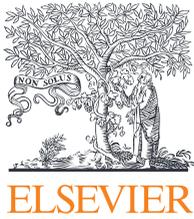




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Quoi de neuf en dermatologie clinique ?

What's new in clinical dermatology?

P. Senet

Service de dermatologie, AP-HP, hôpital Tenon, Paris

COVID et peau

La littérature sur les signes cutanés associés à la *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) a été pléthorique, de qualité variable et quelquefois contradictoire. Un appel à une sélection plus rigoureuse par les comités de lecture a été lancé fin 2020, observant que le délai d'acceptation des articles (moins de 24 heures pour certains) était bien inférieur aux délais habituels des 5 plus grands journaux de dermatologie [1]. Les infections COVID ne semblent pas plus sévères ou plus fréquentes chez les patients atteints de dermatoses inflammatoires chroniques, traités ou non par biologiques ou méthotrexate, sauf en cas de corticothérapie systémique ou de traitement par rituximab [2-7].

Pseudo-engelures ou engelures ?

Très tôt dans l'épidémie, des engelures chez des patients jeunes, a- ou paucisymptomatiques, ont été massivement rapportées, majoritairement en Europe, surtout aux pieds, avec aspect histologique superposable à celui des engelures banales. Cependant, elles survenaient en contexte froid et humide (printemps puis automne), chez des sujets relativement immobiles, en confinement. La plupart des études, dont celle de la Société française de dermatologie (SFD) sur plus de 375 cas, n'ont pas réussi à démontrer une infection active ou récente, le taux de *Polymerase Chain Reaction*

(PCR) ou de sérologies positives étant très faible [8,9]. Dans des études ultérieures, où des sérologies et des PCR nasales ou même des biopsies cutanées ont été réalisées plus systématiquement, peu de patients étaient positifs [10]. La relation causale entre le virus et les engelures est par conséquent controversée : diminution de la mobilité en raison du confinement ? biais de déclaration ? Depuis, on a rapporté d'autres manifestations acrales chez des patients COVID+, à type de dysesthésies ou de pseudo-érythermalgies, ou des macules purpuriques plantaires ou palmaires avec histologie d'engelure, jusqu'à 30 jours avant l'infection [10,11]. Plusieurs auteurs ont supposé que ces engelures sont proches de celles des interféronopathies (engelures familiales lupiques). L'hypothèse physiopathologique est celle d'une forte réponse interféron (IFN) antivirale, induisant une interféronopathie viro-induite et des prélèvements négatifs en raison de la forte réponse antivirale. L'équipe de Nice a décrit 40 cas d'engelures, recrutés prospectivement en avril 2020, suspects de COVID-19 ou ayant été en contact avec des sujets infectés dans les 6 semaines précédentes. La PCR était négative dans tous les cas et les sérologies positives dans 12 cas. Une augmentation de la réponse IFN alpha après stimulation *in vitro* (non spécifique du *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* [SARS-CoV-2]) était notée, indépendamment des sérologies, et plus importante que chez les contrôles avec COVID prouvée par PCR [12]. Une étude plus récente sur 50 malades a détecté par *Enzyme-Linked Immunospot* (ELISPOT) une réponse IFN gamma sur cellules mononucléées sanguines stimulées *in vitro* par des

Correspondance
 Adresse e-mail : patricia.senet@aphp.fr (P. Senet).

protéines virales chez 33 % des patients avec engelures possiblement associées au SARS-CoV-2 mais dans la même proportion chez des contrôles sains, rendant moins probable le schéma COVID et réponse IFN/engelure [13]. Lors de la 2^e vague, en automne, les taux de récurrence des engelures étaient supérieurs à 60 % [14,15]. Une équipe a étudié le taux de récurrence des engelures et la corrélation géographique avec les cas de COVID dans 23 centres en Californie. Le nombre de cas a très nettement augmenté en 2020 par rapport à 2016-2019 mais avec une faible corrélation géographique avec les zones les plus touchées par la COVID et une faible corrélation avec l'âge (forte incidence chez les 13-19 ans pour les engelures, chez les 20-59 ans pour la COVID). Enfin, avant la pandémie en 2016-2019, les 2 pics d'incidences des engelures étaient au printemps et à l'automne, comme pendant la pandémie, témoignant du caractère saisonnier bien connu des engelures [16]. Par conséquent, la récurrence des engelures en automne ne semble pas un argument pour l'association avec la COVID.

Éruptions chez les patients atteints de COVID

Plusieurs types d'éruptions survenant chez 4 à 46 % des patients hospitalisés pour pneumopathie COVID ont été décrits, contre 0,6 à 2 % des patients ambulatoires [17]. Ces taux d'incidence sont très variables selon la population (patients sévères inclus ou non, type et moment de dépistage) et selon les pays (plus élevés en Europe qu'aux États-Unis). Le délai médian d'apparition est de 14 à 21 jours après le début de l'infection. Les éruptions maculo-papuleuses (25 à 60 %), urticariennes (10 à 30 %), papulo-vésiculeuses (10 à 15 %) semblent les plus fréquentes, puis les lésions acrales et palmo-plantaires à type d'engelures, pseudo-érythémalgies (ou érythrodysesthésies) palmo-plantaires, desquamation, purpura (10 à 40 %) [11,18,19]. Les atteintes muqueuses orales semblent très fréquentes mais ne sont pas recherchées systématiquement et pourraient être liées aux dispositifs de ventilation [19]. Les escarres et les lésions nécrotiques ou purpuriques semblent plus fréquentes chez les patients ventilés et de mauvais pronostic [18]. D'autres études ont souligné que les toxidermies, les réactivations du virus d'Epstein-Barr (EBV) (82 % dans une série de 34 patients en réanimation), cytomégalovirus (CMV) et herpèsvirus humain 6 (HHV6) (22 % dans 2 études) sont très fréquentes chez les hospitalisés pour COVID et pourraient expliquer certaines éruptions [20-22]. Celles observées en ville sont sémiologiquement superposables à celles des hospitalisés, avec cependant moins de lésions nécrotiques et livédoïdes [23,24]. Quelques érythèmes polymorphes, pityriasis rosé de Gibert, érythème noueux, dyschromies unguéales et angio-œdème ont été rapportés, ainsi que des effluvium télogènes.

L'incidence et la valeur prédictive des éruptions et des lésions acrales ont été évaluées dans une étude reposant sur l'autodéclaration chez des patients présentant des symptômes compatibles avec une infection virale, testés ensuite ou non par PCR [25]. L'incidence des signes cutanés était autour de 8,8 % chez les patients PCR+ et de 5,4 % chez les PCR-. Les éruptions (maculopapuleuses ou urticariennes pour la grande majorité) étaient prédictives d'un test PCR

+ (*Odd Ratio* [OR] = 1,67 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,42-1,97) ou associées significativement à un des signes de la triade fièvre, toux, anosmie chez les non-testés. Il n'y avait pas de données sur le délai de survenue et la prise de médicaments. Les lésions cutanées étaient le seul symptôme chez 21 % des patients PCR+ ou avec signes extracutanés évocateurs. Les mécanismes des éruptions en contexte de COVID-19 seraient l'action directe ou indirecte du virus sur la peau ou les vaisseaux, mais aussi des médicaments ou d'autres cofacteurs [26]. Les études histologiques des éruptions maculo-papuleuses ou urticariennes liées à la COVID sont peu nombreuses, les images étant compatibles avec une toxidermie ou une éruption virale [27].

Éruptions postvaccinales

Dans l'essai de phase 3 du vaccin à acide ribonucléique messager (ARNm) Moderna, il était rapporté de nombreuses réactions immédiates au point d'injection et 0,8 % de réactions locales retardées : cette réaction est communément appelée « COVID Arm ». Il s'agit d'un érythème induré au site d'injection, survenant plus souvent avec le vaccin Moderna qu'avec le Pfizer, soit immédiatement (3 à 16 % des vaccinés avec Moderna) soit de façon retardée à J7-8 de la 1^{re} dose, disparaissant en 4 à 5 jours et pouvant récidiver à la 2^e dose [28-32]. La biopsie montre un infiltrat lymphocytaire périvasculaire. L'incidence des réactions cutanées au vaccin hors « COVID Arm » a été estimée chez près de 50 000 soignants : elle semble plus élevée que dans les essais : 1,9 % à la 1^{re} dose et 2,3 % à la 2^e, avec 17 % de récurrence à la 2^e dose en cas d'éruption à la 1^{re} [30]. Il n'y a pas eu de réaction sévère après la 2^e dose lorsqu'il y avait eu une réaction à la 1^{re}. Les réactions survenaient avec 2 pics à J1-3 et à J7-8, dans 80 à 90 % des cas chez les femmes dans plusieurs études sans que l'on puisse l'expliquer. Il s'agissait très majoritairement de prurit et d'éruptions maculo-papuleuses, avec spongiose et dermite d'interface. Les réactions urticariennes survenaient plus de 24 heures après l'injection, les vascularites, les éruptions vésiculeuses et les éruptions de type pityriasis rosé de Gibert (PRG) sont plus rares [30-33]. Comme pour les éruptions associées à la COVID, des cas d'engelures ou de pseudo-érythémalgie ont été rapportés, ainsi que des éruptions plus rares : érythème pigmenté fixe, pustulose exanthématique aiguë généralisée. Plusieurs cas de zona ou de récurrences herpétiques ont été rapportés, jusqu'à 13,8 % des réactions cutanées dans une étude [31]. Les zones semblent les plus fréquents, sans récurrence à la 2^e injection [34]. De façon plus inattendue, plusieurs cas d'œdème sur des zones d'injections récentes ou anciennes d'acide hyaluronique ont été rapportés après infection COVID ou 24-48 heures après une vaccination (surtout Moderna) [35]. Une régression spectaculaire a été observée dans 4 cas avec des petites doses de linésopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui pourrait être compétiteur avec la protéine virale *spike* qui se fixe sur le récepteur de l'ECA [36]. Il n'y a aucune contre-indication au vaccin en dehors des exceptionnelles anaphylaxies, survenant moins de 2 heures après l'injection, dans 2,5 à 25 cas/million selon les vaccins après l'injection.

Ces anaphylaxies de mécanisme incomplètement élucidé sont liées à des sensibilisations préalables à des excipients des vaccins (polyéthylène glycol, polysorbates, disodium éthylène diamine tétra-acétique [EDTA] et trométamol ou trométhamine) contenues dans certains médicaments. Des recommandations françaises ont été élaborées : seuls les patients avec antécédent d'anaphylaxie à ces produits nécessitent une consultation en allergologie avant vaccination pour réaliser des tests [37-38].

Maladies infectieuses hors COVID

Les présentations orales de la syphilis sont peu connues et diagnostiquées avec retard alors que leur contagiosité est importante. Au centre national français de référence, les syphilis secondaires ont des lésions orales dans 18 % des cas, chez des hommes homosexuels, exclusives et par conséquent trompeuses dans 7 % des cas. Il s'agit d'érosions, d'ulcérations muqueuses parfois multiples ou de plaques fauchées de la langue dans la majorité des cas, plus rarement de nodules ou de lésions leucoplasiques [39]. Des nouvelles recommandations européennes de traitement de la syphilis ont été publiées [40]. Une diminution des cancers du col au papillomavirus humains (HPV) induits est observée aux États-Unis, grâce au dépistage, alors que les cancers de l'anus HPV induits sont en augmentation, liés à plusieurs facteurs comme l'infection par le virus d'immuno-déficience humaine (VIH), une immunosuppression, le fait d'être homosexuel masculin, les antécédents d'infection sexuellement transmissible (IST) (dont les condylomes anogénitaux) et des partenaires multiples. Une étude des données de 14 cliniques à Washington a montré que le risque de cancer anal était très lié à la présence antérieure de condylomes anogénitaux chez les sujets VIH+ (OR = 2,79 ; IC 95 % : 6,19-26,45). Le dépistage par cytologie anale ou anoscopie haute résolution (équivalent de la coloscopie) doit être proposé chez les patients VIH+, d'autant plus que le taux de lymphocytes CD4 est faible (< 200) et que la durée cumulée d'infection VIH est longue [41]. Chez les homosexuels masculins VIH -, participant à une étude ancillaire de l'essai IPERGAY sur la prophylaxie préexposition au VIH (ou PrEP), le taux de portage anal de HPV était très élevé à 92 %, dont la majorité de HPV à haut risque (HPV 16 en particulier), avec augmentation des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade sur la cytologie anale (5 % à l'inclusion, 15 % à 2 ans de suivi) [42]. La vaccination et une cytologie anale annuelle sont donc justifiées chez les homosexuels VIH - utilisateurs de PrEP, et une cytologie anale chez les patients hommes ou femmes VIH+ avec condylomes anogénitaux [41,42].

Les patients présentant un œdème chronique des membres inférieurs sont à haut risque de développer une dermohypodermite bactérienne aiguë (DHBA) de jambe : près de 16 % ont eu au moins un épisode dans l'année et plus d'un tiers auront une DHBA de jambe au cours de leur vie [43]. Dans cette étude transversale sur près de 7 500 patients, les facteurs de risque étaient une obésité morbide, la présence

de plaies, un lymphoedème pelvien, le sexe masculin et le diabète. Le risque augmentait avec la sévérité de l'œdème et diminuait de façon importante lorsque l'œdème était contrôlé, confirmant des données de 2020 sur l'efficacité de la compression en prévention.

L'incidence des zonas augmente, probablement en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation des traitements immunosuppresseurs et des comorbidités. Une large étude cas témoins rétrospective chez des immunocompétents a montré que, dans les 3 mois suivant un zona, un risque plus élevé de complications neurologique ($\times 3,6$), oculaire ($\times 2$), cutanée ($\times 1,6$) et viscérale ($\times 1,3$) était observé par rapport à des témoins appariés, et que ces risques étaient encore plus élevés chez les sujets > 50 ans. Un traitement antiviral diminuait significativement le risque de complications neurologiques ou d'hospitalisations [44].

Dermatoses inflammatoires

Psoriasis

La prévalence des patients ayant un psoriasis traité par un médicament systémique en France a été évaluée à 1,3 %, les comorbidités étant celles habituellement rapportées : diabète, hypertension, dyslipidémie et bronchopneumopathie chronique obstructive [45]. Les patients atteints de psoriasis pourraient être à risque de COVID sévère ou de décès liés à la COVID compte tenu des comorbidités comme le surpoids et l'hypertension. Une étude rétrospective française sur les psoriasis, traités ou non, a montré que les traitements systémiques, biologiques ou non, n'augmentaient pas le risque de décès lié à la COVID-19 pendant la 1^{re} et la 2^{de} vague épidémique. Le risque d'hospitalisation des patients avec traitement topique ou systémique non biologique était légèrement plus élevé que dans la population contrôle. Cela confirme des études de plus faible effectif et l'absence de nécessité d'interrompre les traitements systémiques du psoriasis pendant la pandémie [46]. Enfin l'excès de mortalité liée au psoriasis, hors COVID, a été évalué au Canada à 1 à 2 décès supplémentaires pour 1 000 patients par rapport à la population générale, dus à des cancers, des maladies cardiovasculaires et respiratoires [47].

Le psoriasis peut être induit par des médicaments, en particulier les anti-*Tumor Necrosis Factor* (TNF) alpha. Les antécédents familiaux de psoriasis semblent un facteur de risque majeur de psoriasis sous anti-TNF, dans une étude cas témoins incluant des patients avec ou sans psoriasis induit, appariés en âge, sexe, indications et type d'anti-TNF (OR = 16 ; IC 95 % : 2,5-671) [48].

Les inhibiteurs de check point anti-PD1/PDL1 peuvent également induire un psoriasis *de novo* (le plus fréquent) ou exacerber un psoriasis connu. Dans une étude rétrospective européenne, les antécédents personnels de psoriasis étaient présents dans 30 % des cas. Le psoriasis, le plus souvent en plaques, touchait moins de 30 % de la surface

corporelle dans 90 % des cas, était prurigineux dans 58 % des cas, et survenait plus de 3 mois après le début de l'immunothérapie. Un arrêt de l'immunothérapie était réalisé dans 25 % des cas. La sévérité du psoriasis, en termes de surface corporelle, comme pour les autres effets secondaires cutanés des immunothérapies, était associée à une meilleure réponse antitumorale [49]. Un psoriasis induit par dupilumab surviendrait chez 1,7 % des patients et serait lié à une activation de la voie Th17 en raison de l'inhibition de l'interleukine 4 (IL-4) [50,51].

Dermatite atopique

Sur une étude de registre au Royaume-Uni, la dermatite atopique (DA) des patients suivis en milieu hospitalier est associée à un surrisque très faible de mortalité (*Hazard Ratio* [HR] = 1,04, IC 95 % : 1,03-1,06) mais corrélé à la sévérité de la DA [52]. Cette surmortalité est liée à des décès de causes infectieuses, ou des maladies génito-urinaires ou respiratoires. Dans une autre étude sur registre au Danemark, le lien entre DA et risque infectieux a été évalué, pendant un suivi de 20 ans. Après ajustement pour différentes variables dont les immunosuppresseurs, on a une augmentation du risque d'infections systémiques cutanées (HR = 2,3 ; IC 95 % : 2,02-2,62), respiratoires hautes et basses (HR = 1,42 et 1,21) et d'infections plus sévères (endocardite, septicémie) pouvant expliquer une surmortalité déjà connue, mais aussi un surrisque d'infection herpétiques (HR = 5,28 ; IC 95 % : 3,47-8,02) et staphylococciques [53]. Dans une autre étude, ce risque semble lié au type de traitement de la DA, avec plus d'infections bactériennes sévères (nécessitant une hospitalisation) ou opportunistes chez les patients traités par prednisone, azathioprine et mycophénolate mofétil que chez ceux traités par ciclosporine ou méthotrexate. Pour le dupilumab, peu d'événements étaient signalés en raison de sa commercialisation récente et du peu de données collectées [54].

Hidradénite suppurée

L'hidradénite suppurée (HS) est associée à plusieurs comorbidités, avec des phénotypes de sévérité hétérogènes. Le risque de mortalité cardiovasculaire est presque multiplié par 2 par rapport à la population générale, avec en particulier un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus [55]. Les facteurs de risque vasculaire doivent être dépistés chez les patients porteurs de HS, chez qui une prévalence plus élevée de diabète, obésité, dyslipidémie est observée [56]. Trois phénotypes de HS ont été identifiés par analyse de classe latente à partir d'une cohorte prospective de 965 patients suivis dans 17 centres italiens. Le premier phénotype (20 % des malades) comprend des femmes plutôt obèses, fumeuses, avec atteinte sévère et précoce, prédominant sur la face antérieure du corps (plis sous-mammaires, axillaires et inguinaux). Le 2^e phénotype (30 % des patients) comprend des hommes, non ou peu en surcharge pondérale, fumeurs, avec atteinte chronique génitale et fessière, avec acné et kyste pilonidal, en plus d'une atteinte axillaire et

inguinale. Enfin, le 3^e phénotype (50 % des cas) est plus prévalent chez les femmes non ou peu en surcharge pondérale, avec début tardif et atteinte peu sévère axillaire et inguinale d'évolution brève [57]. Ces phénotypes recourent ceux déjà identifiés dans une étude française de méthodologie comparable. L'identification de phénotypes de sévérité de la HS pourrait aider à une prise en charge plus adaptée, notamment pour l'analyse des comorbidités et les décisions thérapeutiques.

Pelade

Son incidence, mal connue jusqu'ici, a été évaluée à 0,26/1 000 personnes-années, dans une cohorte prospective de plus de 4 millions d'adultes et enfants consultant en soins primaires en Angleterre. Le pic d'incidence se situe entre 25 et 29 ans dans les 2 sexes. La pelade est beaucoup plus fréquente chez les femmes, les sujets asiatiques, en milieu urbain et dans les milieux socialement défavorisés. La prévalence était de 0,58 % des adultes [58].

Alopécie frontale fibrosante

Les facteurs de risque d'alopécie frontale fibrosante (AFF) ont été identifiés par une étude de 451 patients (96 % de femmes) et 451 témoins. Les antécédents familiaux d'AFF et des facteurs externes (savon ordinaire, crème hydratante, formaline pour le lissage des cheveux) sont plus fréquents dans le groupe AFF [59]. Le rôle de facteurs cosmétiques est également suspecté dans une étude montrant une concentration plus importante de nanoparticules, en particulier de titane, dans les cheveux des patients atteints d'AFF [60].

Peau et médicaments

Toxidermies

Il est difficile de différencier exanthème maculo-papuleux (EMP) et *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) au début, alors que prise en charge et pronostic sont très différents. Une équipe a inclus en prospectif 25 DRESS et 25 EMP et a recueilli les caractéristiques cliniques et biologiques à J0, avec un suivi jusqu'à 12 semaines. Plusieurs caractéristiques à la présentation étaient significativement plus fréquentes dans les DRESS que dans les EMP : délai plus long par rapport à la prise médicamenteuse (29 vs 4 jours), présence d'un œdème facial ou adénopathies. Une équation a été établie à partir de données initiales significativement associées au DRESS en analyse multivariée : surface cutanée atteinte

> 35 %, protéine C réactive (CRP) hypersensible > 5 mg/L, éosinophilie > 6 % et transaminase aspartate (AST) > 92 U/L. Cette équation permettait de prédire avec une performance diagnostique de 98 % le DRESS sur une courbe *Receiver Operating Characteristic* (ROC) [61]. Cependant, dans cette étude, les DRESS étaient définis sur un score REGISCAR ≥ 2 (DRESS possible) et non > 5 (DRESS certain). Il est donc possible que certains patients étiquetés DRESS aient eu des EMP avec signes systémiques.

Les nécrolyses épidermiques toxiques (Stevens-Johnson et Lyell) ont des séquelles physiques à long terme dans plus de 50 % des cas (cutanées, oculaires et buccales) et des séquelles psychologiques fréquentes, syndromes dépressifs, anxiété, syndrome post-traumatique et la peur des nouveaux médicaments [62]. De nouveaux responsables de nécrolyse épidermique ont été identifiés dans la base de données VIGIBASE de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (pharmacovigilance de 131 pays). Depuis 2016 sont apparus sur la liste de nouveaux antiépileptiques (zonisamide, oxcarbazépine et levétiracétam) et des anticancéreux (mogamulizumab, vémurafenib, cobimétinib, pembrolizumab) [63]. Une étude européenne des centres de référence a trouvé sur 212 patients à la phase aiguë une cause médicamenteuse dans 83 % des cas. Les antibiotiques non sulfamides (bêta-lactamines, fluoroquinolones) arrivaient en tête (21,2 %) de façon surprenante par rapport aux études antérieures, puis les anticonvulsivants (18,9 %), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (11,8 %), l'allopurinol et les sulfamides antibiotiques (10,4 %). La mortalité à 6 semaines était de 20,8 %, le risque d'infections était plus élevé dans le groupe traité par ciclosporine et moins élevé dans le groupe traité par immunoglobulines (Ig) intraveineuses ou corticoïdes systémiques. Près de 40 % des patients recevaient des soins de support seuls [64].

Dermatoses de contact

Les dermatoses aux masques sont très fréquentes depuis la pandémie, ainsi que les dermites irritatives des mains dues aux lavages fréquents ou au gel hydroalcoolique. Les dermatoses aux masques les plus fréquentes sont des dermites irritatives (plus de 50 %), les exacerbations d'acné ou de DA du visage et plus rarement des eczéma de contact. Quand il s'agit d'eczéma de contact, les allergènes les plus fréquents et pertinents sont le nickel (contenu dans les barres nasales des masques), les colles et conservateurs (formaldéhyde) et les additifs du caoutchouc contenus dans les élastiques [65,66].

Une équipe américaine a publié 2 études sur plus de 50 000 patients testés pour suspicion de dermite de contact, dont près de 4 000 avec dermatite des paupières. Les allergies de contact étaient plus fréquentes en cas d'atteinte associée de la tête et du cou, avec comme allergènes pertinents principaux : le nickel, l'or, les parfums, la méthyl-isothiazolinone et le baume du Pérou. La DA et les dermites irritatives étaient les autres diagnostics les plus fréquents. L'atteinte des paupières peut être isolée dans la DA [67]. Pour les eczéma des mains sur plus de 10 000 patients testés, les diagnostics étaient comme pour

les paupières un eczéma de contact, une DA ou une dermite irritative. Les allergènes les plus fréquents et pertinents étaient là aussi le nickel et la méthyl-isothiazolinone, et les conservateurs [68].

Dermatoses induites par les médicaments

Les inhibiteurs de check point sont utilisés comme immunothérapie antitumorale. De nombreux effets secondaires cutanés, liés à une activation auto-immune, ont été décrits, en particulier exanthème maculo-papuleux, eczéma, dermatose lichénoïde, vitiligo, toxidermie grave et pemphigoïde bulleuse [69]. Dans une cohorte rétrospective cas témoins d'une base de données d'assurance privée américaine, avec près de 9 000 patients traités par inhibiteurs de check point, l'incidence cumulée de toxicité dermatologique était de 25 %, survenant dans un délai médian de 113 jours. Les patients les plus à risque étaient ceux traités pour cancer rénal ou mélanome et ceux traités par combi-thérapie [70]. Cinq cas d'anéodermie ont été rapportés sous immunothérapie combinée, constituant un nouvel effet secondaire, curieusement réversible 8 à 16 semaines après l'arrêt du traitement [71].

Les corticoïdes *per os* sont responsables d'une ostéoporose chez 30 % des patients traités plus de 6 mois, avec un risque fracturaire élevé en particulier vertébral. L'exposition aux dermocorticoïdes forts et très forts, en dose cumulée, a également un effet-dose net sur le risque d'ostéoporose et de fractures majeures, en ajustant sur les autres facteurs confondants. L'effet était maximal pour la plus forte dose (> 333 tubes d'équivalent bétaméthasone) mais restait faible, avec un risque 4 fois inférieur à celui induit par les corticoïdes *per os* [72].

Dermatoses bulleuses auto-immunes

La pemphigoïde bulleuse (PB) a une incidence de 7,6/100 000 au Royaume-Uni, en augmentation de 16 % en 20 ans après ajustement sur l'âge et le sexe. La prévalence augmente avec l'âge et a été estimée en 2017 à 48 cas/100 000 et jusqu'à 375/100 000 après 80 ans. La mortalité reste élevée : 20 % par an contre 7 % chez les contrôles appariés en âge et en sexe, avec un risque multiplié par 3 de mourir dans les 2 ans [73]. La PB est associée dans 45 % des cas à une pathologie neuropsychiatrique et, dans ce cas, plus souvent à des anticorps anti-BP230 et à un âge plus élevé ; la démence est la plus fréquente, avant les accidents vasculaires cérébraux [74]. La PB peut être également induite par les anti-*Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Death Ligand 1* (PD1/PDL1) comme l'a rapporté le groupe Bulles de la SFD. Dans ce cas, elle atteint des hommes dans 80 % des cas, au bout d'un délai médian de 6 mois, avec atteinte muqueuse plus fréquente (38 %). Elle serait associée à une meilleure réponse antitumorale et n'impose pas l'arrêt de l'immunothérapie chez les patients traités par dermocorticoïdes [75].

Connectivites, vascularites

Lupus

Plusieurs études, dans des pays différents, ont trouvé une diminution du risque de décès de 50 à 83 % chez les lupiques traités par antipaludéens de synthèse (APS) par rapport à ceux qui ne sont pas traités par APS ou qui les arrêtent ou ne les prennent pas [76]. De même, les APS diminuent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, bien que cela n'atteigne pas la significativité pour les lupus cutanés, probablement par manque de puissance [77]. Enfin, une étude américaine sur 2 045 grossesses exposées aux APS pendant le 1^{er} trimestre a montré une augmentation modérée du risque de malformations fœtales (risque relatif ajusté = 1,26 ; IC 95 % : 1,04-1,54). Les APS étaient prescrits majoritairement pour un lupus systémique ou une dermatomyosite [78]. Le risque est faible mais signalé sur les boîtes en France. Une autre étude danoise n'a pas montré de surrisque sur près de 1 000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre [79]. Il est nécessaire de prévenir les patientes et d'expliquer le rapport bénéfice/risque, même si l'étude n'a pas été réalisée pour les lupus cutanés. La maladie de Kikuchi est une lymphadénite histiocytaire nécrosante, qui peut être associée au lupus. Une maladie de Kikuchi cutanée sans atteinte ganglionnaire est décrite au cours du lupus, avec une image histologique d'infiltrat dermique lympho-histiocytaire avec caryorrhexie. Dans une étude rétrospective cas témoins de 13 patients lupiques avec Kikuchi cutané, la présence d'un Kikuchi était significativement associée à des formes systémiques de lupus, avec atteinte viscérale sévère au cours du suivi [80]. Les médicaments susceptibles d'induire un lupus cutané ont été identifiés à partir de la base de données VIGIBASE de l'OMS (pharmacovigilance de 131 pays). Il s'agit le plus souvent d'un lupus subaigu. Les médicaments ayant le plus haut risque de lupus cutané induit sont la terbinafine et le procainamide. Les cas les plus nombreux (en raison du nombre de prescriptions) sont les inhibiteurs de la pompe à protons et les anti-TNF alpha [81].

Dermatomyosite

Les caractéristiques cliniques des dermatomyosites (DM) sont très liées aux anticorps spécifiques, mais celles associées aux anticorps anti-Mi2 ont été peu étudiées. Dans une série rétrospective française de 64 patients, les DM anti-Mi2 touchent plus souvent les femmes de 50 à 60 ans et sont associées à une éruption classique (rash héliotrope, papules de Gottron, érythème périunguéal, signe du holster), à une atteinte musculaire quasi constante dont la moitié est sévère, et moins d'atteinte pulmonaire et d'ulcérations cutanées par rapport aux autres DM. Le risque de cancer n'est pas aussi élevé qu'avec les anti-*Transcription Intermediary Factor 1* (TIF1) gamma mais reste nettement supérieur à la population générale, justifiant un dépistage systématique devant une DM anti-Mi2⁺ [82].

Déficit en ADA2

Le déficit en adénosine désaminase 2 (ADA2) est une forme monogénique de vascularite récemment identifiée, de transmission autosomique récessive, ressemblant cliniquement à une périartérite noueuse systémique idiopathique, non liée au virus de l'hépatite B [83]. Le début est pédiatrique, et associe au cours de l'évolution des signes d'auto-inflammation (fièvre récurrente, douleurs abdominales, myalgies, arthralgies et accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques) et des signes cutanés évocateurs de périartérite noueuse cutanée avec en premier plan un livedo à grandes mailles ouvertes des 4 membres et des nodules des jambes avec des ulcérations nécrotiques [84].

Dermatoses spécifiques et neutrophiliques

Une étude a comparé 3 scores diagnostiques du pyoderma gangrenosum. Le score PARACELSUS, publié en 2018, semble le plus performant pour le diagnostic [85]. Le syndrome de Sweet (SS) neutrophilique ou histiocytoïde est associé à un cancer dans 20 % des cas, en particulier les syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques (SMD), où l'évolution du SS est chronique et récidivante, et les leucémies myéloïdes aiguës (LAM) où l'évolution est plus aiguë, fébrile, souvent au décours d'une cure de chimiothérapie, sans récurrence ensuite [86]. Le diagnostic de LAM ou de SMD précédait le SS dans la plupart des cas. Le caractère clonal des SS associés aux LAM ou aux SMD a été identifié par analyse NGS (*Next-Generation Sequencing*) du sang et de la peau chez 9 patients, où les mutations dans le sang ont été retrouvées dans 20 % de l'infiltrat cutané [87].

Le syndrome VEXAS (*Vacuoles, E1 Enzymes, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic*) est une maladie autoinflammatoire liée à l'X, décrite en 2020, due à une mutation du gène *Ubiquitin Like Modifier Activating Enzyme 1* (*UBA1*) codant pour une protéine impliquée dans l'élimination des protéines par le protéasome et activant l'immunité innée. Ce syndrome, de mauvais pronostic, touche les hommes après 50 ans et associe des manifestations cutanées (dermatoses neutrophiliques, vascularite), des chondrites récidivantes, des signes de myélodysplasie dont une anémie macrocytaire et des vacuoles sur les précurseurs myéloïdes au myélogramme. Une série de 8 cas a précisé les signes cutanés : une dermatose neutrophilique de type SS a été trouvée dans les 8 cas, associée à un *livedo racemosum* dans 3 cas. La biopsie montrait un infiltrat de polynucléaires neutrophiles matures, avec cytoclasie, et des cellules myéloïdes CD163 et myéloperoxydase positives. La même mutation perte de fonction du gène *UBA1* était trouvée dans la peau et dans la moelle, suggérant une origine clonale de l'infiltrat cutané [88]. Cette mutation est désormais à rechercher chez des hommes ayant une dermatose neutrophilique et un syndrome myélodysplasique.

La classification des mastocytoses a été récemment revue, différenciant les mastocytoses purement cutanées

touchant préférentiellement les enfants, et des mastocytoses systémiques définies par une atteinte médullaire, d'agressivité variable (indolente à agressive), associées ou non à des hémopathies et comportant ou non une atteinte cutanée. Une analyse du registre européen des centres de compétence a montré sur 1 510 mastocytoses, que plus de la moitié des patients avec atteinte cutanée avaient une atteinte systémique. Il s'agit d'une éruption maculopapuleuse dans 75 % des cas des formes cutanées pures et 95 % des mastocytoses systémiques. Au cours du suivi, quel que soit le groupe, le nombre de décès était significativement plus bas chez les patients avec atteinte cutanée, même en ne considérant que les adultes : 0 % de décès chez les cutanées pures ; 8,1 % chez les systémiques avec atteinte cutanée ; et 32,5 % chez les systémiques sans atteinte cutanée [89]. Une biopsie ostéoméduleuse et une expertise cutanée sont nécessaires chez les adultes pour classer la maladie et établir le pronostic.

Lichen, morphee

Dans une étude cas témoins de 735 adultes et enfants atteints de morphee (dont 362 linéaires et 232 généralisées), les atteintes orales (anomalies de la dentition, destruction gingivale) étaient présentes quasi exclusivement au cours des morphee linéaires de la tête et du cou, chez des patients jeunes. Les atteintes génitales à type de lichen scléreux étaient présentes dans 85 % des cas de morphee généralisées atteignant préférentiellement des femmes entre 50 et 60 ans [90]. Les morphee généralisées (au moins 4 lésions dans 2 sites anatomiques) peuvent avoir une distribution dite isomorphe dans les zones de friction, ou symétrique surtout sur le tronc et les membres. Une atteinte génitale est présente surtout dans les formes isomorphes, alors que les patients à formes symétriques ont plus souvent des maladies auto-immunes [91]. La fasciite à éosinophiles ou maladie de Shulman est considérée comme une forme de morphee profonde. Elle pourrait être associée à l'exposition aux inhibiteurs de check point ou aux statines d'après les données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) [92]. L'atteinte du tronc et l'aspect en peau d'orange, témoins d'une sclérose plus profonde et diffuse, sont des facteurs de résistance au traitement sur une série française de 119 cas [93].

Divers

Adénite de Fordyce vulvaire

L'adénite de Fordyce, probablement sous-diagnostiquée, correspond à une inflammation nodulaire ou pustuleuse douloureuse des glandes de Fordyce, comme une « acné vulvaire », survenant dans 90 % des 45 cas d'une série rétrospective, sur la face interne des petites lèvres, et dans 42 % des cas sur la face interne non pileuse des grandes lèvres.

Les femmes sont atteintes de la puberté à la ménopause, de façon récidivante, avec dans la moitié des cas des poussées prémenstruelles. Le traitement repose sur les cyclines ou l'isotrétinoïne [94]. L'évolution se fait vers des cicatrices déprimées punctiformes.

Histoire naturelle des nævus

Le dogme sur la disparition des nævus progressivement après 40 ans a été remis en question par une étude de cohorte avec 2 visites dermatologiques réalisées à 15-20 ans d'écart chez 414 femmes. Un nombre plus élevé de nævus était observé à la 2^e visite (âge moyen 2^e visite : 63 ans) chez 57 % des sujets, surtout dans la partie supérieure du corps. La surveillance des nævus doit donc se poursuivre même chez les sujets plus âgés, car dans plus de la moitié des cas, le nombre de nævus augmente [95].

Épidermolyse bulleuse dystrophique prurigineuse

Il s'agit d'un sous-type rare d'épidermolyse dystrophique, liée à des mutations du gène *Collagen Type VII Alpha 1 Chain (COL7A1)*. Le diagnostic peut être tardif, car la symptomatologie cutanée peut commencer à l'âge adulte. Il s'agit de papules et nodules prurigineux et lichénifiés, des jambes, à disposition linéaire, évoquant en 1^{er} lieu un prurigo nodulaire ou un lichen hypertrophique. Le prurit est important. Des anomalies unguéales, une augmentation des IgE et un profil Th2 sont associés. La biopsie ne montre pas toujours le décollement sous épidermique [96].

Phénomène de Raynaud

Une étude européenne prospective a confirmé les données plus anciennes en incluant 553 cas de phénomène de Raynaud avec ou sans anticorps antinucléaires et en les suivant 5 ans. La présence de doigts boudinés, d'anticorps antinucléaires, d'anticorps spécifiques des sclérodermies (anticentromère et anti-Scl70) et des anomalies à la capillaroscopie sont des facteurs prédictifs forts d'évolution à 5 ans vers une sclérodermie. Ce bilan à la prise en charge sera à répéter si la clinique, la biologie ou la capillaroscopie sont anormales pendant au moins 5 ans. Le risque de progression vers une sclérodermie est de près de 60 % à 5 ans chez les patients avec Raynaud et facteurs antinucléaires positifs [97].

Ischémie digitale

Les ischémies digitales sont des urgences médicales, de causes multiples. Les causes cardioemboliques étaient les plus fréquentes dans une cohorte rétrospective monocentrique de 323 patients (presque 20 % des cas). Peu d'ischémies digitales étaient liées à une vascularite ou une connectivite en dehors de la sclérodermie qui était la 2^e cause, puis la maladie

de Buerger. Les cancers représentaient 6 % des causes. Les auteurs proposent une *to-do-list* pour explorer les ischémies digitales [98].

En conclusion, les pratiques en dermatologie évoluent rapidement avec l'introduction de la téléconsultation qui s'est intensément développée en 2020 et 2021, avec une bonne adhésion des dermatologues [99]. La téléconsultation et la téléexpertise permettent de limiter les contacts lors de la pandémie, et de pallier les difficultés d'accès à une consultation face à face. L'évaluation économique des systèmes de téléexpertise avec dermoscopie fournie et centre dédié est encourageante [100]. Il faut rester conscient que les populations âgées, précaires ou peu éduquées, ayant peu accès aux soins, ont également peu accès à la téléconsultation [101].

Liens d'intérêts

P. Senet déclare avec des liens pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) pour SIGVARIS et URGO ; pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principale) pour URGO ; pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) pour Servier et 3M ; pour la participation à des réunions d'experts pour Boehringer ; pour des conférences (en qualité d'intervenant) pour Coloplast et URGO.

Cet article fait partie du numéro supplément *Quoi de neuf en 2021 ?* réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires Abbvie, Janssen Immunology, Lilly, Sanofi Genzyme, UCB.

Références

- [1] Kittler H, Tschandl P, Weninger W. Cutaneous signs in SARS-CoV-2 infection: a plea for more rigorous peer review in the time of COVID-19. *Br J Dermatol* 2020;183:1140-1.
- [2] Cho SJ, Kim YE, Jo SJ. Association of COVID-19 with skin diseases and relevant biologics: a cross sectional study using nationwide claim data in South Korea. *Br J Dermatol* 2021;184:296-303.
- [3] FAI2R/SFD/SNFM/ISOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis* 2021;80:527-38.
- [4] Criado PR, Ianhez M, Silva de Castro CC, Talhari C, Ramos PM, Miot HA. COVID-19 and skin diseases: results from a survey of 843 patients with atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol* 2021.
- [5] Nguyen C, Yale K, Casale F, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with atopic dermatitis: a cross sectional study. *Br J Dermatol* 2021;185:640-1.
- [6] Yousaf A, Gayam S, Feldman S, Zinn Z, Kolodney M. Clinical outcomes of COVID-19 in patients taking tumor necrosis factor inhibitors or methotrexate: a multicenter research network study. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:70-5.
- [7] Avouac J, Drumez E, Hachulla E, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e419-26.
- [8] Le Cleach L, Dousset L, Assier H, et al. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing. *Br J Dermatol* 2020;183:866-74.
- [9] Sánchez-García V, Hernández-Quiles R, de-Miguel-Balsa E, Docampo-Simón A, Belinchón-Romero I, Ramos-Rincón JM. Are the chilblain-like lesions observed during the COVID-19 pandemic due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2? Systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021.
- [10] Arkin LM, Moon JJ, Tran JM, et al. From your nose to your toes: a review of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic-associated pernio. *J Invest Dermatol* 2021;S0022-202X(21)01351-8.
- [11] Nuno-Gonzalez A, Magaletsky K, Feito M, et al. Palmoplantar erythrodysesthesia: a diagnostic sign of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e247-9.
- [12] Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al. Clinical, laboratory, and interferon-alpha response characteristics of patients with chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol* 2021;157:202-6.
- [13] Cassius C, Merandet M, Frumholtz L, et al. Analysis of T-cell responses directed against the spike and/or membrane and/or nucleocapsid proteins in patients with chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic. *Br J Dermatol* 2021.
- [14] Hubiche T, Le Duff F, Fontas E, Rapp J, Chiaverini C, Passeron T. Relapse of chilblain-like lesions during the second wave of the COVID-19 pandemic: a cohort follow-up. *Br J Dermatol* 2021;185:858-9.
- [15] Moghadam P, Frumholtz L, Jaume L, et al. Frequency of relapse and persistent cutaneous symptoms after a first episode of chilblain-like lesion during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e566-8.
- [16] McCleskey PE, Zimmerman B, Lieberman A, et al. Epidemiologic analysis of chilblains cohorts before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol* 2021;157:947-53.
- [17] Khurana A, Mittal A, Jain R, Mishra A, Mathachan SR. Rarity of cutaneous findings among asymptomatic to mildly symptomatic patients with COVID-19 admitted to a COVID care facility in Delhi, India: an observational study. *Br J Dermatol* 2021;185:666-7.
- [18] Rektman S, Tannenbaum R, Strunk A, et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:946-52.
- [19] Nuno-Gonzalez A, Martin-Carillo P, Magaletsky K, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and aplmplantar findings. *Br J Dermatol* 2021;184:184-5.
- [20] Simonnet A, Engelmann I, Moreau AS, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect Dis Now* 2021;51:296-9.
- [21] Abadías-Granado I, Navarro Bielsa A, Morales Callaghan AM, et al. COVID-19-associated cutaneous manifestations: does human herpesvirus 6 play an etiological role? *Br J Dermatol* 2021;184:1187-90.
- [22] Rrapi R, Chand S, Lo JA, et al. The significance of exanthems in COVID-19 patients hospitalized at a tertiary care centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e640-2.
- [23] Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: an Italian multicenter study of 200 adults patients. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1356-63.

- [24] Guelimi R, Salle R, Dousset L, et al. Non-acral manifestations during COVID-19 epidemic: COVIDSKIN study by the French Society of Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e539-41.
- [25] Visconti A, Bataille V, Rossi N, et al. Diagnostic value of cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol* 2021;184:880-7.
- [26] Novak N, Peng W, Naegeli MC, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology – What do we know so far? *Allergy* 2021;76:698-713.
- [27] Barrera-Godínez A, Méndez-Flores S, Gatica-Torres M, et al. Not all that glitters is COVID-19: a case series demonstrating the need for histopathology when skin findings accompany SARS-CoV-2 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:1865-73.
- [28] Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021;384:1273-7.
- [29] Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine: a case series. *JAMA Dermatol* 2021;157:716-20.
- [30] Robinson LB, Fu X, Hashimoto D, et al. Incidence of cutaneous reactions after messenger RNA COVID-19 vaccines. *JAMA Dermatol* 2021;157:1000-2.
- [31] Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol* 2021. DOI10.1111/BJD.20639.
- [32] McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:46-55.
- [33] McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, et al. Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: a registry-based study. *J Am Acad Dermatol* 2021;S0190-9622(21)02442-7.
- [34] Fathy RA, McMahon DE, Lee C, et al. Varicella zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an international dermatology registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021.
- [35] Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res* 2021;1-5.
- [36] Munavalli GG, Knutsen-Larson S, Lupo MP, Geronemus RG. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination—a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. *JAAD Case Rep* 2021;10:63-8.
- [37] Krantz MS, Kwah JH, Stone CA Jr, et al. Safety evaluation of the second dose of messenger RNA COVID-19 vaccines in patients with immediate reactions to the first dose. *JAMA Intern Med* 2021;e213779.
- [38] <https://sfa.lesallergies.fr/vaccination-contre-la-covid-19-et-antecedents-allergiques/>
- [39] Lampros A, Seta V, Gerhardt P, Isnard C, Husson C, Dupin N. Oral forms of secondary syphilis: an illustration of the pitfalls set by the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:348-53.
- [40] Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:574-88.
- [41] Arnold JD, Byrne ME, Monroe AK, Abbott SE, District of Columbia Cohort Executive Committee. The risk of anal carcinoma after anogenital warts in adults living with HIV. *JAMA Dermatol* 2021;157:283-9.
- [42] Cotte L, Veyer D, Charreau I, et al. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in men having sex with men enrolled in a pre-exposure prophylaxis study: a sub study of the Agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales “Intervention préventive de l’exposition aux risques avec et pour les hommes gays” trial. *Clin Infect Dis* 2021;72:41-9.
- [43] Burian EA, Karlsmark T, Franks PJ, Keeley V, Quéré I, Moffatt CJ. Cellulitis in chronic oedema of the lower leg: an international cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2021;185:110-8.
- [44] Forbes HJ, Bhaskaran K, Grint D, et al. Incidence of acute complications of herpes zoster among immunocompetent adults in England: a matched cohort study using routine data. *Br J Dermatol* 2021;184:1077-84.
- [45] Grodner C, Sbidian E, Weill A, Mezzarobba M. Epidemiologic study in a real-world analysis of patients with treatment for psoriasis in the French national health insurance database. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:411-6.
- [46] Penso L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Psoriasis-related treatment exposure and hospitalization or in-hospital-mortality due to COVID-19 during the first and second wave of the pandemic: cohort study of 1 326 312 patients in France. *Br J Dermatol* 2021;10.1111/bjd.20659.
- [47] Colaco K, Widdifells J, Luo J, et al. Trends in mortality and cause-specific mortality among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Ontario, Canada. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1302-9.
- [48] Ya J, Hu JZ, Nowacki AS, et al. Family history of psoriasis, psychological stressors, and tobacco use are associated with the development of tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: a case control study. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1599-605.
- [49] Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D, et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: a multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1310-9.
- [50] Jaulent L, Staumont Sallé D, Tauber M, et al. De novo psoriasis in atopic dermatitis patients treated with dupilumab: a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e296-7.
- [51] Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2021;S0190-9622(21)00995-6.
- [52] Silverwood J, Mansfield KE, Mulick A, et al. Atopic eczema in adulthood and mortality: UK population-based cohort study, 1998-2016. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1753-63.
- [53] Droitcourt C, Vittrup I, Kerbrat S, Egeberg A, Thyssen JP. Risk of systemic infections in adults with atopic dermatitis: a nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:290-9.
- [54] Schneeweiss MC, Perez-Chada L, Merola JF. Comparative safety of systemic immunomodulatory medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:321-9.
- [55] Joseph Bailey AM, Oi-Yee Li H, Tan MG, Kirchhof MG. Hidradenitis suppurativa and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:844-8.
- [56] Garg A, Malviya N, Strink A, et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol* 2021;S0190-9622(21)00213-9.
- [57] Cazzaniga S, Pezzolo E, Bettoli V, et al. Characterization of hidradenitis suppurativa phenotypes: a multidimensional latent class analysis of the National Italian Registry IRHIS. *J Invest Dermatol* 2021;141:1236-1242.e1.
- [58] Harries M, Macbeth AE, Holmes S, et al. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol* 2021.

- [59] Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, et al. Risk factors for frontal fibrosing alopecia: a case-control study in a multiracial population. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:712-8.
- [60] Lyakhovitsky A, Kartvelishvily E, Drousiotis T, Lyakhovitsky K, Baum S, Barzilai A. Hair shaft morphology, elemental composition, and nanoparticles in frontal fibrosing alopecia: a case control study. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00541.
- [61] Choudhary R, Vinay K, Srivastava N, et al. Clinical, biochemical and serologic predictors of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a prospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:901-9.
- [62] Hoffman M, Chansky PB, Bashyam AR, et al. Long-term physical and psychological outcomes of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *JAMA Dermatol* 2021;157:712-5.
- [63] Bettuzzi T, Ingen-Housz-Oro S, Purtillo CC, et al. Changing spectrum of suspected drugs of epidermal necrolysis: a World Health Organization pharmacovigilance analysis from 1997-2020. *J Am Acad Dermatol* 2020;S0190-9622(20)33007-3.
- [64] Kridin K, Brügggen MC, Chua SL, et al. Assessment of treatment approaches and outcomes in Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: insights from a pan-european multicenter study. *JAMA Dermatol* 2021:e213154.
- [65] Yu J, Chen JK, Mowad CM, et al. Occupational dermatitis to facial personal protective equipment in health care workers: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:486-94.
- [66] O'Neill H, Narang I, Buckley DA, et al. Occupational dermatoses during the COVID-19 pandemic: a multicentre audit in the UK and Ireland. *Br J Dermatol* 2021;184:575-7.
- [67] Warshaw EM, Voller LM, Maibach HI, et al. Eyelid dermatitis in patients referred for patch testing: retrospective analysis of North America Contact Dermatitis Group data, 1994-2016. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:953-64.
- [68] Silverberg JI, Warshaw EM, Atwater AR, et al. Hand dermatitis in adults referred for patch testing: analysis of North America Contact Dermatitis Group data, 2000 to 2016. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:989-99.
- [69] Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:956-66.
- [70] Wongyibulsin S, Pahalyants V, Kalinich M, et al. Epidemiology and risk factors for the development of cutaneous toxicities in patients treated with immune-checkpoint inhibitors: a United States population-level analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021;S0190-9622(21)00661-7.
- [71] Dai J, Zha Y, Foster CC, Luke JJ, Chmura SJ, Hoffman MD. Punctate anetoderma after colony-stimulating factor 1 receptor and programmed cell death 1 blockade with irradiation: clinicopathologic characterization of a novel eruption. *JAMA Dermatol* 2021;157:998-1000.
- [72] Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, et al. Association of potent and very potent topical corticosteroids and the risk of osteoporosis and major osteoporotic fractures. *JAMA Dermatol* 2021;157:275-82.
- [73] Persson MSM, Harman KE, Vinogradova Y, et al. Incidence, prevalence and mortality of bullous pemphigoid in England 1998-2017: a population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2021;184:68-77.
- [74] Ständer S, Hammers CM, Vorobyev A, et al. Coexistence of bullous pemphigoid with neuropsychiatric comorbidities is associated with anti-BP230 seropositivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:1919-20.
- [75] Juzot C, Sibaud V, Amatore F, et al. Clinical, biological and histological characteristics of bullous pemphigoid associated with anti-PD-1/PDL-1 therapy: a national retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e511-4.
- [76] Hoque MR, Aviña-Zubieta JA, de Vera MA, Qian Y, Esdaile JM, Xie H. Impact of antimalarial adherence on mortality among patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res* 2021.
- [77] Halskou Haugaard J, Dreyer L, Ottosen MB, Gislason G, Kofoed K, Egeberg A. Use of hydroxychloroquine and risk of major adverse cardiovascular events in patients with lupus erythematosus: a Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:930-7.
- [78] Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:290.e1-22.
- [79] Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:2317-26.
- [80] Lalevée S, Moguelet P, Hurabielle C, et al. Cutaneous Kikuchi disease-like inflammatory pattern without lymph node involvement is associated with systemic disease and severe features in lupus erythematosus: a case control study. *Lupus* 2021;30:473-7.
- [81] Kawka L, Mertz P, Chasset F, Lebrun-Vignes B, Salem JE, Arnaud L. Characterization of drug-induced cutaneous lupus: analysis of 1994 cases using the WHO pharmacovigilance database. *Autoimmun Rev* 2021;20:102705.
- [82] Monseau G, Landon-Cardinal O, Stenzel W, et al. Systematic retrospective study of 64 patients with anti-Mi2 dermatomyositis: a classic skin rash with a necrotizing myositis and high risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1759-63.
- [83] Schnappauf O, Sampaio Moura N, Aksentijevich I, et al. Sequence-based screening of patients with idiopathic polyarteritis nodosa, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis for deleterious genetic variants in ADA2. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:512-9.
- [84] Chasset F, Fayand A, Moguelet P, et al. Clinical and pathological dermatological features of deficiency of adenosine deaminase 2: a multicenter retrospective observational study. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1794-8.
- [85] Haag C, Hansen T, Hajar T, et al. Comparison of three diagnostic frameworks for pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 2021;141:59-63.
- [86] Merlant M, Lepelletier C, Batistella M, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome-associated Sweet syndrome: a comparative multicenter retrospective study of 39 patients. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:838-40.
- [87] Passet M, Lepelletier C, Vignon-Pennamen D, et al. Next generation sequencing in myeloid neoplasm-associated Sweet's syndrome demonstrates clonal relation between malignant cells and skin-infiltrating neutrophils. *J Invest Dermatol* 2020;140:1873-1876.e5.
- [88] Zakine E, Schell B, Battistella M, et al. UBA1 variations in neutrophilic dermatosis skin lesions of patients with VEXAS syndrome. *JAMA Dermatol* 2021:e213344.
- [89] Aberer E, Sperr WR, Bretterklieber A, et al. Clinical impact of skin lesions in mastocytosis: a multicenter study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol* 2021;141:1719-27.
- [90] Prasad S, Black SM, Zhu JL, Sharma S, Jacobe H. Morphea patients with mucocutaneous involvement: a cross-sectional study from the Morphea in Adults and Children (MAC) cohort. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:114-20.
- [91] Braud A, Mahé A, Michel C, Cribier B, Lipsker D, Lenormand C. Isomorphic and symmetric adult-onset generalized morphea are associated with distinctive clinical features: a retrospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1701-3.
- [92] Teboul A, Chouchana L, Durrieu G, et al. Drug-induced eosinophilic fasciitis: a dual pharmacovigilance analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021;S0190-9622(21)01019-7.

- [93] Zuelgaray E, Chevret S, Jachiet M, et al. Trunk involvement and peau d'orange aspect are poor prognostic factors in eosinophilic fasciitis (Shulman's disease): a multicenter retrospective study of 119 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020;S0190-9622(20)33014-0.
- [94] Poizeau F, Plantier F, Bell H, Moyal-Barracco M. Vulvar Fordyce adenitis: a cohort of 45 women. *Ann Dermatol Venereol* 2021;S0151-9638(21)00039-9.
- [95] Ribero S, Zugna D, Spector T, Bataille V. Natural history of naevi: a two-wave study. *Br J Dermatol* 2021;184:289-95.
- [96] Darbord D, Hickman G, Pironon N, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa: a new case series of a rare phenotype unveils skewed TH2 immunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021.
- [97] Bellando-Randone S, Del Galdo F, Lepri G, et al. Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis classified according to the 2013 ACR/EULAR criteria: five-year analysis of the EUSTAR multicentre prospective study for Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS). *Lancet Rheumatol* 2021. *In Press*.
- [98] Raimbeau A, Pistorius MA, Goueffic Y, et al. Digital ischaemia aetiologies and mid-term follow-up: a cohort study of 323 patients. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e25659.
- [99] Kennedy J, Arey S, Hopkins Z, et al. Dermatologist perceptions of teledermatology implementation and future use after COVID-19: demographics, barriers, and insights. *JAMA Dermatol* 2021;157:595-7.
- [100] Barros-Tornay R, Ferrándiz L, Martín-Gutiérrez FJ, et al. Feasibility and cost of a telemedicine-based short-term plan for initial access in general dermatology in Andalusia, Spain. *JAAD Int* 2021;4:52-7.
- [101] Corazza M, Forconi R, Patrizi A, et al. The use of the internet by outpatients in dermatology: a multi centric, observational and cross-sectional study on frequency, motivations and feedback. *J Eur Acad Dermatol* 2021; 35: e578-e582.