les suivantes : hypersensibilité au deucravacitinib, grossesse, allaitement et infection évolutive.

Ritlecitinib

Le ritlecitinib (Pfizer Inc.) est un inhibiteur de kinase covalent qui inhibe JAK3, et la tyrosine kinase de la famille des kinases TEC, exprimée dans le carcinome hépatocellulaire. Il ne présente aucune activité contre JAK1, JAK2 et TYK2. Il a été évalué dans les essais de phase II pour la pelade (alopecia areata) modérée à grave²¹.

Tofacitinib

	Inhibiteur de kinase	Sélectivité	Formulation pertinente en dermatologie	Utilisations en dermatologie	Essais pivots	Efficacité*	Effets indésirables
Spécificité unique vis-à-vis des kinases de la famille JAK	Upadacitinib	JAK1	15 mg ou 30 mg (comprimé à libération prolongée) une fois par jour	Approuvé par Santé Canada : dermatite atopique chez patients ≥ 12 ans	MEASURE UP 1, MEASURE UP 2, AD UP et Heads Up	Score EASI-75 à la semaine 16 : 30 mg (76 %) 15 mg (65 %) Placebo (15 %)	Infections des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex/zona, cytopénie, élévation des taux de lipides, nausées
	Abrocitinib	JAK1	50 mg, 100 mg ou 200 mg (comprimé pelliculé) une fois par jour	Non approuvé par Santé Canada : dermatite atopique chez patients ≥ 12 ans	JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE COMPARE et JADE REGIMEN	Score EASI-75 à la semaine 12 : 200 mg (62 %) 100 mg (42 %) placebo (11 %)	Infections des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex/zona, cytopénie, élévation des taux de lipides, nausées
	Deucravacitinib	TYK2	Comprimé à 6 mg une fois par jour	Non approuvé par Santé Canada : psoriasis en plaques chez patients ≥ 18 ans, arthrite psoriasique	POETKY PSO-1 et POETKY PSO-2	Réponse PASI-75 à la semaine 16 : 6 mg (56 %) 30 mg d’aprémilast (38 %) Placebo (11 %)	Nasopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête, diarrhée et nausées
	Ritlecitinib	JAK3 et kinase TEC	30 mg, 50 mg ou 200 mg une fois par jour	Non approuvé par Santé Canada : pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Maux de tête, acné, folliculite, dermatite, diarrhée

	Inhibiteur de kinase	Sélectivité	Formulation pertinente en dermatologie	Utilisations en dermatologie	Essais pivots	Efficacité	Effets indésirables
Plusieurs kinases de la famille JAK ciblées	Tofacitinib	JAK1 et JAK3 > TYK2 > JAK2	5 mg 2 f.p.j. jusqu'à 25 mg par jour	Hors indication : pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Transaminite, taux élevés d'enzymes hépatiques
			Pommade ou crème à 2 %	Non approuvé par Santé Canada : psoriasis, dermatite atopique, vitiligo, pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Acné, folliculite
	Ruxolitinib	JAK1 et JAK2 > TYK2 > JAK3	20 mg 2 f.p.j. ou 25 mg/m ² de surface corporelle/jour	Hors indication : pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Infections des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex/ zona, cytopénie, élévation des taux de lipides, nausées
			Crème à 0,75 % ou 1,5 % 2 f.p.j.	Non approuvé par Santé Canada : dermatite atopique, vitiligo chez patients ≥ 12 ans	TRuE AD1 TRuE AD2 TRuE V1 TRuE V2	Score EASI-75 à la semaine 8 : Crème à 0,75 % (54 %) Crème à 1,5 % (62 %)	Nasopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures
	Baricitinib	JAK1 et JAK2 > TYK2 > JAK3	2 mg, 4 mg	Hors indication : dermatite atopique chez patients ≥ 18 ans, pelade	BREEZE-AD5 sur la dermatite atopique, seulement essai de phase II sur la pelade	Score EASI-75 à la semaine 16 : 2 mg (30 %) Placebo (8 %) Score SALT-20 à la semaine 36 : 2 mg (33 %) 4 mg (52 %) Placebo (4 %)	Infections des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex/ zona, cytopénie, élévation des taux de lipides, nausées
	Delgocitinib	pan-JAK	Pommade à 0,25 % ou 0,5 % 2 f.p.j.	Non approuvé par Santé Canada : dermatite atopique chez patients ≥ 2 ans	Études de phase III terminées	Réponse EASI-75 modifiée à la semaine 4 : Pommade à 0,5 % (26 %) Véhicule (6 %)	Nasopharyngite, eczéma herpétique, folliculite, acné, papillome cutané
	Brepocitinib	JAK1 et TYK2	30 mg ou 60 mg une fois par jour	Non approuvé par Santé Canada : pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Rhabdomyolyse, infections des voies respiratoires supérieures, acné, douleur abdominale, douleur oropharyngée

*Efficacité moyenne des essais en monothérapie évaluant un seul agent (si plusieurs essais ont été menés). Remarque : l'efficacité ne peut pas être comparée entre les différents agents en raison des différences dans la conception des essais et les populations étudiées.

Tableau 2 : Différents inhibiteurs de kinases de la famille JAK, leur sélectivité, leurs formulations, leurs utilisations et leurs essais pivots.

Inhibiteur de kinase	Cible	Remarques
Filgotinib	JAK1	Approuvé pour la polyarthrite rhumatoïde dans l'UE et au Japon, mais les essais cliniques ont été interrompus en raison des inquiétudes sur le cancer des testicules soulevées par la FDA
Itacitinib	JAK1	En cours d'évaluation pour la maladie du greffon contre l'hôte; essai de phase II sur le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde
Oclacitinib	JAK1	Utilisé en médecine vétérinaire pour traiter le prurit chez le chien
Solcitinib	JAK1	Arrêt du développement en raison de l'interaction avec les statines
Momélotinib	JAK1, JAK2, ACVR1	En cours d'évaluation pour la myélofibrose
Fédératinib	JAK2	Approuvé par Santé Canada pour la myélofibrose
Gandotinib	JAK2, STAT3	En cours d'évaluation pour les néoplasmes myéloprolifératifs dus à la mutation V617F de JAK2
Pacritinib	JAK2, FLT3, IRAK1, et CFS1R	En cours d'évaluation pour la myélofibrose
Décernotinib	JAK3	Évalué pour la polyarthrite rhumatoïde et la maladie du greffon contre l'hôte, mais le développement a été interrompu
Péficitinib	Pan-JAK	Approuvé au Japon comme traitement oral de la polyarthrite rhumatoïde

Tableau 3 : Autres médicaments inhibiteurs de JAK actuellement utilisés pour des affections non dermatologiques ou dans le cadre de la science fondamentale.

Le tofacitinib (Xeljanz, Pfizer Inc.) est un inhibiteur de JAK1 et JAK3 qui présente également une activité inhibitrice contre JAK2 (30 fois) et TYK2 (10 fois)²². Sa formulation orale est approuvée au Canada pour la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique et la colite ulcéreuse. Il a été utilisé hors indication pour traiter la pelade réfractaire²³, et des rapports de cas semblent indiquer son efficacité dans le vitiligo lorsqu'il est associé à une photothérapie²⁴. La formulation orale est associée à des infections, des tumeurs malignes et des thromboses, ce qui limite son utilisation généralisée.

Sous forme de pommade à 2 %, il a été étudié comme traitement du psoriasis en plaques chronique²⁵, de la dermatite atopique légère à modérée²⁶, du vitiligo (en association avec une photothérapie) et de la pelade²⁷. Les effets indésirables signalés sont similaires à ceux du véhicule seul, bien que la survenue d'acné

et de folliculite soit plus fréquente.

Ruxolitinib

Le ruxolitinib (Jakavi, Novartis Inc.) est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 ayant une activité plus faible contre JAK3 (100 fois) et TYK2 (> 10 fois) que les autres iJAK mentionnés dans cet article²⁸. Sa formulation orale est approuvée au Canada pour le traitement de la polycythémie vraie (maladie de Vaquez) réfractaire et de la splénomégalie associée à une myélofibrose. Il a été utilisé hors indication comme traitement de la pelade étendue²⁹ et il présente une mise en garde à encadré noir concernant les infections graves. Des rapports de cas semblent indiquer qu'il peut causer le sarcome de Kaposi^{30,31}.

Sous forme de crème à 1,5 % ou 0,75 % appliquée deux fois par jour, il a été utilisé pour traiter la dermatite atopique chez des patients âgés de 12 ans et plus (TRuE-AD)³². Il a également été évalué pour le traitement du vitiligo (TRuE-V), bien que ces

résultats ne soient pas encore publiés (NCT04057573). Les effets indésirables localisés qui ont été signalés sont moins fréquents qu'avec la crème servant de véhicule.

Baricitinib

Le baricitinib (Olmiant, Eli Lilly and Company) est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 ayant une plus faible activité contre JAK3 (70 fois) et TYK2 (10 fois) que les autres iJAK mentionnés dans cet article³³. Sa formulation orale (comprimé à 2 mg) est approuvée au Canada pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate. Il a été évalué chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave (BREEZE-AD5 et AD7)³⁴ et chez des adultes atteints de pelade grave³⁵.

Les effets indésirables sont notamment des infections des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite et la folliculite. Il présente une mise en garde à encadré noir concernant les

infections graves, les tumeurs malignes et la thrombose. Les contre-indications sont : grossesse, hypersensibilité au baricitinib ou infection évolutive.

Delgocitinib

Le delgocitinib (LEO Pharma and Japan Tobacco) est un pan-inhibiteur de JAK : JAK1 (1 fois), JAK2 (1 fois), JAK3 (4 fois) et TYK2 (19 fois)³⁶. Des formulations topiques de pommade de delgocitinib à 0,25 % ou 0,5 % sont actuellement évaluées au Japon chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, atteints de dermatite atopique légère à modérée^{37,38}. Les effets indésirables signalés sont : eczéma herpétique, rhinopharyngite, folliculite, acné et papillome cutané.

Brépocitinib

Le brépocitinib (Pfizer Inc.) est un inhibiteur de TYK2 et de JAK1²¹. Les premières études sont en cours d'achèvement pour le traitement du psoriasis en plaques, la pelade et l'alopecie cicatricielle.

Conclusions et orientations futures

Les inhibiteurs de JAK sont de plus en plus utilisés dans l'arsenal dermatologique. Ils deviennent des traitements oraux et topiques d'intérêt pour les affections immunologiques de la peau, telles que la dermatite atopique, la pelade et le psoriasis, et leur utilisation pourrait s'élargir à d'autres maladies cutanées à médiation immunitaire telles que la maladie du greffon contre l'hôte, le lupus érythémateux cutané et la dermatomyosite. Étant donné l'élargissement des bibliothèques moléculaires et des conceptions rationnelles découlant de la cristallographie appliquée à l'analyse du complexe inhibiteur-protéine, les iJAK peuvent être adaptés pour cibler une protéine JAK spécifique par le biais de

divers mécanismes tels que compétition, liaison covalente ou allostérie.

Outre leur rôle dans la modulation du système immunitaire, les iJAK sont anti-prolifératifs³⁹. Cette propriété n'a pas été pleinement utilisée en dermatologie, probablement en raison de l'importance du système immunitaire dans la prévention des tumeurs malignes et de la mise en garde à encadré noir attribuée à certains iJAK par les autorités de réglementation vis-à-vis de leur potentiel d'induire des tumeurs malignes. Néanmoins, les iJAK ont des effets anti-prolifératifs in vitro sur le mélanome⁴⁰ et les lymphomes cutanés⁴¹, mais on ignore si ces résultats se traduisent par une amélioration s'ils sont appliqués à des organismes modèles, voire des patients. En fait, les mélanomes qui acquièrent une résistance à l'immunothérapie présentent des mutations entraînant une perte de fonction dans la voie JAK-STAT⁴². L'application des iJAK en dermatologie en est encore à ses premiers pas et il reste beaucoup d'utilisations cliniquement pertinentes à découvrir.

Références :

- Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):23.
- Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*. 2018;27(12):1984-2009.
- Krolewski JJ, Lee R, Eddy R, Shows TB, Dalla-Favera R. Identification and chromosomal mapping of new human tyrosine kinase genes. *Oncogene*. 1990;5(3):277-82.
- Wilks AF, Harpur AG, Kurban RR, Ralph SJ, Zürcher G, Ziemiński A. Two novel protein-tyrosine kinases, each with a second phosphotransferase-related catalytic domain, define a new class of protein kinase. *Mol Cell Biol*. 1991;11(4):2057-65.
- Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*. 2014;462(1):1-13.

- Miyazaki T, Kawahara A, Fujii H, Nakagawa Y, Minami Y, Liu ZJ, et al. Functional activation of Jak1 and Jak3 by selective association with IL-2 receptor subunits. *Science*. 1994;266(5187):1045-7.
- Hubbard SR. Mechanistic Insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:361.
- Lim CP, Cao X. Structure, function, and regulation of STAT proteins. *Mol Biosyst*. 2006;2(11):536-50.
- Pharmacoeconomic Review Report: Tofacitinib (Xeljanz): (Pfizer Canada Inc.):. 2019.
- Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23.
- Clinical Review Report: Upadacitinib (Rinvoq): (AbbVie):. 2020.
- Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151-68.
- Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169-81.
- Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-73.
- Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-66.
- Crowley EL, Nezamololama N, Papp K, Gooderham MJ. Abrocitinib for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(10):955-62.
- Armstrong A, Gooderham M, Warren RB, Papp K, Strober B, Thaçi D, et al. POS1042 EFFICACY AND SAFETY OF DEUCRAVACITINIB, AN ORAL, SELECTIVE TYROSINE KINASE 2 (TYK2) INHIBITOR, COMPARED WITH PLACEBO AND APREMILAST IN MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 POETIK PSO-1 STUDY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(Suppl 1):795-6.
- Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, Catlett I, Tagen M, Zhao Q, et al. Selectivity Profile of the Tyrosine Kinase 2 Inhibitor Deucravacitinib Compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1763-76.
- Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, et al. Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. *J Med Chem*. 2019;62(20):8973-95.

20. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1313-21.
21. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):379-87.
22. Dhar TGM, Dyckman AJ. 5.12 - Evolution of Small-Molecule Immunology Research—Changes Since CMC II. In: Chackalamannil S, Rotella D, Ward SE, editors. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. Oxford: Elsevier; 2017. p. 395-419.
23. Ibrahim O, Bayart CB, Hogan S, Piliang M, Bergfeld WF. Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):600-2.
24. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):675-82.e1.
25. Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, Feldman SR, Iversen L, Soung J, et al. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2b randomized clinical trial. *BMC Dermatol*. 2016;16(1):15.
26. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902-11.
27. Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, Craiglow BG, Sidbury R. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):167-70.
28. Zhou T, Georgeon S, Moser R, Moore DJ, Cafilisch A, Hantschel O. Specificity and mechanism-of-action of the JAK2 tyrosine kinase inhibitors ruxolitinib and SAR302503 (TG101348). *Leukemia*. 2014;28(2):404-7.
29. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89790.
30. Loscocco GG, Vannucchi M, Paoli C, Franci A, Pieri L, Annunziato F, et al. Kaposi sarcoma in a patient treated with ruxolitinib. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1670-1.
31. Tourlaki A, Benzecry V, Veraldi S, Brambilla L. Iatrogenic Kaposi sarcoma in a patient treated with ruxolitinib: A case report. *J Dermatol*. 2020;47(2):e38-e9.
32. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):863-72.
33. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-307.
34. Simpson EL, Forman S, Silverberg JL, Zirwas M, Maverakis E, Han G, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):62-70.
35. Olamiju B, Friedmann A, King B. Treatment of severe alopecia areata with baricitinib. *JAAD Case Rep*. 2019;5(10):892-4.
36. Tanimoto A, Ogawa Y, Oki C, Kimoto Y, Nozawa K, Amano W, et al. Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo. *Inflamm Res*. 2015;64(1):41-51.
37. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):823-31.
38. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):854-62.
39. Li B, Wan Q, Li Z, Chng WJ. Janus Kinase Signaling: Oncogenic Criminal of Lymphoid Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20).
40. Wu KJ, Huang JM, Zhong HJ, Dong ZZ, Vellaisamy K, Lu JJ, et al. A natural product-like JAK2/STAT3 inhibitor induces apoptosis of malignant melanoma cells. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177123.
41. Pérez C, González-Rincón J, Onaindia A, Almaráz C, García-Díaz N, Pisonero H, et al. Mutated JAK kinases and deregulated STAT activity are potential therapeutic targets in cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica*. 2015;100(11):e450-3.
42. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):819-29.
43. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(6):323-37.

**VOL 3
NUMÉRO 1
2022**

**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.**

AIMERIEZ-VOUS CONTRIBUER AUX PROCHAINS NUMÉROS?

AVEZ-VOUS DES OBSERVATIONS À NOUS FORMULER?

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

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



**ACTUALITÉ
DERMATOLOGIQUE
AU CANADA**