

I Questions flash – Dermatoses inflammatoires

Gestion des biothérapies en cabinet libéral

M. CHAMAILLARD-PUJOL

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-André, BORDEAUX.
Cabinet, GRADIGNAN.

Dans nos cabinets consultent des patients souffrant de psoriasis de sévérité variable, léger à sévère. Il est nécessaire que nous puissions gérer le suivi de ceux traités par biothérapies. L'étude multicentrique prospective libérale City-Pso, menée auprès de dermatologues libéraux et mixtes, montre que 2/3 des 92 dermatologues interrogés renouvellent déjà des biothérapies. De nouvelles conditions de prescription datant de juillet 2019 établissent que, pour les anti-TNF (étanercept, adalimumab et certolizumab), après une initiation obligatoirement hospitalière, le renouvellement pourra se faire indéfiniment par le dermatologue libéral du patient.

■ Bénéfices d'un suivi partagé

Ces patients peuvent bénéficier d'un suivi partagé entre le dermatologue hospitalier, qui initie le traitement, et le dermatologue libéral, qui suit et renouvelle le traitement, optimisé par des échanges fluides entre eux deux, des courriers détaillés. Le dermatologue libéral, quand la nécessité de prescrire une biothérapie se présente, peut aider au choix du traitement en précisant dans son courrier les antécédents, comorbidités et traitements du patient, ainsi que l'historique des traitements du psoriasis. Il doit rechercher **les facteurs de risque de tuberculose, d'infections** (matériel prothétique, par exemple), s'assurer de la réalisation des dépistages de néoplasie (notamment gynécologique chez la femme).

Il peut anticiper **les vaccinations** avec la mise à jour du carnet vaccinal : rappel du vaccin DT-polio et coqueluche

(à 25, 45 et 65 ans désormais), vaccination contre l'hépatite B et le ROR (rougeole-oreillons-rubéole) souvent faite dans l'enfance. Il conviendra, en vue de la prescription d'un immunosuppresseur, de réaliser la vaccination anti-pneumococcique (PCV13 suivi à 8 semaines de PVC23) à renouveler tous les 5 ans et de penser à la vaccination saisonnière anti-grippale. **Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** avec la biothérapie : il faut donc connaître l'immunité contre la varicelle et la rougeole et, en cas de voyages fréquents (en zone endémique de fièvre jaune), anticiper 4 semaines avant le début du traitement la vaccination anti-amarile.

Le dermatologue libéral pourra aussi préparer le bilan préthérapeutique avec : radiographie pulmonaire, dépistage dentaire, gynécologique chez la femme, bilan sanguin comprenant les sérologies virales (B, C, VIH, rougeole et varicelle), NFS, bilan hépatique, rénal, CRP, électrophorèse des protides et dosage de référence des anticorps antinoyaux. La détection de la tuberculose, indispensable, passe par le test du Quantiferon, disponible et remboursé en ville depuis 2017, en précisant l'indication de la recherche.

■ Prise en charge par le dermatologue

À l'hôpital, après vérification de la normalité du bilan préthérapeutique et connaissance globale du patient, le spécialiste choisira la molécule la plus adaptée. Il consignera tous les éléments de surveillance dans un courrier argumenté au médecin traitant et au dermatologue du patient. Lors du suivi, le dermatologue appréciera l'efficacité du traitement en estimant le score PASI ou PGA (disponible à la rubrique Score et Échelles du site de la SFD) et la bonne tolérance en recherchant des réactions aux points d'injection, des événements intercurrents notamment infectieux. Il discutera régulièrement des projets de grossesse, des voyages éventuels en

vue des vaccinations et d'éventuelles chirurgies programmées. Il existe sur le site du CRI (Club rhumatismes et inflammations) des fiches de conduite à tenir détaillées sur nombre de situations à prévoir sous biothérapies. Il dépistera à chaque consultation les lésions cutanées suspectes et fera réaliser les dépistages prévus par le sexe et l'âge du patient. Il vérifiera les paramètres du syndrome métabolique. En cas d'événement infectieux ou néoplasique, il communiquera avec le médecin généraliste afin de réaliser un bilan et de mettre en place un traitement adapté, et de stopper la biothérapie selon les situations.

Les progrès thérapeutiques, dans le psoriasis modéré à sévère, ont transformé le quotidien de nos patients avec pas moins de 10 biothérapies disponibles. Ces traitements ne sont plus uniquement affaire de spécialistes, à nous tous de nous les approprier pour aiguiller au mieux nos patients !

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Rosacée : prise en charge des situations difficiles

J.-B. MONFORT

Service de Dermatologie, Médecine vasculaire et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Des critères diagnostiques de la rosacée ont été publiés récemment [1]. Il est nécessaire d'avoir au moins un critère majeur parmi *flush*, érythème persistant, papules/pustules, télangiectasies pour retenir le diagnostic. La rosacée est ensuite classée en 4 types : érythémato-télangiectasique (type I), papulo-pustuleuse (type II), phymas (type III), rosacée oculaire (type IV). Cette classification est importante car l'objectif thérapeutique n'est pas le même selon la forme clinique : action souhaitée sur les pustules dans la forme II, action

sur les télangiectasies dans la forme I, etc. La forme granulomateuse n'est pas incluse dans cette classification, de même que l'œdème du Morbihan (prédominant chez l'homme, avec une infiltration du front de la glabelle), qui sont des phénotypes particuliers.

La prise en charge thérapeutique repose d'abord sur des mesures simples : photoprotection, éviction des facteurs déclenchants (alcool, chaleur, etc.).

>>> En ce qui concerne les traitements topiques, le métronidazole topique est l'un des plus anciens traitements. Il a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans plusieurs essais thérapeutiques [2]. Le taux de rechute est de 23 %, 6 mois après l'arrêt. L'adjonction d'un émollient au métronidazole diminue de façon significative la sensation de brûlures ainsi que l'érythème par rapport au métronidazole seul [3]. L'acide azélaïque topique a démontré sa supériorité par rapport au placebo avec, d'après les données Cochrane, un taux de rémission de 70-80 % environ [4]. Les agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques topiques ont une action vasoconstrictrice. La brimonidine a démontré son efficacité dans 2 essais contrôlés randomisés [5]. Elle a une action maximale 6 heures après l'application. Cependant, l'érythème revient à son état de base dans tous les cas quelques heures après et il existe un effet rebond dans 5 % des cas, qui semble cependant plus fréquent en pratique. L'oxymétazoline, utilisée comme vasoconstricteur nasal, a une efficacité sur l'érythème à 52 semaines dans un essai ouvert sur 440 patients, avec cependant 8,2 % d'effets indésirables, mais moins de 1 % d'effet rebond [6]. L'ivermectine topique a une action sur *Demodex*, parasite impliqué dans la physiopathologie de la rosacée. Elle a une efficacité supérieure sur les papulopustules par rapport au métronidazole dans une étude contrôlée de phase III [7].

D'autres topiques (hors AMM) ont été étudiés et peuvent avoir un intérêt dans

les cas difficiles : tacrolimus (amélioration de l'érythème dans une étude ouverte, efficacité rapportée surtout dans la rosacée stéroïdienne) [8], perméthrine (efficacité similaire au métronidazole, efficacité uniquement sur l'érythème et les papules) [9], peroxyde de benzoyle (supériorité pour *flush*/papules/pustules par rapport au placebo dans un essai contrôlé randomisé, mais il était associé à de la clindamycine) [10], trétinoïne (amélioration pustules/papules/télangiectasies) [11], minocycline topique (supériorité par rapport au placebo à 12 semaines dans un essai de phase II) [12]. De petits essais contrôlés ont mis en évidence une efficacité de certains collyres antihistaminiques sur l'érythème [13].

>>> Dans les traitements systémiques, les cyclines ont le meilleur niveau de preuve. Elles sont efficaces sur l'érythème et les pustules [14]. Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt (42 %). L'isotrétinoïne à petites doses (10-20 mg/j) est efficace dans les formes difficiles (supériorité au placebo et à la doxycycline dans plusieurs essais contrôlés randomisés), notamment granulomateuses, avec une très bonne tolérance avec une action anti-inflammatoire [15]. Cependant, les rechutes à l'arrêt sont fréquentes (58 % des patients, avec un délai médian de 15 semaines). Le métronidazole a une efficacité sur les lésions inflammatoires [16], mais sa toxicité en limite l'utilisation (effet antabuse, neuropathie). Quelques cas cliniques ont rapporté une efficacité des bêtabloquants sur l'érythème [17]. L'œdème du Morbihan étant rare, il n'existe aucun essai contrôlé. Quelques cas cliniques ont rapporté une efficacité de plusieurs molécules : diurétiques [18], corticothérapie générale, isotrétinoïne seule [19] ou en association avec un antihistaminique, thalidomide, clofazimine, métronidazole.

>>> Le traitement des phymas repose sur le laser CO₂ [20], parfois associé à un geste chirurgical selon la localisation (blépharoplastie).

En conclusion, de nombreuses molécules sont disponibles pour la rosacée. Le métronidazole topique, l'acide azélaïque et la doxycycline ont le meilleur niveau de preuve. L'isotrétinoïne à petites doses est à réserver aux formes granulomateuses. Dans les cas difficiles, il n'y a pas de traitement à recommander spécifiquement car le niveau de preuve est faible. Chaque cas devra être bien étudié afin de proposer le traitement adéquat.

BIBLIOGRAPHIE

1. TWO AM, WU W, GALLO RL *et al.* Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:761-770; quiz 771-772.
2. NIELSEN PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol*, 1983;108:327-332.
3. LAQUIEZE S, CZERNIELEWSKI J, BALTAS E. Beneficial use of Cetaphil moisturizing cream as part of a daily skin care regimen for individuals with rosacea. *J Dermatolog Treat*, 2007;18:158-162.
4. VAN ZUUREN EJ, KRAMER SF, CARTER BR *et al.* Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*, 2011;165:760-781.
5. FOWLER J, JARRATT M, MOORE A *et al.*; Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*, 2012;166:633-641.
6. DRAELOS ZD, GOLD MH, WEISS RA *et al.* Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78:1156-1163.
7. TAIEB A, ORTONNE JP, RUZICKA T *et al.*; Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*, 2015;172:1103-1110.
8. BAMFORD JT, ELLIOTT BA, HALLER IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2004;50:107-108.
9. KOÇAK M, YAÇLI S, VAHAPOĞLU G *et al.* Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized

I Questions flash – Dermatoses inflammatoires

- double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*, 2002;205:265-270.
10. BRENNEMAN D, SAVIN R, VANDEPOL C *et al.* Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol*, 2004;43:381-387.
 11. ÉRTL GA, LEVINE N, KLIGMAN AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol*, 1994;130:319-324.
 12. MROWIETZ U, KEDEM TH, KEYNAN R *et al.* A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *Am J Clin Dermatol*, 2018; 19:427-436.
 13. MUTO Y, WANG Z, VANDERBERGHE M *et al.* Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*, 2014; 134:2728-2736.
 14. DEL ROSSO JQ, PRESTON NJ, CAVENEY SW *et al.* Effectiveness and safety of modified-release doxycycline capsules once daily for papulopustular rosacea monotherapy results from a large community-based trial in subgroups based on gender. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:703-707.
 15. SBIDIAN E, VICAUT E, CHIDIACK H *et al.* A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1124-1129.
 16. NASIR MA. Treatment of rosacea with tetracycline and metronidazole—a comparative study. *J Pak Med Assoc*, 1985; 35:148-149.
 17. HSU CC, LEE JY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a non-selective β -adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:491-493.
 18. HUMBERT P, DELAPORTE E, DROBACHEFF C *et al.* [Solid facial edema associated with acne. Therapeutic efficacy of isotretinoin]. *Ann Dermatol Venerol*, 1990; 117:527-532.
 19. CABRAL F, LUBBE LC, NÓBREGA MM *et al.* Morbihan disease: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol*, 2017;92:847-850.
 20. BECHARA FG, JANSEN T, LOSCH R *et al.* Morbihan's disease: treatment with CO₂ laser blepharoplasty. *J Dermatol*, 2004; 31:113-115.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le méthotrexate au long cours dans le psoriasis : place des examens complémentaires pour le suivi hépatique

J.-B. MONFORT

Service de Dermatologie, Médecine vasculaire et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le méthotrexate (MTX) est utilisé depuis les années 1950, d'abord en hématologie pour des leucémies chez des enfants dont certains ont développé une cirrhose hépatique. Il a ensuite été utilisé à faibles doses pour le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde avec une efficacité démontrée dans des essais cliniques. Sa toxicité hépatique est bien connue. Il existe des facteurs de risque, dont certains sont fréquents chez les patients atteints de psoriasis : syndrome métabolique (obésité, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète non insulino-dépendant), stéatose hépatique/NASH, éthylisme, hépatite virale chronique B ou C, prise d'autres hépatotoxiques (AINS), hémochromatose [1]. Il semble que sa toxicité soit cumulative, bien que ce ne soit pas formellement démontré dans des études [2]. La prise d'acide folique permet de réduire la toxicité hépatique. Le risque est faible chez les patients sans facteurs de risque, il devient important pour une dose cumulée > 4 000 mg. Chez les patients à risque, il devient significatif à partir de 1 500-2 000 mg [3].

Les ALAT augmentent chez 7-26 % des patients sous MTX. Si elles sont élevées avant d'introduire ce traitement, il faut discuter d'une autre molécule. Si elles augmentent sous traitement, il faut les contrôler à 2 semaines. Le MTX doit être arrêté si elles sont > 3 N, mais peut à distance être réintroduit avec une surveillance biologique régulière.

Les ALAT ne sont cependant pas assez sensibles pour détecter un début de fibrose hépatique. Le procollagène 3 (PIIINP), molécule reflétant la fibrogénèse, est relargué dans le sang en cas de fibrose hépatique mais également dans d'autres situations (croissance physiologique chez l'enfant, arthrite, tabagisme) [4]. Il a une très bonne valeur prédictive négative [2]. S'il est normal, il est peu probable qu'il existe une fibrose hépatique. Il doit être demandé avant l'instauration du MTX puis tous les 6 mois.

Le Fibrotest est un algorithme développé pour détecter une fibrose hépatique lors d'une hépatite C. Il repose sur un score calculé à partir de différents paramètres biologiques (α -macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, GGT, bilirubine totale). Une seule étude a mis en évidence qu'il était équivalent au dosage du PIIINP mais cela devrait être approfondi [5]. Il n'est par ailleurs pas remboursé pour la surveillance du patient avec un psoriasis sous MTX.

Le Fibroscan est un examen d'imagerie non invasif, validé pour détecter la fibrose hépatique chez les patients porteurs d'une hépatite C. Une étude a comparé les résultats du Fibroscan chez 20 patients traités par MTX qui avaient tous eu une ponction biopsie hépatique (PBH) récente. La conclusion était que le Fibroscan permettait de dépister une fibrose hépatique chez 88 % des patients qui avaient effectivement une fibrose à l'histologie [6]. Cet examen doit être réservé en 2^e intention, chez les patients ayant un procollagène 3 anormal, et confirmé sur un autre prélèvement sanguin. En France, les sociétés savantes le recommandent en 1^{re} intention chez le patient obèse [7]. La biopsie hépatique reste l'examen de référence mais son caractère invasif et le risque hémorragique non négligeable en limitent l'utilisation. Elle doit être discutée pour des doses cumulées importantes et un PIIINP + Fibroscan anormaux.

Questions flash – Dermatoses inflammatoires

Conclusion

Pour la surveillance hépatique sous MTX, il faut demander avant son instauration puis régulièrement : ALAT et PIIINP. Si le PIIINP est élevé, il faut le confirmer sur un autre prélèvement. Si c'est le cas, un Fibroscan doit être demandé. En cas d'anomalie, une ponction biopsie hépatique doit être discutée. Il paraît également logique, en 2019, de discuter d'une biothérapie au moindre doute sur une éventuelle toxicité hépatique du MTX !

BIBLIOGRAPHIE

1. RAABY L, ZACHARIAE C, ØSTENSEN M *et al.* Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:426-432.
2. MONTAUDIÉ H, SBIDIAN E, PAUL C *et al.* Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25 Suppl 2:12-18.
3. KALB RE, STROBER B, WEINSTEIN G *et al.* Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60:824-837.
4. RISTELI J, SØGAARD H, OIKARINEN A *et al.* Aminoterminal propeptide of type III procollagen in methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis. *Br J Dermatol*, 1988;119:321-325.
5. MARTYN-SIMMONS CL, ROSENBERG WM, CROSS R *et al.* Validity of noninvasive markers of methotrexate-induced hepatotoxicity: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*, 2014;171:267-273.
6. BERENDS MA, SNOEK J, DE JONG EM *et al.* Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int*, 2007;27:639-645.
7. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Pustulose palmoplantaire et psoriasis pustuleux généralisé : actualités

E. BÉGON

Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.

La pustulose palmoplantaire : une variante de psoriasis ou une entité distincte ?

Le débat de savoir si psoriasis pustuleux palmoplantaire ou PPPP (pustulose acrale associée à un psoriasis en plaques) et pustulose palmoplantaire ou PPP (pustulose acrale sans psoriasis typique associé) sont une seule et même entité nosologique agite régulièrement la communauté dermatologique. Selon des arguments cliniques, épidémiologiques et physiopathologiques, la tendance actuelle est à inclure nosologiquement la PPP dans le cadre du psoriasis. Cependant, par bien des aspects, le PPPP se révèle très différent du psoriasis en plaques. Il affecte des femmes dans 82-92 % des cas, d'âge moyen 45-65 ans, alors que le *sex ratio* est équilibré dans le psoriasis classique et son pic de survenue plus précoce. Le lien avec le tabagisme est un fait saillant du PPP et ses comorbidités différent, notamment la présence dans 10 % des cas d'une auto-immunité thyroïdienne biologique. Enfin, si l'arsenal thérapeutique est similaire, l'efficacité de chaque molécule est singulièrement différente.

Atteintes ostéo-articulaires au cours du PPPP

Le PPPP est associé plus fréquemment que la forme en plaques (25 % des cas) à un rhumatisme psoriasique qu'il soit axial ou périphérique. La PPP – qui fait partie intégrante de l'acronyme – est associée dans 6 % des cas à un rhumatisme inflammatoire thoracique antérieur appelé SAPHO (synovite, acné, pustulose palmoplantaire, hyperostose,

ostéite) affectant notamment le sternum et les articulations costo-claviculaires.

Traitement du psoriasis pustuleux palmoplantaire

Le traitement de la PPP ou du PPPP est complexe, difficile et il repose sur une littérature de faible niveau de preuve. Le traitement topique repose sur des dermocorticoïdes très forts, en occlusion au moment des poussées. Utilisé seul, il est souvent en défaut. La photothérapie, avec une préférence pour la PUVA, est une bonne option. L'association rétinoides-PUVA lui est alors encore supérieure. L'acitrétine est un traitement de première intention de la PPP. Plus simple d'utilisation, l'alitrétinoïne n'a malheureusement montré aucune efficacité dans une étude prospective randomisée. La ciclosporine est un excellent médicament de la PPP, d'efficacité rapide. L'expérience clinique plaide pour une efficacité du méthotrexate mais aucun essai ne le démontre.

Même si un consensus d'experts note leur efficacité dans les PPPP réfractaires aux systémiques usuels, aucune étude randomisée ne prouve l'efficacité des biothérapies telles que les anti-TNF ou l'ustekinumab. Récemment, deux biothérapies, un anti-IL17 (le secukinumab) [1] et un anti-IL23 (le guselkumab) [2], ont fait l'objet d'études randomisées d'envergure contre placebo dans la PPP. Elles se révèlent toutes deux efficaces avec environ 1 patient sur 2 répondeur PPASI 75 à 1 an (score PASI adapté au PPP). La PPP demeure toutefois bien difficile à contrôler et l'efficacité de ces deux biologiques est nettement plus lente et relative que dans le psoriasis en plaques.

Actualités du psoriasis pustuleux généralisé (PPG)

L'actualité dans cette pathologie rare mais sévère est sans conteste la décou-

verte du rôle primordial de la cytokine IL36. En 2001, l'observation de PPG sévères et précoces dans 9 familles tunisiennes conduit à l'identification d'une mutation dans l'antagoniste du récepteur à l'IL36 [3]. L'IL36RA (*receptor antagonist*) a une fonction anti-inflammatoire et inhibe l'activation de la voie NF-kappaB par l'IL36. Cette pathologie génétique nouvellement découverte a été baptisée DITRA (*Deficiency of The Interleukin-36 Receptor Antagonist*). Des mutations identiques de l'IL36RN ont par la suite été mises en évidence dans des formes de PPG "tout venant". La cytokine IL36 est donc devenue la cytokine "neutrophilique" à cibler. Hervé Bachelez a étudié l'efficacité d'une seule dose d'un anticorps monoclonal anti-IL36R (spesolimab) chez 7 patients atteints de PPG avec ou sans mutations IL36RN retrouvées [4]. Les résultats de cette étude prouvent de concept sont spectaculaires par leur efficacité et ont conduit à une étude de phase III actuellement en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. MROWIETZ U, BACHELEZ H, BURDEN AD *et al.* Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1344-1352.
2. TERUI T, KOBAYASHI S, OKUBO Y *et al.* Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *J Am Acad Dermatol*, 2019. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1394. [Epub ahead of print]
3. MARRAKCHI S, BACHELEZ H, SMAHI A. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365: 620-628.
4. BACHELEZ H, CHOON SE, MARRAKCHI S *et al.* Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*, 2019; 380:981-983.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Lichen plan : stratégie thérapeutique

F. CHASSET

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le lichen plan est une maladie inflammatoire chronique des épithéliums malpighiens pouvant avoir une atteinte cutanée, muqueuse ou phanérienne (lichen unguéal et lichen plan folliculaire). Les atteintes muqueuses érosives peuvent être responsables de douleurs majeures et avoir un retentissement important sur la qualité de vie. La prise en charge thérapeutique dépend principalement du type d'atteinte et du retentissement. En effet, le lichen plan cutané isolé a une tendance à la régression spontanée après 1-2 ans alors que les atteintes muqueuses sont plus chroniques et résistantes aux traitements [1].

■ Prise en charge thérapeutique

1. Efficacité des soins d'hygiène dentaire sur l'activité du lichen plan buccal

Un essai contrôlé randomisé a comparé l'impact de conseils de soins d'hygiène dentaire dans la prise en charge du lichen buccal. Au total, 30 patients ont été inclus dans un groupe interventionnel et 30 patients dans un groupe contrôle. À la semaine 20, il existait dans le groupe interventionnel une amélioration statistiquement plus importante de l'index de plaque dentaire, des scores d'activité et de sévérité du lichen par rapport au groupe contrôle. Cependant, il n'y avait pas d'effet bénéfique sur la douleur [2].

2. Nouveautés sur les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine locaux dans le lichen plan buccal

Le propionate de clobétasol était classiquement recommandé en 1^{re} ligne

de traitement du lichen plan buccal, mais cela ne reposait pas sur un niveau de preuve fort. Récemment, un essai contrôlé randomisé a démontré la supériorité du propionate de clobétasol 0,05 % dans un gel à 4 % d'hydroxyéthylcellulose par rapport au gel seul sur l'EVA douleur et les scores d'activité du lichen [3]. Une revue systématique et méta-analyse a évalué l'intérêt des inhibiteurs de la calcineurine dans le lichen plan buccal [4]. Par rapport aux corticoïdes locaux, le tacrolimus topique montre une efficacité légèrement supérieure mais non significative (OR = 1,25 ; IC 95 % : 0,96-1,62). En revanche, ils sont associés à une augmentation de 2 fois du taux d'effets indésirables à court terme (OR = 2,05 ; IC 95 % : 1,27-3,33).

3. Curcumin à forte dose comme traitement potentiel du lichen plan buccal

Plusieurs études randomisées ont évalué l'efficacité potentielle du curcumin (*Curcumin C3 complex*) avec des résultats contradictoires. Cependant, dans un essai contrôlé randomisé de faibles effectifs (n = 20), le curcumin à la dose de 6 000 mg en 3 prises par jour a montré sa supériorité par rapport à un placebo sur l'EVA douleur et les scores d'activité du lichen après 2 semaines, avec un bon profil de tolérance [5].

4. Traitements des formes sévères de lichen érosif : intérêt de la photochimiothérapie extracorporelle mais échec du rituximab

Le traitement du lichen plan érosif peut être particulièrement difficile. Dans les formes sévères, une étude prospective multicentrique française de 12 patients a montré l'intérêt de la photochimiothérapie extracorporelle initialement avec une fréquence de 2 séances par semaine puis un espacement progressif des séances en fonction de la réponse thérapeutique. Dans cette étude, tous les patients avaient au moins une réponse

Questions flash – Dermatoses inflammatoires

Synthèse lichen plan érosif



Efficace RCT (vs placebo)	Efficace Études prospectives	Efficace Études rétrospectives	Peu ou non efficace (tout type d'études)
<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes topiques - Inhibiteurs calcineurines topiques - Rétinoïdes topiques - Curcumin (6 000 mg/j) - Thalidomide topique 1 % - Acide hyaluronique gel 0,2 % - Aloe vera - PDT (beaucoup de biais)	<ul style="list-style-type: none"> - Photochimiothérapie extracorporelle - Méthotrexate 15 mg/S - Alitrétinoïne 30 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapamycine topique 1 mg/ml - Hydroxychloroquine - Mycophenolate mofétil - Azathioprine - Apremilast - Thalidomide 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-TNF (réactions paradoxales) - Rituximab - Secukinumab (réactions paradoxales), efficace à fortes doses (cas personnels) - Ig IV - Ruxolitinib (1 cas personnel)

Fig. 1 : Synthèse thérapeutique du lichen plan érosif.

Synthèse lichen plan cutané



Efficace RCT (Si non précisé vs placebo)	Efficace Études prospectives	Efficace Études rétrospectives	Peu ou non efficace (tout type d'études)
<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes topiques (pas vs placebo) - NB-UVB (> corticothérapie orale) - PUVA (vs NB-UVB) - Corticothérapie générale pulse 10 j - Acitrétine 30 mg/j - Griseofulvine 500 mg/j - Hydroxychloroquine (vs griseofulvine) - Sulfasalazine 2,5 g/j (beaucoup de biais +++)	<ul style="list-style-type: none"> - Méthotrexate 15 mg/S - Apremilast 20 x 2/j ± (3/10) - Isotrétinoïde 20 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclosporine 1-2,5 mg/kg - Azathioprine 2 mg/kg/j - Mycophenolate mofétil 	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamin D₃ analog (KH 1060) - Anti-TNF (réactions paradoxales) - Thalidomide (40 % arrêt E.I) - Cyclines (6/13 RP mais conclusion auteurs = peu efficace)

Fig. 2 : Synthèse thérapeutique du lichen plan cutané.

partielle dont 9 (75 %) une réponse complète. Cependant, l'efficacité était transitoire et la rechute presque constante à l'arrêt du traitement [6]. Une étude rétrospective récente publiée en 2019 confirme ces résultats intéressants [7]. Deux cas cliniques avaient suggéré l'efficacité

du rituximab dans les formes sévères de lichen plan érosif [8]. Cependant, une étude rétrospective récente de 5 patients a suggéré l'absence d'efficacité de cette molécule dans les formes sévères de la maladie avec un profil de tolérance moyen [9].

5. Synthèse des traitements disponibles pour le lichen plan érosif et le lichen plan cutané

Une synthèse des données de la littérature du traitement du lichen plan érosif et du lichen plan cutané sont disponibles

dans les **figures 1 et 2** (recherche bibliographique MEDLINE/Pubmed, données probablement non complètement exhaustives).

6. Données récentes sur le traitement du lichen plan folliculaire

La littérature sur le traitement du lichen plan pilaire est plus pauvre que celle du lichen plan buccal ou cutané. Notons une étude contrôlée randomisée sur 60 patients ayant comparé l'efficacité du propionate de clobétasol à celle du mycophénolate mofétil (2 g/j). À 6 mois, une amélioration significative était notée pour les 2 traitements sans différence entre les 2 groupes, suggérant de recommander le propionate de clobétasol en traitement de 1^{re} intention. En ce qui concerne les traitements de 2^e ligne, une étude récente de 291 patients montre des résultats intéressants pour les molécules suivantes en nombre de patients traités (% d'efficacité): l'HCQ n = 68 (59 %), le mycophénolate mofétil n = 66 (76 %), le méthotrexate n = 26 (85 %), la cyclosporine n = 16 (100 %) [10]. Enfin, une étude prospective récente de 10 patients a montré des résultats prometteurs pour le tofacitinib (anti-JAK) à la dose de 10-15 mg/j avec 7/10 améliorations significatives et un bon profil de tolérance [11].

BIBLIOGRAPHIE

1. TZIOTZIOS C, LEE JYW, BRIER T *et al.* Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:789-804.
2. MERGONI G, MAGNANI V, GOLDONI M *et al.* Effects of oral healthcare motivation in patients with gingival oral lichen planus: A randomized controlled trial. *Oral Dis*, 2019;25:1335-1343.
3. ARDUINO PG, CAMPOLONGO MG, SCIANNAMANO V *et al.* Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of clobetasol propionate 0.05% in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis*, 2018;24:772-777.
4. SUN SL, LIU JJ, ZHONG B *et al.* Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2019. doi: 10.1111/bjd.17898. [Epub ahead of print]
5. CHAINANI-WU N, MADDEN E, LOZADA-NUR F *et al.* High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:752-760.
6. GUYOT AD, FARHI D, INGEN-HOUSZ-ORO S *et al.* Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol*, 2007;156:553-556.
7. BIRCKEL E, LISPKER D, CRIBIER B. [Efficacy of photopheresis in the treatment of erosive lichen planus: A retrospective study]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019. doi: 10.1016/j.annder.2019.02.011. [Epub ahead of print]
8. HEELAN K, McALEER MA, ROCHE L *et al.* Intractable erosive lichen planus treated successfully with rituximab. *Br J Dermatol*, 2015;172:538-540.
9. TÉTU P, HAMELIN A, LEBRUN-VIGNES B, SORIA A *et al.* [Prevalence of hydroxychloroquine-induced side-effects in dermatology patients: A retrospective survey of 102 patients]. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:395-404.
10. BABAHOSSEINI H, TAVAKOLPOUR S, MAHMOUDI H *et al.* Lichen planopilaris: Retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatol Treat*, 2019;30:598-604.
11. YANG CC, KHANNA T, SALLEE B *et al.* Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther*, 2018;31:e12656.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Lupus chronique : prise en charge thérapeutique

F. CHASSET

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le lupus chronique (LEC) est la forme la plus fréquente de lupus cutané. Il se divise en lupus discoïde (LED), qui est le sous-type le plus fréquent, en

lupus engelure, en panniculite lupique et en lupus *tumidus* (individualisé par certains auteurs en dehors du lupus chronique) [1].

Prise en charge du lupus discoïde

1. Intérêt du dosage sanguin d'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (HCQ) est recommandée en 1^{re} ligne de traitement systématique du LED. Il est possible de doser l'HCQ dans le sang, ce qui présente divers intérêts. Tout d'abord, il a été montré qu'un dosage < 200 ng/mL permet de dépister les patients avec une non-adhésion sévère [2] estimée à 10 % dans le lupus cutané [3]. Par ailleurs, il a été montré qu'une concentration sanguine d'HCQ < 750 ng/mL est associée à une persistance d'activité des lésions cutanées et que le fait d'augmenter la dose d'HCQ temporairement jusqu'à dépasser cette concentration permet d'améliorer jusqu'à 80 % des LED avec des lésions cutanées actives [3, 4].

2. Sevrage tabagique et lupus cutané

Plusieurs études ont montré que les patients fumeurs avec un LED ont une atteinte plus sévère que les non-fumeurs [5]. Par ailleurs, il a été montré que le tabagisme est associé à une diminution de l'efficacité des antipaludéens de synthèse (APS) [6]. Le mécanisme de cette perte d'efficacité n'est pas connu. Il a été démontré que le tabagisme n'influence pas la concentration sanguine d'HCQ [7].

3. Recommandations pour le suivi ophtalmologique de l'HCQ (fig. 1)

Il est recommandé de réaliser au minimum un fond d'œil à l'initiation d'un traitement par HCQ pour dépister une maculopathie préexistante. Si possible, on encourage à réaliser un champ visuel des 10 degrés centraux automatisés (CV 10-2) et/ou une tomographie

Questions flash – Dermatoses inflammatoires

Initiation du traitement	FO CV10-2 et OCT-SD si maculopathie	FO: pour rechercher une pathologie rétinienne sous-jacente
Suivi du traitement	Champ visuel 10-2 et OCT-SD: si possible ERG multifocal, cliché en autofluorescence du fond de l'œil	Tous les ans après 5 ans de prise sauf patients à risque*
Examens non recommandés	Test de la vision des couleurs, grille d'Amsler, angiographie à la fluorescéine, électroretinogramme en champ total, FO, OCT Time- domain, électro-oculogramme	
*Patients à risque	Dose quotidienne > 5 mg/kg de poids réel HCQ et 2,3 mg/kg CQ, durée > 5 ans, IRC, tamoxifène, maculopathie préexistante (attention, dose quotidienne délivrée par le pharmacien et non dose prescrite +++)	

Fig. 1 : Résumé des recommandations de l'American Academy of Ophthalmology pour le suivi des antipaludéens de synthèse. FO: fond d'œil; CV: champ visuel; SD-OCT: tomodesitométrie par cohérence optique en domaine spectral; IRC: insuffisance rénale chronique.

par cohérence optique en domaine spectral (OCT-SD) pour examens de référence. Le suivi doit ensuite être annuel à partir de 5 ans de suivi, sauf pour les patients à risque (insuffisance rénale, prise de

tamoxifène, maculopathie préexistante) [8]. Une dose d'HCQ à 5 mg/kg/j de poids réel est considérée comme un facteur de risque de rétinopathie à partir des données d'une grande étude

rétrospective. Ainsi, une grande partie des patients recevant 400 mg/j seraient en surdosage. Cependant, cette dose de 5 mg/kg/j n'était pas la dose prescrite mais la dose délivrée par le pharmacien et il paraît licite de prescrire une posologie de 400 mg/j sauf pour les cas extrêmes [9].

4. Recommandations européennes pour le traitement du lupus cutané (fig. 2)

Des recommandations européennes pour la prise en charge cutanée ont été publiées en 2016 sur la base d'avis d'experts [10]. Les atteintes peu sévères peuvent être traitées à l'aide de topiques. Les APS constituent le traitement de 1^{re} intention. Les formes sévères ou avec atteinte systémique peuvent être

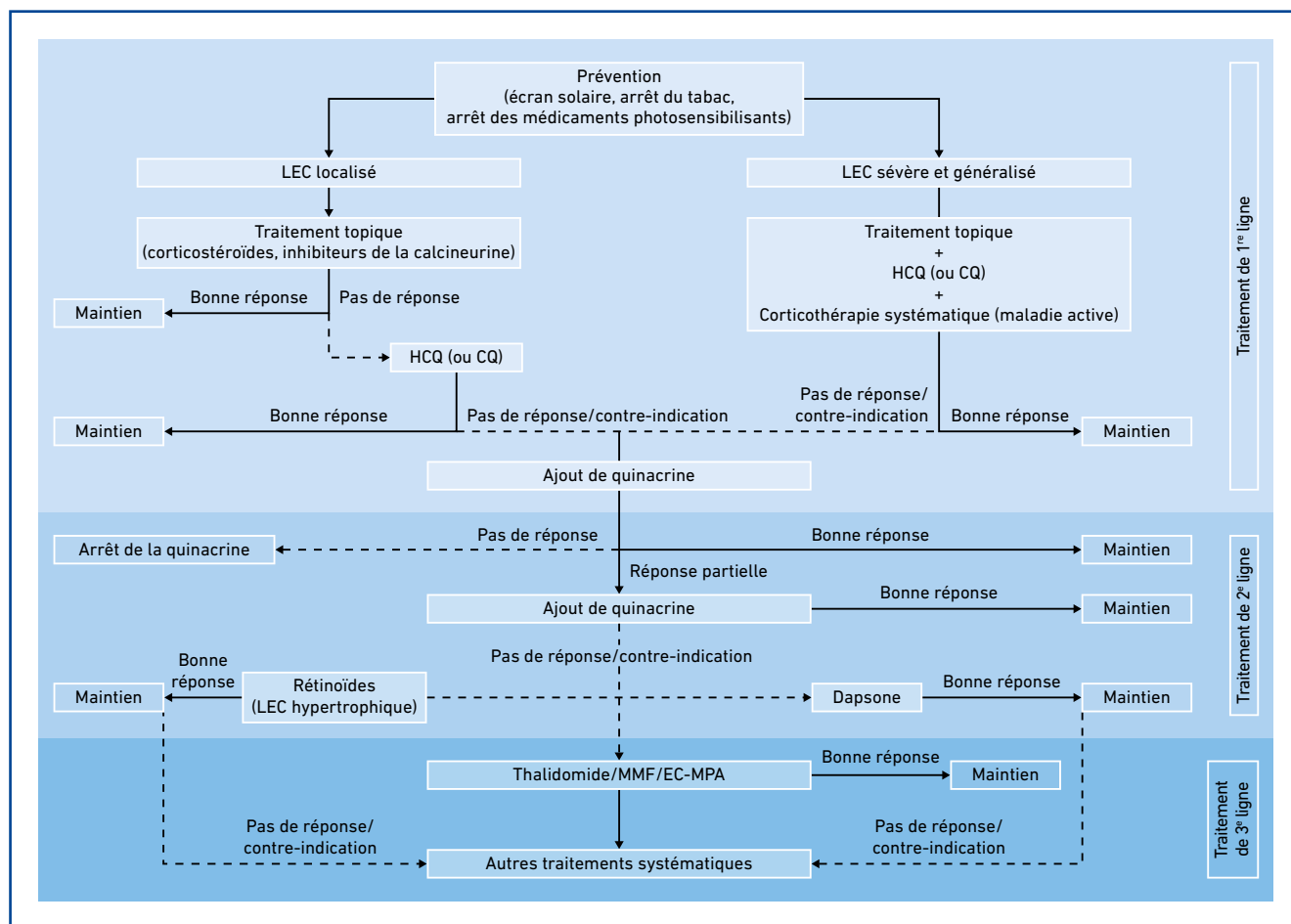


Fig. 2 : Recommandations européennes pour le traitement du lupus érythémateux chronique.

traitées par corticothérapie générale à 0,5-1 mg/kg pendant 2-4 semaines. Cependant, cette recommandation se fonde sur le résultat d'une étude où l'évaluation des traitements était basée sur un questionnaire, ce qui nuance les résultats. Dans notre expérience, en l'absence d'atteinte systémique associée justifiant une corticothérapie générale, celle-ci n'est pas nécessaire dans le lupus cutané isolé [11]. Le méthotrexate est recommandé comme 2^e ligne préférentielle en cas de persistance d'activité.

5. Thalidomide et lupus cutané chronique

Le thalidomide a une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) en France depuis 2015 pour le traitement du lupus chronique en échec des APS [12]. Une méta-analyse de la littérature a montré un taux de réponse global de près de 90 % de réponse dont un taux de réponse complète de 64 % (IC 95 % : 55-73 %) [13]. Le problème principal de ce médicament est le profil de tolérance avec près de 1/4 des patients qui arrêtent le médicament pour effet indésirable, en particulier les neuropathies périphériques (15 %) et les thromboses (1-2 %) [13, 14]. En outre, l'efficacité est uniquement suspensive et il est préférable de diminuer la dose après amélioration jusqu'à une dose minimale efficace, et ce d'autant plus qu'une dose \leq 25 mg/j rend le risque de neuropathie quasi négligeable [15]. En cas d'échec, le lénalidomide à la dose de 5 mg/j, hors AMM, est une excellente option thérapeutique sans neuropathie périphérique rapportée à cette dose [16].

Prise en charge des autres sous-types de lupus chronique

1. Lupus tumidus

Le lupus *tumidus* est le plus associé à une photosensibilité (environ 70 % des cas), la photoprotection doit donc être renforcée. Ce sous-type de lupus est souvent associé au tabagisme et des cas cli-

niques ont rapporté des rémissions après arrêt du tabagisme [17]. Il est important de signaler que ce sous-type de lupus ne donne pas de cicatrice et qu'un traitement topique ou par HCQ est le plus souvent suffisant [18].

2. Lupus engelure

Ce sous-type de lupus est souvent réfractaire à l'HCQ [18]. Il existe une composante vasculaire et, bien que le niveau de preuve soit très faible, les inhibiteurs calciques peuvent être utiles. Les traitements topiques en occlusion (propionate de clobétasol) sont efficaces sur les douleurs dans notre expérience. Dans les cas sévères, le thalidomide est souvent efficace. Des études récentes rapportent l'efficacité des anti-JAK dans les formes associées à des mutations de *TREX1* [19].

3. Panniculite lupique

Souvent réfractaire au traitement, la panniculite lupique peut donner des cicatrices atrophiques très invalidantes. L'HCQ en monothérapie est souvent insuffisante. Même si le nombre de cas rapportés est faible, le thalidomide pourrait être moins efficace que pour les autres sous-types [13]. Dans notre expérience, un traitement par corticothérapie générale et méthotrexate est souvent efficace. Dans les formes avec atrophie, les injections d'acide hyaluronique ou le lipofilling sont efficaces avec de bons résultats esthétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. KUHN A, LANDMANN A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 2014;48-49:14-19.
2. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, HULOT JS *et al*. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2007;66:821-824.
3. FRANCÈS C, COSNES A, DUHAUT P *et al*. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a

French multicenter prospective study. *Arch Dermatol*, 2012;148:479-484.

4. CHASSET F, ARNAUD L, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al*. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:693-699.e3.
5. PIETTE EW, FOERING KP, CHANG AY *et al*. Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 2012;148:317-322.
6. CHASSET F, FRANCÈS C, BARETE S *et al*. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:634-639.
7. LEROUX G, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, HULOT JS *et al*. Relationship between blood hydroxychloroquine and desethylchloroquine concentrations and cigarette smoking in treated patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*, 2007;66:1547-1548.
8. MARMOR MF, KELLNER U, LAI TYY *et al*. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 2016;123:1386-1394.
9. MELLES RB, MARMOR MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1453-1460.
10. KUHN A, ABERER E, BATA-CSÖRGŐ Z *et al*. S2k Guideline for Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:389-404.
11. CHASSET F, FRANCÈS C. Current Concepts and Future Approaches in the Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Drugs*, 2019;79:1199-1215.
12. <https://www.anms.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/THALIDOMIDE-CELGENE-50-mg-gelule>.
13. CHASSET F, TOUNSI T, CESBRON E *et al*. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:342-350.e4.
14. CESBRON E, BESSIS D, JACHET M *et al*. Risk of thromboembolic events in patients

■ Questions flash – Dermatoses inflammatoires

- treated with thalidomide for cutaneous lupus erythematosus: a multicenter-retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:162-165.
15. BASTUJI-GARIN S, OCHONISKY S, BOUCHE P *et al*. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol*, 2002;119:1020-1026.
16. FENNIRA F, CHASSET F, SOUBRIER M *et al*. Lenalidomide for refractory chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus: 16 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1248-1251.
17. HÜGEL R, SCHWARZ T, GLÄSER R. Resistance to hydroxychloroquine due to smoking in a patient with lupus erythematosus tumidus. *Br J Dermatol*, 2007;157:1081-1083.
18. CHASSET F, BOUAZIZ JD, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al*. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2017;177:188-196.
19. ZIMMERMANN N, WOLF C, SCHWENKE R *et al*. Assessment of Clinical Response to Janus Kinase Inhibition in Patients With Familial Chilblain Lupus and TREX1 Mutation. *JAMA Dermatol*, 2019;155:342-346.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.