

**VOL 5
NUMÉRO 2
2024**

ISSN 2563-7673 (IMPRIMÉ)
ISSN 2563-7681 (EN LIGNE)

ACTUALITÉ DERMATOLOGIQUE AU CANADA

**Le dutastéride administré
par mésothérapie pour
l'alopecie androgenetique :
Que savons-nous?**

Matt Sandre, M.D., FRCPC

**Vue d'ensemble du
lichen plan buccal**

Benoit M. Cyrenne, M.D.

**Les chéloïdes :
Revue de la pathogenèse
et des modalités de
traitement fondées sur des
données probantes**

Robert Bobotsis, M.D., MSc SLI,
FRCPC, DABD

**Mise à jour sur l'eczéma
chronique des mains**

Sonja Molin, M.D.

**Similitudes et différences
entre biosimilaires :
examen de la documentation
et résumé**

Lauren Lam, M.D., BSch, FRCPC

TABLE DES MATIÈRES

Le dutastéride administré par mésothérapie pour l'alopecie androgénétique : Que savons-nous? Matt Sandre, M.D., FRCPC	5
Vue d'ensemble du lichen plan buccal Benoit M. Cyrenne, M.D.	9
Les chéloïdes : Revue de la pathogenèse et des modalités de traitement fondées sur des données probantes Robert Bobotsis, M.D., MSc SLI, FRCPC, DABD	15
Mise à jour sur l'eczéma chronique des mains Sonja Molin, M.D.	23
Similitudes et différences entre biosimilaires : examen de la documentation et résumé Lauren Lam, M.D., BScH, 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

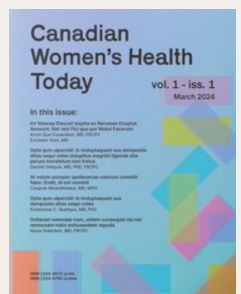
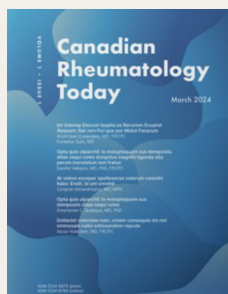
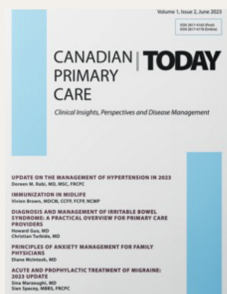
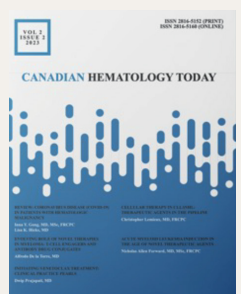
M.D. PHD FRCPC

K Papp Clinical Research
Probity Medical Research



Les esprits médicaux se réunissent ici.

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



À PROPOS DE L'AUTEUR

Matt Sandre, M.D., FRCPC

Dr Matt Sandre est dermatologue et exerce à Toronto (Ontario) à la clinique de dermatologie du *Sunnybrook Health Sciences Centre*, ainsi que dans des cliniques communautaires de la région du Grand Toronto. Il est également chargé de cours au département de médecine de l'Université de Toronto. Il a accompli son programme de résidence en dermatologie à l'Université de Toronto, puis a bénéficié d'une bourse de recherche en chirurgie dermatologique au laser et en dermatologie esthétique.

Affiliations de l'auteur : Chargé de cours, hôpital Sunnybrook, Université de Toronto, Toronto (Ontario)



Le dutastéride administré par mésothérapie pour l'alopecie androgenetique : Que savons-nous?

Matt Sandre, M.D., FRCPC

Introduction

L'alopecie androgenetique (AAG) est une affection dermatologique courante qui peut être une source de grande détresse pour certains patients.¹⁻³ La dihydrotestosterone (DHT), une hormone endogene, joue un rôle majeur dans cette forme de perte de cheveux, car elle provoque une miniaturisation des follicules pileux et écourte la phase de croissance anagène des cheveux.^{4,5} Le dutastéride est l'une des nombreuses options de traitements de l'AAG. Il agit par inhibition de la 5- α réductase (5- α R) de type I et type II et réduit ainsi les taux de DHT dans le cuir chevelu.^{2,4} Son action est en contraste avec celle du finastéride, un autre inhibiteur de la 5- α R, qui inhibe seulement le type II de cette enzyme.⁴ Bien que le dutastéride soit potentiellement plus puissant que le finastéride, sa demi-vie plus longue (environ 5 semaines), son profil d'effets indésirables similaire et l'absence d'approbation de Santé Canada pour le traitement de l'AAG incitent certains prescripteurs à plutôt choisir le finastéride que le dutastéride.^{2,4}

La mésothérapie consiste à injecter une substance, telle que des vitamines ou un médicament, dans la couche cutanée adéquate pour obtenir l'effet

thérapeutique souhaité tout en minimisant l'absorption systémique et les effets indésirables.^{4,6} L'injection de dutastéride par mésothérapie pour traiter l'AAG a été décrite assez récemment; toutefois, les données sont insuffisantes pour déterminer la position appropriée de cette technique sur l'échelle du traitement de l'AAG. Malgré cela, avec le temps, un nombre croissant d'articles sont publiés sur l'utilisation du dutastéride en mésothérapie. Le présent article fournit un bref aperçu de la posologie, des techniques d'injection, des effets indésirables et des résultats obtenus avec le dutastéride administré par mésothérapie.

Posologie et technique d'injection

Des publications ont décrit l'utilisation de concentrations allant de 0,005 à 0,05 % de dutastéride en mésothérapie.⁶⁻¹¹ Le traitement par dutastéride à 0,01 % en association avec le minoxidil à 2 % a également produit des résultats positifs chez les hommes et les femmes souffrant d'AAG.¹²

Étant donné la longue demi-vie du dutastéride, un intervalle de traitement de trois mois peut être une option pratique pour les patients, quoique des intervalles plus courts allant d'une semaine à un mois

aient été également mentionnés.⁶⁻⁸ Selon quelques rapports, certains prestataires de soins commencent par des injections hebdomadaires, puis diminuent progressivement la fréquence toutes les deux semaines, pour finalement passer à un intervalle de traitement mensuel.^{6,8}

Les techniques d'administration varient entre l'injection de 0,01 à 0,1 mL de solution à chaque endroit souhaité au moyen d'aiguilles fines ou de plus grand diamètre, à une profondeur d'environ 4 mm tout en laissant environ 1 cm entre les points d'injections.^{13,14} Une publication plus récente a également évalué l'utilisation du micro-aiguillage, aussi appelé microneedling, à une profondeur de 2,5 mm pour injecter une solution de dutastéride à 0,01 % dans le cuir chevelu. Cette technique n'est cependant pas perçue comme une mésothérapie au sens traditionnel du terme.¹⁵ Les auteurs réalisaient le traitement à un intervalle d'un mois.¹⁵

Effets indésirables

Un petit nombre d'études soulignent l'absence d'effets indésirables systémiques du dutastéride administré par mésothérapie, notamment l'absence d'une différence significative des taux sériques d'hormones après le traitement.^{4,13}

Un examen systématique effectué par Herz-Ruelas *et al.* ne permet pas de repérer d'études signalant des changements de libido, la présence de troubles de l'érection ou de l'éjaculation associés à l'utilisation du dutastéride en mésothérapie.⁴ Leur examen mentionne des fréquences d'injection une fois par semaine, et il n'indique aucun signe d'effets indésirables sexuels. Par contre, l'examen met en évidence une diminution de la libido et une augmentation des troubles de l'érection et de l'éjaculation lors de la prise de dutastéride par voie orale. Cette augmentation n'était cependant pas significative par rapport au placebo.⁴

Un rapport décrit deux cas d'alopécie paradoxale non cicatricielle après l'administration de dutastéride par mésothérapie. Selon ce rapport, les deux patients ayant présenté cet effet indésirable ont reçu une solution de dutastéride dont le solvant était l'éthanol.¹¹

Le premier cas a été traité par une solution de dutastéride à 0,025 % au cours d'une seule séance de mésothérapie et a présenté de petites plaques d'alopécie non cicatricielle un mois plus tard. Ce cas, une femme, a été perdu de vue au suivi et la progression ou la disparition de l'effet indésirable n'a pas pu être évaluée. Le second cas, un homme, a reçu une injection de dutastéride par mésothérapie à la même concentration (0,025 %) et selon la même technique d'administration. Cet homme a ensuite

présenté de petites plaques d'alopécie similaires au niveau des points d'injection après deux séances de traitement. Le suivi à trois mois n'a montré aucune amélioration.¹¹

Les auteurs suggèrent que l'utilisation d'éthanol comme solvant pourrait avoir produit des effets toxiques sur les follicules pileux et induit la mort des cellules menant à la chute secondaire des cheveux. Au lieu de l'éthanol, ils proposent d'utiliser le diméthylsulfoxyde (DMSO) comme solvant pour l'administration du dutastéride par mésothérapie.¹¹ Au Canada, il est important de savoir que les pharmacies ne disposent pas d'une solution de dutastéride stérile préformulée dotée d'un numéro d'identification de médicament. Les praticiens doivent donc collaborer avec les préparateurs en pharmacie pour obtenir une solution stérile de dutastéride à la concentration souhaitée et dans le solvant le plus approprié.

Une dermatite de contact de type œdème de Quincke consécutive à l'administration de dutastéride par mésothérapie a été signalée chez une femme qui a présenté une enflure du visage et une rougeur de la peau un jour après la première séance de traitement.¹⁶ L'enflure était assez importante dans la région périorbitaire alors que les injections avaient été effectuées localement dans le cuir chevelu. Des tests épicutanés ultérieurs ont confirmé une réaction fortement positive à différentes concentrations de dutastéride (0,001 %, 0,01 % et 0,05 %), ainsi qu'au propylène glycol à 20 %, qui était un autre ingrédient de la solution de dutastéride.¹⁶

Melo *et al.* décrivent dix patients ayant présenté un œdème frontal après l'injection de dutastéride par mésothérapie; cependant, leur solution était diluée avec de la lidocaïne.¹⁷ Certains des patients, mais pas tous, avaient en outre reçu des injections de plasma riche en plaquettes au cours de la même séance. Les traitements étaient effectués tous les trois mois. L'œdème a persisté environ 1 à 4 jours et s'est amélioré grâce à l'application d'une compresse froide ainsi que la prise de corticostéroïdes oraux. L'œdème a été le plus souvent observé après deux séances. Les auteurs ne sont pas certains que l'effet indésirable était attribué au dutastéride ou s'il était secondaire à la lidocaïne ou au volume total injecté en une seule séance.¹⁷

Outre la douleur localisée, les saignements et les ecchymoses résultant de l'injection elle-même, d'autres effets indésirables tels qu'une alopécie cicatricielle, des abcès du cuir chevelu et une nécrose du tissu adipeux ont été mentionnés occasionnellement dans les rapports de cas sur la mésothérapie en général, mais pas spécifiquement dans le cadre de l'administration du dutastéride par cette technique.^{9,18,19} Une étude rétrospective portant sur 541 patients traités par le

Effets indésirables signalés associés au dutastéride administré par mésothérapie

Douleur
Saignement
Ecchymoses
Œdème frontal
Dermatite de contact de type œdème de Quincke
Alopécie non cicatricielle aux points d'injection
** Aucun rapport actuel n'a indiqué de changements dans les taux sériques d'hormones, de changements de libido, de troubles érectiles ou de troubles de l'éjaculation.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés associés au dutastéride administré par mésothérapie ; d'après Matt Sandre, M.D., FRCPC.

dutastéride administré par mésothérapie mentionne la douleur comme étant l'effet indésirable le plus souvent signalé chez 45,5 % des patients, sans effets indésirables graves ou de nature sexuelle.⁹

Les effets indésirables potentiels qui ont été examinés sont présentés dans le **Tableau 1**.

Résultats

Les rapports disponibles montrent des résultats favorables après l'injection du dutastéride par mésothérapie, mais il apparaît moins efficace que lors de son administration par voie orale.⁴ Par exemple, une analyse d'études regroupées révèle un changement moyen dans la croissance des cheveux de 15,92 cheveux par cm² avec le dutastéride pris par voie orale, et de 7,9 cheveux par cm² avec le traitement intralésionnel.⁴ La même analyse indique que l'amélioration autoévaluée et la satisfaction du traitement par le dutastéride administré par mésothérapie varient respectivement de 7,1 % à 92,9 %, et de 40 % à 90 %.⁴

Dans l'étude rétrospective multicentrique susmentionnée portant sur 541 patients, les hommes et les femmes traités par mésothérapie ont reçu des injections de dutastéride à 0,01 % à des intervalles de trois mois.⁹ Il convient de noter que 86 de ces patients ont reçu le dutastéride sous forme de monothérapie. Plus de 80 % des patients ont présenté une amélioration clinique, et 33 des 86 patients (38,4 %) ayant reçu le dutastéride en monothérapie dans le cadre de leur mésothérapie ont présenté une nette amélioration.⁹

Les auteurs ont mené une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo,

d'une durée de 20 semaines, au cours de laquelle ils ont injecté le dutastéride à 0,01 % par un micro-aiguillage de 2,5 mm. Les participants ont reçu trois injections mensuelles par micro-aiguillage d'une solution de dutastéride ou d'une solution saline.¹⁵ Trois dermatologues ont comparé les photographies prises au début de l'étude et à la semaine 16. Les dermatologues ont indiqué que 52,9 % des hommes du groupe traité par micro-aiguillage avec la solution de dutastéride présentaient une amélioration nette et statistiquement significative de la densité des cheveux par rapport au groupe traité par micro-aiguillage avec la solution saline.¹⁵

Mon approche

La zone est nettoyée avec de la chlorohexidine ou de l'acide hypochloreux. Une solution stérile de dutastéride à 0,05 % conservée avec de l'alcool benzylique est aspirée dans des seringues BD de 1 mL avec connexion Luer-Lok à l'aide d'une aiguille émoussée de 18 G. Des aiguilles hypodermiques TSK STERiJECT de 33 G x 4 mm sont utilisées pour l'injection. L'utilisation d'aiguilles de 4 mm permet d'atteindre facilement la profondeur souhaitée en insérant l'aiguille sur toute sa longueur. Ensuite, un volume de 0,05 mL par cm² est injecté dans la zone souhaitée et les traitements sont répétés tous les trois mois. Il est recommandé d'effectuer un minimum de trois traitements pour évaluer la réponse, puis un traitement d'entretien tous les six mois après l'obtention de la réponse souhaitée.

L'association avec un traitement topique tel que du minoxidil à 5 % est toujours recommandée, et l'ajout de minoxidil et/ou de finastéride oral hors indication peut être envisagé en accord avec le patient. Selon ses préférences personnelles, l'auteur ne recommande pas le dutastéride oral aux personnes qui entreprennent un traitement au dutastéride administré par mésothérapie.

La sélection des patients peut être réalisée après des injections de plasma riche en plaquettes; les patients qui présentent des changements précoces de l'AAG seraient de bien meilleurs candidats pour le traitement au dutastéride par mésothérapie que ceux chez qui les changements surviennent tardivement.

Conclusion

Compte tenu de la fréquence de l'AAG dans notre population de patients, il est important que les praticiens qui traitent cette affection se tiennent informés des derniers traitements ou des approches novatrices récemment proposées pour les traitements établis. Bien qu'il existe des options par voie orale approuvées et hors indication, le risque et, dans

certain cas, la nature imprévisible des effets indésirables systémiques peuvent faire hésiter les patients et les praticiens à les utiliser. Selon les publications actuellement disponibles, l'administration de dutastéride par mésothérapie semble prometteuse en termes de bienfaits pour les patients souffrant d'AAG. En outre, l'administration par mésothérapie peut permettre d'éviter les effets indésirables systémiques généralement associés à la prise de ce médicament par voie orale. Étant donné que le dutastéride administré par mésothérapie n'est pas approuvé pour l'AAG, les praticiens doivent être sensibilisés aux possibles effets indésirables. Cette sensibilisation peut permettre de discuter franchement avec les patients avant d'envisager cette option de traitement relativement nouvelle.

Coordonnées

Matt Sandre, M.D., FRCPC

Courriel : matthew.sandre@medportal.ca

Divulgence de renseignements financiers

Aucune déclaration.

Références

1. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trajantelli M, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol*. 2011;164(1):5-15. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10011.x
2. Busanello EB, Turcatel E. Androgenetic alopecia and dutasteride in hair mesotherapy: a short review. *Our Dermatol Online*. 2017;9(1):75-79.
3. Zhongbao Z, Shiqiang S, Zhenli G, Jitao W, Jiajia M, Yuanshan C. The efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating men with androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2019;14:399-406. doi: 10.2147/CIA.S192435
4. Herz-Ruelas M, Alvarez-Villalobos NA, Millan-Alanis JM, Leon-Gutierrez H, Ocampo-Garza SS, Gomez-Flores M, et al. Efficacy of intralesional and oral dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia: a systematic review. *Skin Appendage Disord*. 2020;6(6):338-345. doi: 10.1159/000510697
5. Chen W, Zouboulis C, Organos CE. The 5-alpha-reductase system and its inhibitors. Recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders. *Dermatology*. 1995;193(3):177-184. doi: 10.1159/000246242
6. Abdallah M. Mesotherapy using dutasteride-containing solution in male pattern hair loss: a controlled pilot study. *J Pan-Arab League Dermatol*. 2009;20(1):137-145.
7. Moftah N, Moftah N, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, Ibrahim M. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013;27(6):686-693. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04535.x
8. Sobhy N, Aly H, El Shafee A, El Deeb M. Evaluation of the effect of injection of dutasteride as mesotherapeutic tool in treatment of androgenetic alopecia in males. *Our Dermatol Online*. 2013;4(1):40-45.
9. Saceda-Corralo D, Moustafa F, Moreno-Arrones O, Jaen-Olasolo P, Vano-Galvan S, Camacho F. Mesotherapy with dutasteride for androgenetic alopecia: A retrospective study in real clinical practice. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(7):742-747.
10. Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR, Vano-Galvan S, Jaen-Olasolo P. Mesotherapy with dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichology*. 2017;9(3):143-145. doi: 10.4103/ijt.ijt_73_16
11. Del Cura LR, Sancho AD, Lombrana MR, Sundh AE, Lopez MA. Two cases of paradoxical nonscarring alopecia after mesotherapy with dutasteride. *Skin Appendage Disord*. 2022;8:46-48. doi: 10.1159/000518043
12. Merino-de-Paz N, Vazquez-Rodriguez C, Ramirez-Fernandez G, Garcia-Peris E, Arteaga-Henriquez, Lukovick V, et al. Mesotherapy with dutasteride and minoxidil in treatment of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3) Supplement 1,AB190. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.770
13. Rodriguez-Cuadrado FJ, Pinto-Pulido EL, Fernandez-Parrado M. Mesotherapy with dutasteride for androgenetic alopecia: a concise review of the literature. *Eur J Dermatol*. 2023;33(1):72. doi: 10.1684/ejd.2023.4443
14. Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Saceda-Corralo D, Hermosa-Gelbard A, Arrones OM, Pindado-Ortega C, et al. The state-of-the-art in the management of androgenetic alopecia: a review of new therapies and treatment algorithms. *J EADV Clin Pract*. 2022;1:176-185. doi: 10.1002/jvc.2.53
15. Sanchez-Meza E, Ocampo-Candiani J, Gomez-Flores M, Herz-Ruelas ME, Ocampo-Garza J, Orizaga-Y-Quiroga TL, et al. Microneedling plus topical dutasteride solution for androgenetic alopecia: a randomized placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022;36(10):e806-e808. doi: 10.1111/jdv.18285
16. Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Onate C, Garcia-Legaz-Martinez M, Martinez-Domenech A, Alonso-Carpio M, Talamantes CS, et al. Angioedema-like contact dermatitis caused by mesotherapy with dutasteride. *Contact Dermatitis*. 2020;83(3):246-247. doi: 10.1111/cod.13585
17. Melo DF, Saceda-Corralo D, Tosti A, Weffort F, Jorge MC, de Barros CC, et al. Frontal edema due to mesotherapy for androgenetic alopecia: a case series. *Dermatol Ther*. 2022;35(2):e15247. doi: 10.1111/dth.15247
18. Duque-Estrada B, Vincenzi C, Misciali C, Tosti A. Alopecia secondary to mesotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):707-709. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.896
19. Kadry R, Hamadah I, Al-Issa A, Field L, Alrabiah F. Multifocal scalp abscess with subcutaneous fat necrosis and scarring alopecia as a complication of scalp mesotherapy. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(1):72-73.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Benoit M. Cyrenne, M.D.

Le Dr Benoit Cyrenne a terminé ses études de médecine à l'Université Yale en 2018, où il a obtenu un diplôme avec distinction. Il a ensuite suivi une formation en résidence à l'Université de Toronto, où il a été nommé co-responsable des résidents au cours de sa dernière année. Après avoir obtenu son diplôme, il a rejoint le corps professoral de la Division de dermatologie en tant que médecin enseignant au *Women's College Hospital* et au *Centre Sunnybrook* des sciences de la santé. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur les dermatoses auto-inflammatoires, les réactions cutanées indésirables aux médicaments et le lymphome T cutané.

Affiliations de l'auteur : Division de dermatologie, Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario
Women's College Hospital, Toronto, Ontario
 Centre Sunnybrook des sciences de la santé, Toronto, Ontario
 Toronto Dermatology Centre, Toronto, Ontario



Vue d'ensemble du lichen plan buccal

Benoit M. Cyrenne, M.D.

Introduction

Le lichen plan buccal (LPB) est une affection inflammatoire de la muqueuse buccale dont la prévalence est comprise entre 0,5 et 2,2 % dans la population adulte.^{1,2} La maladie se déclare généralement entre 30 et 60 ans et est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.²⁻⁴ Contrairement aux lésions cutanées causées par le lichen plan, le LPB est souvent chronique et les patients sont confrontés à des rechutes et à des rémissions.⁵ Le LPB est aussi souvent à l'origine d'une morbidité importante, car il est considéré comme une lésion précancéreuse en raison de ses associations avec le carcinome épidermoïde buccal.^{4,6} Les taux de transformation maligne du LPB varient de 0,4 à 1,4 %, et ces taux sont les plus élevés pour les sous-types cliniques atrophiques et ulcéreux du LPB.⁷

Manifestations cliniques

Bien que la présentation la plus classique du LPB soit un motif symétrique, bilatéral, sur la muqueuse buccale,⁴ il existe six sous-types cliniques qui peuvent être observés individuellement ou en combinaison : réticulaire, érosif/ulcératif, en forme de plaque, papuleux, bulleux et atrophique (également connu

sous le nom d'érythémateux).⁵ La forme la plus connue du LPB est une lésion réticulaire, qui est souvent asymptomatique et peut se présenter sous la forme de papules multiples, de formations en plaques ou de motifs en dentelles (stries de Wickam).^{4,5} Les symptômes associés au LPB comprennent la douleur, une sensation de brûlure, le gonflement, l'irritation et les saignements, en particulier lors du brossage des dents ou de l'alimentation. Les symptômes sont plus courants dans les formes érosives ou atrophiques du LPB et sont signalés chez environ les deux tiers des patients.^{2,4} La plupart des patients atteints présentent un LPB « isolé », c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas de lichen plan cutané associé ou de lichen plan touchant d'autres sites muqueux.⁸ Parmi les patients atteints de LPB, environ 15 % présentent des lésions cutanées et 20 % des lésions concomitantes au niveau des organes génitaux. Le LPB peut également toucher l'œsophage et entraîner une dysphagie importante.^{2,9}

Critères de diagnostic

Deux difficultés principales ont été identifiées dans le diagnostic du LPB : **1)** de nombreux autres troubles ressemblent au LPB sur le plan clinique et/ou histopathologique, et **2)** les caractéristiques

histopathologiques du LPB couvrent un spectre qui est directement associé au stade de la maladie au moment de la biopsie, au sous-type clinique et au site anatomique.²

Le LPB présente des caractéristiques communes avec la réaction lichénoïde d'origine médicamenteuse, la stomatite ulcéreuse chronique et la réaction lichénoïde d'hypersensibilité de contact.¹⁰ La maladie érosive, en particulier la gingivite érosive, peut présenter des symptômes et des caractéristiques identiques à d'autres dermatoses inflammatoires telles que le pemphigus vulgaire ou la pemphigoïde des muqueuses.² Compte tenu des diverses caractéristiques et spécifications anatomiques du LPB, sa prise en charge et son traitement sont intrinsèquement multidisciplinaires, impliquant des professionnels tels que des dentistes, des dermatologues, des gastro-entérologues, des gynécologues, des otorhinolaryngologistes et des ophtalmologistes.⁶

Les critères initiaux de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) destinés à diagnostiquer le LPB ont été proposés en 1978. Ils ont été ultérieurement modifiés en 2003 en raison d'une absence de corrélation entre les critères cliniques et histopathologiques.^{11,12} En 2016, une nouvelle série de critères a été proposée par l'*American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology* (**Tableau 2**).²

La gravité du LPB peut être mesurée à l'aide de systèmes de notation validés tels que le score de gravité de la maladie buccale (ODSS).¹³ L'ODSS fournit une mesure composite de l'étendue de la maladie au niveau intra-oral, ainsi que de l'activité de la maladie et du degré de douleur, avec une grande fiabilité entre évaluateurs et pour un même évaluateur.

Traitements

Comportementaux

Étant donné que les symptômes et les caractéristiques histologiques du LPB, d'une réaction lichénoïde buccale d'hypersensibilité et d'une réaction lichénoïde buccale d'origine médicamenteuse se chevauchent considérablement, la prise en charge adéquate de tout patient atteint de LPB doit comprendre un examen minutieux de ses antécédents en matière de médicaments et d'exposition afin de garantir l'identification correcte de tous les facteurs modifiables. Cet examen approfondi peut conduire à une réduction des symptômes.

Les réactions lichénoïdes buccales d'origine médicamenteuse peuvent être causées par un certain nombre de médicaments différents et peuvent s'accompagner ou non de lésions

cutanées. Les médicaments les plus courants susceptibles de provoquer une réaction sont les anticonvulsivants tels que la phénytoïne, les antibiotiques, les antihypertenseurs, les antipaludéens et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les symptômes apparaissent après la prise d'un médicament incriminé et la durée d'apparition des symptômes varie de quelques semaines à plus d'un an.² Les causes les plus courantes de réaction lichénoïde buccale d'hypersensibilité sont les métaux, les agents aromatiques tels que la cannelle ou la menthe poivrée, ainsi que les matériaux de restauration dentaire tels que les acrylates.²

Traitements topiques

Corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes topiques constituent le traitement de première intention pour toutes les formes de LPB et sont largement utilisés pour réduire la douleur et l'inflammation sous forme de pommades et de bains de bouche. Les suspensions orales de triamcinolone se sont révélées efficaces.¹⁴ Des bains de bouche stéroïdiens très puissants, particulièrement utiles pour les patients présentant une maladie étendue ou des lésions oropharyngées postérieures, peuvent être utilisés, mais il convient de veiller à éviter la suppression de l'axe hypophyso-surrénalien.⁸

Le propionate de clobétasol, le plus puissant des stéroïdes topiques, est efficace dans le traitement du LPB et a démontré une efficacité supérieure à celle des stéroïdes de puissance moyenne tels que le fluocinonide ou la triamcinolone.⁸ Bien que l'efficacité des injections de stéroïdes ait été démontrée, leur utilité dans le traitement du LPB est limitée en raison de la douleur causée par leur administration et de l'association avec l'atrophie.

Inhibiteurs topiques de la calcineurine

Le tacrolimus, un puissant agent immunosuppresseur et inhibiteur de la calcineurine, s'est avéré avoir une efficacité égale ou supérieure à celle du clobétasol en ce qui concerne la réduction de la douleur et autres symptômes,^{7,15} ainsi qu'une efficacité égale à celle du pimécrolimus topique.⁷ En outre, malgré les mises en garde concernant le risque de carcinogenèse associé au tacrolimus topique et systémique, il n'existe aucune preuve d'une augmentation du potentiel malin des lésions traitées par le tacrolimus par rapport au clobétasol.¹⁵ De plus, le tacrolimus est associé à des taux plus faibles de candidose buccale.

La ciclosporine a été évaluée comme un traitement topique du LPB présentant un bon effet sous forme de bain de bouche et de gel; cependant,

Critères cliniques	Critères histologiques
Présence de lésions bilatérales et plus ou moins symétriques	Présence d'une zone d'infiltration cellulaire bien définie, en forme de bande, limitée à la partie superficielle du tissu conjonctif, constituée principalement de lymphocytes
Présence d'un réseau de lignes grisâtres en dentelles légèrement surélevées (motif réticulé)	Signes d'altération cavitaire de la couche de cellules basales
Les lésions érosives, atrophiques, bulleuses et en plaques ne sont acceptées comme sous-type qu'en présence de lésions réticulaires ailleurs dans la muqueuse buccale	Absence de dysplasie épithéliale

Tableau 1 : Critères modifiés de l'OMS^{11,12}; d'après Benoit M. Cyrenne, M.D.

Critères cliniques	Critères histologiques
Distribution multifocale et symétrique des lésions	Infiltration lymphocytaire prédominante, en forme de bande ou de tache, présente dans la lamina propria et limitée à l'interface entre l'épithélium et la lamina propria
Lésions blanches et rouges présentant une ou plusieurs des formes suivantes : réticulaire/papuleuse, atrophique (érythémateuse), érosive (ulcéreuse), en plaques, bulleuse	Altération cavitaire (hydropique) des cellules basales
Les lésions ne sont pas localisées exclusivement au niveau des régions de consommation de tabac à mâcher	Exocytose lymphocytaire
Les lésions ne sont pas localisées exclusivement à côté des restaurations dentaires et en contact avec elles	Absence de dysplasie épithéliale
L'apparition des lésions n'est pas en corrélation avec le début de la prise d'un médicament	Absence de modification architecturale verruqueuse de l'épithélium
L'apparition des lésions n'est pas en corrélation avec l'utilisation de produits contenant de la cannelle	

Tableau 2 : Critères de Cheng *et al.*²; d'après Benoit M. Cyrenne, M.D.

elle n'a pas démontré d'efficacité supérieure ou égale à celle des corticostéroïdes topiques, ce qui en a limité l'utilisation clinique.¹⁶

Traitement à action générale

Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est couramment utilisée dans le traitement du lichen plan cutané ou pilaire, mais il existe peu de données probantes en ce qui concerne son utilisation dans le traitement du LPB. Cependant, certaines données suggèrent que la forme érosive du LPB peut être traitée efficacement avec des doses d'hydroxychloroquine comprises entre 200 à 400 mg.⁴ Une série de cas rétrospective récente a démontré que 79 % des patients ayant reçu

de l'hydroxychloroquine ont présenté une réduction de 25 % ou plus du score ODSS, dans un délai médian de 6 mois.¹³

Corticostéroïdes à action systémique

Les corticostéroïdes à action systémique sont considérés comme le traitement le plus efficace pour les patients présentant un LPB récalcitrant ou érosif, et sont recommandés comme traitement de première intention pour le lichen plan étendu et/ou érosif par les lignes directrices européennes.¹⁶ Bien qu'ils induisent une résolution rapide des symptômes, les corticostéroïdes à action systémique sont associés à un taux élevé de rechute, surtout en comparaison avec d'autres traitements.¹⁷ En outre, une étude comparative des traitements n'a pas révélé de différence dans

la réponse à la prednisone à action systémique à la dose de 1 mg/kg/jour par rapport au clobétasol topique; par conséquent, les corticostéroïdes à action systémique tendent à être utilisés lorsque les approches topiques sont inefficaces, lorsque le LPB est étendu, récalcitrant, érosif ou érythémateux, ou lorsque d'autres régions sont touchées par le lichen plan.⁵ Bien que la prednisone à action systémique puisse être utilisée pour traiter les ulcères et l'érythème associés au LPB, sa supériorité n'a pas été démontrée par rapport au traitement topique à base d'acétonide de triamcinolone.⁸

Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est un agent immunosuppresseur qui a démontré son efficacité dans le traitement du LPB érosif récalcitrant.⁵ Les améliorations dans les cas graves sont généralement observées sur une période prolongée de plusieurs mois et le traitement est généralement bien toléré.⁴

Azathioprine

L'azathioprine est un analogue de la purine qui inhibe l'activation des lymphocytes T. L'utilisation de l'azathioprine dans le traitement du LPB a été rarement rapportée. L'azathioprine est principalement utilisée dans les cas les plus graves ou récalcitrants, notamment lorsque l'utilisation de corticostéroïdes à long terme est contre-indiquée.⁴ Son efficacité a été démontrée dans une étude ouverte à un seul groupe dans laquelle sept patients sur neuf ont connu une disparition complète des lésions cutanées et buccales après 12 semaines de traitement.¹⁸

Méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur qui agit en inhibant le métabolisme de l'acide folique, ce qui entrave la réplication de l'ADN et la division des cellules. Son efficacité a été démontrée dans de grandes séries de cas. Par exemple, Torti *et al.* ont inclus une série de 18 patients atteints de lichen plan érosif qui ont été traités avec une faible dose de méthotrexate (< 12,5 mg/semaine) par voie orale. Dix de ces patients ont présenté une réduction de 75 % des symptômes.¹⁹ L'efficacité du méthotrexate a été étayée en la comparant à celle de la prednisone administrée par voie orale, dans un essai à répartition aléatoire. Dans cet essai, le méthotrexate a montré une efficacité supérieure avec un taux de réponse complète de 73,3 % par rapport à un taux de réponse de 60 % pour la prednisone.^{16,17}

Inhibiteurs de Janus kinase

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) sont des médicaments immunosuppresseurs puissants et à large

spectre d'action qui ont été approuvés pour une variété de maladies inflammatoires, y compris la dermatite atopique et l'arthrite psoriasique. Ils représentent une nouvelle modalité de traitement prometteuse pour les cas graves de LPB. Des rapports de cas ont démontré la réussite de plusieurs traitements des LPB érosifs récalcitrants à l'aide de l'upadacitinib ou du tofacitinib.⁹ Le succès de ces traitements est attribué à la régulation des niveaux de JAK1 et de JAK3 dans les lésions dues au LPB.⁹

Rétinoïdes à action systémique

Les rétinoïdes à action systémique sont des analogues de la vitamine A qui agissent en activant les récepteurs de l'acide rétinoïque, ce qui régule la prolifération de l'épiderme et le milieu inflammatoire cutané. Des études ont examiné l'utilisation de divers rétinoïdes à action systémique, notamment l'acitrétine, l'alitrétinoïne, l'isotrétinoïne et l'étrétinate. Tant l'alitrétinoïne que l'étrétinate ont démontré leur efficacité dans le traitement du LPB. Une rémission a été observée chez 64 % des patients ayant reçu ces médicaments par voie orale à la dose de 30 mg par jour, contre un taux de rémission de 13 % chez les patients ayant reçu un placebo par voie orale à la dose de 30 mg par jour.⁴ Un essai comparant la monothérapie par corticostéroïdes topiques à une association de corticostéroïdes topiques et d'acitrétine a montré des taux de réponse significativement améliorés à 28 semaines. En outre, 88 % des patients du groupe ayant reçu le traitement combiné ont présenté une réduction de 75 % du score ODSS (ODSS75), contre 47 % dans le groupe ayant reçu la triamcinolone topique seule.²⁰

Cyclosporine

La cyclosporine est un immunosuppresseur et un inhibiteur de la calcineurine qui régule à la baisse le facteur nucléaire Kappa B (NF- κ B). La plupart des études ont examiné son utilisation en tant que formulation topique avec une efficacité démontrée dans les formes érosives et atrophiques du LPB.^{21,22} Son utilisation en tant qu'agent à action systémique s'est avérée efficace dans des rapports de cas et des séries de cas.²²

Aprémilast

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 administré par voie orale. Il est autorisé pour le traitement du psoriasis, de l'arthrite psoriasique et des ulcères buccaux associés à la maladie de Behcet. Il a démontré son efficacité dans le traitement du LPB. Après 12 semaines de traitement, 55 % des patients traités par l'aprémilast affichaient une amélioration.²³ Dans un rapport de cas

récent, l'aprémilast écrasé a été utilisé pour traiter avec succès le LPB.¹⁰

Médicaments biologiques contre le psoriasis

Les preuves concernant l'efficacité du blocage des interleukines 17 et 23 dans le traitement du lichen plan buccal ou cutané sont limitées; cependant, plusieurs rapports de cas et de petites séries de cas ont démontré des preuves d'efficacité.²³ Solimani *et al.* ont publié une série incluant 5 patients chez lesquels une amélioration significative des ulcérations de la muqueuse a été observée suite à l'administration de sécukinumab, d'ustékinumab, et/ou de guselkumab.²⁴ Les résultats d'un essai de phase II à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, qui a évalué le sécukinumab dans le traitement du lichen plan, notamment du lichen plan des muqueuses (qui inclut le LPB), ont démontré son efficacité dans la réduction des symptômes cliniques. Dans cet essai, 37,5 % des patients traités par le sécukinumab ont connu une réduction de leurs symptômes, contre 23,1 % des patients traités par un placebo.²⁵ À noter que, dans le cadre du même essai, les patients atteints de lichen plan cutané n'ont pas montré d'amélioration lors du traitement par le sécukinumab.²⁵

Traitements par la lumière

Traitement au laser

Le traitement au laser de bas niveau est utilisé pour traiter efficacement les patients atteints de LPB symptomatique. Les méthodes suivantes ont toutes été utilisées, avec une épithélialisation complète en trois semaines : le laser excimer 308 nm, les lasers à diode 980 nm et l'évaporation au laser CO₂.⁸ Ce traitement semble efficace lorsqu'aucune amélioration supplémentaire n'est observée avec les stéroïdes seuls.

Thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique (TPD) utilise des composés photosensibilisants qui, lorsqu'ils sont activés par une longueur d'onde spécifique d'une lumière laser, peuvent détruire les cellules ciblées à

l'aide de puissants oxydants. Il a été démontré que la TPD inversait l'hyperprolifération et l'inflammation observées dans le LPB.²⁶

Rayonnement ultraviolet

La photochimiothérapie par association du 8-méthoxypsoralène au rayonnement ultraviolet à ondes longues (PUVA) a été efficace dans le traitement des LPB récalcitrants.⁸ Une photosensibilisation avec du trioxsalen topique à 0,01 % est recommandée pour éviter les effets indésirables du traitement par PUVA. La photochimiothérapie pourrait présenter des avantages dans le traitement du LPB érosif, en particulier s'il n'a pas répondu efficacement aux traitements conventionnels, mais des recherches futures dans ce domaine seraient précieuses.⁸

Conclusion

Le LPB est une maladie chronique, potentiellement invalidante, qui, dans sa forme grave, nécessite un traitement et une surveillance clinique. Malgré la forte prévalence de cette maladie, il y a peu d'études cliniques de qualité portant sur les modalités de traitement, ce qui limite notre capacité à établir un classement des options thérapeutiques parmi la myriade de celles qui sont disponibles. De nouveaux traitements dotés de modes d'action inédits continuent d'être mis au point, ce qui laisse entrevoir des perspectives substantielles pour la prise en charge future du LPB.

Coordonnées

Benoit Cyrenne, M.D.

Courriel : benoit.m.cyrenne@gmail.com

Divulgence de renseignements financiers

B.C. : AbbVie, Sun Pharmaceuticals, UCB, RBC Consultants

Références

- González-Moles M, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(4):813-828. doi:10.1111/odi.13323
- Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):332-354. doi:10.1016/j.oooo.2016.05.004
- Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(4):350-365. doi:10.1177/1544411130201300405
- Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin.* 2003;21(1):79-89. doi:10.1016/s0733-8635(02)00067-0
- Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(8):539-551. doi:10.1007/s00403-016-1667-2
- Olson MA, Rogers RS, 3rd, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):495-504. doi:10.1016/j.clindermatol.2016.02.023
- Sandhu S, Klein BA, Al-Hadlaq M, Chirravur P, Bajonaid A, Xu Y, et al. Oral lichen planus: comparative efficacy and treatment costs-a systematic review. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):161. doi:10.1186/s12903-022-02168-4
- Boorghani M, Gholizadeh N, Taghavi Zenouz A, Vatankhah M, Mehdipour M. Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management; a review of literature. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2010;4(1):3-9. doi:10.5681/joddd.2010.002
- Landells FM, Goudie S, McGrath J, Tibbo J, Landells ID. Successful treatment of erosive lichen planus with Upadacitinib complicated by oral squamous cell carcinoma. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023;11:2050313x231213144. doi:10.1177/2050313x231213144
- Kim-Lim P, Thomas C. Crushed apremilast for the treatment of oral lichen planus. *JAAD Case Rep.* 2023;37:114-115. doi:10.1016/j.jdcr.2023.05.013
- Rad M, Hashemipour MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, et al. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(6):796-800. doi:10.1016/j.tripleo.2009.02.020
- Jolehar M, Mohseni R, Farhadi S. Correlation between WHO and Modified WHO Classification Systems in the histopathologic diagnosis of oral lichen planus using intraobserver and interobserver variability. *Int J Prev Med.* 2021;12:126. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_566_18
- Platais C, Lalagianni N, Momen S, Ormond M, McParland H, Setterfield J. Efficacy of hydroxychloroquine in oral lichen planus: a retrospective review. *Br J Dermatol.* 2023;188(4):557-558. doi:10.1093/bjd/ljac113
- Carbone M, Goss E, Carrozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(6):323-329. doi:10.1034/j.1600-0714.2003.00173.x
- Chamani G, Rad M, Zarei MR, Lotfi S, Sadeghi M, Ahmadi Z. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2015;54(9):996-1004. doi:10.1111/ijd.12925
- Louisy A, Humbert E, Samimi M. Oral lichen planus: an update on diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(1):35-53. doi:10.1007/s40257-023-00814-3
- Saeed T, Firdous S, Malik SI, Aamir M, Ishaq Y, Riaz N. Comparison of low dose oral methotrexate vs systemic corticosteroids for treatment of oral lichen planus. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences.* 2021.
- Verma KK, Mittal R, Manchanda Y. Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(5):378-379. doi:10.1080/000155501317140197
- Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol.* 2007;143(4):511-515. doi:10.1001/archderm.143.4.511
- Vinay K, Kumar S, Dev A, Cazzaniga S, Borradori L, Thakur V, et al. Oral acitretin plus topical triamcinolone vs topical triamcinolone monotherapy in patients with symptomatic oral lichen planus: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2024;160(1):80-87. doi:10.1001/jamadermatol.2023.4889
- Harpenau LA, Plemons JM, Rees TD. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80(2):161-167. doi:10.1016/s1079-2104(05)80195-7
- Yang H, Wu Y, Ma H, Jiang L, Zeng X, Dan H, et al. Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(5):496-509. doi:10.1016/j.oooo.2016.02.002
- Didona D, Caposiena Caro RD, Sequeira Santos AM, Solimani F, Hertl M. Therapeutic strategies for oral lichen planus: state of the art and new insights. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:997190. doi:10.3389/fmed.2022.997190
- Solimani F, Pollmann R, Schmidt T, Schmidt A, Zheng X, Savai R, et al. Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 cells leads to clinical improvement of lichen planus. *Front Immunol.* 2019;10:1808. doi:10.3389/fimmu.2019.01808
- Passeron T, Reinhardt M, Ehst B, Weiss J, Sluzevich J, Sticherling M, et al. Secukinumab in adult patients with lichen planus: efficacy and safety results from the randomised, placebo-controlled, proof-of-concept PRELUDE study. *Br J Dermatol.* 2024. doi:10.1093/bjd/ljae181
- Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: an update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15(2):127-132. doi:10.4103/0973-029x.84474

À PROPOS DE L'AUTEUR

**Robert Bobotsis, M.D., M.Sc. SLI,
FRCPC, DABD**

Le Dr Rob Bobotsis est un dermatologue certifié au Canada et aux États-Unis. Il termine actuellement une année de formation en chirurgie micrographique de Mohs et en oncologie dermatologique au *Women's College Hospital* de Toronto. Il a terminé ses études à l'École de médecine et de dentisterie Schulich de l'Université Western, puis a effectué une résidence en dermatologie à l'Université de Toronto. Au cours de sa résidence, il a obtenu une maîtrise en leadership et innovation des systèmes (IHPME). Ses principaux intérêts cliniques résident dans la chirurgie dermatologique procédurale et la dermatologie générale, et son principal intérêt en matière de recherche concerne l'amélioration de l'enseignement médical. Le Dr Bobotsis a publié de nombreux articles dans des revues de dermatologie et a organisé plusieurs occasions d'apprentissage pour les résidents en dermatologie.

Affiliations de l'auteur : Women's College Hospital, Toronto, ON



Les chéloïdes : Revue de la pathogenèse et des modalités de traitement fondées sur des données probantes

Robert Bobotsis, M.D., M.Sc. SLI, FRCPC, DABD

Introduction

Les chéloïdes sont des excroissances fibroprolifératives résultant d'un dérèglement de la cicatrisation à la suite d'une lésion tissulaire, qui entraîne le dépôt d'un collagène en quantité excessive et de façon désorganisée (**Figure 1**).¹ On pense qu'une inflammation chronique prolongée dans le derme réticulaire, en particulier pendant la cicatrisation, précède le développement des chéloïdes. Des études expérimentales ont démontré une libération accrue de facteurs de croissance, de cytokines et de multiples cellules immunitaires.^{2,3} Les cellules inflammatoires sécrètent des facteurs qui sont entre autres impliqués dans l'inflammation chronique, la fibrose et les démangeaisons.²

Les chéloïdes démontrent une transmission autosomique dominante avec une pénétrance

incomplète, débutant le plus souvent dans les deuxième et troisième décennies de la vie.³ Les chéloïdes peuvent être observées chez tous les patients, mais plus fréquemment chez ceux dont la peau est de couleur, les personnes originaires d'Afrique du Nord, d'Amérique du Sud, du Moyen-Orient, d'Inde et de Chine.³ Les zones de la peau où les chéloïdes ont la plus forte propension à se développer sont liées à d'autres facteurs de risque, notamment les sites de la peau présentant une blessure due à une maladie dermatologique ou à des processus externes, une tension cutanée élevée et un contenu pilo-sébacé dense.^{2,3} L'hypertension et l'obésité semblent également être associées au développement des chéloïdes au niveau systémique.^{2,3} Les chéloïdes peuvent se présenter sous la forme d'une lésion unique ou de quelques lésions, ou peuvent être généralisées



Figure 1. Les chéloïdes peuvent présenter une morphologie sessile (à gauche) ou une morphologie plus nodulaire/exophytique (à droite). La disposition et la localisation anatomique fournissent souvent un indice sur la cause; *photos reproduites avec l'aimable autorisation de ⁴ : (J. Delaleu, E. Charvet and A. Petit. Keloid Disease: Review with clinical atlas. Part 1: Definitions, history, epidemiology, clinics and diagnosis. Annales de Dermatologie et de Venereologie. 2023;150:3-15.)*

et se développer sans aucun facteur déclenchant antérieur connu.^{2,3}

En plus de la souffrance liée à l'apparence physique, les chéloïdes entraînent une morbidité supplémentaire due à la douleur (allodynie, brûlure, piquûre) et au prurit.² Les cytokines Th2, qui sont à la fois profibrotiques et pruritogènes, jouent un rôle. Une neuropathie des fibres nerveuses de type C s'ensuit, produisant douleur et démangeaisons.²

Modalités de traitement des chéloïdes

a) Stratégies préventives et comportementales

Technique chirurgicale

Pour prévenir la formation de chéloïdes, en particulier dans les zones du corps soumises à de fortes tensions (comme le dos et les épaules, entre autres), les chirurgiens devraient utiliser des techniques qui limitent la tension dermique, y compris un décollement large, en plaçant les cicatrices le long des lignes de tension cutanée détendue, des sutures dermiques, des sutures de plicature faciale profonde, des lambeaux locaux et des plasties en Z.⁵ Aucun essai contrôlé à répartition aléatoire ne permet d'étayer cette recommandation, mais l'expérience clinique de la plupart des chirurgiens suggère qu'il s'agit là d'une opinion d'expert.

Silicone

Les produits à base de silicone sont approuvés par la FDA pour le traitement des cicatrices et des chéloïdes, bien qu'ils soient surtout utilisés à titre préventif dans la pratique clinique. Les produits sont généralement appliqués sous forme de gel topique ou de pansement en feuille 12 à 24 heures par jour pendant 1 à 2 mois après l'opération.

Les patients se renseignent souvent sur l'utilisation de produits à base de silicone après l'intervention. Le mécanisme d'action supposé de la silicone n'est pas connu, mais son utilisation peut limiter la tension cicatricielle en diminuant l'étirement de la peau et en favorisant l'hydratation grâce à l'occlusion.^{3,5} Cependant, elle ne s'est pas révélée être une méthode efficace de prévention des chéloïdes. Une méta-analyse portant sur 10 essais comparant un groupe utilisant la silicone (gel ou feuilles) à un groupe placebo n'a pas révélé que la silicone réduisait le développement de chéloïdes chez les patients ayant des antécédents de cicatrisation anormale.⁶ De même, une analyse Cochrane de 20 essais cliniques a montré que si la silicone réduit l'érythème et l'épaisseur des cicatrices chéloïdiennes, les preuves de leur réduction sont faibles.⁷

b) Modalités de traitement actif

Excision chirurgicale

L'excision seule n'est pas recommandée pour les chéloïdes en raison du risque très élevé de récurrence (jusqu'à 100 %) et du risque de réapparition de lésions de taille plus importante. L'excision est associée de manière efficace à d'autres modalités de traitement, comme indiqué ci-dessous.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes, et en particulier le kénalog intralésionnel (ILK), sont le pilier du traitement des chéloïdes par les dermatologues. On pense que les corticostéroïdes agissent en réduisant l'inflammation dermique, en réduisant la teneur en oxygène par vasoconstriction et en inhibant la synthèse du collagène.^{3,5,8} Les effets secondaires comprennent l'érythème, la dépigmentation, le prurit, la douleur, l'atrophie, la télangiectasie, la déhiscence de la plaie et le retard de cicatrisation.⁸

La documentation scientifique présente un éventail de doses, de fréquences et de temps d'injection en ce qui concerne le traitement par ILK. Une revue systématique de 2023 a été réalisée et a compilé 16 études, dont 4 essais contrôlés à répartition aléatoire et 12 cohortes prospectives. Elles ont étudié l'utilisation de l'ILK en monothérapie ou en association avec la chirurgie ou la cryothérapie.⁸ La posologie variait de 10 à 40 mg/cm³, administrés par injections uniques une fois par semaine ou une fois par mois, généralement toutes les 4 à 6 semaines.⁸ Les études ont montré que l'ILK est plus efficace pour traiter les chéloïdes sessiles (par opposition aux chéloïdes pédiculées), avec des taux de réponse compris entre 50 et 100 %, selon l'étude spécifique, et un taux de récurrence global de 33 % à 1 an et 50 % à 5 ans.⁸

Les études utilisant l'ILK comme traitement complémentaire à l'excision chirurgicale manquent pour la plupart de groupes de contrôle. Par exemple, une méta-analyse récente incluant 254 patients, regroupés à partir de 4 études distinctes, n'a pas démontré de réduction du taux de récurrence des chéloïdes.⁹ Le moment de l'administration de l'ILK dans les études n'était pas uniforme et aucune recommandation consensuelle n'a été formulée.⁹ Cependant, le site de l'excision des chéloïdes pourrait avoir eu des répercussions sur l'efficacité de l'ILK en traitement complémentaire. Une méta-analyse portant sur les chéloïdes de l'oreille a fait état d'un taux de récurrence de 15,4 % après excision. Cette efficacité a été jugée semblable à celle du groupe ayant été traité par radiothérapie après l'intervention et dont le taux de récurrence était de 14 %.¹⁰

La cryochirurgie est une autre modalité de traitement des chéloïdes couramment employée, en grande partie parce que les dermatologues sont à l'aise avec son utilisation dans de nombreux domaines de pratique. La cryochirurgie provoque la nécrose des tissus, mais il a également été démontré qu'elle transforme les fibroblastes chéloïdiens en un phénotype normal.³ Les effets indésirables de la cryochirurgie comprennent la douleur, les saignements, les cloques, les ulcérations, la dépigmentation et l'infection. Si la plupart des dermatologues utilisent la cryochirurgie par pulvérisation, cette intervention peut également être pratiquée par contact direct ou à l'aide d'aiguilles intralésionnelles. La cryochirurgie intralésionnelle, qui consiste à appliquer le traitement au cœur de la chéloïde, est considérée comme la modalité de cryothérapie la plus efficace.¹¹ Une méta-analyse de 8 études a montré que la cryothérapie intralésionnelle permettait de réduire le volume de la cicatrice de 51 à 61 %, avec un taux de récurrence compris entre 0 et 24 %.¹¹ La cryochirurgie intralésionnelle est également plus précise, car elle permet de limiter la zone de traitement et de minimiser la quantité de peau saine qui est gelée.¹¹

De multiples études de cohortes prospectives et études à répartition aléatoire publiées ont évalué l'association de la cryochirurgie à d'autres modalités de traitement, notamment l'ILK, l'excision ou l'ablation par rasage, et ont rapporté que ces techniques étaient efficaces pour le traitement des chéloïdes (résumées ici).⁸

Autres traitements intralésionnels

Le 5-fluorouracile (5-FU) est utilisé dans diverses indications dermatologiques. Il s'agit d'un médicament antinéoplasique qui cible la thymidylate synthase, qui inhibe ainsi les fibroblastes chéloïdiens actifs sur le plan mitotique.⁸ Les patients doivent être informés des effets indésirables, notamment la douleur, les saignements, l'infection, l'ulcération, la déhiscence de la plaie et la mauvaise cicatrisation. Des méta-analyses et des essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) ont démontré son efficacité en monothérapie, en association avec l'ILK, et dans la réduction des récurrences postopératoires des chéloïdes après excision.³ Un ECRA portant sur 43 patients (50 chéloïdes au total) a comparé l'administration de 5-FU intralésionnel une fois par mois (50 mg/cm³) à celle d'ILK (40 mg/cm³) et a indiqué que les deux modalités de traitement étaient aussi efficaces l'une que l'autre lors du suivi à 1 an.¹² Le premier groupe a toutefois présenté un plus grand nombre de télangiectasies et d'atrophies cutanées.¹²

En associant l'ILK au 5-FU intralésionnel, le risque d'effets indésirables des stéroïdes peut être réduit, avec potentiellement une plus grande efficacité. Dans deux ECRA, l'un portant sur 100 patients et l'autre sur 60 patients, l'ILK (40 mg/cm³) en monothérapie a été comparé à un traitement associant le 5-FU intralésionnel (50 mg/cm³) à l'ILK. Les groupes recevant le traitement combiné ont montré une plus grande réduction du score à l'échelle de Vancouver d'évaluation de la cicatrice (VSS)¹³ et une réduction du volume des chéloïdes.¹⁴

Tout comme le 5-FU, la bléomycine est un autre médicament utilisé pour traiter d'autres maladies dermatologiques et connu de nombreux dermatologues. Il s'agit d'un agent anti-néoplasique dérivé de *Streptomyces verticillus* qui induit l'apoptose dans les fibroblastes et inhibe la synthèse du collagène en ciblant la lysyl oxydase.⁸ Comme pour l'ILK, les taux de récurrence rapportés après le traitement des chéloïdes par bléomycine intralésionnelle en monothérapie sont très variables. Dans la plus grande étude prospective disponible, 120 patients ont été traités avec 15 unités de bléomycine à des intervalles de 4 semaines pendant une moyenne de 4 mois.¹⁵ Lors du suivi à 18 mois, le taux de récurrence rapporté était de 14 %.¹⁵

La bléomycine peut être plus efficace que le 5-FU intralésionnel ou l'ILK. Dans un ECRA portant sur 164 patients, les auteurs ont constaté que la bléomycine intralésionnelle (1,5 UI/mL) réduisait de manière plus efficace les scores de l'échelle POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) que l'ILK.¹⁶ Dans un ECRA portant sur 60 patients, les auteurs ont comparé le traitement associant l'ILK (40 mg/cm³) au 5-FU dans un rapport de 1:9 et le traitement associant l'ILK (40 mg/cm³) à la bléomycine (1,5 UI/mL) dans un rapport de 1:2,5.¹⁷ Le groupe recevant la bléomycine et l'ILK a montré une plus grande amélioration du score à l'échelle VSS et aucune récurrence n'a été signalée.¹⁷ L'effet indésirable unique de la bléomycine dont il faut informer les patients est l'hyperpigmentation, en particulier chez les patients dont la peau est riche en mélanine. Aucun effet indésirable systémique n'a été observé dans ces études.

Rayonnement

Le mode d'action du traitement des chéloïdes par radiothérapie comprend l'inhibition des fibroblastes, l'inhibition de l'angiogenèse, ainsi que la régulation négative du TGFβ et de l'histamine provenant des cellules inflammatoires.^{3,8} Le rayonnement n'est pas souvent utilisé seul, à moins qu'il ne serve à contrôler les symptômes, chez les personnes âgées ou pour les chéloïdes très étendues pour lesquelles la chirurgie ou le traitement intralésionnel n'est pas possible.³ La

radiothérapie est plus utile en tant que traitement complémentaire. Une méta-analyse portant sur 72 études totalisant 9 048 chéloïdes a révélé un taux de récurrence de 22 % après chirurgie et radiothérapie postopératoire.¹⁸ Cette méta-analyse a révélé que la monothérapie avait un taux de récurrence de 37 %, bien que la douleur et le prurit se soient améliorés de manière significative chez la plupart des patients.¹⁸ Le moment de l'irradiation après l'intervention semble être important, la plupart des études documentant l'administration du rayonnement dans les 24 heures suivant l'intervention, ce qui permet d'obtenir la meilleure réponse (voir ici).⁸ Il n'existe cependant pas de recommandation claire sur le niveau d'énergie du rayonnement et le moment de son administration.

Les trois principales modalités de radiothérapie sont : la curiethérapie, le traitement par faisceau d'électrons et le traitement par faisceau de photons.¹⁹ Bien que l'on ne sache pas exactement laquelle est la plus efficace, une revue systématique portant sur 33 études a montré que la radiothérapie complémentaire par curiethérapie présentait un taux de récurrence de 15 %, tandis que le traitement par faisceau de photons et le traitement par faisceau d'électrons présentaient tous deux un taux de récurrence de 23 % dans les analyses de sous-groupes.¹⁸ Les rayonnements peuvent provoquer des effets indésirables aigus (érythème, œdème, douleur, ulcération, cloques) et chroniques (télangiectasies, dépigmentation). Si le rayonnement en général a été associé au développement de tumeurs malignes secondaires, il n'existe pas de lien définitif entre les cancers de la peau et les protocoles de traitement courts utilisés dans le traitement complémentaire des chéloïdes.¹⁸

Lasers

Bien qu'il y ait peu de données publiées sur les lasers pour le traitement des chéloïdes, des lasers ablatifs (CO₂, grenat d'aluminium et d'yttrium dopé à l'erbium [Erb:YAG]) et non ablatifs (laser à colorant pulsé [PDL], grenat d'aluminium et d'yttrium dopé au néodyme [Nd:YAG], diode) ont été décrits. Le traitement au laser, associé à divers traitements intralésionnels (ILK, 5-FU, interféron) ou à l'excision chirurgicale, a été décrit dans des séries de cas et de petites cohortes prospectives. Malgré des données très limitées, une application intéressante des lasers ablatifs consiste à améliorer la pénétration des corticostéroïdes.

Une application intéressante des lasers ablatifs consiste à améliorer la pénétration des corticostéroïdes. Dans une étude, 41 patients ont été traités par CO₂ suivi d'une pommade à base de triamcinolone sous occlusion toutes les 4 semaines

pour un total de 8 séances. Lors du suivi à 24 mois, le taux de récurrence était de 10,5 %.²⁰ Dans le cadre d'une étude prospective en corps divisé, 30 patients ont été traités par ILK (10 mg/cm³) comparativement au laser Erb:YAG (2 940 nm), suivi de l'application d'une pommade au dipropionate de bétaméthasone sous occlusion 4 fois au total à 4 semaines d'intervalle.²¹ La réduction du score VSS était statistiquement significative, mais elle ne l'était pas nécessairement sur le plan clinique (réduction de 6,90 à 2,63 p/r à 2,07) lors du suivi 12 semaines après la dernière séance.²¹

Discussion

Lorsque l'on examine la documentation scientifique disponible, il est difficile d'évaluer l'efficacité en raison de plusieurs facteurs, tels que la qualité variable des études, la rareté des comparaisons directes entre les traitements combinés et la monothérapie, l'absence de groupes témoins ou l'insuffisance du contrôle de nombreux facteurs, notamment la taille de la chéloïde, le type de peau, les traitements antérieurs et le site corporel de la chéloïde, entre autres. En outre, la plupart des études n'ont pas utilisé de mesures de paramètres d'évaluation validées, telles que les scores à l'échelle VSS ou à l'échelle POSAS. Il est important de noter que de nombreuses études n'ont pas permis de différencier de manière fiable les cicatrices hypertrophiques des chéloïdes, dont l'histoire naturelle, le pronostic et le traitement sont très différents. Il existe peu de preuves quant aux traitements les plus efficaces en fonction du site anatomique. Les chéloïdes de l'oreille constituent peut-être une exception, car c'est là que l'on trouve le plus de données en faveur de l'utilisation de traitements combinés. Il est possible que des facteurs anatomiques jouent un rôle dans les chéloïdes de l'oreille, qui semblent avoir des taux de récurrence plus faibles avec plusieurs types de traitements d'entretien (compression, traitements intralésionnels). Si les administrations intralésionnelles de 5-FU et de bléomycine semblent prometteuses en tant que monothérapie et traitement adjuvant pour prévenir la récurrence des chéloïdes, les données de suivi à long terme (par exemple 5 ans) de ces traitements manquent dans la littérature, contrairement à l'ILK.

Bien que cette revue soit limitée par sa nature non systématique, elle résume les ECRA, les revues systématiques et les méta-analyses disponibles afin de fournir des options de traitement des chéloïdes pratiques, actualisées et efficaces. La prise en charge la plus efficace des chéloïdes nécessite probablement une approche multimodale. Toutefois, le plan de traitement optimal devra être individualisé en fonction des facteurs propres au patient, en tenant compte

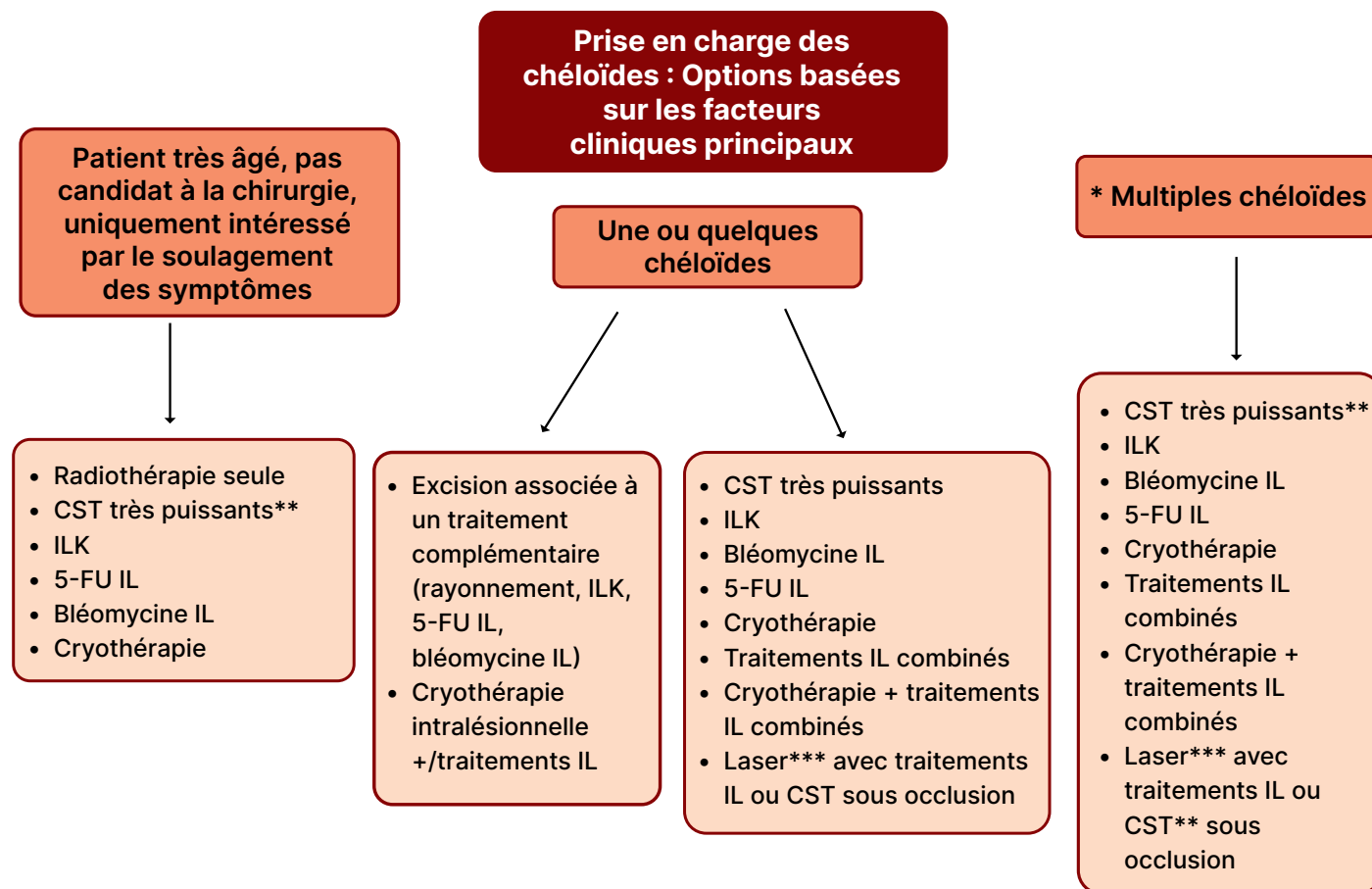


Figure 2 : Algorithme de gestion des chéloïdes ; d'après Robert Bobotsis, M.D., MSc SLI, FRCPC, DABD.

* Les chéloïdes multiples (impliquant par exemple une zone régionale du corps telle que la poitrine) doivent être différenciées de la maladie chéloïdienne généralisée, cette dernière étant extrêmement difficile à traiter. Les options de traitement doivent être examinées avec les patients et une discussion honnête sur des attentes réalistes doit avoir lieu.

** Les pommades et les crèmes à base de corticostéroïdes peuvent également être utilisées pour traiter les chéloïdes pendant plusieurs mois (généralement sous occlusion) et présentent l'avantage d'être indolores.

*** La documentation scientifique sur le traitement au laser des cicatrices se concentre principalement sur les cicatrices hypertrophiques.

Abréviations : CST : corticostéroïdes topiques, IL : intralésionnel, 5-FU : 5-fluoruracile

Lignes directrices internationales sur la prise en charge des chéloïdes
Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. <i>Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence</i> . Dermatol Surg. 2014;40(8):817-24,
Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, et al. <i>Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment</i> . Dermatol Surg. 2014;40(8):825-31.
Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, et al. <i>Diagnosis and treatment of keloids and hypertrophic scars-Japan scar workshop consensus document 2018</i> . Burns. Trauma. 2019;7:39.
Juckett G, Hartman-Adams H. <i>Management of keloids and hypertrophic scars</i> . Am Fam Physician. 2009;80(3):253-60.
Lv K and Xia Z. <i>Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scars</i> . Burns. Trauma. 2018;6:27.

Figure 3 : Lignes directrices internationales sur la prise en charge des chéloïdes.²²⁻²⁶; d'après Robert Bobotsis, M.D., MSc SLI, FRCPC, DABD.

de l'observance, du coût, de sa capacité à tolérer les procédures et de ses attentes. La **figure 2** présente une approche du traitement des chéloïdes basée sur les données résumées dans cet article. En outre, la **figure 3** énumère des lignes directrices internationales auxquelles le clinicien intéressé peut se référer.

Conclusions

Les traitements des chéloïdes peuvent être répartis en traitements topiques, intralésionnels, chirurgicaux, par radiothérapie ou au laser. Malheureusement, il n'existe pas de traitement unique garantissant des résultats constants et sans risque de récurrence. Si l'ILK reste le traitement le plus couramment utilisé par les dermatologues, il existe un large éventail d'autres options que nous pouvons proposer à nos patients qui recherchent des traitements symptomatiques et cosmétiques pour ce problème médical invalidant.

Coordonnées

Robert Bobotsis, M.D., MSc SLI, FRCPC, DABD
Courriel : rbobotsis2018@meds.uwo.ca

Divulcation de renseignements financiers

Aucune déclaration.

Références

1. Lee CC, Tsai CH, Chen CH, Yeh YC, Chung WH, Chen CB. An updated review of the immunological mechanisms of keloid scars. *Front Immunol.* 2023;14:1117630. doi:10.3389/fimmu.2023.1117630
2. Hawash AA, Ingrassi G, Nouri K, Yosipovitch G. Pruritus in keloid scars: mechanisms and treatments. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(10):adv00582. doi:10.2340/00015555-3923
3. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: a 2020 update of the algorithms published 10 years ago. *Plast Reconstr Surg.* 2022;149(1):79e-94e. doi:10.1097/prs.0000000000008667
4. Delaleu J, Charvet E, Petit A. Keloid disease: review with clinical atlas. Part I: definitions, history, epidemiology, clinics and diagnosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2023;150(1):3-15. doi:10.1016/j.annder.2022.08.010
5. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, Meves A. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol.* 2021;60(6):661-671. doi:10.1111/ijd.15159
6. Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of silicone gel sheeting and silicone gel for the prevention of hypertrophic scars and keloids. *Wounds.* 2017;29(5):154-158.
7. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):Cd003826. doi:10.1002/14651858.CD003826.pub3
8. Walsh LA, Wu E, Pontes D, Kwan KR, Poondru S, Miller CH, et al. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. *Syst Rev.* 2023;12(1):42. doi:10.1186/s13643-023-02192-7
9. Shin JY, Kim JS. Could 5-fluorouracil or triamcinolone be an effective treatment option for keloid after surgical excision? A meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(5):1055-1060. doi:10.1016/j.joms.2015.10.002
10. Shin JY, Lee JW, Roh SG, Lee NH, Yang KM. A comparison of the effectiveness of triamcinolone and radiation therapy for ear keloids after surgical excision: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(6):1718-1725. doi:10.1097/prs.0000000000002165
11. van Leeuwen MC, Bulstra AE, Ket JC, Ritt MJ, van Leeuwen PA, Niessen FB. Intralesional cryotherapy for the treatment of keloid scars: evaluating effectiveness. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;3(6):e437. doi:10.1097/gox.0000000000000348
12. Hietanen KE, Järvinen TA, Huhtala H, Tolonen TT, Kuokkanen HO, Kaartinen IS. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections - a randomized controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019;72(1):4-11. doi:10.1016/j.bjps.2018.05.052
13. Saleem F, Rani Z, Bashir B, Altaf F, Khurshid K, Pal SS. Comparison of efficacy of intralesional 5-fluorouracil plus triamcinolone acetonide versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2018;27(2):114-119.

14. Srivastava S, Patil AN, Prakash C, Kumari H. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil, and their combination for the treatment of keloids. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2017;6(11):393-400. doi:10.1089/wound.2017.0741
15. Huu ND, Huu SN, Thi XL, Van TN, Minh PPT, Minh TT, et al. Successful treatment of intralesional bleomycin in keloids of Vietnamese population. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):298-299. doi:10.3889/oamjms.2019.099
16. Khan HA, Sahibzada MN, Paracha MM. Comparison of the efficacy of intralesional bleomycin versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13036. doi:10.1111/dth.13036
17. Sharma S, Vinay K, Bassi R. Treatment of small keloids using intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone acetonide versus intralesional bleomycin and triamcinolone acetonide. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(3):17-21.
18. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, Dyachenko A, Luc M. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities. *Ann Plast Surg*. 2017;78(4):403-411. doi:10.1097/sap.0000000000000989
19. Liu EK, Cohen RF, Chiu ES. Radiation therapy modalities for keloid management: a critical review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022;75(8):2455-2465. doi:10.1016/j.bjps.2022.04.099
20. Wang J, Wu J, Xu M, Gao Q, Chen B, Wang F, et al. Combination therapy of refractory keloid with ultrapulse fractional carbon dioxide (CO₂) laser and topical triamcinolone in Asians-long-term prevention of keloid recurrence. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14359.
21. Abd El-Dayem DH, Nada HA, Hanafy NS, Elsaie ML. Laser-assisted topical steroid application versus steroid injection for treating keloids: a split side study. *J Cosmetic Dermatol*. 2020; 20(1):138-42
22. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):817-824. doi:10.1111/dsu.0000000000000049
23. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, Pusic A, Sachdev M, Waibel J, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):825-831. doi:10.1111/dsu.0000000000000050
24. Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, et al. Diagnosis and treatment of keloids and hypertrophic scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma*. 2019;7:39. doi:10.1186/s41038-019-0175-y
25. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):253-260.
26. Lv K, Xia Z. Chinese expert consensus on clinical prevention and treatment of scar. *Burns Trauma*. 2018;6:27. doi:10.1186/s41038-018-0129-9

À PROPOS DE L'AUTEURE

Sonja Molin, M.D.

D^{re} Sonja Molin est responsable de la division de dermatologie de l'université Queen's. Dermatologue exerçant en milieu universitaire, elle est profondément attachée à offrir des soins de haute qualité aux patients et des traitements innovants. Elle se passionne pour la recherche et l'enseignement. Elle a acquis une expertise de renommée mondiale dans les maladies inflammatoires de la peau, notamment l'eczéma des mains, la dermatite atopique et le psoriasis, l'allergie de contact et la dermatologie professionnelle. Elle est membre du conseil d'administration de l'American Contact Dermatitis Society et de la Société allemande de dermatologie professionnelle ainsi que conseillère de l'International Eczema Council. Dre Molin a publié plus de 80 articles à comité de lecture et chapitres de livres.

Affiliations de l'auteure : Division de dermatologie, Université Queen's, Kingston (Ontario)



Mise à jour sur l'eczéma chronique des mains

Sonja Molin, M.D.

Introduction

L'eczéma des mains est une maladie inflammatoire de la peau dont l'évolution est souvent chronique. L'eczéma chronique des mains (ECM) est défini comme un eczéma sur les mains qui persiste plus de trois mois ou qui présente au moins deux poussées par an.¹ Au cours de la pandémie de la COVID-19, l'eczéma des mains a suscité l'attention en raison du risque accru de dermatite de contact particulièrement irritante dans le contexte d'un changement des habitudes d'hygiène des mains et de la fréquence de leur lavage.²

Cet état de fait a une fois de plus souligné l'importance de la protection de la peau pour la prévention de la maladie. Au-delà de cet aspect, des lignes directrices nouvelles et actualisées sont disponibles,^{1,3} et une multitude d'études de grande qualité sur la prévalence, la pathogenèse et le traitement de l'eczéma des mains ont mené à une meilleure compréhension de la maladie et de sa prise en charge.

Cet article vise à donner un aperçu des données récentes sur l'eczéma des mains et met l'accent sur l'épidémiologie, la qualité de vie ainsi que les nouvelles options de traitement.

Épidémiologie

Deux revues systématiques et des méta-analyses réalisées récemment fournissent des estimations actualisées sur la prévalence et l'incidence de l'eczéma des mains dans la population générale⁴ et chez les travailleurs de la santé.⁵ Les résultats montrent que les travailleurs de la santé sont exposés à un risque accru de développer un eczéma des mains, avec des chiffres regroupés de prévalence sur la vie entière (33,4 %), de prévalence sur un an (27,4 %) et de prévalence ponctuelle (13,5 %) plus élevés que les résultats de la population générale (14,5 %, 9,1 %, 4,0 %, respectivement).^{4,5} De plus, le taux d'incidence de l'eczéma des mains s'avère plus élevé chez les travailleurs de la santé avec 34 cas/1 000 années-personnes par rapport à 7,3 cas/1 000 années-personnes dans la population générale.^{4,5}

Les connaissances sur l'eczéma des mains chez les enfants et les adolescents sont limitées, bien que de nombreux patients adultes décrivent l'apparition de leur maladie tôt dans leur vie. L'eczéma des mains chez l'enfant est courant, mais les rapports sur sa fréquence chez les enfants varient (prévalence sur

la vie entière : 6,5 % à 13,3 %; prévalence sur un an : 5,2 % à 10,0 %).⁶ La dermatite de contact allergique est un facteur qui contribue au développement de l'eczéma des mains chez l'enfant, les allergènes les plus souvent évoqués étant le nickel, la méthylisothiazolinone et la méthylchloroisothiazolinone.⁶

Les jouets, la pâte slime et les solutions mousseuses représentent des sources d'exposition spécifiques pour les très jeunes enfants.

Une étude menée récemment au Danemark a examiné l'eczéma des mains dans le groupe des 15 à 19 ans et a révélé une prévalence ponctuelle de 4,9 % dans cette cohorte, avec une prévalence sur un an de 12,1 % et une prévalence sur la vie entière de 18,3 %.⁷ Au total, 60,2 % des adolescents travaillaient à temps partiel ou à temps plein et 38,2 % des participants atteints d'eczéma des mains pensaient que les expositions professionnelles contribuaient à leur maladie de peau.⁷ Selon Silverberg *et al.*, le risque d'eczéma des mains chez les enfants et les adolescents est six fois plus élevé dans le contexte de l'environnement professionnel.⁸ Ces résultats soulignent le besoin de promouvoir sans tarder les soins et la protection de la peau pour éviter la survenue de l'eczéma chez les jeunes travailleurs.

Répercussions sur la qualité de vie

L'eczéma des mains a des répercussions considérables sur la qualité de vie, car il limite le fonctionnement des mains, entraîne des lésions cutanées visibles et la stigmatisation qui y est associée, ainsi que des effets négatifs liés à l'impossibilité de participer pleinement à la vie ou au travail.

Plusieurs études récentes ont analysé la dépréciation de la qualité de vie des personnes atteintes d'eczéma des mains ainsi que la présence d'anxiété et de dépression.⁹⁻¹¹ Une étude finlandaise a confirmé l'association significative entre l'eczéma des mains (autodéclaré) et les symptômes d'anxiété et de dépression dans une cohorte représentant la population générale en âge de travailler.¹⁰ Une étude polonaise a mesuré la dépréciation de la qualité de vie chez 100 patients atteints d'eczéma des mains à l'aide du questionnaire DLQI (*Dermatology Life quality Index*) et obtenu un résultat moyen de 11,62, se traduisant par un « effet très important sur la vie du patient ».¹¹ La gravité de l'anxiété et de la dépression chez les patients était corrélée à la gravité de l'eczéma des mains.¹¹ Une étude transversale nationale menée au Danemark a envoyé des questionnaires sur l'eczéma des mains à un échantillon aléatoire de 100 000 adultes. Une altération modérée dans plusieurs domaines du questionnaire utilisé (QOLHEQ - *Quality Of Life in*

Hand Eczema Questionnaire), notamment les symptômes, le traitement et la prévention, a été observée au sein d'un groupe composé de 2 176 personnes atteintes d'eczéma des mains. Les auteurs rapportent que l'eczéma grave, chronique et lié au travail, ainsi que le sexe féminin, sont fortement associés à une dépréciation modérée à considérable de la qualité de vie.⁹ Les symptômes les plus inconfortables liés à l'eczéma des mains sont les démangeaisons et la douleur. Zalewski *et al.* ont étudié la prévalence et les caractéristiques des démangeaisons chez les patients atteints d'eczéma des mains. Les démangeaisons ont été signalées par 81,0 % des participants et la douleur par 53,0 % d'entre eux au cours des trois jours précédant l'examen.¹² Ils ont observé que ces deux symptômes étaient plus souvent présents chez les femmes et étaient indéniablement corrélés avec la gravité de l'eczéma des mains.¹² Les approches thérapeutiques de l'eczéma des mains doivent cibler ces symptômes clés et idéalement apporter un soulagement rapide.

Nouvelles options thérapeutiques de l'eczéma des mains

Le traitement classique de l'eczéma des mains comprend des crèmes hydratantes topiques, des stéroïdes topiques et des agents systémiques dans les cas graves. Avec l'apparition de nouvelles cibles thérapeutiques et le début de l'utilisation de certains traitements avancés de la dermatite atopique (DA) pour l'eczéma des mains, il est probable que notre approche de la prise en charge de la maladie se modifiera sensiblement dans un proche avenir. Les inhibiteurs de l'interleukine (IL)-4 et de l'IL-13 ainsi que les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) sont deux nouvelles classes de médicaments pour le traitement de l'ECM. Le paragraphe suivant met en relief certaines des données les plus récentes concernant la prise en charge de l'eczéma des mains, sans pour autant en garantir l'exhaustivité. Il examine plus en détail le delgocitinib, le dupilumab et l'upadacitinib. D'autres molécules sont actuellement en cours de développement clinique pour l'eczéma des mains et d'autres résultats sont attendus (**Tableau 1**).

Les options de traitement topique de l'eczéma des mains sont limitées et les corticostéroïdes topiques (CST) sont toujours considérés comme la référence absolue pour la prise en charge des poussées. L'utilisation à long terme des CST est limitée par leur profil d'innocuité.¹³ Une étude menée récemment au Danemark a indiqué que 76,4 % des patients atteints d'eczéma des mains participant à la cohorte préféreraient un traitement topique non stéroïdien.¹⁴ La lassitude à l'égard des stéroïdes est un sentiment

	Mode d'action	Voie d'administration
Delgocitinib	Inhibiteur pan-JAK	Topique
Ruxolitinib	Inhibiteur de JAK 1/2	Topique
Dupilumab	Inhibiteur de l'IL-4/IL-13	Injection sous-cutanée
Tralokinumab	Inhibiteur de l'IL-13	Injection sous-cutanée
Upadacitinib	Inhibiteur de JAK 1	Voie orale
Gusacitinib	Inhibiteur de JAK/tyrosine kinase de la rate (SYK)	Voie orale

Tableau 1 : Sélection de traitements étudiés pour l'eczéma des mains (non exhaustive); avec l'aimable autorisation de Sonja Molin, M.D.

courant chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de la peau et ces résultats soulignent l'importance des options thérapeutiques sans stéroïdes pour élargir l'arsenal thérapeutique.

Le delgocitinib, un inhibiteur pan-JAK topique, est actuellement à l'étude pour l'eczéma des mains. Son programme d'études cliniques de phase III est terminé et le processus d'approbation réglementaire est en cours dans plusieurs pays. Le rôle des inhibiteurs de JAK dans le développement de l'eczéma des mains n'est pas encore totalement élucidé. Ils interviennent dans la signalisation des cellules immunitaires, l'activation des kératinocytes et la réponse inflammatoire de la peau.¹³ Il a été signalé que l'application topique de delgocitinib peut favoriser la fonction de barrière épidermique en inhibant l'activation de STAT3 et l'augmentation consécutive des taux de protéines de barrière telles que la filaggrine.¹⁵

Dans une analyse de données regroupées d'études de phase III portant sur l'application d'une crème à base de delgocitinib à 20 mg/g deux fois par jour par rapport à un excipient crémeux chez des adultes atteints d'ECM modéré à grave, le traitement par delgocitinib s'est conclu sur une réussite chez une plus grande proportion de patients (score IGA [évaluation globale par le chercheur] — ECM de 0 ou 1 avec une amélioration d'au moins deux points par rapport au départ) que le traitement par l'excipient crémeux à la semaine 16 (24,3 % p/r à 8,4 %; $P < 0,001$). En ce qui concerne ces résultats, il est important de savoir qu'une évaluation « claire/presque claire » correspond uniquement à l'absence d'érythème/présence d'érythème à peine perceptible et aucun autre signe d'eczéma des mains.¹⁶

Des effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par delgocitinib, par rapport à 3,4 % des patients du groupe traité par l'excipient crémeux. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 % quel que soit le groupe de traitement) ont été l'infection à la COVID-19

(delgocitinib : 11,1 %, excipient crémeux : 10,6 %) et une rhinopharyngite (delgocitinib : 6,9 %, excipient crémeux : 7,5 %).¹⁶

Les effets indésirables graves signalés (delgocitinib : 1,7 %, excipient crémeux : 1,9 %) ont tous été considérés comme non liés au médicament à l'étude. Aucun effet indésirable d'intérêt particulier (eczéma herpétique, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) n'a été observé, ni aucun changement ou différence de pertinence clinique entre les groupes de traitement au regard des paramètres de laboratoire, des signes vitaux ou de l'électrocardiogramme.¹⁶ L'analyse des données regroupées a montré une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé mesurée par les questionnaires DLQI et EQ5-D (EuroQol- 5 Dimension) chez les patients traités par delgocitinib par rapport à l'excipient crémeux.^{17,18} Une réduction moyenne significative des démangeaisons a été constatée le jour suivant la première application de la crème à base de delgocitinib, et une réduction de la douleur trois jours après.¹⁹

L'eczéma des mains modéré et grave peut être difficile à traiter et nécessiter un traitement systémique. Des données récentes sur les traitements systémiques utilisés pour la DA, tels que les inhibiteurs d'IL-4/IL-13 et les inhibiteurs de JAK à prise orale, confirment la possibilité de les utiliser chez les patients souffrant d'eczéma des mains. L'inhibition d'IL-4/IL-13 atténue la réponse TH2 et améliore les maladies cutanées inflammatoires prurigineuses à médiation immunitaires. Elle s'est avérée efficace dans la DA.¹³ Une étude multicentrique de phase III menée récemment a comparé le dupilumab à un placebo chez des patients adultes et adolescents atteints de dermatite atopique des mains et des pieds.²⁰ Chez tous les participants ($n = 133$), la durée moyenne de la dermatite atopique des mains et des pieds était de 15,6 ans. Ce résultat souligne à quel point le cours de la maladie est long chez de nombreux patients. À la semaine 16, un nombre significatif de

patients a atteint le critère d'évaluation principal (IGA — HF [main-pied] de 0/1) pour le dupilumab (40,3 %) par rapport au placebo (16,7 %).²⁰ Les effets indésirables et le profil d'innocuité concordaient avec ceux des rapports précédents sur l'utilisation du dupilumab dans la DA.²⁰

Le traitement de patients atteints d'eczéma atopique des mains par l'upadacitinib, un inhibiteur sélectif de JAK1, à une dose quotidienne de 15 mg ou de 30 mg a été étudié par rapport à un placebo pendant 16 semaines dans le cadre de deux études multicentriques de phase III.²¹ L'efficacité a été évaluée par la mesure du changement dans l'indice de gravité de l'eczéma des mains (HECSI - *Hand Eczema Severity Index*). Une amélioration de l'indice HECSI d'au moins 75 % a été observée pour les deux posologies par rapport au placebo, avec des délais courts et une amélioration maximale déjà atteinte après quatre semaines.²¹ Les effets indésirables et le profil d'innocuité concordaient avec ceux des rapports précédents sur l'utilisation de l'upadacitinib dans la DA.²¹

Perspective

L'eczéma chronique des mains reste une maladie incommodante dont les répercussions sur la qualité de vie et la productivité au travail des patients sont considérables. Nous avons besoin d'options thérapeutiques efficaces pour élargir notre arsenal thérapeutique. Les nouveaux traitements qui apparaissent modifieront vraisemblablement notre approche de la maladie et permettront au clinicien de s'écarter du concept de traitement par stéroïdes topiques uniquement.

Coordonnées

Sonja Molin, M.D.

Courriel : s.molin@queensu.ca

Divulcation de renseignements financiers

Honoraires de consultante/conseillère ou conférencière et/ou subventions : AbbVie,

Almirall, Aralez, Arcutis, Basilea, Bausch and Lomb, Boehringer Ingelheim, Bristol Myer Squibb, Evidera, Galderma, GSK, Incyte, Camp Biopharma, LEO Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma et UCB.

Chercheuse de l'étude : Novartis et LEO Pharma.

Références

1. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. May 2022;86(5):357-78. doi:10.1111/cod.14035
2. Loh EW, Yew YW. Hand hygiene and hand eczema: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. Oct 2022;87(4):303-14.
3. Bauer A, Brans R, Brehler R, et al. S2k-Leitlinie diagnostik, pravektion und therapie des handekzems: S2k guideline diagnosis, prevention and therapy of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges*. Sep 2023;21(9):1054-76.
4. Quaade AS, Simonsen AB, Halling AS, et al. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population - A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. Jun 2021;84(6):361-74.
5. Yuksel YT, Symanzik C, Christensen MO, et al. Prevalence and incidence of hand eczema in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. Apr 2024;90(4):331-42.
6. Haft MA, Park HH, Lee SS, et al. Pediatric chronic hand eczema: Epidemiology, clinical presentation, and management. *JAAD Int*. Jun 2023;11:165-73.
7. Simonsen AB, Dietz JB, Johansen JD. Hand eczema in Danish adolescents-Beyond atopic dermatitis. *Contact Dermatitis*. Jan 2024;90(1):17-22.
8. Silverberg JI, Warshaw EM, Maibach HI, et al. Hand eczema in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group Data, 2000-2016. *Br J Dermatol*. Jul 2021;185(1):185-94.
9. Quaade AS, Alinaghi F, Dietz JB, et al. Chronic hand eczema: A prevalent disease in the general population associated with reduced quality of life and poor overall health measures. *Contact Dermatitis*. Dec 2023;89(6):453-63.
10. Koskelo M, Sinikumpu SP, Jokelainen J, et al. Anxiety and depression in patients with hand eczema: A population-based study among 853 middle-aged subjects. *Contact Dermatitis*. Dec 2023;89(6):464-70.
11. Zalewski A, Krajewski PK, Szepietowski JC. Psychosocial consequences of hand eczema-A prospective cross-sectional study. *J Clin Med*. Sep 3 2023;12(17).
12. Zalewski A, Krajewski PK, Szepietowski JC. Prevalence and characteristics of itch and pain in patients suffering from chronic hand eczema. *J Clin Med*. Jun 21 2023;12(13).
13. Ho JSS, Molin S. A Review of existing and new treatments for the management of hand eczema. *J Cutan Med Surg*. Sep-Oct 2023;27(5):493-503.

14. Egeberg A, Schlapbach C, Haugaard JH, et al. Adverse events from topical corticosteroid use in chronic hand eczema - Findings from the Danish Skin Cohort. *JAAD Int.* Mar 2024;14:77-83.
15. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* Sep 2015;136(3):667-77 e7.
16. Bissonnette R WM, Warren RB, Agner T, et al. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema: pooled results of the Phase 3 DELTA 1 and 2 trials. presented at: American Academy of Dermatology Annual Meeting; 2024; San Diego, USA.
17. Schuttelaar ML NN, Thoning H, Bauer A. Effect of delgocitinib cream 20 mg/g on dermatology life quality index in patients with moderate to severe chronic hand eczema: pooled data from the DELTA 1 and DELTA 2 Phase 3 Trials. 2023;
18. Bauer A NN, Thoning H, Schuttelaar ML. Delgocitinib cream 20 mg/g improves health-related quality of life (EQ 5D) in patients with moderate to severe chronic hand eczema: pooled results from two randomised, controlled phase 3 trials. *Contact Dermatitis.* 2023;July 89(1):46-53
19. Bauer A SM, Baranowski K, Plohberger U, S et al. Delgocitinib cream reduces itch and pain in adults with moderate to severe Chronic Hand Eczema: pooled analyses of the Phase 3 DELTA 1 and 2 trials. 2024
20. Simpson EL, Silverberg JI, Worm M, et al. Dupilumab treatment improves signs, symptoms, quality of life, and work productivity in patients with atopic hand and foot dermatitis: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* Jun 2024;90(6):1190-9.
21. Simpson EL, Rahawi K, Hu X, et al. Effect of upadacitinib on atopic hand eczema in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two randomized phase 3 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Sep 2023;37(9):1863-70.

À PROPOS DE L'AUTEURE

Lauren Lam, M.D., BScH, FRCPC

D^{re} Lam est une dermatologue canadienne certifiée qui a accompli sa formation médicale à l'université de Calgary et son programme de résidence en dermatologie à l'université de l'Alberta. Elle s'intéresse tout particulièrement à l'acné et aux marsupialisations des lésions d'hidradénite suppurée. Outre sa pratique courante, elle participe bénévolement à des missions médicales à l'étranger. Son enthousiasme pour les soins aux populations mal desservies l'a conduite au Nunavut et dans les régions rurales des Fidji.

Affiliations de l'auteure : Beacon Dermatology, Calgary, Alberta



Similitudes et différences entre biosimilaires : examen de la documentation et résumé

Lauren Lam, M.D., BScH, FRCPC

Introduction

L'utilisation de biosimilaires devient une pratique courante parmi les dermatologues canadiens. Toutefois, la plupart de ces cliniciens avaient probablement déjà terminé leur formation lorsqu'ils ont adopté les biosimilaires et, par conséquent, ils n'ont sans doute que très peu d'expérience, voire aucune, de ces produits. Étant donné ce manque d'expérience antérieure, il peut être difficile de comprendre parfaitement comment un biosimilaire se différencie d'un autre. L'objectif de cet article est de fournir aux cliniciens les enseignements nécessaires pour qu'ils puissent faire un choix éclairé du bon biosimilaire pour le bon patient. Cet examen et ce résumé de la documentation explorent le paysage actuel des biosimilaires au Canada, les nuances entre les biosimilaires de l'adalimumab et les données d'expérience clinique dont nous disposons sur l'interchangeabilité entre l'adalimumab et un biosimilaire pour le traitement de l'hidradénite suppurée (HS). Il vise également à mettre en lumière les méthodologies permettant d'améliorer l'observance des patients au regard des biosimilaires lorsqu'ils font l'objet d'une substitution par d'autres produits.

Revue de la documentation

Dans le but de fournir plus de contexte au processus décisionnel de sélection d'un biosimilaire de l'adalimumab, nous avons examiné la documentation avec une attention toute particulière sur son utilisation dans la HS, car elle représente l'affection pour laquelle les dermatologues canadiens prescriraient le plus probablement un biosimilaire à un patient n'ayant jamais pris ce type de produit. Des biosimilaires de l'ustékinumab sont aujourd'hui commercialisés au Canada; toutefois, cet article se limite à l'adalimumab.

Les dermatologues ne savent peut-être pas que, dans les études cliniques, il est seulement nécessaire de démontrer la non-infériorité et l'innocuité d'un biosimilaire dans une indication approuvée du produit d'origine (le plus souvent la polyarthrite rhumatoïde). Ceci est intéressant, car l'hypothèse selon laquelle un biosimilaire agit avec la même signification statistique dans d'autres maladies n'est en fait pas corroborée par des données cliniques. Aucune molécule biosimilaire n'a été évaluée dans le cadre d'études cliniques à répartition aléatoire sur l'HS. Il n'y a donc malheureusement ni études cliniques qui puissent être examinées, ni études

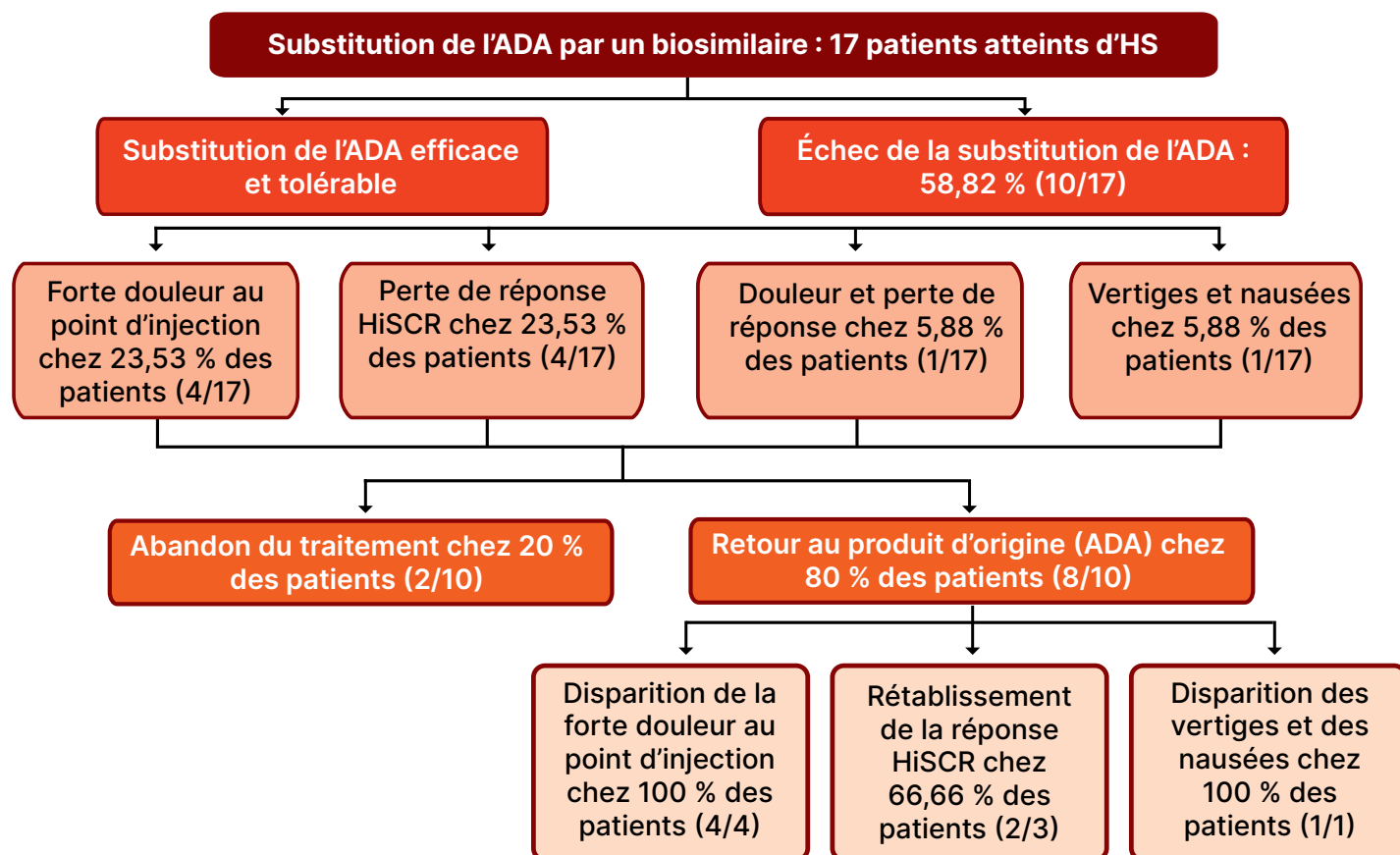


Figure 1. Organigramme de l'interchangeabilité chez les patients; d'après Montero-Vilchez T. et al, 2022.

Abréviations : ADA : Adalimumab, HiSCR : Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HS : Hidradenitis Suppurativa

comparatives entre les biosimilaires. Les données disponibles sur les biosimilaires dans le traitement de l'HS sont généralement rares et c'est pourquoi nous avons examiné en détail deux publications européennes pertinentes.

Nuances entre biosimilaires

Qualités des biosimilaires

Il est important de souligner que les biosimilaires sont équivalents aux produits biothérapeutiques déjà approuvés quant à la qualité, l'innocuité et l'efficacité. L'hétérogénéité du processus de production et les variations dans la fabrication peuvent éventuellement mener à une efficacité comparable, une non-infériorité, voire une meilleure efficacité que celle du médicament d'origine. Par définition, la qualité, l'innocuité et l'efficacité des biosimilaires doivent être équivalentes à celles d'un produit biothérapeutique déjà approuvé.

Les biosimilaires sont *spécifiques à une maladie*

La documentation contient des données d'études cliniques qui étayaient l'efficacité et la tolérabilité du

produit d'origine et des biosimilaires dans le traitement du psoriasis. Toutefois, ces résultats ne sont pas transférables à d'autres biosimilaires ou maladies et il faut donc éviter les extrapolations concernant l'efficacité entre les biosimilaires. De plus, les biosimilaires peuvent ne pas agir de la même façon dans toutes les maladies.¹ Il n'est donc pas possible d'appliquer les résultats positifs obtenus pour une maladie à d'autres pathologies.

Rareté des données sur l'interchangeabilité

Les organismes de réglementation n'exigent généralement pas d'études d'interchangeabilité pour approuver un biosimilaire; par conséquent, nous ne disposons pas de données exhaustives provenant d'études cliniques sur les effets de la substitution d'ordre non médical par un biosimilaire et de l'interchangeabilité entre biosimilaires. Deux études menées en situation réelle sur l'interchangeabilité des biosimilaires (**Figure 1**) donnent cependant un aperçu des expériences cliniques, des taux de réponse et des raisons de l'abandon du traitement. Les données d'études cliniques montrent que les taux d'abandon

	Amgevita	Abrilada	Hulio	Hadlima	Hyrimoz	Idacio	Simlandi	Yuflyma
Sans citrate	X							
Sans latex ni citrate		X	X				X	X
Sans latex				X				
Contient du citrate					X	X		

Tableau 1. Paysage actuel au Canada des biosimilaires de l'adalimumab; avec l'aimable autorisation de Lauren Lam, M.D., BScH, FRCPC.

après une substitution d'ordre non médical varient de 6,1 % à 55,9 %.

Chez de très nombreux patients, la raison de la substitution de la molécule d'origine par un biosimilaire est probablement une question d'ordre financier (c'est-à-dire une substitution d'ordre non médical).

Caractéristiques des biosimilaires

Les différences de formulation, de conditionnement et d'excipients sont les variations les plus tangibles entre les biosimilaires. Lors du choix d'un biosimilaire, il est important de tenir compte de sa formulation, du conditionnement (avec ou sans latex) et des excipients (avec ou sans citrate) (Tableau 1). En particulier, les excipients associés à une réaction au point d'injection peuvent contribuer à des taux plus élevés d'abandon chez les patients faisant l'objet d'une substitution d'ordre non médical. Les citrates et les phosphates utilisés comme excipients sont des causes bien connues de réaction au point d'injection. D'autres aspects de la formulation susceptibles d'entraîner une douleur accrue au point d'injection sont notamment un pH non physiologique, une viscosité plus élevée et un volume plus important.²

Revue de la documentation

Substitution du produit d'origine (adalimumab) par un biosimilaire : expérience clinique chez des patients atteints d'HS

Étude 1

La première étude examinée est une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée en Espagne en 2022.¹ L'étude portait sur l'expérience clinique de la substitution de la molécule d'origine (adalimumab) par un biosimilaire et, dans certains cas, du retour au traitement par la molécule d'origine.

L'étude comprenait 17 patients atteints d'HS (âgés de plus de 18 ans) chez qui le produit

d'origine (adalimumab) a été substitué par un biosimilaire pour des raisons non médicales. Les patients avaient tous obtenu une réponse clinique selon le score HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) après plus de 12 semaines de traitement par la molécule d'origine. Aucune autre dose d'induction n'a été administrée lors de la substitution par le biosimilaire. La population était assez représentative de la pratique courante pour le traitement de l'HS, avec des patients plus jeunes (âge moyen de 31 ans) qui avaient fait l'essai de plusieurs traitements avant l'adalimumab, et une majorité de patients ayant atteint le stade II (23 %) ou III (70 %) selon la classification de Hurley.

Méthodologie de l'étude 1

- Évaluation toutes les 12 semaines après la substitution
- Possibilité de retour à la molécule d'origine en cas de problèmes d'efficacité ou de tolérance
- Évaluation poursuivie toutes les 12 semaines après le retour
- Traitement supplémentaire chez un seul patient seulement (une femme) :
 - Metformine à 850 mg 1 p.f.j.
 - Spironolactone à 50 mg 1 p.f.j.

Les patients avaient la possibilité de retourner au traitement par la molécule d'origine en cas de problèmes d'efficacité ou de tolérance. Dans le cas d'un retour à la molécule d'origine, le patient continuait d'être évalué toutes les 12 semaines après ce second changement.

Tous les patients, sauf un, recevaient l'adalimumab en monothérapie. Le seul patient sous traitement d'association prenait également chaque jour de la metformine à 850 mg et de la spironolactone à 50 mg.

Résultats de l'étude 1

- La majorité des patients (10/17) ont présenté un échec de la substitution par le biosimilaire.
- Parmi ces 10 patients, une proportion égale de patients (4/10) a présenté une forte douleur au point d'injection ou une perte de la réponse clinique à l'HS (HiSCR).
- Un patient a présenté les deux. Malheureusement, deux des patients qui avaient subi un échec de substitution ont complètement abandonné le traitement biologique.
- Parmi les autres patients qui sont retournés à la molécule d'origine, la douleur au point d'injection a disparu dans chaque cas.
- La réponse HiSCR s'est rétablie chez deux des trois patients.

Étude 2

Sept ans d'expérience du traitement de l'HS par l'adalimumab dans un contexte dermatologique réel

La seconde étude est une étude rétrospective monocentrique réalisée en Italie en 2020.³ L'objectif était d'évaluer l'expérience clinique de la substitution du produit d'origine (adalimumab) par un biosimilaire, en plus de l'instauration du traitement par un biosimilaire chez les patients n'ayant jamais pris de produits biologiques.

L'étude comprenait dix patients. Quatre des patients ont fait l'objet d'une substitution pour des raisons non médicales, et les six autres ont commencé un traitement par un biosimilaire alors qu'ils n'avaient encore jamais pris de produits biologiques. Deux des quatre patients chez qui l'adalimumab avait été substitué par un biosimilaire sont retournés à la molécule d'origine en raison d'une réaction au point d'injection.

Méthodologie de l'étude 2

- Étude rétrospective monocentrique menée en Italie en 2020.
- Expérience clinique de la substitution du produit d'origine (adalimumab) par un biosimilaire et de l'instauration d'un traitement par biosimilaire chez des patients n'ayant jamais pris de produits biologiques.

Aucune caractéristique des patients ne s'est avérée statistiquement significative pour prédire la probabilité d'échec ou de réussite du traitement par un biosimilaire (**Tableau 2**).

Résultats de l'étude 2

- Chez quatre patients, l'adalimumab a été substitué par un biosimilaire pour des raisons non médicales.
- Les six autres patients ont commencé un traitement par un biosimilaire.
- Deux patients qui avaient commencé le traitement par un biosimilaire sont retournés au produit d'origine en raison d'une réaction au point d'injection.

Résumés des études

Les deux études soulignent deux éléments importants dont il faut tenir compte chez les patients lors de la substitution par un biosimilaire. En premier lieu, la douleur au point d'injection est la cause la plus probable d'abandon du traitement par le biosimilaire, allant parfois jusqu'à entraîner l'abandon de tout traitement biologique par la suite. À terme, cela serait au détriment du patient, car sans traitement systémique, la maladie continuera de progresser. Le choix d'un produit contenant le moins possible d'excipients susceptibles de causer une douleur pourrait donc contribuer à écarter ce problème.

Ensuite, il est essentiel de s'assurer que les protocoles de prise en charge de la douleur au point d'injection sont respectés afin de réduire le risque d'une réaction douloureuse intolérable au point d'injection (**boîte 1**).

Variables	Échantillon complet (n = 17)	Substitution efficace et tolérable (n = 7)	Échec de la substitution (n = 10)	p
Âge (années)	31 (19 à 51)	43 (17 à 50)	26,5 (19 à 53,5)	0.675
Sexe				
Masculin	12 (70,59 %)	5 (71,43 %)	7 (70 %)	1
Féminin	5 (29,41 %)	2 (28,57 %)	3 (30 %)	
Tabagisme (oui)	8 (47,06 %)	2 (28,57 %)	6 (60 %)	0.335
Âge à l'apparition (années)	15 (15 à 22,5)	16 (15 à 33)	15 (14,25 à 18)	0.085
Antécédents familiaux (oui)	8 (47,06 %)	4 (57,14 %)	4 (40 %)	0.637
Stade selon Hurley				
I	1 (5,88 %)	1 (14,29 %)	0	0.394
II	4 (23,53 %)	1 (14,29 %)	3 (30 %)	
III	12 (70,59 %)	5 (71,43 %)	7 (70 %)	
Nombre d'AN	2 (0,5 à 6,5)	2 (0 à 9)	3 (0,75 à 5,75)	0.588
Nombre de trajets fistuleux de drainage	3 (2 à 4,5)	3 (1 à 9)	2,5 (2 à 3,25)	0.129
Nombre de zones touchées	4 (3 à 4)	4 (2 à 4)	4 (3,75 à 4,25)	0.473
Nombre de traitements antérieurs	4 (2,5 à 4,5)	4 (3 à 5)	4 (2 à 4,25)	0.429
Durée du suivi avant la substitution (semaines)	48 (28 à 80)	32 (20 à 80)	48 (43 à 87)	0.167

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients; *d'après Odirici G. et al, 2023.*

Abréviations : AN : nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires

Les données sont exprimées en fréquences relatives (absolues) et en médiane (intervalle interquartile). Le test t de Student pour les échantillons indépendants ou le test de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les variables continues, en fonction de la normalité de la variable. Le test du chi-carré ou le test exact de Fisher, selon le cas, ont été appliqués pour comparer les données catégoriques. Une valeur $p < 0,05$ bilatérale a été considérée comme statistiquement significative pour tous les tests.

Conclusion

Les biosimilaires sont précisément ce qu'ils sont : similaires, mais pas équivalents au produit d'origine, et ils ne sont pas équivalents entre eux. Les biosimilaires disposent de données d'innocuité et de non-infériorité, mais pas nécessairement pour toutes les maladies, contrairement au produit d'origine.

Les excipients et le conditionnement sont les deux éléments principaux dont il faut tenir compte lorsque nous comparons les biosimilaires. La douleur au point d'injection étant la cause la plus fréquente d'abandon des biosimilaires, il y a lieu de vérifier les excipients d'un biosimilaire et, si possible, de choisir le produit qui

en contient le moins afin de réduire le risque de douleur au point d'injection.

Malheureusement, aucune étude clinique n'a encore été menée pour démontrer les caractéristiques statistiquement significatives de patients permettant de prédire une plus grande probabilité d'atteindre une HiSCR avec les biosimilaires.

Dans la mesure où les praticiens canadiens continuent d'acquérir de l'expérience avec les biosimilaires, des études plus approfondies pourraient peut-être viser à évaluer ces préoccupations cliniques importantes.

- Appliquer un anesthésique topique ou de la glace 30 minutes avant l'injection.
- Appliquer un stéroïde topique 2 à 3 jours sur le point d'injection prévu avant la procédure.
- Injecter à un angle de 45 ou 90 degrés.
- Injecter lentement.
- Utiliser un auto-injecteur qui permet de minimiser les techniques d'injection susceptibles de causer accidentellement une douleur accrue au patient.
- Laisser le médicament se réchauffer à température ambiante pendant 30 à 45 minutes avant l'injection.
- Injecter dans l'abdomen plutôt que dans la cuisse.
- Alternier les points d'injection.
- Conseiller aux patients de prendre un antihistaminique ou un AINS/de l'acétaminophène une heure avant l'injection.

Boîte 1. Injection Protocols and Patient Counselling; courtesy of Lauren Lam, Md, BScH, FRCPC.

Principales perles cliniques

Biosimilaire mais pas équivalent

- Les biosimilaires disposent de données d'innocuité et de non-infériorité, mais elles ne concernent *pas nécessairement chaque indication de maladie*, contrairement au produit d'origine.

Les biosimilaires ne sont pas tous identiques.

- Chaque biosimilaire contient des excipients qui lui sont uniques et dispose de son propre conditionnement. *Il faut en tenir compte lors de la substitution par un biosimilaire si la douleur au point d'injection devient une source de préoccupation.*

La douleur se traduit par une diminution de l'observance thérapeutique du patient.

- La douleur est la principale cause d'abandon du traitement par un biosimilaire chez les patients.

Manque de prédictibilité

- Aucun facteur particulier n'a été établi pour prédire l'obtention d'une HiSCR lors de l'utilisation d'un biosimilaire.

Coordonnées

Lauren Lam, M.D., BScH, FRCPC

Courriel : drlaurenlam@gmail.com

Divulgaration de renseignements financiers :

Conférencière : AbbVie, Amgen, Bioderma, Bausch Health, Eli-Lilly, Galderma, Janssen, Johnson & Johnson, L'Oréal, Leo Pharma, Novartis, Organon, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma, UCB.

Consultation : AbbVie, Amgen, Beiersdorf, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Squibb-Myer, Eli-Lilly, Incyte, Janssen, Johnson & Johnson, Leo, L'Oréal, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sun Pharma, UCB.

Recherche : NanoTess, L'Oréal, UCB.

Références

1. Montero-Vilchez T, Cuenca-Barrales C, Rodriguez-Tejero A, et al. Switching from adalimumab originator to biosimilar: clinical experience in patients with hidradenitis suppurativa. *J Clin Med.* 2022;11(4):1007.
2. St-Clair Jones A, Prignano F, Goncalves J, et al. Understanding & minimizing injection-site pain following subcutaneous administration of biologics: a narrative review. *Rheumatol Ther.* 2020;7:741-757.
3. Odorici G, Lucrezia Pacetti R, Forconi R, et al. Seven years-experience of adalimumab therapy for HS in a real-life dermatologic setting. *J Dermatolog Treat.* 2022. 33(4):2063-7.



Canadian Dermatology Today
Science pour le monde réel

canadiandermatologytoday.com

Actualité dermatologique au canada est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada.

© 2024 Actualité dermatologique au canada.

**VOL 5
NUMÉRO 2
2024**

**Inscrivez-vous aux prochains numéros numériques ou
imprimés à catalytichealth.com/cdt**

**En cherchez-vous plus? Tous les numéros de
Actualité hématologique au Canada sont disponibles en
ligne à canadiandermatologytoday.com**

