

**VOL 5
NUMÉRO 1
2024**

ISSN 2563-769X (IMPRIMÉ)
ISSN 2563-7703 (EN LIGNE)

ACTUALITÉ DERMATOLOGIQUE AU CANADA

**Avancées dans le domaine
du vitiligo: physiopathologie,
conséquence psychosociale
et thérapie émergente**
Sameh Hanna, M.D.

**Dermabrasions chimiques
superficielles simples
destinées à compléter un
cabinet de dermatologie
médicale**
Vincent Richer, M.D., FRCPC

**Manifestations cliniques
et traitement de la
rosacée oculaire**
Ilya Mukovozov, M.D., PhD,
FRCPC, FAAD

**Manifestations cutanées
des MII : rôle potentiel du
védolizumab**
Jennifer Lipson, M.D.

**La vaccination contre la
COVID-19 et le lichen plan
pigmentaire : existe-t-il une
corrélation? Une revue de
la littérature**
Marisa G. Ponzo M.D.-PhD, FRCPC

TABLE DES MATIÈRES

Avancées dans le domaine du vitiligo: physiopathologie, conséquence psychosociale et thérapie émergente Sameh Hanna, M.D.	4
Dermabrasions chimiques superficielles simples destinées à compléter un cabinet de dermatologie médicale Vincent Richer, M.D., FRCPC	10
Manifestations cliniques et traitement de la rosacée oculaire Ilya Mukovozov, M.D., PhD, FRCPC, FAAD	13
Manifestations cutanées des MII : rôle potentiel du védolizumab Jennifer Lipson, M.D.	19
La vaccination contre la COVID-19 et le lichen plan pigmentaire : existe-t-il une corrélation? Une revue de la littérature Marisa G. Ponzio M.D.-PhD, FRCPC	28

Actualité dermatologique au Canada est publiée 3 fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à info@catalytichealth.com. Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadiandermatologytoday.com. Pour vous inscrire à Actualité dermatologique au Canada et d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter catalytichealth.com/cdt.

Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC.

Pour les médecins au Québec, la lecture de revues médicales est considérée comme activité d'autoapprentissage (sous la catégorie d'activités non reconnues mais admissibles) par le CMQ et est admissible pour le calcul des heures de formation continue obligatoires du CMQ.

Actualité dermatologique au Canada est une revue en libre accès, qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usages commerciaux, tant que la source soit créditée.

© 2024 Actualité dermatologique au Canada. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

COMITÉ DE RÉDACTION



MELINDA GOODERHAM

MSC M.D. FRCPC

Directrice médicale, SKiN Health
Chercheuse, Probity Medical Research
Professeure adjointe, Université de Queen's



CHIH-HO HONG

M.D. 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

M.D. FRCPC

Directeur médical, PERC Dermatology, Hôpital Women's College
Dermatologue consultant, Sunnybrook Health Sciences Centre
Professeur adjoint, Département de médecine, Université de Toronto
Chercheur, K. Papp Clinical Research, Probity Medical Research



KIM PAPP

M.D. PHD FRCPC

K Papp Clinical Research
Probity Medical Research

À PROPOS DE L'AUTEUR

Sameh Hanna, M.D.

Le Dr Hanna a grandi à Toronto, mais a suivi sa formation médicale et sa spécialisation en dermatologie aux États-Unis. Il y a exercé pendant près de dix ans avant de revenir à Toronto pour ouvrir son cabinet de dermatologie. Le Dr Hanna pratique la dermatologie médicale, esthétique et expérimentale depuis plus de 20 ans. Il est le directeur médical de Dermatology on Bloor, un grand cabinet de dermatologie monospécialisé situé au centre-ville de Toronto. Il est membre auxiliaire du corps professoral clinique dans la division de dermatologie du département de médecine de l'université de Toronto, où il est coresponsable de l'enseignement médical de premier cycle. Il est ancien président de la Société dermatologique de Toronto, siège au conseil de la section de dermatologie de l'Association médicale de l'Ontario, a été secrétaire de l'Association canadienne de dermatologie et y a présidé de nombreux comités.

Affiliations de l'auteur : Directeur médical, Dermatology on Bloor



Avancées dans le domaine du vitiligo : physiopathologie, conséquence psychosociale et thérapie émergente

Introduction

Le vitiligo est une maladie chronique auto-immune de la peau qui touche environ 0,5 à 2 % de la population mondiale. Il se caractérise par la perte des mélanocytes producteurs de pigments, ce qui se traduit par des taches dépigmentées sur la peau. Il touche indifféremment tous les sexes et toutes les couleurs de peau. Bien qu'il puisse apparaître à tout âge, 50 % des personnes touchées voient leur maladie se manifester avant l'âge de 20 ans.² Les progrès récents de la recherche sur le vitiligo ont permis de mieux comprendre sa physiopathologie, son épidémiologie et son impact psychosocial sur les patients. Alors que les options thérapeutiques traditionnelles n'ont eu qu'un effet limité, plusieurs thérapies émergentes sont en cours de développement et pourraient bientôt être disponibles pour les patients canadiens atteints de vitiligo.

Le vitiligo est principalement classé en deux types morphologiques : le vitiligo non segmentaire et le vitiligo segmentaire. Le vitiligo non segmentaire est la présentation la plus courante. Le vitiligo segmentaire se caractérise par des taches dépigmentées qui apparaissent selon un motif de distribution en lignes

de Blaschko. Ces taches dépigmentées peuvent être uniques ou multiples. Le vitiligo segmentaire ne concerne que 5 % des adultes atteints de vitiligo, cependant, jusqu'à 20 % des enfants en sont atteints. Le vitiligo segmentaire n'est pas associé à une maladie thyroïdienne ou à d'autres affections auto-immunes concomitantes.¹

Physiopathologie du vitiligo

Les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie du vitiligo ont mis en évidence sa nature auto-immune, qui implique des interactions complexes entre des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques.

Le dérèglement immunologique³ :

L'un des piliers de la physiopathologie du vitiligo est le rôle du système immunitaire dans la destruction des mélanocytes. Les modifications de l'immunité innée et adaptative participent à la physiopathologie du vitiligo.

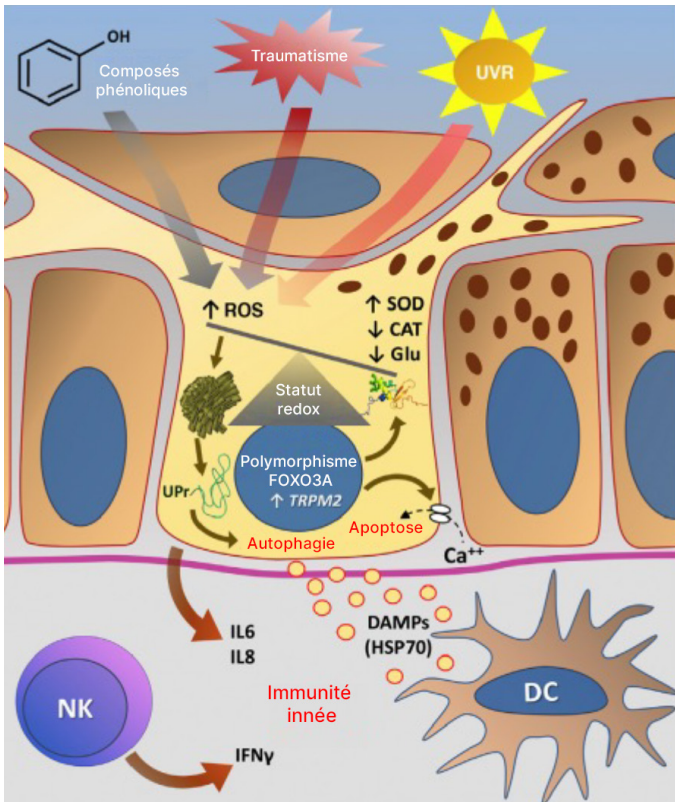


Figure 1 : Représentation du stress oxydatif et de l'activation de l'immunité innée dans le vitiligo. CAT, catalase; DAMPs, motifs moléculaires associés aux dommages (damage-associated molecular patterns); DC, cellules dendritiques; FOXO3A, forkhead transcription factor 3A; Glu, glutathione; IL, interleukine; NK, cellules tueuses naturelles (natural killer cells); ROS, espèce réactive de l'oxygène (reactive oxygen species); SOD, superoxyde dismutase; TRPM2, Membre-2 de la sous-famille M de canaux cationiques à potentiel de récepteur transitoire (transient receptor potential cation channel subfamily M member 2; UPr, protéines non repliées (unfolded proteins); UVR, rayons ultraviolets.³

L'immunité innée :

- Dans le vitiligo, le système immunitaire inné semble être le lien entre le stress oxydatif (**voir figure 1**) et l'immunité adaptative.
- Des cellules tueuses naturelles (NK) activées CD56+/granzyme B+ et des cellules productrices d'interféron (IFN)- γ ont été identifiées dans le sang et la peau non lésionnelle de patients atteints de vitiligo.
- Une augmentation des cytokines pro-inflammatoires est constatée dans le sérum et la peau de ces patients, notamment les interleukines (IL)-1 α , l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, l'IL-15 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α .

L'immunité adaptative :

- Dans le vitiligo, l'expression de l'IFN- γ par les cellules NK activées est un événement central dans une multitude de réponses du système immunitaire adaptatif.
- Les lymphocytes T cytotoxiques (Tc) CD8+ jouent un rôle majeur dans la destruction des mélanocytes dans le vitiligo. Ces Tc reconnaissent les antigènes

des mélanocytes et induisent une apoptose, ce qui entraîne la perte des mélanocytes.

- Le rôle des anticorps anti-mélanocytes est encore en cours d'élucidation. Ces anticorps apparaissent, mais leurs titres ne sont pas en corrélation avec l'activité de la maladie.
- Des niveaux élevés d'IFN- γ ont été observés dans les lésions de vitiligo, contribuant à la dégradation des mélanocytes. L'IFN- γ favorise l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I sur les mélanocytes, ce qui les rend plus sensibles à la cytotoxicité médiée par les Tc.
- La dérégulation des lymphocytes T régulateurs (T_{regs}) a été impliquée dans la pathogenèse du vitiligo. La réduction de la fonction des T_{regs} permet une activation incontrôlée des lymphocytes T autoréactifs contre les mélanocytes.

Les facteurs génétiques⁴ :

La susceptibilité génétique joue un rôle crucial dans le développement du vitiligo. Les progrès récents de la génomique ont permis d'identifier plusieurs gènes de susceptibilité associés à la maladie.

- Les gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA) : les variantes des gènes HLA ont été fortement liées à la susceptibilité au vitiligo. Des allèles HLA spécifiques, tels que *HLA-A02* et *HLA-DRB107* (parmi d'autres), sont associés à un risque accru de développer un vitiligo.
- Les gènes non-HLA : des études d'association à l'échelle du génome ont permis d'identifier des gènes non HLA, notamment les gènes *NACHT leucine-rich-repeat protein 1 (NLRP1)*, *Lymphoid protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22)* et *Tyrosinase (TYR)*, comme facteurs de risque génétiques potentiels pour le vitiligo. Ces gènes sont impliqués dans la régulation immunitaire et la fonction mélanocytaire.

Le stress oxydatif et les lésions mélanocytaire^{3,5} :

Les lésions mélanocytaires induites par le stress oxydatif constituent un mécanisme physiopathologique essentiel dans le vitiligo. Le stress oxydatif pourrait bien contribuer à de nombreux mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette maladie. La lumière ultraviolette, l'exposition aux composés phénoliques ou les traumatismes mécaniques peuvent augmenter la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans les mélanocytes, provoquant un stress oxydatif qui peut déclencher l'apoptose et la destruction de ces cellules.

- Les ERO : des études récentes ont élucidé le rôle des ERO et leur impact sur la destruction des mélanocytes en tant que déclencheur d'une fonction



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.



mitochondriale aberrante et en tant que déclencheur d'une multitude de réponses du système immunitaire inné.

- Le déficit en antioxydants : la peau affectée par le vitiligo présente également des niveaux réduits d'antioxydants, tels que la catalase et la superoxyde dismutase.
- La supplémentation en antioxydants : (par exemple, la superoxyde dismutase et le polypodium leucotomos) peut avoir un rôle protecteur contre les lésions des mélanocytes.

Les interactions entre les mitochondries et les mélanocytes⁴

- Comme indiqué ci-dessus, le stress oxydatif peut avoir un impact à la fois sur la fonction mitochondriale et sur l'expression des gènes associés aux mitochondries.
- La perturbation de la mitophagie, un processus biochimique qui protège les cellules en éliminant les mitochondries endommagées, a été impliquée comme l'un des facteurs pathogènes du vitiligo.
- Les interactions croisées entre les mitochondries et les mélanosomes pourraient être perturbées par la modification de plusieurs gènes clés dans le cas du vitiligo.

La neuro-immunologie⁴ :

Des données émergentes suggèrent l'existence d'un lien entre le système nerveux et la physiopathologie du vitiligo.

- Les neurotransmetteurs et les neuropeptides : la présence de neurotransmetteurs et de neuropeptides, tels que la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine, a été démontrée dans la peau affectée par le vitiligo. Ces substances neurochimiques modulent les réponses immunitaires et la fonction des mélanocytes.
- Les interactions entre les neurones et les mélanocytes : les interactions entre les neurones et les mélanocytes, notamment la libération de neurotransmetteurs par les terminaisons nerveuses à proximité des mélanocytes, jouent un rôle dans le dysfonctionnement des mélanocytes et les réponses auto-immunes.

Impact psychosocial du vitiligo

La nature visible du vitiligo peut avoir un impact psychosocial profond sur les personnes touchées, entraînant une diminution de la qualité de vie, la dépression, l'anxiété et l'isolement social. Les patients atteints de vitiligo souffrent d'un niveau élevé de stress et de troubles psychiatriques, en plus des problèmes physiques. La dépression, l'anxiété, les idées et

comportements suicidaires, la gêne, l'isolement social, l'inconfort, les troubles cognitifs et les limitations physiques ont été signalés chez ces patients.⁶

Bien que le vitiligo puisse se manifester pour l'ensemble du spectre de couleur de la peau, il affecte de manière disproportionnée les personnes dont la peau est plus richement pigmentée. Cela s'explique en partie par le fait que la dépigmentation est plus visible chez les patients dont la peau est constitutivement plus riche en mélanine. Cependant, les préjugés sociétaux et la compréhension limitée de la nature du vitiligo continuent malheureusement à jouer un rôle. Les patients atteints de vitiligo qui s'identifient comme des femmes ont tendance à ressentir des effets plus importants sur le fonctionnement psychosocial que ceux qui s'identifient comme des hommes. Ces effets sont amplifiés par l'étendue de la maladie et par l'atteinte de zones plus visibles (c'est-à-dire le visage et les mains).⁷

Les patients atteints de vitiligo sont plus souvent hospitalisés pour des problèmes de santé mentale que les patients non atteints de vitiligo, et leurs hospitalisations durent plus longtemps et coûtent plus cher.⁸

Environ 17 % des patients commencent à prendre des antidépresseurs ou des anxiolytiques dans l'année qui suit le diagnostic de vitiligo en raison d'un comportement d'automutilation consécutif au diagnostic. Les taux d'anxiété et de dépression peuvent atteindre 60 %, et des idées suicidaires peuvent apparaître chez 25 % des patients.⁹

Curieusement, il existe des preuves d'une relation bidirectionnelle entre le vitiligo et les diagnostics de santé mentale, en particulier la dépression majeure.¹⁰

Traitement du vitiligo

Les approches thérapeutiques traditionnelles :

Il existe un large soutien pour un modèle de prise de décision partagée dans le cadre du vitiligo afin de déterminer les résultats souhaités par rapport aux résultats attendus.¹¹ La stabilisation de la maladie, la repigmentation ou, moins fréquemment, la thérapie de dépigmentation peuvent être des objectifs thérapeutiques appropriés. De plus, la cible thérapeutique peut évoluer au cours de l'évolution de la maladie et en fonction de la réponse du patient au traitement. En outre, les objectifs thérapeutiques évolueront également au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles options thérapeutiques.

Le traitement par mini pulses oraux de stéroïdes^{12,13} : pour le vitiligo actif et progressif, le traitement par mini pulses oraux de stéroïdes est considéré comme le traitement standard. La posologie suggérée est la

suivante : bétaméthasone (5 mg), dexaméthasone (2,5 à 5 mg) ou prednisone (15 à 30 mg, en fonction du poids corporel) deux fois par semaine, à raison de deux jours consécutifs par semaine, pendant une période pouvant aller jusqu'à trois mois.⁹

Le méthotrexate (MTX) : le MTX est une alternative de traitement pour la stabilisation de la maladie, mais son efficacité est moins bien établie.

Les corticostéroïdes topiques et les inhibiteurs de la calcineurine : les corticostéroïdes topiques et les inhibiteurs de la calcineurine restent les traitements standard du vitiligo localisé. Ces agents sont souvent utilisés en complément d'une thérapie systémique ou d'une photothérapie.

La photothérapie par rayons ultraviolets B (UVB) à bande étroite : la stabilisation de la maladie (par exemple, le traitement par mini pulses oraux de stéroïdes) n'est souvent pas suffisante pour induire une repigmentation. La photothérapie par UVB à bande étroite combinée (ou séquentielle) favorise efficacement la repigmentation des lésions de vitiligo. Bien que la photothérapie par UVB à bande étroite soit considérée comme le traitement standard de première intention pour la repigmentation dans certaines lignes directrices publiées¹⁴, l'accès et la commodité peuvent dans une certaine mesure en limiter l'utilité.

Le laser Excimer : la thérapie au laser Excimer est une option thérapeutique qui délivre une lumière UVB ciblée sur les zones dépigmentées, ce qui donne de meilleurs résultats pour le vitiligo segmentaire.

Le polypodium leucotomos et la SOD : le polypodium leucotomos, un antioxydant photoprotecteur administré par voie orale, a été utilisé comme thérapie adjuvante pour les patients atteints de vitiligo et traités par photothérapie. Les taux de repigmentation sont plus élevés avec une thérapie associant le polypodium leucotomos à du psoralène et des UVA (PUVA) ou à une photothérapie par UVB à bande étroite qu'avec la photochimiothérapie ou la photothérapie par UVB à bande étroite seule.¹⁵

Les traitements émergents du vitiligo :

Au fur et à mesure que notre compréhension de la pathogenèse du vitiligo progresse, des thérapies plus ciblées sont mises au point. Par exemple, les inhibiteurs de Janus kinases (JAK) pourraient représenter une avancée potentielle dans le traitement du vitiligo, des essais cliniques récents ayant démontré leur efficacité dans la repigmentation.

Le ruxolitinib topique : approuvée pour le traitement du vitiligo dans l'Union européenne et aux États-Unis, la crème topique de ruxolitinib offre d'excellents taux de repigmentation. Toutefois, les attentes des patients et des médecins doivent être

conciliées, car une repigmentation significative peut prendre jusqu'à 24 mois. Dans une récente présentation d'affiche, les patients qui ne présentaient pas de repigmentation significative après 24 semaines et qui avaient poursuivi le traitement par ruxolitinib, ont atteint des taux de repigmentation élevés après 52 et 104 semaines.¹⁶

Le povorcitinib : le povorcitinib est un inhibiteur sélectif de JAK 1 administré par voie orale. Les résultats d'une étude de phase 2b, contrôlée par placebo, portant sur 171 patients, ont montré des taux significatifs de repigmentation (mesurés par l'indice de surface totale du vitiligo et l'indice de surface du vitiligo facial) à la semaine 24, qui ont continué à s'améliorer jusqu'à la semaine 52. De manière significative, cette réponse s'est maintenue à un taux élevé au cours d'une période de retrait de 24 semaines. Les évaluations de l'innocuité ont été cohérentes avec la classe de médicaments inhibiteurs sélectifs de JAK.¹⁷

L'upadacitinib : l'upadacitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK 1 (déjà autorisé au Canada pour la dermatite atopique, les maladies inflammatoires de l'intestin et les arthrites inflammatoires), dont les essais de phase 2 se sont révélés prometteurs dans le cadre du vitiligo.¹⁸

Le ritlecitinib : le ritlecitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK3/TEC qui devrait être approuvé pour l'alopecie areata au Canada et qui fait également l'objet d'une évaluation pour le vitiligo. Le ritlecitinib a également montré une repigmentation significative d'un point de vue statistique et clinique par rapport au placebo à la semaine 24, et « une amélioration accélérée a été observée après la semaine 28 au cours de la période d'extension ».¹⁹

Le baricitinib : le baricitinib, en association avec une photothérapie par UVB à bande étroite, a également montré des avantages dans une récente étude de validation de principe à double insu.²⁰

Les autres agents en cours de développement : au fur et à mesure que notre compréhension des bases immunologiques du vitiligo s'améliore, de nombreux autres agents sont susceptibles d'être évalués pour leur potentiel à contrôler les effets du vitiligo. Outre les inhibiteurs de JAK, de nombreuses autres nouvelles options thérapeutiques sont en cours de développement, notamment des agonistes de la voie de signalisation Wnt, des agents ciblant les cytokines, des inducteurs de Treg et des agents anti-IL-15.²¹

Les options chirurgicales pour le vitiligo, telles que la greffe poinçon, peuvent être bénéfiques. En outre, des développements plus récents dans les techniques de transplantation de mélanocytes autologues, telles que la suspension épidermique non cultivée et l'extraction d'unités folliculaires, pourraient constituer des alternatives procédurales à l'avenir.

Conclusion

Les avancées récentes de la recherche sur le vitiligo ont permis de mieux comprendre la physiopathologie, l'épidémiologie et l'impact psychosocial de la maladie sur les patients. Ces connaissances ont ouvert la voie à des thérapies innovantes qui offrent de nouvelles approches plus ciblées pour la prise en charge du vitiligo. Si les nouvelles options thérapeutiques réduisent l'impact global du vitiligo, les efforts visant à réduire la stigmatisation et à améliorer le bien-être psychosocial des personnes touchées restent des aspects cruciaux de la prise en charge globale du vitiligo, en particulier chez les patients noirs, indigènes, hispaniques et asiatiques, ainsi que chez les autres patients de couleur.

Références :

- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592. doi:10.1159/000506103
- Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD003263. doi:10.1002/14651858
- Faraj S, Kemp EH, Gawkrödger DJ. Patho-immunological mechanisms of vitiligo: the role of the innate and adaptive immunities and environmental stress factors. *Clin Exp Immunol*. 2022;207(1):27-43. doi:10.1093/cei/uxab002
- Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2022;97(4):478-490. doi:10.1016/j.abd.2021.09.008
- Kaushik H, Kumar V, Parsad D. Mitochondria-melanocyte cellular interactions: an emerging mechanism of vitiligo pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(11):2196-2207. doi:10.1111/jdv.19019
- Ongenaes K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):1-8. doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01369.x 1
- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial effects of vitiligo: a systematic literature review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):757-774. doi:10.1007/s40257-021-00631-6
- Patel KR, Singam V, Rastogi S, Lee HH, Silverberg NB, Silverberg JI. Association of vitiligo with hospitalization for mental health disorders in US adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):191-197. doi:10.1111/jdv.15255
- Padmakar S, Murti K, Pandey K, Kumari S, Kumar R, Ali Siddiqui N, et al. Suicidal ideation associated with vitiligo - a systematic review of prevalence and assessment. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2022;17:101140. doi:10.1016/j.cegh.2022.101140
- Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Vitiligo and major depressive disorder: a bidirectional population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1371-1379. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.047
- Shourick J, Ahmed M, Seneschal J, Passeron T, Andreux N, Qureshi A, et al. Development of a shared decision-making tool in vitiligo: an international study [published correction appears in *Br J Dermatol*. 2022 Jan;186(1):200]. *Br J Dermatol*. 2021;185(4):787-796. doi:10.1111/bjd.20137
- Speeckaert R, Taïeb A, Ezzedine K, Lim HW, Pandya AG, Passeron T, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 37(11), 2173-2184. doi:10.1111/jdv.19451
- Seneschal J, Speeckaert R, Taïeb A, Wolkerstorfer A, Passeron T, Pandya AG, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: position statement from the International Vitiligo Task Force—Part 2: specific treatment recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 37(11), 2185-2195. doi:10.1111/jdv.19450
- Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol*. 186(1):18-29. doi:10.1111/bjd.20596
- Moghadam PM, Rasouli SR, Gheybi F, Karimi E, Sahebkar AH. A comprehensive review on present and future of pharmacotherapy of vitiligo disease and potential therapeutic strategies. *Phytomedicine Plus*. 2023;3(2):100437. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100437>
- Wolkerstorfer A. Efficacy of prolonged ruxolitinib cream treatment for vitiligo among patients with limited or no initial response at 6 months. Oral Presentation, Late Breaking News EADV Congress, Oct 13, 2023, Berlin, Germany
- Ezzedine K. Efficacy and safety of povorcitinib for extensive vitiligo: 52-week results from a double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. Oral Presentation, Late Breaking News EADV Congress, Oct 13, 2023, Berlin, Germany
- Su X, Luo R, Ruan S, et al. Efficacy and tolerability of oral upadacitinib monotherapy in patients with recalcitrant vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(6):1257-1259. doi:10.1016/j.jaad.2023.07.1016
- Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2023 Sep;89(3):639]. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):395-403. doi:10.1016/j.jaad.2022.11.005
- Seneschal J. Efficacy and safety of the combination of oral baricitinib and NB-UVB for the treatment of active vitiligo: results from a randomized, double-blind, phase 2 proof of concept study. Oral Presentation, Late Breaking News EADV Congress, Oct 13, 2023, Berlin, Germany
- Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: update on therapeutic targets. *Front Immunol*. 2022;13:986918. doi:10.3389/fimmu.2022.986918

Coordonnées :

Dr Sameh Hanna
Courriel : sh@dermonbloor.com

Divulgence de renseignements financiers :

Abbvie, Acelyrin, Amgen, Arcutis, Bausch Health, Incyte, Innovaderm, Janssen, Leo, Lilly, Pfizer, Sanofi, SUN Pharma

À PROPOS DE L'AUTEUR

Vincent Richer, M.D., FRCPC

Le Dr Vincent Richer pratique la dermatologie médicale et esthétique à la clinique Pacific Derm à Vancouver. Il occupe les postes de professeur adjoint en clinique et de directeur de la formation médicale continue au département de dermatologie et des sciences de la peau de l'Université de Colombie-Britannique (UBC). Il a suivi une formation en médecine et en dermatologie à l'Université de Montréal, et a bénéficié d'une bourse de recherche en photobiologie et chirurgie cutanée au laser à l'UBC.

Affiliations de l'auteur : Dermatologiste, Pacific Derm, Professeur adjoint de clinique, Département de dermatologie et sciences de la peau de l'université de la Colombie-Britannique



Dermabrasions chimiques superficielles simples destinées à compléter un cabinet de dermatologie médicale

Introduction

À l'ère des nouveaux traitements médicamenteux et des dispositifs laser de pointe, il est facile d'oublier les traitements plus simples et moins techniques qui ont résisté à l'épreuve du temps, mais qui ne sont pas défendus par l'industrie. Un exemple est la dermabrasion chimique superficielle, qui produit une lésion contrôlée limitée à l'épiderme. Il s'agit d'une procédure simple et peu coûteuse qui peut compléter les traitements proposés par les dermatologues pour l'acné, le mélasma ou l'hyperpigmentation post-inflammatoire.

Cet article traite de deux types de dermabrasions superficielles simples qui peuvent être rapidement mises en œuvre dans un cabinet médical de dermatologie très actif, à savoir la dermabrasion à l'acide salicylique et la dermabrasion de Jessner.¹ Les dermabrasions qui nécessitent une neutralisation (les dermabrasions glycoliques et les dermabrasions à l'acide pyruvique), les dermabrasions de profondeur moyenne (qui nécessitent généralement un prétraitement avec la solution de Jessner ou du CO₂ suivi d'acide trichloracétique à 35 %) ou les

dermabrasions profondes (dermabrasion à l'huile de phénol et de croton) dépassent le cadre de cet article.²

La dermabrasion à l'acide salicylique

L'acide salicylique est un acide bêta-hydroxylé liposoluble. Il s'agit d'un ingrédient actif bien connu dans le traitement de l'acné, du psoriasis, de la dermatite séborrhéique, des verrues et de nombreuses autres affections. Les nettoyants et les produits à appliquer sur la peau proposés en vente libre contre l'acné contiennent souvent 2 à 3 % d'acide salicylique, tandis que les produits topiques obtenus sur ordonnance et les composés personnalisés contiennent des concentrations beaucoup plus élevées. L'acide salicylique est considéré comme anti-inflammatoire, antimicrobien, sébolytique et inhibiteur de la tyrosinase. En raison de ses effets lipophiles et comédolytiques, il est particulièrement adapté au traitement de l'acné comédonienne.

L'acide salicylique à 30 % est disponible en solution hydroalcoolique ou dans du polyéthylène glycol (PEG). La solution hydroalcoolique d'acide salicylique à 20-30 % se cristallise sur la peau lorsque

la composante en éthanol s'évapore, laissant un « pseudo-givre » qui peut être essuyé du visage si nécessaire. Cette dermabrasion est autolimitée : les cristaux ne peuvent pas pénétrer dans le derme. Un léger picotement peut parfois être ressenti lors de l'application, et une desquamation de un à trois jours peut s'ensuivre. Dans de rares cas, des « points chauds » focaux de surpénétration peuvent entraîner une hyperpigmentation post-inflammatoire. L'excipient de PEG améliore la pénétration folliculaire tout en entraînant une pénétration plus lente et une distribution plus uniforme. Il laisse un aspect brillant sur la peau et peut être légèrement occlusif. Certains praticiens recommandent de l'essuyer avec de l'eau après plus de cinq minutes de contact. Cette dermabrasion n'entraîne pas de desquamation ou une desquamation minime, ce qui facilite la récupération des patients. Une étude à visage divisé qui a comparé l'acide salicylique à 30 % préparé dans le PEG à l'acide salicylique à 30 %



Légendes des figures

Figure 1 : Patiente traitée avec un gel de dapsone à 5 % deux fois par jour et quatre dermabrasions à l'acide salicylique à 30 % dans du polyéthylène glycol sur une période de deux mois; avec l'aimable autorisation de Vincent Richer, M.D., FRCPC.

dans une solution hydroalcoolique pour le traitement de l'acné a donné la préférence à la solution dans le PEG.³ Toutefois, ce traitement doit être évité pendant la grossesse, l'allaitement et chez les patients allergiques à l'aspirine (acide acétylsalicylique).

Dans le cabinet de l'auteur, les dermabrasions à l'acide salicylique à 30 % préparé dans le PEG sont principalement pratiquées en association avec un traitement topique sur ordonnance (**figure 1**). L'agent de dermabrasion est versé sur une gaze de 4 × 4, et la gaze est utilisée pour appliquer trois couches sur l'ensemble du visage. Il ne faut pas plus de 5 ml de solution de dermabrasion pour un traitement. La peau est essuyée délicatement avec une gaze sèche pour minimiser la brillance environ 5 minutes après l'application de l'agent de dermabrasion. Ces séances de dermabrasion peuvent être effectuées chaque semaine, mais en pratique, les patients reviennent

pour des traitements toutes les 2 à 4 semaines, ce qui permet également à leur traitement topique de faire effet (**figure 1**). En raison de la simplicité du processus de dermabrasion et de l'absence d'équipement spécialisé nécessaire pour effectuer la procédure, une dermabrasion à l'acide salicylique peut être un traitement « supplémentaire » rapide au cours d'un rendez-vous qui ne nuira pas au flux de travail de la clinique.

La dermabrasion de Jessner

La solution de Jessner est composée de 14 % de résorcine, 14 % d'acide salicylique et 14 % d'acide lactique dans une base d'éthanol à 95 %. Elle peut être utilisée comme traitement d'appoint de l'acné et des troubles pigmentaires tels que le mélasma et l'hyperpigmentation post-inflammatoire. Comme cet agent de dermabrasion contient également de l'acide salicylique, un pseudo-givre peut se former sur la peau pendant le traitement. Le composant de résorcine peut également laisser un givre très léger et réticulé.

L'application de la solution de Jessner entraîne une gêne immédiate plus importante (picotements)



Figure 2 : Exemple d'agents de dermabrasion chimique et d'un agent de préparation de la peau; avec l'aimable autorisation de Vincent Richer, M.D., FRCPC

que celle d'un agent de dermabrasion à l'acide salicylique. Une ventilation forcée ou l'utilisation d'un

ventilateur portatif peut être utile pour contrôler les symptômes. Il est à noter que la molécule de résorcine est chimiquement similaire à l'hydroquinone et qu'une hypersensibilité de contact est possible en cas d'exposition répétée. Si un patient est sensibilisé à la résorcine, il existe une solution de Jessner modifiée qui augmente les concentrations d'acide salicylique et d'acide lactique à 17 % et remplace la résorcine par 8 % d'acide citrique.

Dans le cabinet de l'auteur, la solution de Jessner n'est pas utilisée comme traitement autonome de l'hyperpigmentation, mais plutôt en complément des agents éclaircissants topiques, des dispositifs laser ou de l'acide tranexamique par voie orale. Elle est administrée de la même manière que l'agent de dermabrasion à l'acide salicylique décrit ci-dessus.

Les autres types de dermabrasions superficielles

Les autres types de dermabrasions superficielles comprennent les dermabrasions à la trétinoïne (à base de 5 à 10 % de trétinoïne). Ces agents sont généralement appliqués sur l'ensemble du visage et laissés en place pendant 6 heures. Après la période spécifiée, ils sont rincés à la maison. Ces agents de dermabrasion nécessitent une reconstitution en cabinet à l'aide de cristaux qui laissent un résidu jaune vif sur la peau du patient.

L'acide trichloracétique est également considéré comme un agent de dermabrasion superficielle à des concentrations allant de 10 à 30 %. L'acide trichloracétique à des concentrations supérieures à 35 % est recommandé pour le traitement focal de lésions individuelles et non pour un traitement général. Dans le cabinet de l'auteur, l'acide trichloracétique à des concentrations allant de 70 à 90 % est l'une des options thérapeutiques pour la prise en charge du xanthélasma.

Les aspects pratiques

- La préparation ou le dégraissage de la peau est un élément important à prendre en compte avant d'administrer un agent de dermabrasion. Ce processus permet une répartition et une absorption uniformes de l'agent. Une solution composée à parts égales d'alcool et d'acétone (« Peel Prep ») peut s'avérer efficace à cette fin.
- Les agents de dermabrasion peuvent être obtenus auprès de votre pharmacie de préparation locale ou commandés auprès d'une société spécialisée dans les agents de dermabrasion. L'auteur choisit personnellement de passer commande auprès d'une entreprise établie afin de minimiser les variations dans la composition des excipients (figure 2).

- Si vous travaillez avec des assistants (infirmiers praticiens ou médecins assistants) que vous encadrez et formez étroitement, les dermabrasions superficielles peuvent être déléguées de manière efficace.

Conclusion

L'acide salicylique et la solution de Jessner sont des agents de dermabrasion chimique superficiels qui peuvent compléter les traitements de l'acné et du mélasma administrés par un dermatologue. Le choix de l'acide salicylique dans une solution de PEG plutôt que dans une solution hydroalcoolique semble maximiser les résultats et minimiser le temps de récupération et les risques pour les patients lors du traitement de l'acné. La prise en charge proactive de la sensation de piqure qui peut survenir lors d'une dermabrasion, à l'aide d'outils tels que des ventilateurs portatifs, est essentielle à la réussite de cette procédure.

Références :

1. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, et al. Basic chemical peeling: superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):313-324. doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.079.
2. Wambier CG, Lee KC, Soon SL, Sterling JB, Rullan PP, Landau M, et al. Advanced chemical peels: phenol-croton oil peel. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):327-336. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.060.
3. Dainichi T, Ueda S, Imayama S, Furue M. Excellent clinical results with a new preparation for chemical peeling in acne: 30% salicylic acid in polyethylene glycol vehicle. *Dermatol Surg.* 2008;34(7):891-899; discussion 899. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.

Correspondence :

Dr Vincent Richer
Courriel : vincent.richer@ubc.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Aucune déclaration

À PROPOS DE L'AUTEUR

Ilya Mukovozov, M.D., PhD, FRCPC, FAAD

Le Dr Ilya Mukovozov est dermatologue certifié au Canada et aux États-Unis. Il exerce actuellement à Toronto et se consacre à des soins de qualité pour les patients, à l'excellence de la recherche et à l'enseignement. Il a obtenu son Bachelor of Health Sciences à l'université McMaster, avec mention d'honneur, avant d'entamer sa carrière de chercheur et de médecin à l'université de Toronto (UofT). Ses travaux de recherche au sein du département de biologie cellulaire de l'hôpital pour enfants SickKids ont porté sur la caractérisation des voies de signalisation inflammatoires dans les cellules immunitaires. Il a obtenu son diplôme de maîtrise en sciences, suivi d'un diplôme combiné de médecine et de doctorat à l'UofT. Il a accompli sa résidence en dermatologie à l'université de la Colombie-Britannique.



Le Dr Mukovozov participe activement à la recherche en dermatologie avec des collègues de tout le Canada. Il est l'auteur de plus de 40 publications évaluées par des pairs dans des revues de dermatologie, notamment *l'Australasian Journal of Dermatology*, *Clinics in Dermatology*, *Dermatology*, *Dermatitis*, *Dermatologic Surgery*, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, et *l'European Journal of Dermatology and Venereology*. Pendant sa formation à l'UofT, il a été rédacteur en chef du *University of Toronto Medical Journal* et de *Toronto Notes*, un guide d'étude complet pour les examens menant à l'obtention d'une licence d'exercer la médecine. Il a reçu de nombreux prix et financements, notamment de l'Institut canadien de recherche en santé et de la Fondation des maladies du cœur de l'Ontario. Ses travaux scientifiques ont été présentés lors de conférences nationales et internationales.

Affiliations de l'auteur : Toronto Dermatology Centre, Toronto, ON MapleDerm, Maple, ON North York Dermatology Clinic, North York, ON

Manifestations cliniques et traitement de la rosacée oculaire

Introduction

La rosacée est une affection cutanée inflammatoire chronique courante qui touche principalement la zone centrale du visage, notamment les joues, le nez, le menton, le front et les yeux.¹ La prévalence de la rosacée est plus élevée chez les personnes d'âge moyen et chez celles dont le phototype de peau est clair (types I à II selon la classification de Fitzpatrick).² Des symptômes oculaires apparaissent chez 58 à 72 % des personnes atteintes de rosacée.^{1,3} Les manifestations cliniques de la rosacée oculaire comprennent la blépharite chronique, la conjonctivite, le dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM), la vascularisation de la cornée, l'infiltration de la cornée et la formation de cicatrices.⁴ Les patients peuvent faire état de symptômes de sécheresse oculaire, de sensation de brûlure et de picotement, de sensibilité à la lumière, de vision floue et

de la sensation d'avoir un corps étranger dans l'œil.¹ Les signes cliniques comprennent des télangiectasies du bord des paupières, des télangiectasies conjonctivales, un DGM et un chalazion.¹

Retard du diagnostic

Malheureusement, le diagnostic de la rosacée oculaire est souvent retardé, ce qui entraîne un retard dans le traitement.⁵ Le diagnostic est difficile, car les symptômes de la rosacée oculaire ne sont pas spécifiques à ce seul trouble et d'autres troubles ophtalmiques peuvent se manifester de manière similaire.⁶ Le Global Rosacea Consensus Panel souligne que même en cas d'atteinte cutanée minime, la rosacée oculaire peut être identifiée par des caractéristiques spécifiques telles que des anomalies du bord des paupières, des problèmes cornéens ou une inflammation sclérale (**tableau 1**).⁴

Caractéristiques de la rosacée oculaire	Description
Télangiectasies du bord de la paupière	Vaisseaux sanguins visibles sur le bord de la paupière.
Blépharite	Érythème et inflammation du bord de la paupière, le plus souvent dus à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius.
Kératite	Inflammation de la cornée qui peut entraîner des défauts de vision et, dans les cas graves, une perte d'acuité visuelle.
Conjonctivite	Inflammation de la muqueuse qui tapisse la surface interne des paupières et de la conjonctive bulbaire. Typiquement associée à une injection conjonctivale ou à une congestion vasculaire.
Uvéite antérieure	Inflammation de l'iris et/ou du corps ciliaire.

Tableau 1. Caractéristiques de la rosacée oculaire.

Pour un diagnostic efficace de la rosacée oculaire chez les patients présentant des symptômes oculaires avec ou sans caractéristiques cutanées, une approche systématique est recommandée. L'évaluation comprend l'anamnèse, l'examen physique et des questions sur l'expérience subjective du patient à l'aide de questionnaires tels que l'indice de maladie de la surface oculaire (OSDI pour Ocular Surface Disease Index). Les outils d'évaluation tels que l'OSDI aident à établir un diagnostic, à classer les symptômes et à évaluer l'efficacité subjective des traitements.^{1,4,7}

De façon remarquable, la gravité des symptômes oculaires est souvent sans rapport avec la gravité des manifestations cutanées chez les patients atteints de rosacée.^{6,8} Chez 20 % des patients atteints de cette pathologie, les symptômes oculaires peuvent précéder

l'atteinte cutanée et, dans 90 % des cas de rosacée oculaire, les symptômes cutanés peuvent être subtils, ce qui constitue un défi supplémentaire pour un diagnostic précis.⁹

Une revue systématique récente de la rosacée oculaire chez les patients pédiatriques a montré que plus de la moitié (55 %) de ceux-ci présentaient des signes et symptômes oculaires avant les manifestations cutanées.⁵ Malheureusement, la rosacée oculaire chez les enfants est souvent diagnostiquée à tort comme une infection virale ou bactérienne et le diagnostic peut rester mal posé pendant des années jusqu'à ce que les caractéristiques cutanées de la rosacée se manifestent. Par conséquent, la majorité des enfants atteints de rosacée oculaire (83 %) ont connu un délai dans la pose du diagnostic, avec une moyenne d'environ deux ans, certains ayant connu un délai pouvant aller jusqu'à 10 ans.⁵

La rosacée oculaire présente également un défi diagnostique en raison de ses manifestations non spécifiques. Une rosacée oculaire installée depuis longtemps et non traitée peut entraîner une inflammation de la cornée, des cicatrices, voire une perforation de la cornée avec perte de l'acuité visuelle.¹ C'est pourquoi il est essentiel de diagnostiquer la maladie dès les premiers stades pour éviter les complications.

Traitements

Étant donné la nature multifactorielle de la rosacée oculaire, diverses modalités de traitement ont été utilisées pour cibler les facteurs étiologiques associés à cette affection. Les facteurs contribuant à la rosacée oculaire comprennent l'infection staphylococcique, la réponse immunitaire innée, l'inflammation des glandes de Meibomius, *Demodex folliculorum*, le dysfonctionnement vasculaire et les déclencheurs environnementaux tels que la lumière du soleil. Les options thérapeutiques couramment utilisées pour traiter les symptômes oculaires de la rosacée comprennent l'hygiène des paupières, les antibiotiques topiques et oraux, l'émulsion ophtalmique de ciclosporine, l'ivermectine, l'isotrétinoïne et la lumière pulsée intense (IPL).

L'hygiène des paupières

L'hygiène des paupières est sans danger et souvent recommandée en première intention dans le traitement de la rosacée oculaire et de la sécheresse oculaire. Elle consiste en l'utilisation de compresses chaudes et de larmes artificielles pour traiter la rosacée oculaire. Une revue systématique récente a conclu que 64 % des patients traités uniquement par des routines

d'hygiène des paupières présentaient une réponse positive au traitement, 34 % des patients présentant une réponse complète (**figure 1**). Il est probable que pour les patients présentant des symptômes légers, l'hygiène des paupières suffise à les soulager. Toutefois, pour les patients présentant des symptômes modérés ou graves, l'hygiène des paupières seule peut s'avérer insuffisante et doit être associée à d'autres traitements.¹⁰

Le respect de l'hygiène des paupières peut également poser problème. Une enquête sur l'hygiène des paupières et la réponse subjective des patients aux symptômes de sécheresse oculaire a montré que sur les 188 patients interrogés, seuls 55 % ont déclaré avoir respecté les règles.¹¹ Cependant, parmi ceux qui ont suivi le traitement, 92 % (n = 96/104) ont décrit une amélioration des symptômes de sécheresse oculaire. En outre, une revue systématique Cochrane des traitements de la blépharite chronique a conclu que les routines d'hygiène des paupières peuvent apporter un soulagement symptomatique.¹²

Diverses approches de l'hygiène des paupières ont été décrites et impliquent généralement l'utilisation de compresses chaudes, seules ou en association avec des shampooings doux pour les paupières, à l'aide d'un disque de coton, d'un coton-tige ou d'un gant de toilette. Des produits nettoyants pratiques en vente libre, tels que OcuSoft (Rosenberg, Texas), Eye Scrub® (Novartis, Suisse) et LidHygenix (Advanced Eye Care Products, Inc. Atlanta, GA), entre autres, peuvent être utilisés à la place de shampooings doux pour le nettoyage des paupières.¹¹ L'hygiène des paupières peut améliorer les symptômes de la sécheresse oculaire en éliminant les débris inflammatoires du bord de la paupière et en améliorant la stabilité du film lacrymal.¹³

Les antimicrobiens topiques

L'utilisation des antimicrobiens topiques, tels que le métronidazole, l'azithromycine et la povidone iodée, sur les paupières et/ou la surface oculaire a été rapportée. Une revue systématique récente a montré que, dans l'ensemble, les antimicrobiens topiques permettaient d'obtenir une réponse partielle chez 39 % des patients traités et une réponse complète chez 52 % d'entre eux (**figure 1**).¹⁰ Les antimicrobiens topiques peuvent être bénéfiques en diminuant la flore microbienne des paupières, grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires ou en contribuant à adoucir les collerettes sur le bord de la paupière.⁶

Les émulsions ophtalmiques de cyclosporine

L'utilisation de l'émulsion ophtalmique de cyclosporine est courante en optométrie et en ophtalmologie, et a déjà été rapportée pour des patients atteints de rosacée oculaire.¹⁴ Une revue systématique récente avec une analyse groupée portant sur 46 patients a montré que, dans l'ensemble, l'émulsion ophtalmique de cyclosporine a permis d'obtenir une réponse complète chez 30 % des patients traités, et une réponse partielle chez 57 % d'entre eux (**figure 1**).¹⁰

Il existe vraisemblablement deux mécanismes par lesquels la cyclosporine exerce un effet bénéfique sur la rosacée oculaire et sur les DGM en général. Premièrement, la cyclosporine inhibe le trafic des lymphocytes T et diminue ainsi l'inflammation des glandes de Meibomius.¹⁵ Deuxièmement, la cyclosporine module les populations de cellules immunitaires dans la conjonctive et la glande lacrymale, améliorant ainsi les symptômes de la sécheresse oculaire.¹⁶ Il est important de noter que, contrairement aux corticostéroïdes, l'émulsion ophtalmique de cyclosporine est sans danger, sans effets indésirables significatifs, sans risque de prolifération microbienne et sans augmentation du risque d'infection oculaire.¹⁶

Les antimicrobiens oraux

L'utilisation d'une variété d'agents antimicrobiens oraux a été rapportée pour le traitement de la rosacée oculaire, notamment les tétracyclines, les nitroimidazoles, les macrolides et les lincosamides. Une revue systématique récente a montré que les antimicrobiens oraux en tant que classe entraînaient une réponse complète chez 20 % des personnes traitées et une réponse partielle chez 70 % d'entre elles (**figure 1**).¹⁰

Dans l'ensemble, la doxycycline est l'agent antimicrobien oral le plus souvent utilisé dans la rosacée oculaire, à des doses allant de 50 mg par jour à 100 mg deux fois par jour, pour des traitements allant de un à trois mois.^{14,17-19} Un schéma thérapeutique couramment utilisé consiste à administrer 100 mg de doxycycline deux fois par jour pendant le premier mois et une fois par jour pendant les deux mois suivants.^{14,18} Une récente analyse groupée portant sur 206 patients a montré que la doxycycline entraînait une réponse complète chez 23 % des patients traités et une réponse partielle chez 64 % d'entre eux (**figure 1**).¹⁰ La doxycycline peut être efficace dans le traitement de la rosacée oculaire en diminuant la croissance de la microflore oculaire et en inhibant des enzymes telles que les métalloprotéinases, les collagénases et les lipases bactériennes.⁶ L'effet indésirable le plus

fréquemment rapporté avec la doxycycline est le dérangement gastro-intestinal, qui survient chez 52 % des personnes traitées.²⁰ L'utilisation réussie d'un traitement de trois mois de métronidazole oral à une dose comprise entre 20 et 30 mg/kg par jour a été rapportée comme une alternative à la doxycycline orale chez les enfants atteints de rosacée oculaire.²¹

Bien que l'efficacité et l'innocuité de la doxycycline à 40 mg (30 mg à libération immédiate et 10 mg à libération prolongée) une fois par jour pour le traitement de la rosacée papulo-pustuleuse aient été démontrées, son efficacité dans la rosacée oculaire n'a pas encore été établie.²² Un essai de non-infériorité à répartition aléatoire, en simple aveugle, a démontré que la minocycline à 100 mg n'est pas inférieure à la doxycycline à 40 mg sur le plan de l'efficacité sur une période de traitement de 16 semaines chez les patients atteints de rosacée.²³ Cependant, les effets sur la rosacée oculaire en particulier n'ont pas été étudiés.

L'ivermectine

L'ivermectine est un médicament antiparasitaire préconisé dans le traitement de la rosacée oculaire en ciblant les acariens *Demodex folliculorum* et grâce à ses propriétés anti-inflammatoires. L'utilisation de l'ivermectine par voie orale dans le traitement

de l'infection oculaire à *Demodex folliculorum* a été démontrée. En outre, une dose unique d'ivermectine par voie orale a conduit à une résolution complète chez une jeune fille de 12 ans atteinte d'une rosacée oculaire et cutanée grave ne répondant pas à la doxycycline orale.²⁵

L'utilisation d'une crème topique d'ivermectine à 1 % une fois par semaine, en association à une hygiène des paupières, a amélioré de manière significative les symptômes oculaires, les rougeurs, les gonflements et les télangiectasies, par rapport à une hygiène des paupières seule.²⁶ Une récente étude à répartition aléatoire a comparé une crème d'ivermectine à 1 % associée à des capsules à libération modifiée de doxycycline à 40 mg à une crème d'ivermectine à 1 % associée à un placebo chez des patients atteints de rosacée grave, dont plus de 40 % présentaient des symptômes oculaires. Les deux traitements ont réduit la proportion de participants présentant des signes et des symptômes oculaires entre le début de l'étude et la semaine 12 : -60,0 % avec la thérapie combinée et -60,7 % avec la monothérapie.²⁷ Ainsi, la crème topique d'ivermectine à 1 % est sûre, bien tolérée et peut être efficace chez les patients atteints de rosacée oculaire en réduisant les acariens *Demodex folliculorum* au niveau du bord des paupières.²⁸

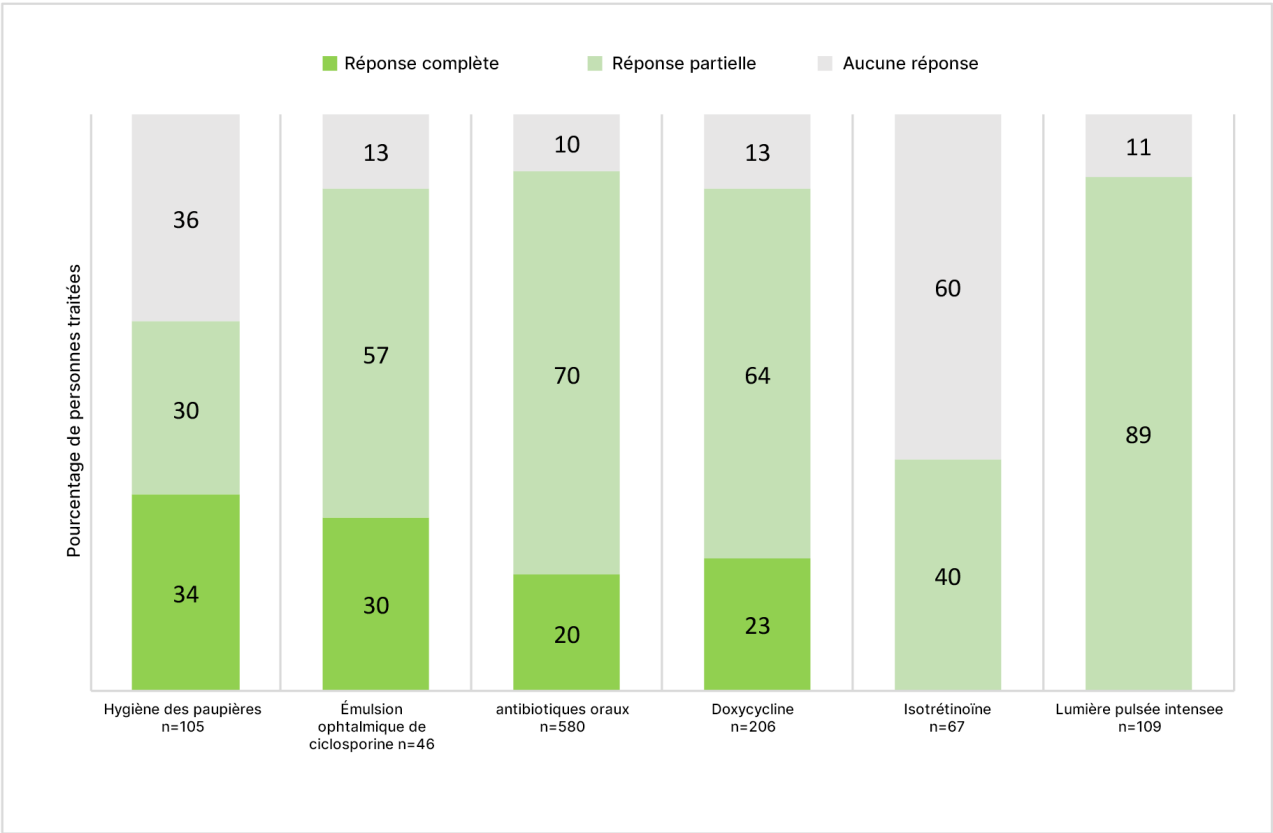


Figure 1. Réponses au traitement de la rosacée oculaire selon la modalité de traitement.

L'isotrétinoïne

L'utilisation de l'isotrétinoïne dans le traitement de la rosacée oculaire est rapportée dans plusieurs études cliniques publiées dans la littérature. Malgré le rôle bénéfique de l'isotrétinoïne à faible dose chez des patients sélectionnés pour leur rosacée, une analyse groupée des effets de l'isotrétinoïne dans le traitement de la rosacée oculaire a montré que la majorité des patients ne répondaient pas (60 %) et que seulement 40 % présentaient une réponse partielle (**figure 1**).¹⁰ Ainsi, l'isotrétinoïne n'apporte qu'un bénéfice limité et peut même aggraver la rosacée oculaire en exacerbant les symptômes de sécheresse oculaire et les troubles de la vision.

La lumière intense pulsée

L'utilisation de l'IPL pour traiter la sécheresse oculaire et les symptômes oculaires a fait l'objet d'une attention accrue ces dernières années. Les protocoles de traitement impliquent généralement un total de quatre séances de traitement à deux ou trois semaines d'intervalle en utilisant un protocole à double passage développé par Toyos et ses collègues.²⁹ Les zones de traitement comprennent la région malaire (du tragus au tragus, en y incluant le nez) et la zone périoculaire jusqu'à la protection oculaire positionnée le long du bord de la paupière inférieure.²⁹ Une revue systématique et une méta-analyse récentes ont montré que le traitement par IPL entraînait une amélioration des scores OSDI après traitement.³⁰ Il a été démontré que des traitements adjuvants, tels que l'expression des glandes de Meibomius, les collyres à base d'hyaluronate de sodium, le masque oculaire chauffant, les compresses chaudes, l'hygiène des paupières, les gouttes d'antibiotiques, les gouttes de ciclosporine, les suppléments d'oméga-3 et les compresses chaudes, augmentaient l'efficacité de la lumière pulsée.³⁰

Une autre revue systématique a montré que les patients atteints de rosacée oculaire traités par IPL avaient un taux de réponse au traitement supérieur à 90 % (**figure 1**).¹⁰ Bien que le protocole de traitement varie selon les études publiées, dans l'ensemble, le traitement par IPL s'est avéré sûr et susceptible d'avoir des répercussions positives sur les signes et les symptômes de la rosacée oculaire et de la sécheresse oculaire liée à la DGM.³⁰ Il est probable que les patients aux premiers stades de la maladie bénéficient davantage d'une thérapie par IPL.

Bien que le mécanisme d'action de l'IPL dans la rosacée oculaire reste à élucider, l'un des mécanismes proposés implique l'effet de réchauffement produit par l'IPL sur l'augmentation de l'écoulement du meibum visqueux.³¹ L'augmentation de l'écoulement du meibum

peut réduire la prolifération bactérienne typiquement observée dans la stase du meibum, diminuant ainsi l'inflammation et l'irritation oculaires.³¹

Conclusion

La rosacée oculaire présente un défi diagnostique important en raison de ses manifestations cliniques variées et de l'absence de tests diagnostiques spécifiques. Le diagnostic et le traitement de la rosacée oculaire sont souvent retardés, bien qu'elle puisse être à l'origine de graves complications.⁵

Une approche diagnostique systématique et progressive, comprenant une anamnèse approfondie, des évaluations par questionnaire comme l'OSDI et un examen clinique minutieux, est cruciale pour l'identification précoce de la rosacée oculaire. Fait important, les symptômes oculaires peuvent précéder les manifestations cutanées, ce qui complique encore le diagnostic.

Diverses modalités de traitement ont été employées pour prendre en charge la rosacée oculaire, allant de l'hygiène des paupières et des antimicrobiens topiques aux médicaments oraux tels que la doxycycline et l'isotrétinoïne, en passant par des thérapies telles que les émulsions ophtalmiques à base de ciclosporine et la thérapie par lumière pulsée intense. L'hygiène des paupières et les antimicrobiens topiques ont donné des résultats prometteurs, en particulier dans les cas légers, tandis que les cas plus graves peuvent nécessiter des médicaments par voie orale. La crème topique d'ivermectine à 1 % et l'IPL ont démontré leur efficacité chez de nombreux patients atteints de rosacée oculaire, que ce soit en tant que traitement complémentaire ou en tant que traitement autonome.^{10,27,31}

Globalement, un diagnostic et une prise en charge précoces sont essentiels pour prévenir les complications et améliorer les résultats chez les patients atteints de rosacée oculaire. La rosacée étant un diagnostic clinique, l'ensemble du tableau clinique doit être pris en considération, y compris les antécédents familiaux, les changements dermatologiques et les observations oculaires. Des recherches supplémentaires sur les techniques de diagnostic et les modalités de traitement sont nécessaires pour mieux comprendre et traiter cette pathologie difficile.

Références :

1. 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 Jun;82(6):1501-1510.
2. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017 Oct

- 4;9(1):e1361574.
3. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol.* 1986 Nov-Dec;31(3):145-58.
4. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020 May;182(5):1269-1276.
5. Khaslavsky S, Starkey SY, Avraham S, Kashetsky N et al. Treatment of pediatric ocular rosacea: A systematic review. *Ann Dermatol Venereol.* 2023 Sep;150(3):199-201.
6. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Dec;69(6 Suppl 1):S36-41.
7. Khadamy J. Ocular rosacea: don't forget eyelids and skin in the assessment of this stubborn ocular surface disease. *Cureus.* 2024 Jan 1;16(1):e51439.
8. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC et al. Ocular rosacea: signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol.* 1997;133(1):49-54.
9. Ghanem VC, Mehra N, Wong S et al. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea.* 2003 Apr;22(3):230-3.
10. Avraham S, Khaslavsky S, Kashetsky N et al. Treatment of ocular rosacea: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024 Jan 20.
11. Alghamdi YA, Camp A, Feuer W et al. Compliance and subjective patient responses to eyelid hygiene. *Eye Contact Lens.* 2017 Jul;43(4):213-217.
12. Lindsley K, Matsumura S, Hatf E et al. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5.* Art. No.: CD005556.
13. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1995 Nov;15(6):569-74.
14. Arman A, Demirseren DD, Takmaz T. Treatment of ocular rosacea: comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline. *Int J Ophthalmol.* 2015 Jun 18;8(3):544-9.
15. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2006 Feb;25(2):171-5.
16. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology.* 2000 May;107(5):967-74.
17. Andrade FMX, Picosse FR, Cunha LPD et al. Ocular surface changes in the treatment of rosacea: comparison between low-dose oral isotretinoin and doxycycline. *Arq Bras Oftalmol.* 2020 Mar-Apr;83(2):109-112.
18. Bilgin B, Karadag AS. Effects of combined oral doxycycline and topical cyclosporine treatment on ocular signs, symptoms, and tear film parameters in rosacea patients. *Arq Bras Oftalmol.* 2018 Nov./Dec.;81(6):466-470.
19. Gonser LI, Gonser CE, Deuter C et al. Systemic therapy of ocular and cutaneous rosacea in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Oct;31(10):1732-1738.
20. Valentín S, Morales A, Sánchez JL et al. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009 Aug 12;2:129-40.
21. Léoni S, Mesplé N, Aitali F et al. Le métronidazole, alternative thérapeutique des rosacées oculaires et cutanées de l'enfant [Metronidazole: alternative treatment for ocular and cutaneous rosacea in the pediatric population]. *J Fr Ophthalmol.* 2011 Dec;34(10):703-10.
22. Del Rosso JQ, Brantman S, Baldwin H. Long-term inflammatory rosacea management with subantibiotic dose oral doxycycline 40mg modified-release capsules once daily. *Dermatol Ther.* 2022 Jan;35(1):e15180.
23. van der Linden MMD, van Ratingen AR, van Rappard DC et al. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2017 Jun;176(6):1465-1474.
24. Holzchuh F G, Hida RY, Moscovici BK et al. (2011). Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol.* 2011 Jun;151(6):1030-1034. e1.
25. Brown M, Hernández-Martín A, Clement A et al. Severe demodexfolliculorum-associated oculocutaneous rosacea in a girl successfully treated with ivermectin. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):61-63.
26. Choi Y, Eom Y, Yoon EG, Song JS et al. Efficacy of topical ivermectin 1% in the treatment of demodex blepharitis. *Cornea.* 2022 Apr 1;41(4):427-434.
27. Schaller M, Kemény L, Havlickova B et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):336-343.
28. Ávila MY, Martínez-Pulgarín DF, Rizo Madrid C. Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by Demodex spp.: A randomized clinical trial. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021 Jun;44(3):101326.
29. Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg.* 2015 Jan;33(1):41-6.
30. Qin G, Chen J, Li L et al. Efficacy of intense pulsed light therapy on signs and symptoms of dry eye disease: A meta-analysis and systematic review. *Indian J Ophthalmol.* 2023 Apr;71(4):1316-1325.
31. Toyos R, Desai NR, Toyos M et al. Intense pulsed light improves signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: A randomized controlled study. *PLoS One.* 2022 Jun 23;17(6):e0270268.

Coordonnées :

Dre Ilya Mukovozov
Courriel : ilya.mukovozov@alumni.ubc.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Conseils consultatifs/Consultations : Catalytic Health Inc, L'Oreal Canada, RBC Consultants, Sun Pharmaceuticals; **Conférencière :** AbbVie, Sun Pharmaceuticals

À PROPOS DE L'AUTEURE

Jennifer Lipson, M.D.

La D^{re} Lipson est dermatologue médicale à Ottawa et exerce au centre West Ottawa Specialty Care. Elle est chargée de cours à l'Université d'Ottawa et médecin associée à l'hôpital d'Ottawa et au centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (Children's Hospital of Eastern Ontario - CHEO). Elle est membre du comité de semestrielle clinique et scientifique de dermatologie à Ottawa, du comité de subspecialité en dermatologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et du comité de direction de la section de dermatologie de l'Association médicale de l'Ontario. Ses domaines d'intérêt clinique comprennent les maladies inflammatoires à médiation immunitaire, l'acné hormonale et le cancer de la peau.

Affiliations de l'auteur : Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario) Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario) Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario)



Manifestations cutanées des MII : rôle potentiel du védolizumab

Introduction

La connaissance de la physiopathologie des maladies à médiation immunitaire continue de progresser. Au cours de la dernière décennie, l'évolution rapide des immunothérapies ciblées leur a permis de gagner en précision. Le chevauchement des anomalies immunitaires entraîne un chevauchement des maladies, des affections concomitantes et des traitements. Les dermatologues, gastro-entérologues, rhumatologues, pneumologues, allergologues et oncologues partagent et prennent en charge conjointement un plus grand nombre de patients, dont les problèmes sont souvent plus complexes. Il est nécessaire de comprendre quelles sont les répercussions de nos thérapies sur ces affections liées à l'immunologie et souvent comorbides, afin d'offrir des soins complets. Fréquemment, le dermatologue prend des décisions thérapeutiques qui ont des répercussions positives sur de nombreuses comorbidités sans exacerber d'autres affections. Ceci est particulièrement courant dans certaines régions du pays où les délais d'attente pour recevoir des soins sont longs et où il y a une pénurie de spécialistes. Il est intéressant de noter qu'à mesure que nos traitements deviennent encore plus précis et spécifiques à la maladie, ils pourraient ne plus avoir d'effet thérapeutique additionnel sur les

comorbidités courantes. Par exemple, l'évolution du paysage des traitements des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) et l'utilisation et le développement accrus de thérapies spécifiques à l'intestin introduisent la question de savoir si ces traitements auront des répercussions sur l'incidence et la prise en charge des manifestations extra-intestinales (MEI) des MII. L'objectif de cet article est de passer en revue les MEI les plus courantes et les plus importantes des MII et d'explorer les données disponibles sur les répercussions du védolizumab, un médicament spécifique de l'intestin, sur ces MEI.

Manifestations extra-intestinales (MEI)

Les MII, la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) peuvent être associées à une diversité de MEI qui affectent divers systèmes de l'organisme. Les articulations, la peau et les yeux sont le plus souvent touchés. Au moins 10 % des patients atteints d'une MII présentent des MEI muco-cutanées, d'apparition courante dans la MC, où elles ont été signalées chez jusqu'à 44 % des patients.^{1,2} En fait, les manifestations muco-cutanées peuvent parfois être symptomatiques d'une MII.³ Les facteurs de risque de la MC et de la CU associées à des manifestations

muco-cutanées sont notamment le sexe féminin, un jeune âge au moment du diagnostic et l'atteinte des yeux ou des articulations. Les risques supplémentaires liés à la MC comprennent les antécédents familiaux de MII et les maladies nécessitant un traitement immunomodulateur.⁴

Les MEI muco-cutanées possibles des MII sont nombreuses. Il n'est par conséquent pas possible de discuter de chaque manifestation dans cette revue; seules les MEI muco-cutanées les plus courantes

molécules spécifiques de l'intestin utilisées pour traiter les MII sous-jacentes. En outre, les MEI dont l'activité est moins susceptible d'être prise en charge par des molécules plus précises, spécifiques de l'intestin, seront signalées. Considérant que les carences nutritionnelles ne sont pas directement touchées par ces immunothérapies, elles ne seront pas examinées en détail.

Lésions spécifiques des MII	Manifestations réactives	Manifestations associées	Carences nutritionnelles	Lésions liées au traitement
Fissures et fistules (périanales et péristomiales)	Ulcères aphteux	Hippocratisme digital	Acrodermatite entéropathique	Alopécie
Maladie de Crohn métastatique	Épidermolyse bulleuse acquise	Hidradénite suppurée	Glossite	Éruption cutanée médicamenteuse/ syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
Maladie de Crohn orale	Érythème noueux	Lichen plan	Pellagre	Dermatoses neutrophiles
	Syndrome de Sweet	Dermatose à IgA linéaire	Phrynodermie	Modifications cutanées induites par le TNF-alpha
	Polyartérite noueuse	Érythème palmaire	Scorbut	Nécrolyse épidermique toxique/syndrome de Steven Johnson
	Pyoderma gangrenosum	Psoriasis		
		Vitiligo		

Tableau 1. Manifestations extra-intestinales muco-cutanées courantes et importantes
Abréviations : IgA, immunoglobuline A; MII, maladie inflammatoire de l'intestin; TNF-alpha, facteur de nécrose tumorale alpha.

et les plus importantes seront abordées. Il est donc préférable de les classer en fonction de leur origine physiopathologique, notamment celles qui sont spécifiques des MII, des manifestations réactives, des manifestations associées; des carences nutritionnelles et des manifestations liées au traitement (**tableau 1**). Mon objectif est de mettre en évidence les MEI qui reproduisent l'activité des maladies intestinales et qui peuvent être traitées par inadvertance avec des

Manifestations muco-cutanées spécifiques des MII

Les manifestations muco-cutanées spécifiques des MII affectent la peau par des mécanismes identiques à ceux qui affectent le tractus gastro-intestinal (GI) et partagent la même pathologie, les granulomes non caséeux. Cette catégorie comprend la

MC métastatique, la MC orale et les lésions contiguës (ulcères périanaux, fissures/fistules).²

La maladie de Crohn métastatique (MCM) est une entité extrêmement rare. Il n'existe pas de données précises sur la prévalence et l'incidence de cette affection, qui demeure le plus probablement sous-diagnostiquée en raison de sa morphologie variée.² La MCM survient généralement dans le cadre d'une maladie GI bien établie. La manifestation cutanée qui précède la maladie GI est plus souvent observée chez les enfants et se manifeste par des lésions cutanées et génitales. Il ne semble pas y avoir de lien entre l'activité de la MCM et l'activité de la maladie GI. La MCM peut présenter de nombreuses morphologies, notamment des plaques érythémateuses, des nodules et des ulcérations linéaires qui apparaissent plus souvent que des pustules, des papules ou des lésions de type abcès. L'atteinte la plus fréquente concerne les parties génitales; elle se retrouve chez deux tiers des enfants et la moitié des adultes atteints de MCM. Pour cette raison, on classe généralement la MCM en deux catégories : MCM génitale et MCM non génitale.² La MCM génitale peut se manifester par un œdème génital, des fissures en coup de couteau, des papules évoquant des condylomes et des marisques qui présentent des granulomes à l'examen histologique.² La MC vulvaire se présente sous quatre formes principales : ulcération, enflure vulvaire, lésions hypertrophiques et suppuration chronique.⁵ La MCM non génitale touche le plus souvent les jambes, l'abdomen, le tronc et les zones intertrigineuses; elle touche rarement le visage. Comme la MCM est une manifestation rare de la MC, le traitement repose sur des données anecdotiques issues de rapports de cas et de séries de cas, et aucun des traitements disponibles n'est vraiment fiable quant

la thalidomide et l'excision chirurgicale.² Un récent rapport de cas a montré que le védolizumab a été bénéfique pour un seul patient atteint de MCM.⁶

Le processus granulomateux de la MC s'étend à la cavité orale (MC orale) chez 8 à 9 % des patients. Il peut se manifester sous la forme d'un aspect pavé de la muqueuse, d'ulcères linéaires profonds, d'excroissances indurées de la muqueuse, d'une gingivite ou d'une enflure du visage, de la langue ou des lèvres. Les lèvres sont le siège le plus courant de l'enflure et peuvent présenter des fissures verticales douloureuses. Cette entité pathologique est appelée chéilite granulomateuse (**figure 1**).⁷ Les lésions orales répondent généralement au traitement de la maladie sous-jacente; toutefois, un traitement local par stéroïdes topiques ou intralésionnels, des inhibiteurs topiques de la calcineurine, des anesthésiques topiques, des bains de bouche à base d'acide acétylsalicylique, des anti-inflammatoires



Figure 2 : plaques indurées rouge-brun sur le membre inférieur, typiques de l'érythème noueux. Photo © reproduite avec l'aimable autorisation de Massimo Defilippo (Symptomeundbehandlung.com)

non stéroïdiens sous forme de pâte et des lavages antiseptiques peuvent également être utilisés pour prévenir l'infection. Les autres traitements utilisés sont l'hydroxychloroquine, la colchicine, la dapsone, la thalidomide, la clofazimine, les inhibiteurs du TNF alpha, l'ustekinumab, l'infliximab et la chirurgie.^{8,9} Un rapport de cas d'un patient atteint de MC et d'une chéilite granulomateuse réfractaire à trois médicaments biologiques a montré que le védolizumab administré en même temps que la doxycycline et la triamcinolone avait permis de résoudre l'affection.⁸ Il existe une controverse quant au fait de considérer les fissures et fistules périanales comme des MEI



Figure 1 : Chéilite granulomateuse typique avec enflure et fissuration des lèvres. Photo courtesy of DermNetNZ.org

à l'efficacité.² Les traitements signalés comme étant efficaces comprennent les glucocorticostéroïdes intralésionnels et systémiques, le métronidazole oral, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α (TNF α), l'azathioprine, le méthotrexate, la ciclosporine,

ou non. Les lignes directrices 2016 de l'Organisation européenne de la maladie de Crohn et de la colite (ECCO) ne les définissent pas comme des MEI lorsqu'elles surviennent dans le tractus GI.^{3,10}

Manifestations réactives

On estime que les pathologies réactives sont dues à une antigénicité croisée entre la peau et la muqueuse intestinale et qu'elles présentent une pathologie différente de celle des MII sous-jacentes.³ L'érythème noueux (EN) qui touche environ 7,4 % des patients, le pyoderma gangrenosum (PG) qui touche environ 2,3 % des patients et la stomatite aphteuse sont les MEI muco-cutanées les plus courantes dans la catégorie des manifestations réactives.¹⁰

L'EN est un processus inflammatoire aigu du tissu adipeux sous-cutané, connu sous le nom de panniculite. Il se manifeste par l'apparition rapide de nodules douloureux, profonds et non ulcéreux, de 1 cm à 5 cm, qui ressemblent à des ecchymoses allant du violet au brun (**figure 2**). Ces nodules touchent le plus généralement les tibias, mais peuvent apparaître n'importe où sur le corps. Les patients peuvent présenter une fièvre, des malaises et des arthralgies. L'EN est l'affection cutanée la plus courante chez les patients atteints d'une MII, bien qu'il ne soit certainement pas uniquement propre aux MII. Il est présent chez près de 10 % des patients atteints de CU et jusqu'à 15 % des patients atteints de MC¹. Il est généralement présent dans le contexte d'une MII établie; toutefois, il est antérieur à la MII chez 15 % des patients.¹¹ L'EN est plus fréquent chez les femmes, les patients arthritiques et les patients positifs à l'antigène leucocytaire humain B27 (HLA-B27). Chez les patients atteints de MC, l'EN est souvent associé à une atteinte colique.¹ L'activité de l'EN coïncide en général avec celle de la MII, et survient souvent pendant les poussées de MII; toutefois, la gravité des poussées cutanées ne reflète pas nécessairement la gravité des poussées de MII.^{1,3,10} En général, l'EN est un processus spontanément résolutif ou disparaît grâce au traitement de la maladie sous-jacente. Les mesures de soutien telles que l'élévation des jambes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour soulager la douleur et la compression sont utiles. Certains patients peuvent nécessiter des corticostéroïdes systémiques, des anti-inflammatoires d'épargne stéroïdienne tels que la colchicine, la dapsone et l'iodure de potassium, et de temps en temps des immunomodulateurs tels que le méthotrexate, l'azathioprine ou les inhibiteurs du TNFα. Étonnamment, l'infliximab peut traiter et parfois déclencher l'EN, surtout chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante.¹¹ Dans certains rapports, il

a été signalé que l'EN répondait au védolizumab et dans d'autres, qu'il n'y répondait pas.¹²

Le **pyoderma gangrenosum (PG)** est une dermatose neutrophile qui peut apparaître de façon idiopathique et être liée à diverses maladies systémiques. Il est le plus souvent associé à une MII systémique, avec une incidence allant jusqu'à 3 %.³ La prévalence du PG est plus élevée chez les patients atteints de CU, ou présentant des antécédents familiaux de CU, chez les femmes, en cas d'atteinte colique, de stomie permanente, d'atteinte oculaire et d'EN.³ Les patients atteints d'une MII et de PG sont plus susceptibles de présenter une arthrite et une uvéite.¹⁰ Le PG a des présentations variables dont cinq sous-types sont reconnus. Les sous-types les plus courants de PG associés à une MII sont les formes ulcéreuses et pustuleuses, suivies des formes péristomiales, bulleuses et végétantes.¹ Le PG apparaît sous la forme d'une papule, d'une pustule ou d'un nodule qui s'ulcère rapidement et se transforme en un ulcère



Figure 3 : Pyoderma gangrenosum avec un bord classique déchiqueté, gris argent, et des stries épithéliales entre les ulcérations. Photo reproduite avec l'aimable autorisation de Healthmd.ne

très douloureux présentant un contour inflammatoire classique de couleur gris argent, des bords érodés d'aspect déchiqueté, des stries épithéliales et un suintement purulent (**Figure 3**).¹ En raison de son apparence et de la douleur intense qu'il provoque, le PG fait souvent l'objet d'un diagnostic erroné et est traité comme une infection. Les éléments diagnostiques du PG comprennent la pathergie (survenant dans une zone traumatisée) et, dans 30 % des patients, la survenue courante d'une pustule, bien qu'elle passe souvent inaperçue avant de s'ulcérer. Le PG se manifeste le plus souvent au niveau des extenseurs des membres inférieurs et d'une zone péristomiale, bien qu'il puisse survenir n'importe où sur le corps.¹ Le PG guérit généralement en formant des « cicatrices cribriformes » qui ont l'aspect d'un nid d'abeilles.

Comme dans le cas de l'EN, les patients affectés par un PG peuvent présenter de la fièvre, des malaises et des arthralgies. Contrairement à l'EN, qui survient généralement dans le contexte d'une MII bien établie, le PG peut précéder, coïncider ou apparaître après le début d'une MII.³ Son activité ne coïncide généralement pas avec l'activité de la MII sous-jacente, à l'exception de la forme pustuleuse.

Beaucoup considèrent l'éruption pustuleuse érosive des lèvres et de la muqueuse orale, dénommée pyostomatite végétante, comme une variante muqueuse du PG pustuleux. On pense que sa fréquence est plus élevée chez les hommes âgés de 20 à 59 ans et qu'elle survient généralement au cours d'une MII bien établie.³

Le traitement du PG consiste à d'abord traiter l'inflammation par des anti-inflammatoires et/ou des immunomodulateurs, puis à traiter l'ulcère par des produits appropriés de soins des plaies. Le traitement initial peut comprendre des stéroïdes intralésionnels et des stéroïdes topiques puissants et/ou des inhibiteurs topiques de la calcineurine si l'affection est légère ou à un stade précoce. Si l'affection est plus grave, on utilise souvent la prednisone et/ou la ciclosporine, le mycophénolate mofétil ou un inhibiteur du TNFα. À ce jour, il y a plus de rapports publiés faisant état de patients développant un PG sous védolizumab qu'il n'y en a qui font état de PG répondant au védolizumab.^{12,13,14} Il faut éviter un débridement en raison du risque de pathergie. Malheureusement, le taux de récurrence du PG peut atteindre 25 %.³

Le **syndrome de Sweet**, également connu sous le nom de dermatose neutrophilique aiguë fébrile, est une dermatose neutrophilique rare observée dans diverses situations inflammatoires, médicamenteuses ou malignes. Il peut survenir dans le contexte d'une MII, tant lors d'une poussée de MII que d'une maladie quiescente.¹⁵ Il est plus fréquent dans la MC, chez les femmes âgées de 30 à 50 ans et dans la MC avec atteinte colique.¹ Le syndrome de Sweet se manifeste par des papules, des plaques, des pustules et parfois des bulles ou des « pseudobulles » œdémateuses et douloureuses de couleur rouge-violet, le plus souvent localisées au niveau de la tête et des mains. Les patients présentent souvent des symptômes systémiques comprenant fièvre, malaises et arthralgies et, moins souvent, une atteinte des organes internes. Le syndrome de Sweet est souvent spontanément résolutif. Le traitement est très similaire à celui de l'EN et du PG, à savoir des anti-inflammatoires topiques et systémiques; cette maladie est très sensible aux traitements par des stéroïdes systémiques.¹⁵ Des rapports font état d'un syndrome de Sweet survenu chez un patient atteint de la MC et traité par le védolizumab¹⁶, et d'une amélioration chez un patient

atteint de CU et traité par corticostéroïdes oraux associés à du védolizumab.¹⁷

Le **syndrome arthrocutané associé à une maladie intestinale** est une dermatose neutrophile extrêmement rare qui a été signalée chez des patients atteints d'une MII ou ayant subi une dérivation gastrique. Il se manifeste par de la fièvre, des arthralgies, des myalgies, des douleurs abdominales et des lésions cutanées polymorphes évoquant un PG, un EN ou une hidradénite suppurée (HS). On pense qu'il est secondaire au développement de complexes immunitaires résultant d'une prolifération de bactéries dans l'intestin.¹ Il est traité par une chirurgie, des antibiotiques et des stéroïdes systémiques. Le rôle du védolizumab dans cette pathologie n'a pas été reporté.

Les **ulcères aphteux** touchent environ 20 % de la population générale et jusqu'à 33 % des patients atteints de MC.³ La stomatite aphteuse se manifeste par des ulcères récurrents, douloureux, ronds ou ovales présentant un bord érythémateux de couleur crème. La présence d'une stomatite aphteuse doit éveiller une suspicion de MII, surtout chez les enfants qui en sont atteints, car elle survient plus souvent dans cette population et peut précéder le diagnostic de MII.⁷ Les aphtes buccaux sont corrélés à une maladie GI évolutive et une positivité à l'antigène HLA-B27.¹ Une revue systématique et une méta-analyse ont mis en évidence une tendance à la baisse de la prévalence des ulcères aphteux chez les patients traités par infliximab par rapport à ceux traités par védolizumab.¹⁸

La **polyartérite noueuse cutanée (PANc)** est une vascularite récurrente, peu fréquente, des petits et moyens vaisseaux de la peau. Environ 10 % de tous les cas de PANc sont associés à une MII et l'affection peut précéder le diagnostic de MII. La PANc se manifeste par des nodules érythémateux, le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Sur le plan clinique, elle peut évoquer l'EN, le PG ou la MC métastatique. Le diagnostic nécessite une biopsie. L'activité de la maladie ne coïncide pas avec l'activité de la MII sous-jacente.³ Fait intéressant, des cas de vascularite cutanée ont été rapportés chez des patients atteints à la fois de CU et de la MC sous traitement par védolizumab.^{19,20}

L'**épidermolyse bulleuse acquise (EBA)** est une maladie bulleuse auto-immune extrêmement rare causée par des auto-anticorps dirigés contre le collagène VII. Elle se manifeste par des bulles non inflammatoires dans les zones traumatisées, le plus souvent sur les mains et les pieds. Les bulles guérissent en formant des cicatrices et des grains de milium. Trente pour cent des patients atteints d'EBA sont également atteints d'une MII et d'une MC, plus souvent que d'une CU, et la majorité des patients présentent des antécédents de MII de longue durée.

La concomitance de l'EBA et d'une MII serait due au phénomène d'extension d'épitopes.¹ Le traitement de la MII sous-jacente permet généralement une amélioration des lésions cutanées associées.¹ Il n'existe actuellement aucun rapport sur l'effet du védolizumab sur l'EBA.

Manifestations associées

De nombreuses maladies inflammatoires intestinales sont associées aux MII. Une étude clinique menée récemment que la rosacée, le psoriasis et la dermatite atopique sont fortement corrélés aux MII, tandis que le vitiligo et la pelade le sont beaucoup moins ou pas du tout.³

Psoriasis

L'association entre le psoriasis et les MII est complexe. L'incidence du psoriasis, en particulier du

psoriasis en plaques, est plus élevée chez 11,2 % des patients atteints de MC et 5,7 % de ceux atteints de CU.¹ De plus, les patients atteints de psoriasis sont prédisposés aux MII. La gravité du psoriasis n'est pas corrélée à l'activité des MII. Certains traitements utilisés pour traiter les MII peuvent en outre déclencher un psoriasis médicamenteux. La concomitance de ces affections inflammatoires et leur chevauchement thérapeutique semble indiquer des voies génétiques et inflammatoires communes. En fait, il a été établi que ces affections partagent des caractéristiques génétiques.

Le psoriasis peut être déclenché ou exacerbé par plusieurs médicaments, notamment les inhibiteurs du TNFα. Le psoriasis médicamenteux survient chez 2 % des patients traités par des inhibiteurs du TNFα et semble se manifester le plus souvent chez les patients atteints d'une MC sous-jacente qui reçoivent un traitement par infliximab.^{1,21} Les aspects pris en

	Plus courant dans la MC que dans la CU	Plus courant chez les femmes (F) que chez les hommes (H)	Coïncide généralement avec la MII	Manifestations associées	Répond généralement au traitement de la maladie sous-jacente
Érythème noueux	MC > CU	F > H	Oui	Arthrite et uvéite	Oui
Pyoderma gangrenosum	CU > MC (similaire)	H > F	Pas nécessairement	Risque accru d'uvéite et d'arthrite	Non
Syndrome de Sweet	MC > CU	F > H	Pas nécessairement	Fièvre, arthralgies, autres MEI	Oui
Stomatite aphteuse	MC > CU	H > F Enfant > Adulte	Oui	HLA B27+	Parfois
EBA	MC > CU		-		Oui
PAN	MC > CU		Non		Non
PsO	MC > CU		Non		Non

Table 3 : Caractéristiques des principales manifestations extra-intestinales muco-cutanées réactives et associées aux maladies inflammatoires de l'intestin.
Abréviations : CU, colite ulcéreuse; HLA-B27, antigène leucocytaire humain B27; MC, maladie de Crohn; MEI, manifestations extra-intestinales; MII, maladie inflammatoire de l'intestin.

compte pour le psoriasis induit par le TNF α sont notamment une plus grande proportion de patients présentant une atteinte pustuleuse palmoplantaire, une atteinte pustuleuse généralisée, une atteinte rétro-auriculaire grave, une atteinte alopeciante grave du cuir chevelu, et plus d'une morphologie (au lieu d'un psoriasis en plaques typique).²¹ Heureusement, la plupart des patients se sont rétablis (47 %) ou leur état s'est amélioré (46 %) après l'arrêt du traitement par inhibiteur du TNF α . Cependant, près de 50 % des patients n'ont pas présenté d'amélioration après le passage à un autre inhibiteur du TNF α .²¹ Des rapports préliminaires suggèrent que le phénomène peut également survenir avec d'autres agents biologiques, tels que l'ustékinumab.²² Il existe également des cas de psoriasis induits par le védolizumab.^{23,24}

Le **lichen plan oral** peut être associé aux MII. Il se présente sous la forme de plaques blanches réticulées dans la bouche (muqueuse buccale, langue, gencive) susceptibles de s'ulcérer. De plus, des éruptions lichénoïdes orales ont été signalées lors de la prise des inhibiteurs du TNF α sulfasalazine et mésalazine. Le **lichen plan cutané**, qui se présente sous la forme de papules aplaties et de plaques violacées qui causent des démangeaisons, a également été signalé comme une affection secondaire aux inhibiteurs du TNF α .^{7,25,26} Il n'existe à ce jour aucun rapport publié de lichen plan cutané induit par le védolizumab.

L'**hidradénite suppurée (HS)** est une maladie inflammatoire chronique qui se manifeste par des comédons ouverts, des kystes, des nodules, des cicatrices et des trajets fistuleux. Elle survient principalement dans les plis cutanés. La prévalence de cette maladie est 9 fois plus élevée chez les patients atteints d'une MII. Chez les patients atteints d'HS, la MC est souvent circonscrite au gros intestin. Elle précède l'HS, qui est souvent localisée dans les zones périnéales ou périanales.²⁷ L'activité de l'HS ne reflète généralement pas l'activité luminale. Des cas d'HS induite par le védolizumab ont été rapportés.²⁸

Étonnamment, les syndromes rares **SAPHO** (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) et **PAPA** (arthrite purulente, PG, acné) peuvent être associés aux MII. SAPHO affecte le plus souvent les jeunes patients atteints de CU.¹

La **dermatose bulleuse à IgA linéaire (DBIgAL)** est une maladie bulleuse rare de la peau et des muqueuses qui touche les enfants et les adultes. Elle se caractérise par un prurit grave dont les vésicules et les bulles tendues sont disposées en rosette évoquant une « couronne de bijoux ». Elle a été signalée à la fois avec la MC et la CU. Une étude clinique a montré que la dermatose bulleuse à IgA linéaire associée à la CU disparaissait après une colectomie.²⁹ Cette maladie répond généralement bien aux stéroïdes systémiques

et à la dapsons, qui appartient à la famille des sulfones. Il n'existe à ce jour aucun rapport publié de DBIgAL induite par le védolizumab.

D'autres affections associées, telles que le vitiligo, l'hippocratisme des doigts et l'érythème palmaire, sont moins fréquentes et ont moins d'incidence sur l'état de santé général des patients. Les caractéristiques de diverses MEI réactives et associées aux MII sont décrites dans le **Tableau 3**.

Traitements et affections liées au traitement

Heureusement, les traitements des MII, des maladies à médiation immunitaire associées et des MEI dermatologiques se recoupent souvent, ce qui permet de traiter ces maladies avec le même médicament. Par exemple, ces traitements comprennent notamment les immunosuppresseurs systémiques (prednisone, méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, sulfasalazine) et les immunomodulateurs (inhibiteurs du TNF α , inhibiteur des interleukines 12 et 23 [IL12/23], inhibiteur de l'IL23, inhibiteurs de JAK). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'introduction précoce de traitements avancés, tels que les agents biologiques et les petites molécules, chez les patients atteints d'une MII peut prévenir les MEI, et quels traitements sont optimaux pour la prise en charge conjointe des MII et des MEI.

Beaucoup de ces thérapies entraînent également

Principales perles cliniques

Les MEI muco-cutanées sont courantes.

Les MEI muco-cutanées peuvent précéder le diagnostic d'une maladie GI.

Les MEI ne coïncident pas toutes avec l'activité de la maladie GI.

Il existe un nombre croissant de traitements pour les MII et de nombreuses MEI muco-cutanées.

Actuellement, l'incidence du védolizumab sur les MEI muco-cutanées n'est pas claire.

de nombreux effets indésirables cutanés possibles. Les inhibiteurs du TNF α sont couramment utilisés pour traiter les MII et de nombreuses affections immunitaires associées (psoriasis, rhumatisme psoriasique, spondylarthrites, HS). Ils sont également à l'origine de diverses éruptions cutanées, dont, mais sans s'y limiter, le lupus médicamenteux, la sarcoïdose, l'eczéma, la pelade, le pityriasis lichénoïde et varioliformis acuta (PLEVA) et la vascularite.²⁶ La sulfasalazine et

l'azathioprine ont toutes deux été tenues responsables d'éruptions mobilliformes et du syndrome de Sweet, ainsi que du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse potentiellement mortel³⁰, du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique.³¹⁻³³ L'azathioprine a également été tenue responsable du syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine, l'alopécie, le sarcome de Kaposi et le cancer de la peau non mélanome. La mésalamine serait la cause d'une photosensibilisation dans de rares cas, d'une alopécie et de prurit.³⁴

Le védolizumab, un anticorps monoclonal spécifique de l'intestin qui cible la $\alpha 4\beta 7$ -intégrine, a été approuvé par Santé Canada en 2016 pour le traitement de la MC et de la CU. Le mécanisme d'action passe par l'inhibition sélective de la liaison de la $\alpha 4\beta 7$ -intégrine leucocytaire à son principal ligand, la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse, une molécule d'adhésion spécifiquement exprimée sur les vaisseaux sanguins du tube digestif et qui est régulée à la hausse dans les veinules inflammées.¹⁸ Cette interaction inhibe l'adhésion et la migration des leucocytes dans l'intestin, s'opposant ainsi au trafic des lymphocytes observé dans les MII.³⁵ Le védolizumab a une efficacité prouvée dans la MC et la CU, ainsi qu'un profil d'effets indésirables favorable. Il s'agit actuellement du seul traitement des MII qui cible sélectivement le tube digestif, bien que d'autres thérapies soient en cours de développement. La possibilité que le védolizumab entraîne une augmentation des MEI est difficile à étudier. Par exemple, cette étude est perturbée par un nombre important de patients arrêtant les inhibiteurs du TNF α (qui sont connus pour traiter de nombreuses MEI) pour commencer le traitement par l'agent spécifique à l'intestin.³⁶ L'efficacité du védolizumab dans le traitement des MEI des MII devient lentement évidente; cependant, les données cliniques ont montré des résultats incohérents. En 2018, une étude comparative rétrospective a rapporté une incidence plus faible de MEI, notamment du EN et de la stomatite aphteuse, chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF α p/r au védolizumab.³⁷ Une étude systémique, visant à évaluer l'effet du traitement par le védolizumab sur les MII, a conclu qu'il n'y avait pas de données probantes robustes indiquant que le védolizumab traite efficacement les MEI cutanées des MII, bien qu'il puisse réduire la survenue de nouvelles MEI.³⁸ Une petite étude prospective a démontré la disparition complète de l'EN et des MEI arthritiques chez les patients atteints d'une MII.¹² L'efficacité du védolizumab sur les MEI peut être due à la meilleure maîtrise de la maladie intestinale, étant donné que l'activité de certaines MEI (y compris l'arthrite et l'EN) coïncide avec l'activité intestinale.¹¹ Un rapport de cas publié de psoriasis induit par le

védolizumab a démontré que la maladie disparaissait avec l'arrêt du médicament.²³ L'espoir réside dans le fait que de futures études cliniques et les données en conditions réelles permettront de mieux clarifier la relation entre le traitement des MII par un agent ciblant l'intestin, tel que le védolizumab, et les MEI.

Conclusion

Les MEI muco-cutanées sont courantes et il est important de les reconnaître, car elles sont non seulement responsables d'une morbidité importante chez les patients, mais elles peuvent aussi être la première manifestation d'une MII ou indiquer une activité continue de la maladie en l'absence de symptômes. Du fait de rapports publiés faisant état à la fois d'une amélioration et d'une induction des MEI muco-cutanées lors du traitement par le védolizumab, le verdict final relatif aux effets de ce traitement ciblant l'intestin sur les MIE n'a pas encore été rendu. Avec le développement de nouvelles thérapies ciblant l'intestin, il sera essentiel de mieux comprendre la relation entre cette classe de médicaments et les MEI. En outre, la publication et la présentation de cas sur le traitement par le védolizumab et les MEI contribueront à clarifier cette question. Un point principal à retenir est que la collaboration entre les dermatologues et les gastro-entérologues s'avère essentielle pour proposer des soins complets aux patients atteints d'une MII.

Références :

1. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2021;10(2). doi:10.3390/jcm10020364
2. Kurtzman DJ, Jones T, Lian F, Peng LS. Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):804-813. doi:10.1016/j.jaad.2014.04.002
3. Ungureanu L, Cosgarea R, Alexandru Badea M, Florentina Vasilevici A, Cosgarea I, Corina Șenilă S. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(1):31-37. doi:10.3892/etm.2019.8321
4. Roth N, Biedermann L, Fournier N, Butter M, Vavricka SR, Navarini AA, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210436. doi:10.1371/journal.pone.0210436
5. Barret M, de Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):563-570. doi:10.1016/j.crohns.2013.10.009
6. Costa Blasco M, McFeely O, Doyle C, Wolinska A, Andrawis M, Murphy L, et al. Metastatic Crohn disease improving with vedolizumab. *Br J Dermatol*. 2023;189(2):e35. doi:10.1093/bjd/ljad084
7. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-5667. doi:10.3748/wjg.v22.i25.5655
8. Taxonera C, Alba C, Colmenares M, Olivares D, Rey E. Recurrent granulomatous cheilitis associated

- with Crohn's disease successfully treated with ustekinumab: case report and literature review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820934327. doi:10.1177/1756284820934327
9. Aginbay A, Khamzina S, Zhanasbayeva M, Kaliaskarova K, Batyrbekov K, Kulkayeva G. Efficacy of infliximab for the treatment of oral manifestation of Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2022;16(3):629-636. doi:10.1159/000527473
 10. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, İbiş M, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(4):546-550. doi:10.1002/ibd.20807
 11. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease- epidemiology, genetics and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):307-317. doi:10.1080/17474124.2019.1574569
 12. Diaz LI, Keihanian T, Schwartz I, Kim SB, Calmet F, Quintero MA, Abreu MT. Vedolizumab-induced de novo extraintestinal manifestations. *Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Feb;16(2):75.
 13. Groudan K, Gupta K, Singhania R. Vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of pyoderma gangrenosum in a Crohn's disease patient. *Cureus*. 2021;13(1):e12582. doi:10.7759/cureus.12582
 14. Shibuya T, Haga K, Saeki M, Haraikawa M, Tsuchihashi H, Okahara K, et al. Pyoderma gangrenosum in an ulcerative colitis patient during treatment with vedolizumab responded favorably to adsorptive granulocyte and monocyte apheresis. *J Clin Apher*. 2020;35(5):488-492. doi:10.1002/jca.21821
 15. Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, Duvic M. New practical aspects of Sweet syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):301-318. doi:10.1007/s40257-022-00673-4
 16. Martínez Andrés B, Sastre Lozano V, Sánchez Melgarejo JF. Sweet syndrome after treatment with vedolizumab in a patient with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(8):530. doi:10.17235/reed.2018.5603/2018
 17. Belvis Jiménez M, Maldonado Pérez B, Argüelles-Arias F. Using vedolizumab to treat severe Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1134-1135. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy066
 18. Salgado-Peralvo AO, Montero-Alonso M, Kewalramani N, Pérez-Sayáns M, Mateos-Moreno MV, Garcillán-Izquierdo MR. Prevalence of aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel disease after the treatment with monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022;27(6):e588-e599. doi:10.4317/medoral.25528
 19. de Freitas LF, Feitosa MR, Féres O, Parra RS. Cutaneous vasculitis associated with vedolizumab in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(2):e15-e17. doi:10.1093/ibd/izaa255
 20. Abbenante D, Merli Y, Misciali C, Sacchelli L, Bardazzi F. Nodular vasculitis during treatment with vedolizumab in a patient with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol*. 2022;63(1):131-132. doi:10.1111/ajd.13754
 21. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor-α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):334-341. doi:10.1016/j.jaad.2016.08.012
 22. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):451-457. doi:10.1159/000500116
 23. Pereira Guedes T, Pedroto I, Lago P. Vedolizumab-associated psoriasis: until where does gut selectivity go? *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(7):580-581. doi:10.17235/reed.2020.6817/2019
 24. Sody E, Körber A. Psoriasis induced by vedolizumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):E9-e11. doi:10.1097/mib.0000000000001011
 25. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchese A, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3). doi:10.3390/diagnostics9030077
 26. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfrikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):486-504. doi:10.1016/j.jaad.2008.10.060
 27. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S27-35. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.055
 28. Licata G, Gambardella A, De Rosa A, Calabrese G, Alfano R, Argenziano G. Hidradenitis suppurativa caused by vedolizumab. *Dermatitis*. 2021;32(1):e23-e24. doi:10.1097/der.0000000000000610
 29. Egan CA, Meadows KP, Zone JJ. Ulcerative colitis and immunobullous disease cured by colectomy. *Arch Dermatol*. 1999;135(2):214-215. doi:10.1001/archderm.135.2.214
 30. Chen DH, Zhou HR, Zhang YG, Shen GY, Xu C, Guan CL. Drug hypersensitivity syndrome induced by sulfasalazine: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(33):e30060. doi:10.1097/md.00000000000030060
 31. McNally A, Ibbetson J, Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome: a case series and review of the literature. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):53-57. doi:10.1111/ajd.12383
 32. Romdhane HB, Mokni S, Fathallah N, Slim R, Ghariani N, Sriha B, et al. Sulfasalazine-induced Sweet's syndrome. *Therapie*. 2016;71(3):345-347. doi:10.1016/j.therap.2015.11.006
 33. Apotex Inc. Product Monograph. Apo-Azathioprine. Toronto, Ontario: 2020. p.1-31. Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059993.PDF
 34. Aptalis Pharma Canada Inc. Product Monograph Salofalk. Mont-Saint-Hilaire, Quebec: 2014. p. 1-26. Disponible sur : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00028807.PDF
 35. Pouldar D, Elsensohn A, Ortenzio F, Shiu J, McLeod M, de Feraudy S. Nodular vasculitis in a patient with Crohn's disease on vedolizumab. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(3):e36-e37. doi:10.1097/dad.0000000000001003
 36. Hanzel J, Ma C, Castele NV, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. Vedolizumab and Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*. 2021;81(3):333-347. doi:10.1007/s40265-020-01460-3
 37. Dubinsky MC, Cross RK, Sandborn WJ, Long M, Song X, Shi N, et al. Extraintestinal manifestations in vedolizumab and anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1876-1882. doi:10.1093/ibd/izy065
 38. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, Mathieu N, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab treatment in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2019;13(12):1569-1577. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz095

Coordonnées :

Dr. Jennifer Lipson
Courriel : jen1lipson@gmail.com

Divulgateur de renseignements financiers :

Aucune déclaration

À PROPOS DE L'AUTEURE

Marisa G. Ponzo M.D.-PhD, FRCPC

La Dre Marisa Ponzo est certifiée aux États-Unis et au Canada et est dermatologue à Toronto, en Ontario. Elle a obtenu son diplôme de médecine et de doctorat à l'Université McGill et a effectué sa résidence en dermatologie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle travaille actuellement à la North York Dermatology Clinic et possède un cabinet médical, esthétique et d'essais cliniques très actif. Avant de s'installer à Toronto, elle était chef de division en dermatologie à l'hôpital Saint-Paul de Vancouver, en Colombie-Britannique. En outre, elle dirigeait des cliniques spécialisées, notamment la clinique Medsafe, où les patients présentant de graves réactions cutanées indésirables aux médicaments étaient évalués et les médicaments coupables étaient identifiés grâce à des examens spécialisés. Elle a également dirigé une clinique de dépistage du cancer de la peau pour les patients ayant subi une greffe d'organe solide.

Affiliations de l'auteur : North York Dermatology Clinic, Toronto, Ontario.



La vaccination contre la COVID-19 et le lichen plan pigmentaire : existe-t-il une corrélation? Une revue de la littérature

Introduction:

La réponse mondiale à la pandémie de COVID-19 a consisté à développer et à distribuer rapidement divers vaccins pour freiner la propagation du virus SARS-CoV-2. Si ces vaccins sont efficaces pour prévenir les maladies graves et les hospitalisations dues à la COVID-19, ils ont également motivé une surveillance rigoureuse des effets secondaires et des événements indésirables potentiels. Parmi la large gamme d'effets indésirables post-vaccinaux signalés, l'apparition ou l'aggravation d'affections dermatologiques a suscité une grande attention de la part des médecins et des chercheurs.

L'une des affections dermatologiques liées aux vaccinations contre la COVID-19 est le lichen plan pigmentaire (LPP).¹ Le LPP est une dermatose rare caractérisée par l'apparition de macules ou de taches hyperpigmentées sur la peau.² L'étiologie exacte du LPP reste incertaine; cependant, une théorie veut que le LPP soit une maladie auto-immune dans laquelle les lymphocytes CD4+ et CD8+ sont activés et attaquent les kératinocytes basaux.³ De nombreux facteurs peuvent activer les lymphocytes. Ces facteurs sont, entre autres, les infections et/ou les vaccins.³ Une

association potentielle entre la vaccination contre la COVID-19 et le LPP est récemment apparue comme un sujet d'intérêt clinique et d'enquête scientifique.

Cette revue vise à fournir une vue d'ensemble des connaissances actuelles concernant la relation possible entre les vaccinations contre la COVID-19 et le LPP en examinant les données disponibles dans la littérature, sous la forme de rapports de cas existants, d'observations cliniques et d'hypothèses scientifiques.

Stratégie de recherche :

Mots clés destinés à la revue de la littérature :

Les termes en anglais suivants ont été utilisés pour la recherche : Covid-19, SARS-CoV-2, lichen planus pigmentosus, dermatological manifestations, viral infections, lichen planus pigmentosus etiology.

Bases de données pertinentes :

Les publications ont été recherchées dans les bases de données PubMed, Google Scholar et Web of Science.

Critères d'inclusion et d'exclusion : Le début de la période recherchée correspond à la date d'éclosion de

la COVID-19, soit le 17 novembre 2019. La fin de la période correspond à février 2023.

Observations :

D'après nos critères de recherche, 43 cas de lichen plan ont été rapportés à la suite de diverses vaccinations contre la COVID-19, parmi lesquels seuls quatre cas associés aux vaccins contre la COVID-19 ont été rapportés.^{1,3-5}

Le premier cas concernait une femme de 64 ans, atteinte de LPP inversé, qui a signalé des symptômes de LPP après avoir reçu sa première dose du vaccin

mention a révélé qu'il avait développé le LPP après sa deuxième dose du vaccin contre la COVID-19 d'Oxford-AstraZeneca. Le patient n'avait pas d'antécédents médicaux susceptibles d'expliquer l'apparition du LPP. Le patient a été traité avec une crème à base de mométasone, un corticostéroïde, et une légère amélioration de ses symptômes a été observée.⁵

Le troisième cas concernait un homme de 52 ans présentant un LPP inversé avec atteinte des ongles (un sous-type peu courant de LPP) après avoir reçu une troisième dose du vaccin contre la COVID-19 d'Oxford-AstraZeneca. Le patient présentait des lésions cutanées au niveau de l'aisselle, de la fosse

Traitement médicamenteux	Description
Prednisone	Un corticostéroïde oral prescrit pour réduire l'inflammation en supprimant les neutrophiles polymorphonucléaires. ⁶
Bétaméthasone topique	Un corticostéroïde topique prescrit pour réduire l'inflammation en supprimant les leucocytes polymorphonucléaires. ⁶
Triamcinolone topique	Un corticostéroïde administré par voie topique, orale ou intramusculaire. Les injections locales au niveau des lésions ont été efficaces. ⁶
Halobétasol topique	Un corticostéroïde topique utilisé pour diminuer l'inflammation et améliorer l'hyperpigmentation. ⁶
Propionate de clobétasol topique	Un corticostéroïde topique similaire utilisé pour diminuer l'inflammation et améliorer l'hyperpigmentation. ⁶
Mométasone topique	Un corticostéroïde topique similaire utilisé pour diminuer l'inflammation et améliorer l'hyperpigmentation. ⁶
Tacrolimus topique	Un inhibiteur de la calcineurine qui agit en inhibant les réactions dépendantes du calcium impliquées dans la réponse immunitaire des lymphocytes T afin de réduire les symptômes du LPP. ⁷
Pimécrolimus topique	Un inhibiteur de la calcineurine similaire qui agit en inhibant les réactions dépendantes du calcium impliquées dans la réponse immunitaire des lymphocytes T afin de réduire les symptômes du LPP. ⁷
Cyclosporine topique	Un immunosuppresseur topique qui peut être efficace pour réduire les lésions génitales dues au LPP et améliorer les lésions hypertrophiques. ⁸
Isotrétinoïne	Un agent oral de type rétinoïde dont le mécanisme d'action permet d'arrêter la différenciation des glandes sébacées et la kératinisation anormale afin d'aider à traiter le LPP. ⁹
Inhibiteurs oraux de JAK	Utilisation hors indication, inhibiteur de petite molécule qui inhibe la voie de signalisation JAK-STAT.

Tableau 1. Médicaments utilisés pour traiter le lichen plan pigmentaire

Abréviations : LPP, lichen plan pigmentaire; JAK, Janus kinase; JAK-STAT, Janus kinase/signal transducteur et activateur de transcription

contre la COVID-19 d'Oxford-AstraZeneca. Elle a signalé une aggravation des symptômes après la deuxième dose du même vaccin. La patiente n'avait pas d'antécédents médicaux susceptibles d'expliquer l'apparition du LPP. Après le diagnostic, la patiente a été traitée avec une pommade topique à base de bétaméthasone à 0,05 %. Après deux mois de traitement, une légère amélioration de ses symptômes a été observée, à savoir une réduction de la pigmentation.⁴

Le deuxième cas de LPP concernait un homme de 43 ans présentant de multiples lésions sur le visage. Une biopsie à l'emporte-pièce de ses lésions au

antécubitale droite, du creux poplité gauche, de la région inguinale droite et de plusieurs ongles. Le patient n'avait pas d'antécédents médicaux susceptibles d'expliquer l'apparition du LPP. Le traitement recommandé pour ce patient était une pommade topique à base de propionate de clobétasol à 0,05 % associée à des injections d'acétonide de triamcinolone dans la matrice de l'ongle.³

Le dernier cas concernait un homme de 50 ans chez qui on a diagnostiqué un LPP après une deuxième dose du vaccin contre la COVID-19 d'Oxford-AstraZeneca. Le patient n'avait pas d'antécédents médicaux susceptibles d'expliquer l'apparition du LPP.

Le patient a été traité avec une pommade topique à base de bétaméthasone à 0,05 %, ce qui a entraîné une légère amélioration qui a été observée lors d'un rendez-vous de contrôle deux mois plus tard.¹

Prise en charge du LPP :

Le traitement du LPP est difficile et il est important de souligner qu'aucun traitement unique n'a fait la preuve de son efficacité. Cependant, divers médicaments permettent de prendre en charge les complications dues à la maladie. Par exemple, le LPP se produit souvent dans des zones exposées au soleil; il est donc essentiel d'utiliser une protection solaire en même temps que d'autres traitements. Le **tableau 1** ci-dessous présente quelques médicaments utilisés pour traiter le LPP. L'hyperpigmentation post-inflammatoire peut être particulièrement pénible pour le patient, en particulier pour les personnes dont la peau est richement pigmentée, car elle pose des problèmes de traitement particuliers qui sont examinés plus en détail dans d'autres documents.

Analyse :

La pathogenèse du lichen plan et donc du LPP impliquerait la régulation de la voie des lymphocytes T auxiliaires du sous-groupe 1. Ainsi, les cytokines telles que l'interleukine-2 (IL-2), le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et l'interféron- γ (IFN- γ) sont impliquées dans le développement et la progression du lichen plan.³ En outre, des rapports suggèrent que le vaccin contre la COVID-19 augmente les niveaux de cytokines telles que l'IL-2, le TNF- α et l'IFN- γ chez l'homme.³ Étant donné la pathogenèse actuellement proposée, notamment le fait que le LPP est médié par les lymphocytes CD4+ et CD8+ et le rôle significatif de ces lymphocytes dans la production de cytokines, il est plausible d'envisager que le LPP puisse résulter d'une vaccination contre la COVID-19.⁴ Cependant, il est important de garder à l'esprit qu'il s'agit de nouvelles études sur le développement du LPP à la suite d'une vaccination contre la COVID-19. Des recherches plus approfondies sont donc nécessaires pour établir une corrélation entre le LPP et la vaccination contre la COVID-19. L'avis d'expert des dermatologues canadiens est qu'il y a une augmentation de la prévalence de la LPP à la suite de la pandémie. Toutefois, il n'existe pas de données concrètes pour étayer cet avis. En outre, bien que le LPP soit une affection rare, il a été signalé qu'il se produisait plus fréquemment chez les personnes ayant une peau richement pigmentée, en particulier celles de type III et supérieur.² L'hyperpigmentation post-inflammatoire peut être très pénible pour ces patients; c'est pourquoi

il est primordial de reconnaître rapidement la maladie et d'appliquer un traitement pour prévenir cette complication. À la différence de sa prévalence élevée au sein de la population des personnes de couleur, la recherche sur cette pathologie dans cette population a été particulièrement rare. Nous devons intensifier nos efforts de recherche sur cette maladie.

Références :

1. Chaima K, Fatma H, Nadine K, Chahir K, Emna B, Khadija S, et al. Lichen planus pigmentosus post COVID-19-vaccination: a case report with literature review. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15891. doi:10.1111/dth.15891
2. Ghosh A, Coondoo A. Lichen planus pigmentosus: the controversial consensus. *Indian J Dermatol.* 2016;61(5):482-486. doi:10.4103/0019-5154.190108
3. Edek YC, Tamer F, Ögüt B. Lichen planus pigmentosus inversus with nail involvement following COVID-19 vaccination: a case report. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15809. doi:10.1111/dth.15809
4. Sun L, Duarte S, Soares-de-Almeida L. Case of lichen planus pigmentosus-inversus after Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: cause or coincidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(7):e514-e516. doi:10.1111/jdv.18058
5. Aryanian Z, Balighi K, Azizpour A, Kamyab Hesari K, Hatami P. Coexistence of pemphigus vulgaris and lichen planus following COVID-19 vaccination. *Case Rep Dermatol Med.* 2022;2022:2324212. doi.org/10.1155/2022/2324212
6. Atzmony L, Reiter O, Hodak E, Gdalevich M, Mimouni D. Treatments for cutaneous lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(1):11-22. doi: 10.1007/s40257-015-0160-6
7. Samyia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(4):221-229. doi: 10.1177/120347541201600403
8. Lim KK, Su WP, Schroeter AL, Sabers CJ, Abraham RT, Pittelkow MR. Cyclosporine in the treatment of dermatologic disease: an update. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(12):1182-1191. doi:10.4065/71.12.1182
9. Muthu SK, Narang T, Saikia UN, Kanwar AJ, Parsad D, Dogra S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int J Dermatol.* 2016;55(9):1048-1054. doi:10.1111/ijd.13293

Coordonnées :

Marisa G. Ponzo
Email: Marisa.Ponzo@vch.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Aucune déclaration

**INSCRIVEZ-VOUS POUR RECEVOIR
LES PROCHAINES ÉDITIONS
NUMÉRIQUES ET IMPRIMÉES SUR
CANADIANDERMATOLOGYTODAY.COM**

**VOL 5
NUMÉRO 1
2024**

**APPEL À TOUS LES AUTEURS !
AVEZ-VOUS UN SUJET QUE VOUS AIMERIEZ VOIR
TRAITÉ EN 2024 ?**

**DITES-NOUS CE QUE VOUS EN PENSEZ OU
ENVOYEZ-NOUS UN BREF RÉSUMÉ INTÉRESSÉ PAR
L'ENREGISTREMENT D'UN PODCAST ?
NOUS AIMERIONS EXPLORER DES SUJETS AVEC VOUS !
CONTACTEZ-NOUS À : [INFO@CATALYTICHEALTH.COM](mailto:info@catalytichealth.com)**

**PARTAGEZ CETTE PUBLICATION SUR VOS
PLATEFORMES DE MÉDIAS SOCIAUX :**



**ACTUALITÉ
DERMATOLOGIQUE
AU CANADA**