



Spironolactone, Le glycopyrronium tosylate dans l'hyperhidrose axillaire primaire pédiatrique, Nouveautés en dermatologie, Psoriasis, Hidradénite suppurée, Les biologiques dans l'HS, Eczéma chronique des mains



5 Mars 2019

Dr Rémi Maghia
Dermatologue, Brest, France

Spironolactone : un véritable plaidoyer dans le traitement de l'acné
Dr William James, Dermatologue, États-Unis

La gestion de l'acné modérée à sévère change, en raison du besoin de limiter l'utilisation des antibiotiques oraux. Des tactiques alternatives sont de plus en plus explorées.

J'ai vu à ce congrès de l'AAD, un autre orateur que celui-ci, donner sa stratégie pour traiter l'acné sans les antibiotiques. À l'heure où l'acétate de cyprotérone n'est plus d'actualité dans l'acné vulgaire, où la crainte au sein du public de suicides liés à l'isotrétinoïne rend cette thérapeutique suspecte, où les contraceptifs oraux combinés sont controversés, beaucoup d'articles paraissent sur l'utilisation de la spironolactone dans l'acné, dont les publications de l'équipe de Brigitte Dréno. Voyons comment ce collègue américain nous présente et nous situe ce médicament.

La spironolactone diminue la production de testostérone. Elle agit par inhibition compétitive de la DHT et de la testostérone au niveau des récepteurs aux androgènes de la peau. C'est un anti-androgène, mais non approuvé par la FDA.

Elle est sous-utilisée malgré les recommandations invitant à diminuer l'usage des antibiotiques (même niveau élevé d'utilisation des antibiotiques pour l'acné entre 2005 et 2013). L'isotrétinoïne est restée au même taux, bas, et l'utilisation de la spironolactone a peu augmenté, restant utilisée le plus souvent chez la femme adulte.

Il y a des raisons à cela : non-approbation par la FDA, une black box (alarme majeure de la FDA), une alarme concernant le cancer, le problème du potassium, le poids des habitudes.

Qu'en est-il du cancer ? Avec l'expérimentation de doses X 150 chez l'animal, on a observé des cancers de divers types chez eux. D'où la black box, qu'il est difficile à présent de retirer. Deux études rétrospectives à grande échelle (concernant 2.3 millions de femmes et 1.29 millions de femmes) n'ont trouvé aucune association avec cancer du sein, utérin ou ovarien.

La surveillance du potassium : une étude (JAMA Dermatol 2015) sur 967 patientes a conclu à la non-nécessité de contrôle du K chez la femme jeune, en bonne santé. Ceci ne doit pas faire oublier de vérifier l'existence chez la patiente de maladie cardiaque ou rénale, ou de problème d'HTA. Certains médicaments doivent être vérifiés, dont : IEC, AINS, Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, supplémentation en K ou en sel.

Les guidelines de l'AAD sont contradictoires : d'un côté l'AAD admet l'utilisation de la spironolactone chez certaines femmes sélectionnées, sans nécessité de contrôler le K plasmatique, et reconnaît que les études ont prouvé qu'il n'y a pas d'association avec le cancer du sein. Mais hélas, à un autre chapitre du document, ces recommandations disent l'inverse.

L'efficacité dans l'acné : l'expérience de 600 patientes sur trois études publiées en 2017 montre des résultats blanchies ou très améliorées pour la majorité des patientes. Les effets secondaires les plus habituels sont les irrégularités menstruelles, gérables par les contraceptifs oraux, dont l'utilisation concomitante améliore les résultats et protège contre la grossesse.

En ce qui concerne la grossesse : risque théorique de féminisation d'un fœtus mâle de 6 à 11 semaines. Ceci a été démontré chez le rat à 5 X la dose humaine, et cela n'est jamais apparu chez l'homme. Pour ce qui est de la lactation, l'association américaine des médecins et l'OMS considèrent la prise de spironolactone compatible avec la lactation. Les effets secondaires sont : diurèse (29 %), vertiges, irrégularités menstruelles (22 %), tension mammaire ; l'hypotension artérielle est rare (diminution moyenne de la TA de 5 % chez des patients en bonne santé).

Comment prescrire ?

Quelle dose ? : de 50 à 200 mg, l'auteur commence à 100 mg. Prise orale avec de la nourriture pour augmenter la biodisponibilité. Évaluation après 3 mois.

Conseiller une contraception. Si irrégularités menstruelles ou tension mammaire, ajouter un contraceptif oral ; un implant est possible.

L'auteur en fait un « superbe » traitement de l'acné pour toute femme, pas seulement la femme acnéique adulte, ou en guise de traitement à visée hormonale. Voici son protocole : avec une prise le soir de 100 mg, peu d'effets secondaires, 85 % des patientes sont améliorées et 40 % blanchies. Si pas de blanchiment, on peut augmenter à 150 mg si presque blanchi, voire à 200 mg si la réponse est modérée.

Environ 81 % des patientes au final sont blanchies. On peut associer une contraception orale combinée ou des antibiotiques.

Dans quelles indications ?

- Échec des antibiotiques
- Réponse aux antibiotiques, mais absence de maintien avec les topiques
- Pas de blanchiment avec les contraceptifs oraux combinés
- Rechute après isotrétinoïne

En première intention chez une femme acnéique ? Oui pour l'auteur.

Toutes les femmes ? Oui, pour l'auteur. Il n'y a pas que la femme adulte qui répond, et pas uniquement celle avec acné du bas du visage ou acné rythmée par les règles.

Rappelons qu'en France, cette prescription est encore hors AMM. Espérons que le PHRC de Brigitte Dréno de la spironolactone dans cette indication va être un élément de soutien, de cette intéressante option thérapeutique.

Le glycopyrronium tosylate dans l'hyperhidrose axillaire primaire pédiatrique

Pr Lawrence F. Eichenfield, Dermatologue, États-Unis

Ce sujet a été traité lors de la dernière plénière dans le « what's new en dermatology », section dermatologie pédiatrique, par le Pr Eichenfield de San Diego.

Il a évoqué la publication de Hebert et al, Pediatric Dermatology 2019. J'ai pensé qu'il permettait de compléter l'information que je vous avais précédemment apportée sur hyperhidrose et troubles psychiatriques.

Il s'agissait d'une analyse post-hoc concernant des enfants de 9 à 16 ans ayant une hyperhidrose axillaire primitive, depuis plus de 6 mois, avec un score de sévérité ASDD de transpiration > 4, une production de sueur > 50 mg/5 mn pour

chaque aisselle, un score HDSS de sévérité d'hyperhidrose > 3.

Ils ont été traités par application quotidienne, par lingette du produit, qui est un anticholinergique, pendant 4 semaines.

Les répondeurs étaient définis par une diminution de 4 niveaux dans le score ASDD. À 4 semaines, 60 % des patients traités atteignent l'objectif, vs 13 % pour le véhicule, ce qui notablement significatif.

Effets secondaires : plutôt modérés, transitoires, conduisant peu fréquemment à un arrêt thérapeutique : mydriase 16 %, vision floue 12 %, bouche sèche 24 %. Quelques douleurs oro-pharyngées.

Le produit a été approuvé à partir de 9 ans aux USA : c'est le premier anticholinergique indiqué comme traitement topique chez les patients adultes et enfants à partir de 9 ans.

Le congrès AAD 2019 est à présent fini et c'est pour moi l'occasion de remercier le remarquable soutien de Bioderma/Naos pour ce reportage, de dire combien ce travail fut agréable et constructif aux côtés de Lise, Nicole et Géraldine.

Dr Lise Boussemart **Dermatologue, Rennes, France**

Nouveautés en dermatologie

[Dr Alan Menter, Dermatologue, États-Unis](#)

[Dr Darrell S. Rigel, Dermatologue, États-Unis](#)

[Dr Kenneth J. Tomecki, Dermatologue, États-Unis](#)

[Dr Kimberly J. Butterwick, Dermatologue, États-Unis](#)

[Dr Lawrence F. Eichenfield, Dermatologue, États-Unis](#)

[Dr Linda F. Stein Gold, Dermatologue, États-Unis](#)

Chers tous,

Le congrès de l'AAD se termine et j'en viens donc à vous adresser mon dernier rapport.

Il s'agissait aujourd'hui d'une synthèse générale des nouveautés en dermatologie, et bon nombre des sujets ont déjà été traités les jours précédents.

Dans les choses qui me paraissent importantes, beaucoup d'entre vous le savent déjà, mais il a été rappelé qu'un traitement par hydrochlorothiazide en dose cumulée > 50 000 mg est associé à un risque accru de carcinomes épidermoïdes (peau et lèvres), mais aussi à moindre degré de carcinomes basocellulaires (Perdersen et al., JAAD 2017 ; Pottegard et al., J Intern Med 2017).

Une étude anglaise publiée récemment (Pozniak et al., Cancer Research, 2019) a montré que dans une cohorte de 703 patients atteints de mélanome, les fumeurs ont une survie globale abaissée de 40 % par rapports aux non-fumeurs, sur les 10 ans suivant l'exérèse de leur mélanome. Il est donc important d'encourager les patients à arrêter de fumer, en parallèle des conseils habituels de photoprotection.

Enfin, le premier essai thérapeutique de phase I/II de transplantation de microbiome cutané (en particulier la bactérie *Roseomonas mucosa*) a montré une efficacité dans la dermatite atopique (Myles et al., JCI insight 2018). De façon intéressante, certaines dermatites atopiques sévères et certains psoriasis/pityriasis rubra pilaris (PRP) de l'enfant sont liés à des mutations hétérozygotes dominantes du gène CARD14. Les mutations « perte de fonction » de CARD14 sont à l'origine de tableaux de dermatite atopique sévère (Peled et al., J Allergy Clin Immunol 2019), alors que les mutations « gain de fonction », qui sur-activent la voie NF-κB, donnent des tableaux psoriasis/PRP-like. Les tableaux psoriasiformes, que les auteurs proposent d'appeler « CAPE » (ou EPAC en français pour éruption papulo-squameuse associée à CARD14), débutent souvent avant l'âge d'un an, avec atteinte des joues, du menton et des oreilles, et répondent particulièrement bien à l'ustekinumab (Craiglow et al., JAAD 2018).

Ce sera tout pour aujourd'hui, ce fut un grand plaisir de participer à l'AAD et de partager toutes ces nouveautés, jour après jour, avec vous.

Je remercie chaleureusement mon équipe du CHU de Rennes de m'avoir permis de m'absenter quasiment toute une semaine, le laboratoire Bioderma de m'avoir fait confiance pour cette mission, et mes deux co-reporters Nicole et Rémi, aussi dynamiques que sympathiques. Je vous dis à bientôt, je l'espère !

Dr Nicole Jouan **Dermatologue, Brest, France**

Psoriasis

- Plus d'effets secondaires des anti TNF chez la femme que chez l'homme, et confirmation de la prise de poids sous anti TNF

- Un « nouveau » traitement topique : halobétasol 0,01 % + tazarotene 0,045 % : au moins 2 points d'amélioration des scores cliniques
- L'aprémilast efficace chez l'enfant de 6 à 17 ans avec un profil de sécurité identique à l'adulte
- L'aprémilast au cours de l'infection VIH : le 2e cas décrit. Charge virale indétectable, CD4 stables, pas d'infection opportuniste
- Le secukinumab dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire en échec thérapeutique :
- Les anti JAK : BMS-986165 (anti Tyk2) et le baricitinib sont dans des études de phase II
- Le mirikizumab, le bimekizumab (anti IL 17 A et F) en étude de phase III, le certolizumab pegol (un anti TNF pégylé déjà utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde)
- Une étude randomisée double aveugle atteste de l'efficacité de l'ixekinumab dans le psoriasis génital
- Plus de blanchiment de patients avec la brodalumab qu'avec l'ustekinumab (l'orateur « démonte » l'alerte concernant la dépression sous brodalumab : à suivre).

Malgré tout, l'expression résiduelle des gènes du psoriasis sous traitement (au moins 75 %), désignée comme la « cicatrice biologique » explique la rechute à l'arrêt du traitement. Aucun traitement à ce jour ne résout 100 % des anomalies moléculaires du psoriasis. Mais il existe des différences entre les traitements disponibles : pourra-t-on bientôt, au lieu d'évaluer des scores cliniques, se baser sur la résolution des anomalies moléculaires pour classer les traitements ?

Hidradénite suppurée

Pr Gregor B.E. Jemec, Dermatologue, Danemark

La flore cutanée est très modifiée dans l'HS : beaucoup d'anaérobies, des streptocoques (milleri) des staphylocoques (aureus et lugdunensis), qui s'organisent en biofilms et développent des résistances. Le Pr Jemec considère que les antibiotiques dans l'HS sont autant anti-inflammatoires qu'anti-bactériens. Les stratégies sont en pleine évolution puisque la résistance à la clindamycine des germes de l'HS est majeure.

Les biologiques dans l'HS

Un énorme faisceau d'arguments physiopathologiques milite pour leur utilisation dans l'HS, notamment les comorbidités (MICI, pyoderma gangrenosum, rhumatisme axial, etc.).

Des études sont en cours avec un inhibiteur de l'IL17 (secukinumab), de l'IL-1a, un anticorps monoclonal anti CD40, un anti JAK, le guselkumab (anti IL 23).

L'aprémilast à 30 mg, 2 fois par jour, a montré efficacité intéressante dans une étude randomisée vs placebo à propos de 20 patients, ayant une HS modérée.

Eczéma chronique des mains

C'est une pathologie assez décourageante et polymorphe : atopie ? irritation ? dishydrose ? eczéma de contact ? psoriasis ?

Au plan thérapeutique : inhibiteurs de la calcineurine, crisaborole, corticothérapie locale, UV, acitrétine, méthotrexate, alitrétinoïne (attention aux femmes en âge de procréer). Une étude récente montre l'efficacité du laser Excimer (30 patients, 2 séances par semaine). Pas d'étude contrôlée pour l'aprémilast. Le dupilumab marche beaucoup mieux que les anti TNF ou l'ustekinumab, mais il n'y a pas d'étude contrôlée dans cette indication, anti Th2 ? un nouvel anti PDE4 comme le Difamilast ? Les inhibiteurs de JAK ?

Ouvrez la bouche !

Langue noire vilieuse : on brosse +++ et éventuellement avec de l'eau oxygénée à 1 ou 2 % + arrêt du tabac + régime alimentaire riche en fibres.

Glossodynie :

Une liste de tests pour ne pas passer à côté d'une glossodynie secondaire : NFS plaquettes Fer, ferritine, Vitamin B1, B2, B6, B12, D3 and folates, Zinc, TSH, glycémie et HbA1c.

Au plan thérapeutique : rien de neuf, les antidépresseurs tri-cycliques le soir au coucher, en augmentant progressivement (10 mg pendant 4 semaines, puis 20, etc.).