

SpeedOuest

Compte rendu de la soirée du 16 septembre 2021

Rédaction : Dr P. BOGHEN



La médecine collaborative au service de tous



Édition réalisée avec le soutien institutionnel des Laboratoires Sanofi Genzyme et Ducray

SpeedOuest

Compte rendu de la soirée du 16 septembre 2021

Rédaction : Dr P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

“The times, they are a-changin’”. Cette chanson de Bob Dylan, évoquée par le Dr Pierre-André Bécherel en introduction de son exposé sur les inhibiteurs de JAK (JAKi) dans la pelade, donne le ton de la 5^e édition de SpeedOuest, organisée sous forme d’un webinaire le 16 septembre dernier.

Dans une étude menée en 2018 dans la population française, la prévalence de la dermatite atopique (DA) se plaçait légèrement devant celle du psoriasis, avec les chiffres respectifs de 4,65 % et 4,42 %*. Alors, une fois n’est pas coutume, le psoriasis est resté à quai et place a été faite à la voie Th2, l’émergence de la DA chez le sujet âgé, la vague des JAKi montée jusqu’à la pelade, le bain de thérapies ciblées pour la maladie de Verneuil, et l’inertie thérapeutique, avec invitation à se jeter à l’eau.

Quelques touches non dermatologiques ont complété ce changement de registre : phoques en rade de Brest saisis par le Pr Laurent Misery, Albert Camus en soutien du Dr Édouard Begon, plages du Havre et patrimoine classé à l’Unesco promus par le Dr Claire Boulard, “Dieu des sixties” sus-nommé, mais aussi Janus, maître des transitions, invoqués par Pierre-André Bécherel.

Merci aux orateurs, tous bénévoles, ainsi qu’aux laboratoires Sanofi Genzyme et Ducray pour leur soutien institutionnel.

* RICHARD MA, CORGIBET F, BEYLOT-BARRY M *et al.* Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the “OBJECTIFS PEAU” study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1967-1971.



Réponse immune de type 2 : quelle implication en pratique ?

D’après la communication du Pr Laurent Misery (CHU de Brest).

La réponse immune de type 2 fait l’objet d’une actualité importante : elle se révèle impliquée dans des processus physiopathologiques variés et de multiples biothérapies ciblant cette voie sont en cours de développement.

1. Un répertoire diversifié

Les lymphocytes T *helper* 2 (Th2) en sont les acteurs, très présents dans la

peau. Ces lymphocytes Th2 produisent avant tout de l’IL4 et de l’IL13, mais aussi de nombreuses autres cytokines, dont principalement l’IL5, le TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*) et l’IL31 (**fig. 1**) [1].

Aujourd’hui, on reconnaît à cette voie une participation à de nombreux processus physiopathologiques :
– défense antiparasitaire ;

– prurit ;
– cicatrisation ;
– croissance tumorale ;
– dermatite atopique et pathologies liées à l’atopie (asthme, polyposse nasosinusienne, rhino-conjonctivite allergique, allergies alimentaires, œsophagite à éosinophiles) ;
– syndrome hyperéosinophilique ;
– granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss).

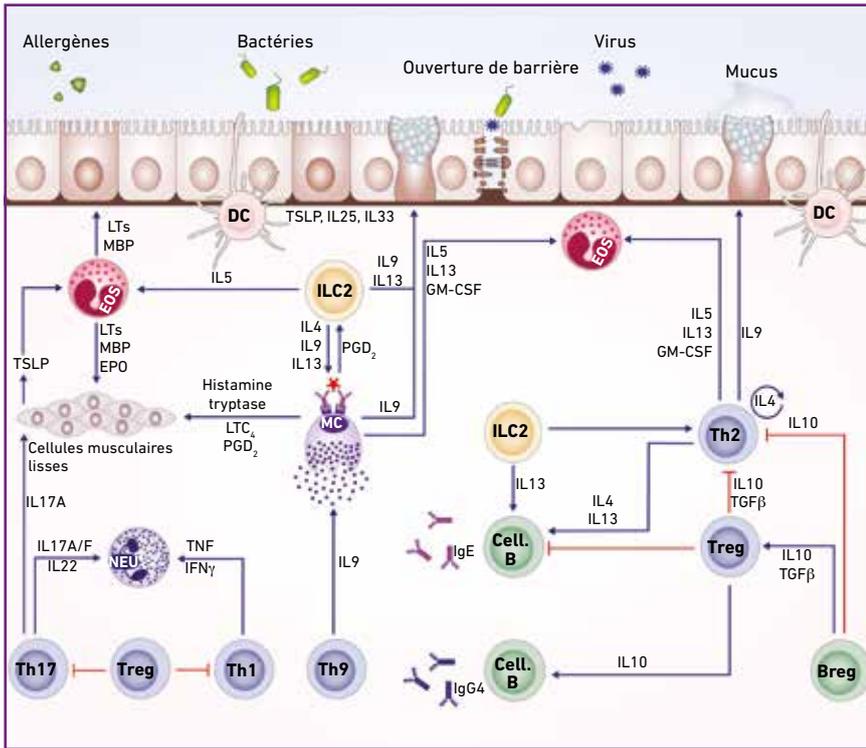


Fig. 1 : La réponse immunitaire de type 2 dans les épithéliums.

2. Un premier rôle dans le prurigo chronique

Les interleukines 4, 13, 31, 33 et le TSLP, en particulier, jouent un rôle important dans le prurit par activation directe des terminaisons nerveuses non histaminergiques [2].

Leur intervention est bien établie dans le prurigo chronique. Cette dermatose, anciennement dénommée prurigo de Hyde ou de Besnier, est individualisée et définie de façon consensuelle depuis 2017 [3] :

- prurit chronique (≥ 6 semaines) ;
- antécédents et/ou signes de grattage répété ;
- lésions prurigineuses multiples blanchâtres ou rosées, localisées ou généralisées, à type de papules, nodules et/ou plaques.

Prurit de toute origine initialement et grattage s’auto-entretiennent dans un cercle vicieux, avec sensibilisation neuronale.

Les cytokines Th2 participent aussi au prurit dans divers autres cas :

- prurit urémique, cholestatique ou idiopathique ;
- urticaire chronique spontanée, lymphome cutané à cellules T, pemphigoïde bulleuse, dermatite herpétiforme, mastocytose, dermatomyosite, sclérodermie, eczéma de contact, amyloïdose cutanée, lichen plan, dermatite de stase et, peut-être, psoriasis.

3. Le contre-champ des biothérapies

Le dupilumab, qui cible la partie commune des récepteurs à l’IL4 et l’IL13, a été la première molécule à obtenir l’AMM dans la DA, constituant une avancée thérapeutique majeure. Il fait actuellement l’objet de recherches dans un grand nombre d’autres pathologies dermatologiques, pour ne citer qu’elles (**tableau I**).

Le tralokinumab, anti-IL13, est actuellement en ATU dans la DA et continue aussi à être étudié.

DCI	Cible	Indications à l'étude
Dupilumab	IL4Rα	<ul style="list-style-type: none"> ● Urticaire chronique ● Eczéma des mains ● Syndrome de Netherton ● Prurigo nodulaire ● Prurit chronique ● Pemphigoïde bulleuse ● Chéloïdes
Tralokinumab	IL13	<ul style="list-style-type: none"> ● Pelade
Lébrigumab	IL13	<ul style="list-style-type: none"> ● Dermatite atopique
Némolizumab	IL31RA	<ul style="list-style-type: none"> ● Prurigo nodulaire ● Prurit urémique ● Prurit chronique ● Dermatite atopique
Vixarélumab	OSMRβ	<ul style="list-style-type: none"> ● Prurigo nodulaire
Mépolizumab	IL5	<ul style="list-style-type: none"> ● Urticaire chronique ● Dermatite atopique ● Churg et Strauss ● Syndrome hyperéosinophilique
Benralizumab	IL5R	<ul style="list-style-type: none"> ● Urticaire chronique ● Pemphigoïde bulleuse ● Syndrome hyperéosinophilique
Tézépélumab	TSLP	<ul style="list-style-type: none"> ● Urticaire chronique ● Dermatite atopique

Tableau I : Biothérapies ciblant des cytokines de la voie Th2 en cours d'évaluation en dermatologie.

De nombreuses autres biothérapies ciblant diverses cytokines de la voie Th2 sont en cours de développement, laissant espérer de nouvelles révolutions thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. AKDIS CA, ARKWRIGHT PD, BRÜGGEN MC *et al.* Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*, 2020;75:1582-1605.
2. GARCOVICH S, MAURELLI M, GISONDI P *et al.* Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines*, 2021;9:303.
3. PEREIRA MP, STEINKE S, ZEIDLER C *et al.* European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification, and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1059-1065.



Dermatose eczématiforme chronique idiopathique du sujet âgé (DECISA) : une nouvelle entité ?

D'après la communication du Dr Édouard Begon (Hôpital René-Dubos, Pontoise).

La DECISA, entité récemment définie, correspondrait en fait à une dermatite atopique *de novo*, de survenue tardive. Dans ce cas, une simplification nosologique est souhaitable.

1. “Mal nommer les choses, c’est ajouter au malheur du monde”!

C’est par cette citation d’Albert Camus que le Dr Begon introduit sa position : la DECISA n’est pas une nouvelle entité nosologique utile.

Dans la littérature, elle est définie par quatre points [1] :

- sujet âgé de plus de 65 ans ;
- dermatose eczématiforme diffuse évoluant depuis plus de 2 mois ;
- absence d’antécédent de DA ;
- exclusion des diagnostics différentiels.

Mais tout compte fait, il s’agit vraisemblablement de la survenue *de novo*, tardive, d’une DA chez le sujet âgé (**fig. 2**).



Fig. 2 : Eczéma *de novo*/tardif chez le sujet âgé.

Cette forme évolutive viendrait ainsi s’ajouter aux trois autres déjà décrites chez l’adulte :

- récidivante : 12 % des patients ayant eu une DA dans l’enfance récidivent à l’âge adulte ;
- chronique : dans 1/3 des cas, la DA précoce se pérennise ;
- *de novo* : début à l’âge adulte dans 18,5 % à 40 % des cas.

2. Identité de la DA *de novo* du sujet âgé

Dans la littérature, peu fournie à ce jour, la prévalence de la DA *de novo* chez les sujets de plus de 60 ans est estimée entre 2 et 4 %.

Poser le diagnostic de DA *de novo* est plus exigeant chez le sujet âgé que chez l’enfant ou le jeune adulte : il nécessite d’avoir éliminé de nombreux diagnostics différentiels, eczéma de contact, toxidermie, pemphigoïde bulleuse, gale, lymphome T cutané épidermotrope et prurigo paranéoplasique, notamment.

Quelques particularités sémiologiques peuvent s’observer [2] :

- une moindre fréquence des lichénifications des plis et du visage rouge ;
- une localisation inversée (“*reverse sign*”), avec un eczéma lichénifié des reliefs des poignets et genoux ;
- davantage de localisations aux régions génitales et fessières.

3. Inflamm... aging

Les études montrent que les modifications physiologiques liées au vieillissement favorisent la DA [3, 4] :

- altération de la fonction barrière cutanée, défaut de production de filaggrine et capacités de réparation altérées ;
- xérose cutanée accrue ;
- modification de l’immunité adaptative, virage vers une polarisation Th2 et augmentation des cellules dendritiques IgE+ CD1a+.

Au plan physiopathologique, deux formes de DA *de novo* du sujet âgé sont distinguées [2] :

- extrinsèque, avec taux d’IgE élevé et sensibilisation à des allergènes environnementaux (profil Th2-IL4-IL13) ;
- intrinsèque, avec taux d’IgE normal et absence de sensibilisation allergénique (profil Th1-I12-IFN γ).

4. La carte senior de la prise en charge

Pour optimiser la prise en charge thérapeutique, il semble souhaitable de simplifier encore la nosologie en remplaçant non seulement le terme DECISA par celui de DA tardive/*de novo* du sujet âgé, mais aussi les dénominations prurit sénile et xérose liée à l’âge.

La prise en charge dans cette population repose sur les mêmes principes de

base que dans les autres sous-groupes d'âge, avec quelques particularités, certains traitements étant d'emploi plus délicat :

- risque accru d'atrophie cutanée sous corticothérapie locale ;
- limitation du recours à la photothérapie par une mobilité restreinte ou la prise de médicaments photosensibilisants ;
- contre-indication fréquente à la ciclosporine.

Deux traitements généraux se montrent intéressants :

- méthotrexate à faibles doses, notamment dans le prurigo nodulaire [5] ;

– dupilumab, qui fait globalement preuve d'une efficacité comparable à celle observée chez les adultes de moins de 65 ans, avec un bon profil de tolérance [6, 7].

BIBLIOGRAPHIE

1. SARLES C, AMATORE F, MALISSEN N *et al.* Les dermatoses eczématiformes chroniques idiopathiques du sujet âgé : description clinique et place du méthotrexate dans leur prise en charge. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2020;147:A245-A246.
2. WILLIAMSON S, MERRITT J, DE BENEDETTO A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol*, 2020;182:47-54.
3. BOIREAU-ADAMEZYK E, BAILLET-GUFFROY A, STAMATAS GN. Age-dependent changes in stratum corneum barrier function. *Skin Res Technol*, 2014;20:409-415.
4. SZEGEDI A. Connections between atopic dermatitis and ageing. *Br J Dermatol*, 2020;182:9-10.
5. TETART F, JOLY P. Eczema in elderly people. *Eur J Dermatol*, 2020;30:663-667.
6. PATRUNO C, NAPOLITANO M, ARGENZIANO G *et al.* Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multicenter, real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:958-964.
7. TANEI R. Atopic dermatitis in older adults: a review of treatment option. *Drugs Aging*, 2020;37:149-160.



Inertie thérapeutique dans la dermatite atopique : intérêt d'évaluer objectivement la sévérité ?

D'après la communication du Dr Claire Boulard (dermatologue allergologue, CH Le Havre).

L inertie thérapeutique consiste en la non-adaptation du traitement par le médecin alors qu'elle est indiquée et se traduit par l'absence d'initiation, de modification ou d'intensification de la prise en charge [1]. Dans la DA, un certain "retard à l'allumage" s'observe malgré l'arrivée de traitements efficaces et bien tolérés pour les formes modérées à sévères. Les scores d'évaluation aident à passer les vitesses.

1. Des systémiques soumis à l'inertie

Une étude française, menée en 2017, a comparé la prise en charge en vie réelle de 401 patients présentant une DA, un psoriasis ou une urticaire chronique [2]. Ses résultats ont montré que les sujets atteints de DA sont moins souvent traités par systémiques, alors qu'ils présentent davantage de formes modérées à sévères et une qualité de vie plus altérée (fig. 3).

Aujourd'hui, les freins pouvant expliquer une prise en charge plus retardée et conservatrice devraient se lever : la DA se conçoit dans le contexte d'une maladie atopique systémique et des biothérapies sont désormais disponibles.

2. Les scores comme leviers de vitesse

L'utilisation de scores de sévérité a plusieurs intérêts :

- >>> Dans les essais cliniques :
 - mesure objective de la sévérité ;
 - comparaison de l'efficacité entre nouvelles molécules.

- >>> En pratique courante, lors de la consultation initiale et du suivi :
 - évaluation plus précise de la maladie (discordance fréquente entre intensité des symptômes et signes cliniques) ;
 - échanges médecin-malade favorisés, impact positif sur la relation ;
 - meilleure définition et adaptation des objectifs thérapeutiques avec le patient ;

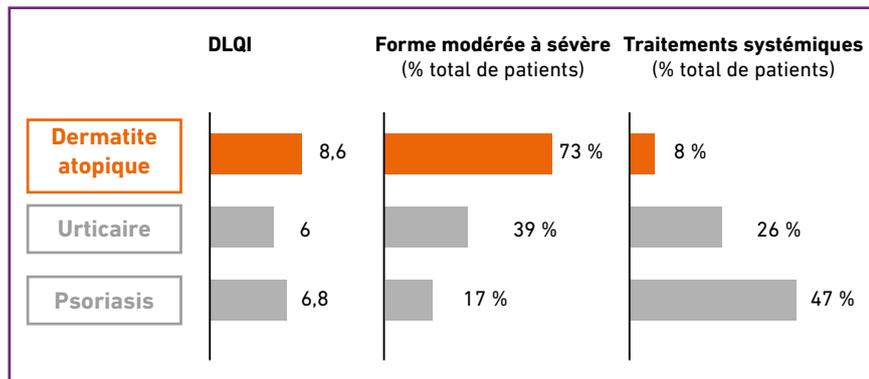


Fig. 3 : Sous-utilisation des traitements systémiques dans la DA.

	0	1	2	3	4
1. Au cours de la semaine dernière, comment évalueriez-vous vos symptômes liés à l'eczéma ?	Aucun symptôme	Symptômes légers	Symptômes modérés	Symptômes sévères	Symptômes très sévères
2. Au cours de la semaine dernière, pendant combien de jours avez-vous eu des épisodes intenses de démangeaisons à cause de votre eczéma ?	Aucun jour	1 à 2 jours	3 à 4 jours	5 à 6 jours	Tous les jours
3. Au cours de la semaine dernière, à quel point avez-vous été gêné(e) par votre eczéma ?	Aucune gêne	Gêne légère	Gêne modérée	Gêne importante	Gêne extrêmement importante
4. Au cours de la semaine dernière, combien de nuits avez-vous eu des difficultés à vous endormir ou à rester endormi(e) à cause de votre eczéma ?	Aucune nuit	1 à 2 nuits	3 à 4 nuits	5 à 6 nuits	Toutes les nuits
5. Au cours de la semaine dernière, votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur vos activités quotidiennes ?	Aucune conséquence	Conséquences légères	Conséquences modérées	Conséquences importantes	Conséquences extrêmement importantes
6. Au cours de la semaine dernière, à quel point votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur votre humeur ou vos émotions ?	Aucune conséquence	Conséquences légères	Conséquences modérées	Conséquences importantes	Conséquences extrêmement importantes
Somme de vos points = votre score ADCT total :					

Tableau II : Utilisation de l'ADCT. DA mal contrôlée en cas de score ≥ 7 , d'augmentation du score de plus de 5 points depuis la dernière évaluation ou d'une réponse au moins située dans une case bleue.

– aide à la prise en charge selon les recommandations européennes (traitements systémiques pour un SCORAD > 50 ou eczéma persistant).

Plusieurs outils sont validés par le groupe de recherche HOME (*Harmonizing Outcome Measures for Eczema*). On distingue les scores selon leur caractère [3, 4] :

● **Objectif et subjectif :** SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis).

● **Objectif :**

- EASI (*Eczema Area and Severity Index*), développé dans les études cliniques ;
- BSA (*Body Surface Area*) ;
- IGA (*Investigator Global Assessment*).

● **Subjectif :**

- NRS (*Numerical Rating Scale*) pour le prurit et le sommeil ;
- EVA (échelle visuelle analogique) pour la douleur ;
- POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*) ;
- DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

Il manque à ce jour un algorithme de prise en charge qui aiderait à choisir quels outils utiliser de préférence. De façon optimale, il convient d'évaluer les signes cliniques objectifs, les symptômes ressentis par le patient et la qualité de vie. Dans les faits, les scores sont sous-utilisés, comme l'a montré une étude menée par ResoEczéma auprès de 305 dermatologues [5].

3. Dérapage à contrôler

À l'heure actuelle, des outils d'un nouveau concept se développent pour évaluer le contrôle de la maladie, composante importante pour ajuster le traitement. On dispose déjà de l'ADCT (*Atopic Dermatitis Control Tool*), validé, rapide et facile à utiliser (**tableau II**) [6]. Le RECAP (*Recap of Atopic Eczema*) n'est pas disponible en français pour l'instant.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCHEEN AJ. Inertia in clinical practice: causes, consequences, solutions. *Rev Med Liege*, 2010;65:232-238.

2. PASCAL C, MAUCORT-BOULCH D, GILBERT S *et al.* Therapeutic management of adults with atopic dermatitis: comparison with psoriasis and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2339-2345.

3. THOMAS KS, APFELBACHER CA, CHALMERS JR *et al.* Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *Br J Dermatol*, 2021;185:139-146.

4. LACOUR JP. Les scores d'évaluation de la dermatite atopique: Outcome measures for atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:11S12-11S18.

5. FOUGEROUSSE AC, JACOBZONE C, MERY-BOSSARD L *et al.* Use of systemic medications for treating adult atopic dermatitis in France: Results of a practice survey. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021;14:179-183.

6. SIMPSON E, ECKERT L, GADKARI A *et al.* Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatol*, 2019;19:15.



Les JAK inhibiteurs : pour qui, quand, comment ?

D'après la communication du Dr Caroline Jacobzone (GHBS, Lorient).

Les JAKi sont de petites molécules qui bloquent la transmission des signaux cytokiniques médiés par la voie JAK-STAT. Déjà disponibles dans la DA, ils sont à l'étude dans plusieurs autres dermatoses inflammatoires. Leur arrivée est nouvelle en dermatologie, mais leur maniement facilité par l'expérience acquise dans d'autres spécialités.

1. La DA en tête de proue

Le baricitinib est le premier JAKi (anti-JAK 1/2) à avoir reçu l'AMM dans l'indication "DA modérée à sévère, après

échec, contre-indication ou intolérance au traitement systémique (ciclosporine)". Il bénéficie du remboursement depuis cette année. Utilisé par voie orale à raison d'un comprimé de 4 mg par jour, il fait preuve d'une efficacité rapide sur les signes objectifs comme subjectifs (*Patient Oriented Outcomes*: prurit, sommeil, qualité de vie).

Dans les recommandations françaises, il a la même place que le dupilumab. Pour l'instant, son positionnement en 2^e ou 3^e ligne n'est pas précisé. Le choix entre les deux molécules tient compte des

contre-indications, des comorbidités et des préférences du patient concernant la forme galénique et les modalités de surveillance.

D'autres molécules sont à l'étude dans la DA :

- l'upadacitinib (anti-JAK1 sélectif), qui a l'AMM mais pas encore le remboursement ;
- l'abrocitinib (anti-JAK1 sélectif), en phase III des essais cliniques.

Plusieurs sont également en cours de développement sous forme topique : le

À rechercher par l'interrogatoire			
<ul style="list-style-type: none"> ● Infections : <ul style="list-style-type: none"> – ATCD de tuberculose ou contagé – ATCD de varicelle, d'herpès – infection sévère, chronique ou récidivante – situation vaccinale – souhait de voyage en zone d'endémie de la fièvre jaune 		<ul style="list-style-type: none"> ● Cancer, hémopathie ● Facteurs de risque cardiovasculaire ● Contraception en cours, souhait de grossesse ● Traitements en cours 	
Bilan initial			
Biologie	Imagerie	Vaccination	À discuter
<ul style="list-style-type: none"> ● NFS, plaquettes TGO, TGP, TP ● Créatininémie et clairance ● Sérologies VIH, VHB, VHC ● Quantiféron ● Cholestérol, triglycérides, HDL, LDL 	Radio du thorax	Mise à jour du calendrier vaccinal	<ul style="list-style-type: none"> ● CPK ● Sérologie VZV ● Vaccination contre la varicelle et le zona
Surveillance			
À 1 mois			
<ul style="list-style-type: none"> ● NFS ● Créatininémie ● Transaminases 			
À 3 mois			
<ul style="list-style-type: none"> ● NFS ● Créatininémie ● Transaminases ● Bilan lipidique 			
À partir du 6 ^e mois, tous les 3 mois			
<ul style="list-style-type: none"> ● NFS ● Créatininémie ● Transaminases 			

Tableau III : Bilan initial et surveillance d'un traitement par JAKi.

delgocitinib (anti-JAK 1/2/3), le ruxolitinib (anti-JAK 1/2) et le brépocitinib (anti-JAK TYK2 + anti-SYK). Par ailleurs, des JAKi sont actuellement étudiés dans le psoriasis (rhumatisme psoriasique), la pelade, le vitiligo, le lupus et les maladies granulomateuses.

2. Des balises pour garder le cap

Les JAKi sont utilisés depuis près de 20 ans en hématologie (ruxolitinib) et 10 en rhumatologie (tofacitinib). On dispose ainsi déjà de connaissances sur leurs modalités d'emploi, contre-indications et effets secondaires. Les fiches du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) fournissent d'utiles informations pratiques.

Le bilan initial est proche de celui pratiqué avant la mise en route d'une bio-

thérapie dans le psoriasis. Il est présenté dans le **tableau III**, ainsi que les modalités de surveillance.

Signalons quelques repères à respecter dans la prescription des JAKi :

- précaution d'emploi chez les patients ayant des facteurs de risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ;
- contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère, sans nécessité d'adaptation posologique si le déficit est léger à modéré ;
- adaptation posologique à la fonction rénale ;
- non-mise en route en cas d'hémoglobine < 8 g/dL, de neutrophiles < 1 000/mm³ et lymphocytes < 500/mm³ ;
- pas d'association à la ciclosporine, au dupilumab ou à l'omalizumab.

3. Ancrage sur les effets secondaires

Les essais réalisés en dermatologie montrent un profil de tolérance favorable. Les effets secondaires sont cliniques ou biologiques, variables en fonction de la classe de JAKi, et imposent une surveillance régulière (**tableau III**) :

- fréquentes réactivations virales à HSV, majoritairement sans forme grave, zona, infections bactériennes, réactivation tuberculeuse (normalement prévenue par le dépistage systématique de la tuberculose) ;
- acné ;
- rares événements thromboemboliques ;
- anomalies de la formule sanguine, des transaminases, du bilan lipidique et des CPK.



Biothérapies et maladie de Verneuil : où en est-on ?

D'après la communication du Dr Ziad Reguiāi (Polyclinique Courlancy, Reims-Bezannes).

La possibilité d'utiliser l'adalimumab dans la maladie de Verneuil (MV) constitue une avancée thérapeutique majeure. Dans son sillage, de nombreux biologiques ayant pour cibles des cytokines impliquées dans la physiopathogénie sont en cours de développement.

1. Adalimumab : enfin remboursé pour le traitement de la maladie de Verneuil

Les anti-TNF α ont été les premières biothérapies testées dans la MV. L'étude PIONEER II a montré l'efficacité significativement supérieure de l'adalimumab par rapport au placebo, avec obtention à S12 de l'objectif principal (score HiSCR [*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*] : réduction $\geq 50\%$ du nombre des abcès et nodules inflammatoires par rapport à l'évaluation initiale, sans aug-

mentation du nombre total d'abcès ou de fistules drainantes) chez 62 % des patients en Hurley II et 55 % en Hurley III, comparativement à 37 % et 17 % sous placebo, avec amélioration dès la 2^e semaine [1]. La molécule a obtenu l'AMM européenne en 2015 dans l'indication MV "active, modérée à sévère, chez des patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel" et le remboursement en France confirmé au J.O fin août 2021. Elle s'utilise en sous-cutané, à des posologies plus élevées que dans le psoriasis : S0 2 \times 80 mg, S2 1 \times 80 mg, puis 1 \times 40 mg toutes les semaines ou 1 \times 80 mg toutes les 2 semaines.

Des travaux complémentaires montrent :
– le maintien de son efficacité à 3 ans, sans nouveaux signaux d'alerte en termes d'effets indésirables (extension

de l'étude PIONEER II sur 168 mois) [2] ;
– l'intérêt possible d'une intensification des doses en cas de réponse insuffisante hors AMM (par exemple, 80 mg toutes les semaines) [3].

Par ailleurs, pour tenir compte d'une réponse parfois plus lente, le Groupe d'Experts HS ALLIANCE propose, avec d'autres, de viser le score HiSCR à 6 mois plutôt qu'à 3 [4].

L'infliximab est le second anti-TNF α utilisé, actuellement hors AMM. Des recherches menées pour optimiser son efficacité donnent les pistes suivantes :
– possible intérêt d'associer du MTX pour diminuer l'immunogénicité [5] ;
– optimisation des résultats par augmentation de posologie de 7,5 mg/kg à 10 mg/kg [6].

2. La percée des thérapies ciblées

Les acteurs de la cascade inflammatoire constituent autant de cibles thérapeutiques [7]. Les essais se multiplient et sont passés de moins de 10 en 2012 à plus de 40 en 2020. Parmi les nombreuses molécules à l'étude, on peut mentionner [8] :

- des anti-IL17 (sécukinumab, biméki-zumab), les plus près d'une utilisation en pratique;
- un anti-IL36 (spésolimab);
- des anti-C5a (vilobélimab, avacopan), approche originale qui pourrait avoir un intérêt particulier en cas de fistules drainantes.

3. À bon escient, au bon moment

Dans les dernières recommandations françaises, publiées en 2019, les anti-TNF sont indiqués en deuxième intention, après échec des premières lignes de traitement (fig. 4) [9]. Ils s'envisagent dès Hurley II dans les formes cliniques particulières (folliculaires) et pour les Hurley III, ainsi que chez les patients atteints de comorbidités digestives ou articulaires (MICI-SPA). Il existe probablement une fenêtre d'opportunité pour les biologiques. Une étude italienne a comparé en vraie vie l'utilisation de l'adalimumab [10] : à 1 an, près d'un patient sur 2 avait atteint le score HiSCR, mais les bons répondeurs

étaient beaucoup moins nombreux parmi les patients dont la maladie évoluait depuis plus de 10 ans. Laisser l'inertie thérapeutique fermer cette fenêtre lors de la phase inflammatoire peut entraîner l'apparition de lésions cicatricielles irréversibles et d'autres complications qui ne seront plus alors du ressort d'un traitement médical mais plutôt d'un traitement chirurgical potentiellement lourd de conséquences pour le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. KIMBALL AB, OKUN MM, WILLIAMS DA *et al.* Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*, 2016;375:422-434.
2. ZOUBOULIS CC, OKUN MM, PRENS EP *et al.* Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:60-69.e2.
3. ZOUBOULIS CC, HANSEN H, CAPOSIENA CARO RD *et al.* Adalimumab dose intensification in recalcitrant hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatology*, 2020;236:25-30.
4. ZOUBOULIS CC, BECHARA FG, DICKINSON-BLOK JL *et al.* Hidradenitis suppurative/acne inversa: a practical framework for treatment optimization. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:19-31.
5. WANG LL, MICHELETTI RG. Low-dose methotrexate as rescue therapy in patients with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum developing human antichimeric antibodies to infliximab: a retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:507-510.
6. GHAS MH, JOHNSTON AD, KUTNER AJ *et al.* High-dose, high-frequency infliximab: a novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1094-1101.
7. GOLDBURG SR, STROBER BE, PAYETTE MJ[†]. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical presentation and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1045-1058.
8. AARTS P, DUDINK K, VOSSEN ARJV *et al.* Clinical implementation of biologics and small molecules in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Drugs*, 2021;81:1397-1410.
9. Recommandation de bonne pratique de prise en charge de l'hidradénite suppurée. Centre de preuves en Dermatologie, 2019.
10. MARZANO AV, GENOVESE G, CASAZZA G *et al.* Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Br J Dermatol*, 2021;184:133-140.

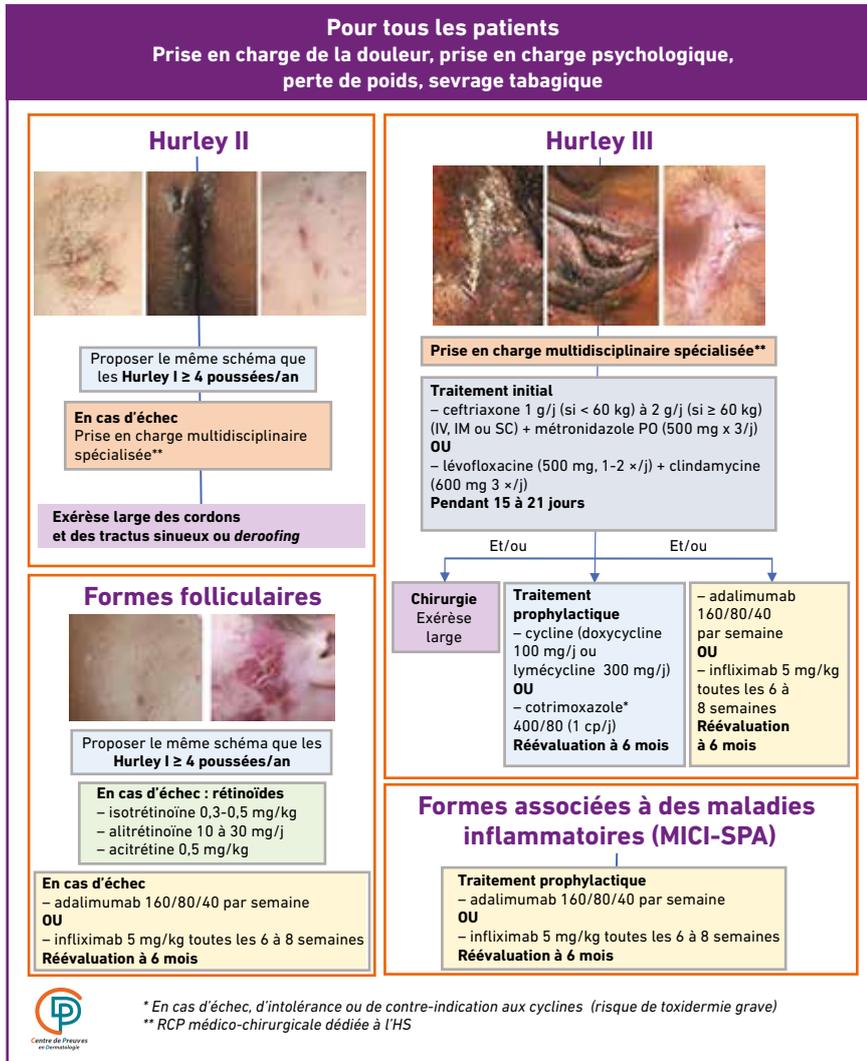


Fig. 4 : Place des biothérapies dans les dernières recommandations françaises.



Pelade : l'innovation thérapeutique en marche

D'après la communication du Dr Pierre-André Bécherel (Hôpital Privé d'Antony).

La pelade se montre résistante chez 1/3 des patients. Bien qu'un processus auto-immun soit impliqué, les traitements par immunosuppresseurs classiques (méthylprednisolone en bolus, associée ou non au méthotrexate, ciclosporine) se révèlent décevants. Aujourd'hui, l'espoir renaît avec les résultats spectaculaires d'études menées sur les JAKi.

1. Des boucles à couper

Les recherches sur la physiopathologie de la pelade mettent en évidence une boucle auto-inflammatoire dans laquelle des lymphocytes T CD8 + NK2D+ agressent les cellules épithéliales folliculaires par l'intermédiaire de l'IFN γ (fig. 5).

La voie JAK-STAT intervient dans la transduction du signal de cette cytokine une fois fixée sur les cellules bulbaires. Les kératinocytes agressés produisent

alors de l'IL15 qui, à son tour, va stimuler les lymphocytes cytotoxiques, avec de nouveau implication de la voie JAK-STAT. Les études montrent aussi le rôle des JAK dans l'activation de l'apoptose de kératinocytes.

2. Sur le front des JAKi

Les essais évaluant l'efficacité des JAKi dans la pelade sont en plein essor. Malheureusement, la recherche d'un traitement topique n'a pas abouti pour l'instant (échec de la crème à 1,5 % de ruxolitinib, anti-JAK1/2) [1]. La difficulté à accéder au moyen d'un topique au site du dysfonctionnement immunitaire en profondeur dans le bulbe pourrait expliquer cet échec. En revanche, les résultats des essais avec des JAKi par voie orale apportent beaucoup d'espoir.

Dans un essai de phase II, 142 patients atteints de pelade sévère ont été rando-

misés entre le ritlécitinib (anti-JAK3/TEC [Tyrosine kinase Expressed in hepatocellular Carcinoma]), le brépocitinib (anti-JAK1/TYK2) ou un placebo [2]. Le critère de jugement était l'évolution du score SALT (Severity of Alopecia Tool, 0 = chevelure normale à 100 = absence complète de cheveux) entre l'inclusion et la 24^e semaine.

À S24, les résultats étaient les suivants :
 – taux de patients bénéficiant d'une amélioration de 30 % au moins du score SALT : 50 % et 64 % dans les groupes ritlécitinib et brépocitinib, respectivement, contre 2 % sous placebo ($p < 0,001$) ;
 – amélioration de la pousse des cils et sourcils chez une majorité de patients sous traitement actif, contre moins de 15 % dans le groupe placebo.

En termes de sécurité, il a été noté :
 – événements indésirables (EI) les plus fréquents : infection respiratoire, rhinopharyngite, maux de tête, acné, nausées ;

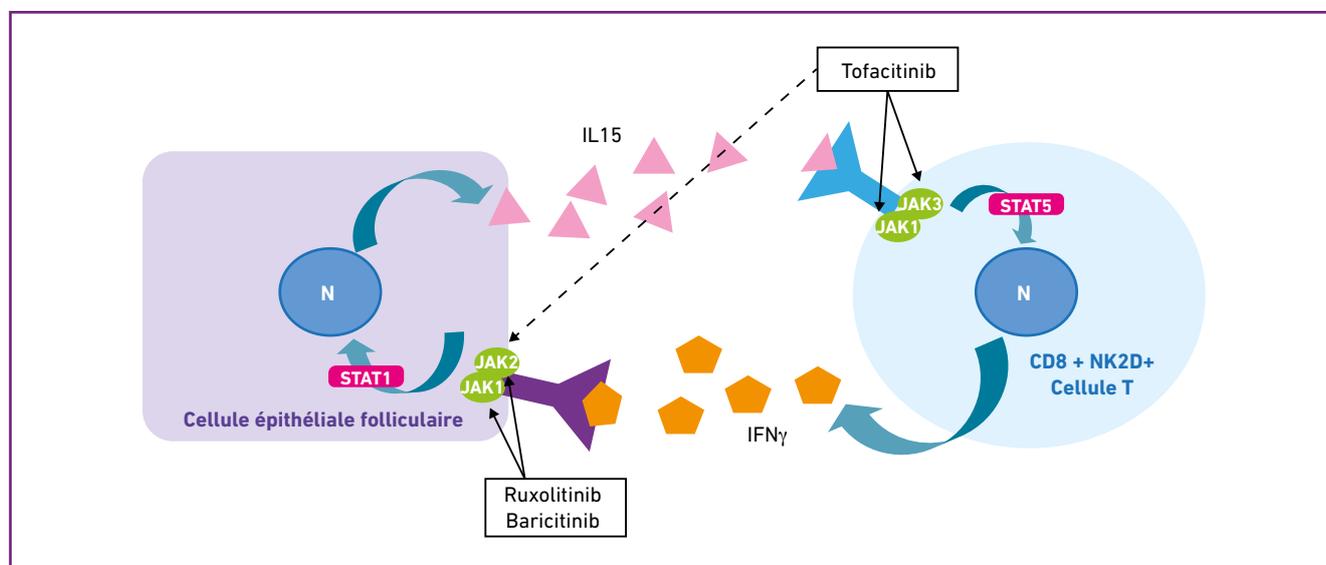


Fig. 5 : Physiopathologie de la pelade et interruption de la boucle d'auto-amplification par les JAKi.



Fig. 6 : Repousse complète des cheveux sous baricitinib à 6 mois.

– fréquence des EI : 74 %, 67 % et 77 % des patients sous placebo, ritlécitinib et brépocitinib, respectivement ;
 – EI nécessitant un arrêt de traitement : 6 %, 4 % et 9 %, respectivement ;
 – anomalies biologiques de grade 3:3 patients, dont 1 sous ritlécitinib (lymphopénie) et 2 sous brépocitinib (neutropénie).

Le baricitinib (anti-JAK1/2), déjà disponible dans la dermatite atopique (AMM et remboursement) a quant à lui été évalué dans un essai contrôlé randomisé de phase II aux posologies de 2 mg/j ou 4 mg/j, comparativement au placebo (n = 82) [3]. Le critère de jugement était l'obtention d'un score SALT < 20 (fig. 6).

Les résultats intermédiaires à S36 permettent de noter :

– une supériorité significative par rapport au placebo, avec repousse de plus

de la moitié de la chevelure chez 52 % des patients ;

– un effet dose-dépendant, les résultats étant meilleurs à 4 mg ;

– une plus grande efficacité en cas d'évolution récente.

3. Le nuancier des messages intermédiaires

À ce stade des essais cliniques, les messages concernant l'utilisation des JAKi dans le traitement de la pelade sont les suivants :

– révolution en vue ;

– efficacité dose-dépendante ;

– évaluation des résultats tous les 3 mois ;

– augmentation des doses en cas de repousse insuffisante ;

– obtention d'une repousse presque complète en 6 à 9 mois, avec meilleure réponse pour les cheveux par rapport aux cils et sourcils ;

– maintenance du traitement pendant 8 à 12 mois, risque de rechute à l'arrêt trop précoce ;

– bon profil de tolérance, mais maintien d'une vigilance sur les effets secondaires (rôle des JAK dans de multiples processus physiologiques) et surveillance lors de l'augmentation des doses.

BIBLIOGRAPHIE

1. OLSEN EA, KORNACKI D, SUN K *et al.* Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: A 2-part, double blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:412-419.
2. KING B, GUTTMAN-YASSKY E, PEEVA E *et al.* A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:379-387.
3. KING E *et al.* BRAVE-AA1, FALLCDC, 2020.

FACILE D'UTILISATION

- 1 Télécharger ResoConnex
via *App Store* ou *Google Play*
- 2 Créer votre compte en quelques secondes
identifiant et mot de passe
- 3 Se connecter une fois votre compte validé
un mail de confirmation vous sera adressé



NAVIGUER SUR L'APPLICATION

- Gérer votre profil
- Poster un cas avec ou sans photo
- Commenter un cas
- Utiliser la messagerie privée
sécurisée pour communiquer sur un cas avec vos confrères

NOUVEAUTÉS

- Disponible sur tablette
- Rester informé chaque mois de l'actualité thérapeutique et environnementale grâce à la fonctionnalité **ACTUS**



SÉCURISÉE

Les données personnelles et les données de santé sont protégées et la loi européenne, RGPD (règlement général sur la protection des données) du 25 mai 2018 vient renforcer la protection des droits des personnes. ResoConnex vous permet d'échanger dans le respect de ces nouvelles normes.

Ce renforcement est essentiellement basé sur :

- Une conformité basée sur la transparence et la responsabilisation
- Les responsabilités partagées et précises



GRATUITE

RESO promeut la formation accessible à tous les dermatologues et professionnels de santé dans un esprit confraternel et convivial pour améliorer la prise en charge des patients et le parcours de soins.