

Compte rendu de la Soirée d'automne 4 novembre 2021

Rédaction : Dr P. BOGHEN



La médecine collaborative au service de tous



Ce document est un compte rendu et/ou résumé des communications de réunions scientifiques dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien des Laboratoires Lilly et Ducray

Lilly

DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

A close-up photograph of two women laughing joyfully. The woman on the left is Black and wearing a denim jacket, while the woman on the right is white and wearing a white tank top. They are both smiling broadly with their eyes closed, conveying a sense of happiness and connection.

NOTRE ENGAGEMENT EN DERMATOLOGIE

Permettre aux patients atteints de dermatoses inflammatoires chroniques de vivre leur vie pleinement.

Perpétuant un héritage de plus de 140 années de recherche et d'innovation, Lilly a pour mission de concevoir et mettre à disposition des patients des thérapies innovantes qui améliorent leur vie.

Les maladies cutanées vont bien au-delà de la peau ! Conscient du fardeau qu'elles représentent au quotidien et de leur impact sur la qualité de vie des patients qui en souffrent, nous développons sans relâche un portefeuille de solutions thérapeutiques afin que chacun puisse vivre sa vie pleinement.

Compte rendu de la Soirée d'automne 4 novembre 2021

Rédaction : Dr P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

La Soirée d'automne de Reso, organisée le 4 novembre dernier, a pris cette année une forme particulière, à la fois présentielle et digitale, dite hybride, terminologie de l'ère pandémique. Retour à la convivialité, même si, ponch* en main, la pioche insouciant dans un bol commun de cacahouètes* n'est toujours pas possible. Recours à la modernité, pour le maintien du lien et de la formation. En ouverture, le Dr Édouard Begon s'est interrogé à propos sur l'usage des mots, leur naissance, leur sens et leur évolution, dans un souffle automnal de poésie. Puis il a passé le relais aux Pr Inès Zaara, Dr Ziad Reguiaï et Dr Antoine Badaoui qui, poursuivant l'hybridation entre humanité et modernité, ont fait le point sur l'apport des molécules les plus récentes dans trois pathologies particulièrement pénibles à vivre : la dermatite atopique dans ses localisations tête/cou et mains, la maladie de Verneuil et l'urticaire chronique. Traitements issus, pour certains, d'un hybridome et dont les noms en *nib* ou *mab* ont certainement un sens.

Cet événement a reçu le soutien institutionnel des Laboratoires Lilly et Ducray.

* Nouvelle orthographe évoquée par le Dr E. Begon.



Poésie et sens des mots

D'après la communication du Dr Édouard Begon (Hôpital de Pontoise).

Le mot est-il la chose ? Voilà la question au cœur de la réflexion linguistique, philosophique et poétique du Dr E. Begon.

1. Théorie de l'arbitraire du signe

Les langues utilisent des mots (des signifiants ou signes) pour désigner les choses (les signifiés). Selon le grand linguiste français Ferdinand de Saussure "le lien entre le signifiant et le signi-

fié est arbitraire car un même concept peut être associé à des images acoustiques différentes selon les langues" [1]. Par exemple, le même élément végétal est appelé arbre en français, *tree* en anglais et *baum* en allemand, qui n'ont rien à voir entre eux. *A contrario*, une même "image acoustique" utilisée dans deux langues peut désigner des signifiés très éloignés, comme *bouc* et *book*. Le mot est une convention linguistique arbitraire.

2. ... versus théorie de la motivation

S'y oppose la théorie de la motivation du signe, déjà défendue au IV^e siècle avant J.-C. dans le *Cratyle* de Platon et, depuis, par nombre de philosophes ou linguistes [2]. L'idée est que les mots sont une peinture des choses. Ils ressemblent à ce qu'ils signifient. Le fait s'illustre par des communautés entre langues, dont on peut citer deux exemples : le vocable qui désigne le nez comprend très sou-

vent une nasale (*naso* en italien, *nose* en anglais, *anf* en arabe, *burun* en turc...) et le terme pour mère un *m* (*madre* en italien, *mutter* en allemand, *moeder* en néerlandais, *moren* pashtou, *umama* en zulu...). Le mot est motivé par le signifié.

3. Glauque, énérvé et stupide ?

Chaque théorie admet exceptions et contre-exemples. L'évolution éventuelle du sens du mot avec le temps complique encore la réflexion. Par exemple, trois adjectifs courants ont complètement changé de signification :

- “glauque” désignait à l'origine une couleur vert pâle ;
- “énérvé” a pour sens premier mou, sans nerf (é-nervé) ;
- “stupide” voulait dire frappé de stupeur, sous le choc, dans l'incapacité temporaire de raisonner...

Et impertinent n'est pas le contraire de pertinent !

4. Exit eczéma, bonjour exéma !

L'évolution de la langue passe aussi par celle de l'orthographe. La réforme en France autorise que l'on tende un chaussepied au patient, en lieu et place d'un chausse-pied, à reposer sur le charriot, plutôt que le chariot. Et peut-être *L'Écume des jours* de Boris Vian évoquera-t-elle un nénufar pulmonaire dans une prochaine édition ?

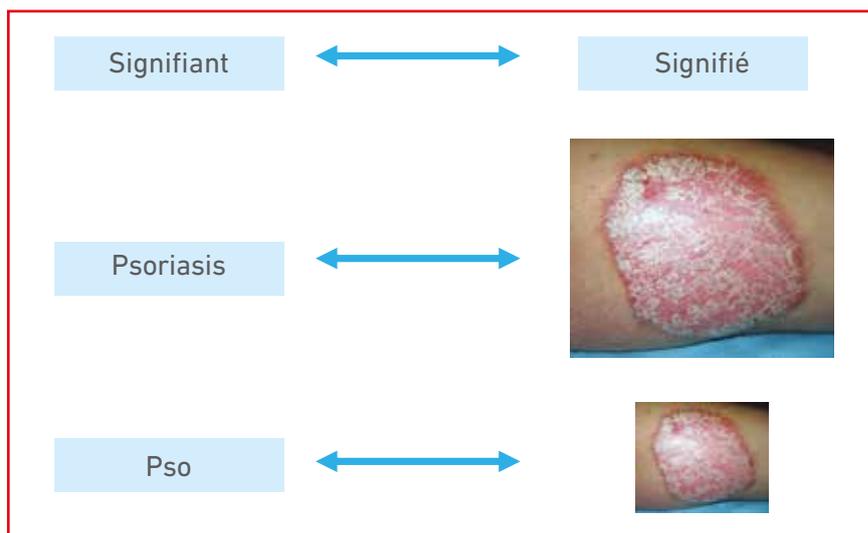


Fig. 1 : Le mot est-il la chose ?

L'eczéma, lui-même, a l'autorisation de se muer en exéma, avec des déclinaisons exémateuses et exématiformes... Là se pose la question inverse de l'influence du mot sur la chose qu'il dénomme. Peut-être exéma est-il plus doux qu'eczéma et gratte-t-il moins ?

5. Simplifiez-vous la vie, dites pso !

Quant au psoriasis que les patients ont souvent du mal à prononcer, se lançant dans un sporiasis évocateur de sporulations déplaisantes, peut-être peut-on proposer de l'abréger en “pso” ? Trois lettres pour une pathologie plus facile à maîtriser (**fig. 1**) ?

6. Les feuilles qu'on foule, un train qui roule, la vie s'écoule*

Enfin, les mots, par leur simple sonorité, agissent sur l'espace de la poésie et de l'imaginaire : le nuage tout en courbes, la flèche qui se décoche et le craquement qui surprend...

* *Automne malade*, Guillaume Apollinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. De Saussure F. *Cours de linguistique générale*. Payot, 1916.
2. Foucault M. *Les mots et les choses*. Gallimard, 1966.



Localisations difficiles à traiter dans la dermatite atopique. Apport des iJAK

D'après la communication du Pr Inès Zaara (Hôpital Saint-Joseph, Paris).

Les lésions de la tête, du cou et des mains sont fréquentes au cours de la dermatite atopique (DA), particulièrement gênantes et souvent difficiles à traiter. Les résultats de plusieurs études présentées à l'EADV 2021 montrent que

les inhibiteurs de JAK (iJAK), nouveaux arrivants dans la révolution thérapeutique en cours, font preuve d'efficacité, de rapidité d'action et de bonne tolérance dans ces localisations, par voie orale ou locale.

1. Le baricitinib en tête

Le baricitinib (BARI), anti-JAK1 et JAK2, est le premier iJAK et le seul pour l'instant à avoir une AMM et un remboursement dans la DA modérée à sévère chez l'adulte.

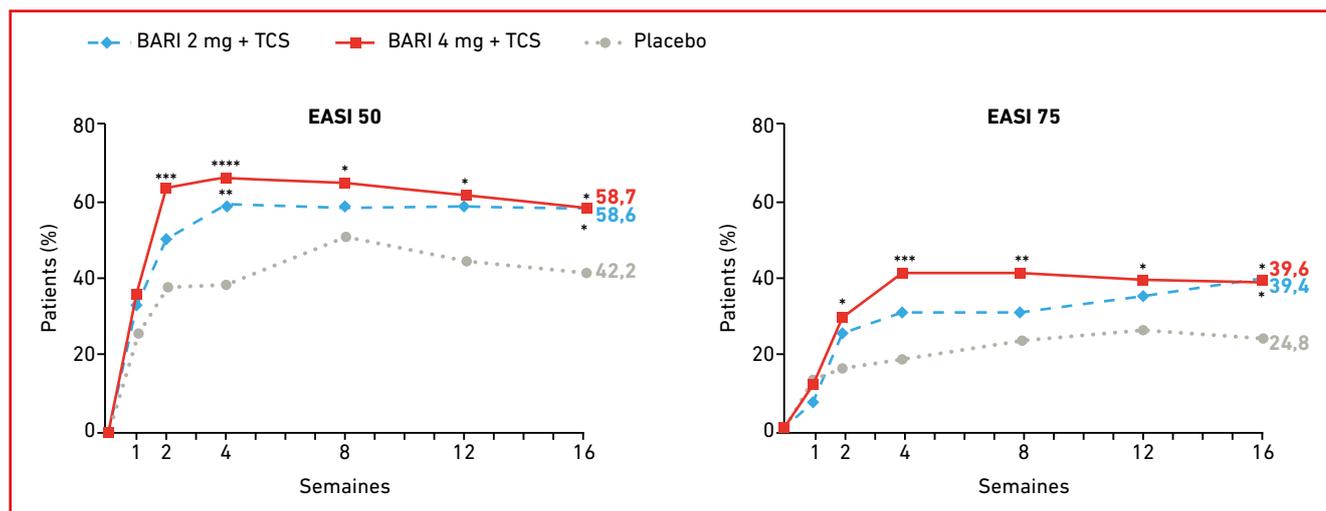


Fig. 2 : Pourcentages de patients atteignant les scores EASI 50 et EASI 75 sous baricitinib pour la localisation tête/cou dans l'étude BREEZE-AD7.

Des analyses *post hoc* des données des essais BREEZE-AD7 et BREEZE-AD4 ont été réalisées pour évaluer son efficacité sur les localisations cervico-faciales [1]. Plus de 98 % des patients inclus présentaient une atteinte du visage et du cou, avec un EASI ajusté à cette région (sous-score EASI tête/cou) proche de 31.

Dans l'étude BREEZE-AD7, le BARI aux posologies de 2 mg et 4 mg/j a été comparé à un placebo (PBO), en association à des corticoïdes topiques (TCS), chez des adultes présentant une réponse insuffisante aux traitements locaux (n = 329). L'analyse pour la région tête/cou montre une efficacité du BARI significativement supérieure au PBO, avec les résultats suivants à 16 semaines (S) (pourcentages arrondis) (fig. 2) :

- amélioration de 57 % de l'EASI sous BARI 2 mg et 59 % sous BARI 4 mg versus 42 % sous PBO ;
- score EASI 50 atteint par 59 % des patients et EASI 75 dans 39 % des cas aux 2 posologies de BARI, versus 42 % et 25 % sous PBO ;
- rapidité d'action du BARI, avec des différences statistiquement significatives par rapport au PBO dès S2.

L'étude BREEZE-AD4 a comparé le BARI à 1 mg, 2 mg et 4 mg/j à un PBO, en association à des TCS, chez des patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante,

une intolérance ou une contre-indication à la ciclosporine (n = 463). L'analyse montre aussi la rapidité d'action et l'efficacité du BARI pour la localisation tête/cou comparativement au PBO à S16, mais sans différence statistiquement significative, ce qui pourrait s'expliquer par des lésions plus sévères au départ.

2. L'upadacitinib et le dupilumab

L'upadacitinib (UPA), anti-JAK1, est actuellement utilisé en ATU dans la DA. Dans l'essai HEADS UP de phase IIIb, l'UPA *per os* à 30 mg/j (n = 348) a été comparé au dupilumab (DUPI) en sous-cutané à 300 mg/2 semaines, après une dose initiale de 600 mg (n = 344), avec des PBO en comprimés ou injections pour le double insu [2].

L'analyse pour la zone tête/cou a montré des différences statistiquement significatives en faveur de l'UPA dès S1, avec les résultats suivants à S16 (pourcentages arrondis) :

- score EASI 75 atteint par 65 % des patients sous UPA versus 53 % sous DUPI ;
- score EASI 90 obtenu par 53 % des patients sous UPA versus 38 % sous DUPI ;
- score EASI 100 réalisé par 40 % des patients sous UPA versus 25 % sous DUPI.

Au cours de l'extension en ouvert (OLE) jusqu'à S24, les courbes tendaient à se rejoindre, avec cependant maintien d'une différence significative en faveur de l'UPA pour l'EASI 90 et l'EASI 100 [3]. Un pourcentage plus élevé de patients sous UPA a présenté une diminution de l'érythème. Des améliorations significatives de plusieurs paramètres concernant la qualité de vie, comme le sommeil, l'anxiété et la dépression, ont aussi été notées sous UPA. L'UPA et le DUPI ont été généralement sûrs et bien tolérés jusqu'à S24. Le profil d'innocuité de l'UPA était cohérent avec les observations des études pivots de phase III.

En ce qui concerne l'eczéma des mains, l'efficacité de l'UPA en monothérapie a été évaluée par l'analyse des données des études MEASURE UP 1 (n = 843) et MEASURE UP 2 (n = 774) [4]. Initialement, 90 % des patients présentaient une atteinte manuelle. L'UPA aux posologies de 15 mg et 30 mg/j a été comparé à un PBO, avec un switch à S16 et une phase d'extension en insu allant jusqu'à 260 semaines.

À S16, les résultats suivants ont été notés :

- efficacité de l'UPA significativement supérieure au PBO, avec amélioration moyenne de l'HECSI (*Hand Eczema*

Severity Index) de 68 % sous UPA 15 mg et 74 % sous UPA 30 mg ;
 – proportion significativement supérieure de patients atteignant un HECSI 75 proche de 62 % sous UPA 15 mg et de 70 % sous UPA 30 mg ;
 – plus grande efficacité de l'UPA en cas de scores HECSI modérés à sévères.

3. Le delgocitinib à la main

Si l'eczéma chronique des mains (ECM) est multifactoriel, les études montrent qu'il est associé à une DA dans 80 à 90 % des cas.

Dans un essai de phase IIb, le delgocitinib (pan-iJAK) en topique a été évalué aux dosages de 1 mg/g, 3 mg/g, 8 mg/g et 20 mg/g, 2 fois par jour, comparativement au véhicule chez des patients atteints d'ECM léger à sévère (n = 258) [5].

À S16, les trois scores d'évaluation du point de vue du patient, DLQI, HEIS (*Hand Eczema Impact Scale*) et EQ-5D-5L (*EuroQoL-dimension health questionnaire 5-level*) étaient améliorés dans tous les groupes de traitement delgocitinib par rapport au groupe véhicule, avec un bon profil de tolérance. Dans la plupart des évaluations, les améliorations étaient plus importantes pour le dosage 20 mg/g, avec des différences significatives par rapport au PBO.

BIBLIOGRAPHIE

1. LIO P, KLEYN E, CASILLAS M *et al.* Baricitinib, an oral reversible Janus kinase-1 and -2 inhibitor, for atopic

dermatitis: head and neck response from BREEZE-AD4 and BREEZE-AD7. *EADV*, 2021.

2. THYSSEN J, ROSMARIN D, COSTANZON A *et al.* The efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in four body regions – Analysis from the Heads Up Study. *EADV*, 2021.

3. BLAUVELT A, TEIXEIRA HD, SIMPSON EL *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1047-1055.

4. SIMPSON E, RAHAWI K, HU X *et al.* Effects of upadacitinib on hand eczema in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two phase 3 trials (Measure Up 1 and Measure Up 2). *EADV*, 2021.

5. THYSSEN JP, BUHL T, HAHN PERDERSON J *et al.* Improvement in patients-reported outcomes with delgocitinib cream in a 16-week phase 2b trial in chronic hand eczema. *EADV*, 2021.



Anti-TNF α et maladie de Verneuil. Où en est-on ?

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

Les anti-TNF α sont la première éclaircie dans le ciel de la maladie de Verneuil (MV). L'adalimumab est aujourd'hui remboursé dans cette indication. Au-delà des recommandations, la réflexion doit se poursuivre sur les phénotypes les plus susceptibles d'en bénéficier et le bon moment pour les utiliser.

1. Chronique d'un remboursement annoncé

L'histoire des anti-TNF α dans la MV débute avec l'observation d'améliorations des lésions cutanées chez des patients traités par infliximab (IFX) ou adalimumab (ADA) pour des indications articulaires et digestives. L'étude PIONEER II a évalué l'ADA comparative-

ment au placebo (PBO) chez des patients atteints de formes modérées (Hurley II) et sévères (Hurley III) de MV et montré son intérêt [1]:

– efficacité significativement supérieure au PBO, avec à S12 l'obtention d'un score HiSCR (réduction ≥ 50 % du nombre des abcès et nodules inflammatoires par rapport à l'évaluation initiale, sans augmentation 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 PBO;

– rapidité d'action, avec une réponse dès S2;

– bonne tolérance.

L'extension en ouvert jusqu'à 3 ans a confirmé ces données, avec maintien de

l'efficacité presque en plateau [2]. L'ADA a obtenu l'AMM dans la MV en 2015 et le remboursement en 2021, tardivement par rapport à nombre d'autres pays européens (2016 en Espagne, par exemple).

2. Anti-TNF α dans les recommandations et perspectives de changements

Les recommandations françaises les plus récentes (2019) positionnent l'ADA et l'IFX (hors AMM) en seconde intention :
 – Hurley II, dans les formes folliculaires, après échec de l'antibiothérapie et des rétinoïdes;

– Hurley III, en association à l'antibiothérapie ou d'emblée et de façon prophylactique en cas de comorbidités inflammatoires digestives ou articulaires.

Pour plusieurs raisons, la place et les modalités d'emploi des anti-TNF α sont amenées à évoluer. Aujourd'hui, on cerne mieux la diversité d'expression de la maladie et les phénotypes les plus susceptibles de répondre à la biothérapie doivent être précisés.

Des stratégies se dessinent pour optimiser l'efficacité :

- ajout du méthotrexate à faible dose à l'IFX pour diminuer l'immunogénicité [3];
- augmentation des doses d'ADA en cas de réponse insuffisante [4];
- intensification posologique de l'IFX [5].

La notion de "fenêtre d'opportunité" émerge aussi. Le meilleur moment pour les anti-TNF α pourrait être aux stades très inflammatoires, avant survenue de lésions creusantes définitives. Les résultats d'une étude italienne sur la réponse à l'ADA en vraie vie vont dans ce sens [6] : à 1 an, près de 50 % des patients ont atteint le score HiSCR, mais les bons répondants sont nettement plus nombreux en cas d'évolution inférieure à 10 ans.

L'usage parfois problématique de l'antibiothérapie soulève aussi la question d'une alternative thérapeutique. Une étude multicentrique espagnole (n = 509) a montré chez des patients recevant l'association clindamycine-rifampicine pour 10 semaines l'abandon du traitement dans plus d'un quart des cas, au motif principal d'intolérance digestive [7]. L'émergence de résistances liées à la répétition de l'antibiothérapie est une autre préoccupation. Des antibiogrammes effectués à partir de 137 prélèvements cutanés ont montré des pourcentages élevés de résistance à plusieurs antibiotiques, dont 3 indiqués dans les recommandations : clindamycine 56 %, rifampicine 69 % et tétracycline 85 % [8].

Enfin, la place des anti-TNF α va devoir être ajustée en fonction de l'arrivée de nouvelles biothérapies, la recherche

sur le sujet étant très active (anti-IL17, anti-IL36, anti-complément C5a...). Un essai récent a évalué le bimékizumab (BIM, anti-IL17) (n = 44) en utilisant l'ADA comme comparateur actif (n = 20), en plus d'un PBO (n = 20), dans le traitement de formes modérées à sévères de MV. Il montre des différences significatives en faveur du BIM, avec obtention d'un HiSCR 75 dans 50 % des cas, contre 40 % sous ADA et 11 % sous PBO, et d'un HiSCR 90 chez 35 %, 17 % et 0 % des patients, respectivement [9].

3. Anti-TNF α en vraie vie et intérêt des combinaisons

Les observations en vie réelle montrent tout l'intérêt d'une prise en charge globale, utilisant chez un même patient les anti-TNF α en association ou en séquentiel avec l'antibiothérapie et la chirurgie, selon l'évolution et les comorbidités (fig. 3).

C'est ce qu'illustrent les résultats obtenus dans la cohorte espagnole ADAS, présentés au Congrès 2017 de l'EHSF (European Hidradenitis Suppurativa

Foundation). Elle a inclus des patients atteints de MV modérée (n = 42) ou sévère (n = 42), évoluant en moyenne depuis 16 ans, avec une altération importante de la qualité de vie. Une chirurgie large a été pratiquée dans 71 % des cas. Le traitement par ADA a permis d'obtenir un HiSCR dans 78 % des cas, une proportion bien supérieure à celle rapportée dans l'étude PIONEER II, et d'améliorer très significativement le score DLQI. La sévérité de la MV étant souvent sous-estimée cliniquement, les équipes espagnoles utilisent l'échographie dans l'évaluation et le suivi des patients. Celle-ci permet de repérer des lésions qui semblent être des nodules inflammatoires à l'œil nu mais sont en fait déjà des tunnels [10], et donc de mieux adapter le traitement.

L'étude SHARPS (n = 200) s'est intéressée aux résultats de la chirurgie chez les patients sous ADA par comparaison au placebo et a conclu que le risque infectieux ou de complications opératoires n'est pas augmenté sous anti-TNF α et qu'il n'y a pas non plus de retard à la cicatrisation [11].



Fig. 3 : Exemple de résultats après utilisation combinée de l'antibiothérapie, de la chirurgie et de l'adalimumab. Cas du Dr Reguiai.

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: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:60-69.e2.
3. 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.
4. ZOUBOULIS CC, HANSEN H, CAPOSIENA CARO RD *et al.* Adalimumab dose intensification in recalcitrant hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatology*, 2020;236:25-30.
5. 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.
6. MARZANO AV, GENOVESE G, CASAZZA G *et al.* Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. *Br J Dermatol*, 2021;184:133-140.
7. SCHNELLER-PAVELESCU L, VERGARA-DE-CASO E, MARTORELL A *et al.* Interruption of oral clindamycin plus rifampicin therapy in patients with hidradenitis suppurativa: an observational study to assess prevalence and causes. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1455-1457.
8. BETTOLI V, MANFREDINI M, MASSOLI L *et al.* Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:930-936.
9. GLATT S, JEMEC GBE, FORMAN S *et al.* Efficacy and safety of bimekizumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: a phase 2, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1279-1288.
10. MARTORELL A, ROLDAN FA, RULL EV *et al.* Ultrasound as a diagnostic and management tool in hidradenitis suppurativa patients: a multicenter study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:2137-2142.
11. BECHARA FG, PODDA M, PRENS EP *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: the SHARPS randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2021;156:1001-1009.



Urticaire chronique spontanée : quelles alternatives en cas d'échec de l'omalizumab ?

D'après la communication du Dr Antoine Badaoui (Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé et Cabinet de dermatologie, Paris).

L'omalizumab (OMA), anticorps anti-IgE, est à ce jour la seule option thérapeutique de seconde intention ayant l'AMM en traitement additionnel dans l'urticaire chronique spontanée (UCS) rebelle aux antihistaminiques [1]. En cas d'échec, les stratégies possibles sont d'augmenter sa posologie et de recourir à des traitements prescrits pour d'autres pathologies se révélant efficaces dans l'UCS, en attendant l'arrivée des nombreuses molécules à l'étude.

1. L'omalizumab augmenté à doses hors AMM

Dans l'indication UCS, la dose recommandée d'OMA est de 300 mg en injection sous-cutanée, toutes les 4 semaines. Sa posologie étant autorisée jusqu'à 600 mg/15 j dans l'asthme, l'effet d'une augmentation de dose à 450 mg ou

600 mg toutes les 15 jours a été évalué dans l'UCS. Selon les études, entre 1/3 et 2/3 des patients en échec à la posologie recommandée dans l'AMM présentent une réponse partielle ou complète avec une dose majorée [2].

2. Les traitements efficaces indiqués dans d'autres pathologies

Toutes les recommandations mentionnent la **ciclosporine** comme possible traitement additionnel aux anti-H1 en cas d'échec de ceux-ci. Les études montrent des diminutions allant jusqu'à 25 % du score d'activité de l'urticaire (*Urticaria Activity Score*, UAS) chez des patients atteints d'UCS sévère traités par cet immunosuppresseur [3].

Des améliorations ou des rémissions complètes sont rapportées sous les

anti-IL5 indiqués dans l'asthme, le **reslizumab** [4], le **mépolizumab** [5] et le **benralizumab** [6], chez des patients présentant une UCS concomitante. Cet effet pourrait s'expliquer par le rôle de l'IL5 dans l'activation des mastocytes et le recrutement des PNE (**fig. 4**).

Une efficacité du **dupilumab (anti-IL4 anti-IL13)** prescrit pour la dermatite atopique modérée à sévère est aussi observée. Les travaux de recherche ont mis en évidence des taux sériques d'IL4 et d'IL13 augmentés au cours de l'UCS et l'existence de récepteurs à l'IL4 sur les PNE et les PNB. De nombreuses études sur l'efficacité du DUPI dans l'UCS sont ainsi en cours. Dans l'essai de phase III CUPID (n = 138), l'ajout du DUPI aux anti-H1 a permis de diminuer de 63 % le score de prurit et de 65 % le score d'activité contre 35 % et 37 %, res-

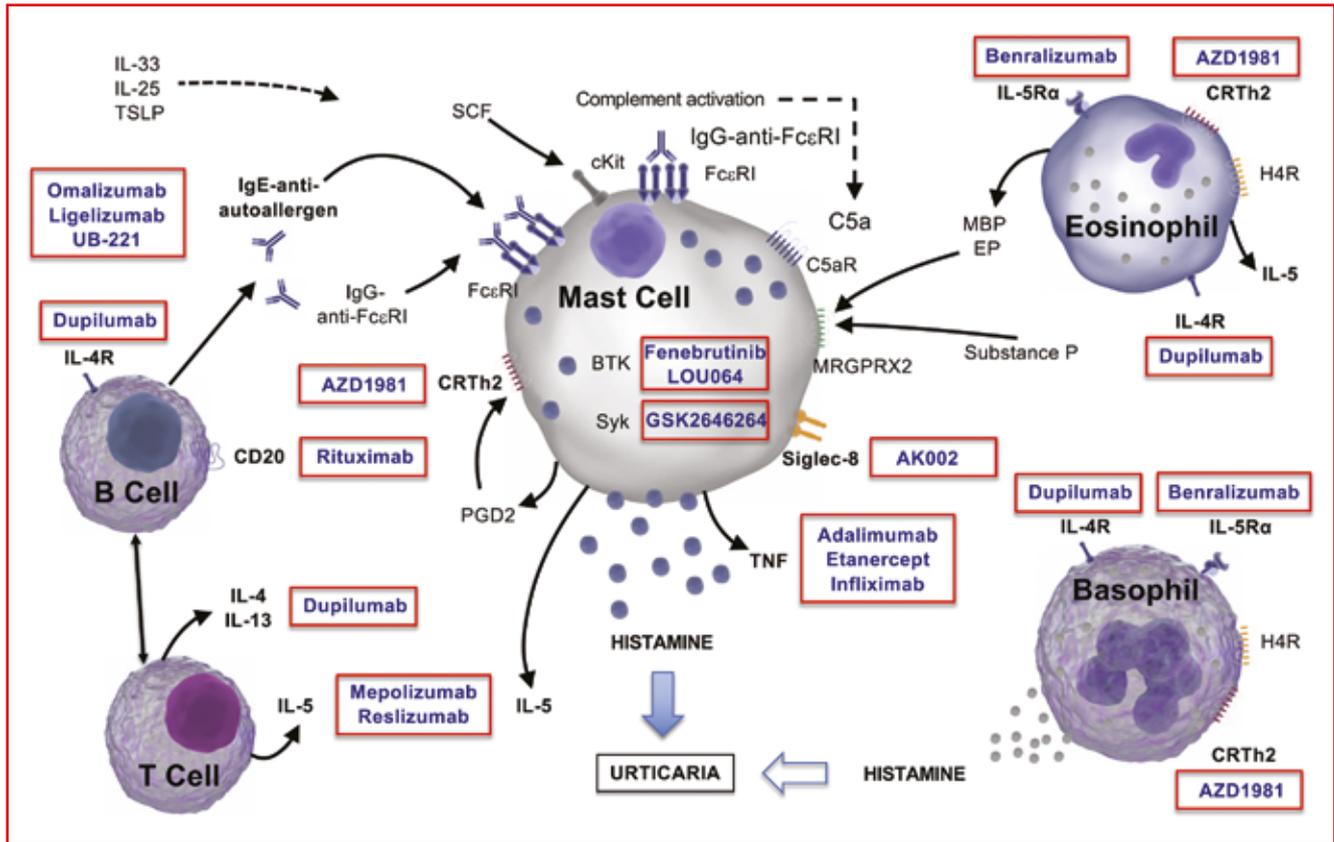


Fig. 4: Champ d'activation du mastocyte et traitements potentiels de l'UCS.

pectivement, sous anti-H1 seuls, avec une amélioration continue jusqu'à la semaine (S) 24 [7].

3. De multiples molécules en cours de développement

Le **ligelizumab** (LIGE) est un nouvel **anticorps anti-IgE** avec une affinité pour les IgE 40 fois plus élevée que celle de l'OMA (fig. 4). Une étude de phase IIb a évalué son efficacité dans l'UCS aux doses de 24 mg (n = 43), 72 mg (n = 84) et 240 mg (n = 285) *versus* OMA 300 mg (n = 85), en sous-cutané toutes les 4 semaines pour les deux, et placebo (n = 83) [8]. À S12, des taux de rémission complète de 30 %, 44 % et 40 % ont été obtenus sous LIGE 24 mg, 72 mg et 240 mg, respectivement, *versus* 26 % sous OMA. La tolérance des deux molécules a été très bonne. La prolongation de l'étude sur 52 semaines pour les patients sous LIGE 240 mg (n = 226) a montré le maintien

de l'efficacité, avec une proportion de rémissions complètes avoisinant 50 %. Par ailleurs, chez les patients n'ayant pas répondu à l'OMA (n = 37), le traitement a été changé pour le LIGE 240 mg à S12, ce qui a permis d'obtenir pendant la phase d'extension un taux de rémission complète de 27 % à S12 et 43 % à S52.

L'**AK002** est un **anticorps IgG1 monoclonal ciblant le Siglec-8**, une protéine transmembranaire impliquée dans les voies de signalisation inhibitrice et apoptotique du mastocyte (fig. 4). Une étude de phase IIb (n = 24) montre à S22 l'obtention sous AK002 jusqu'à 0,3 mg/kg d'une rémission complète chez 12 patients sur 13 résistants aux anti-H1 (4 cp/j) et 6 sur 11 n'ayant pas répondu à l'association anti-H1 (4 cp/j)-OMA (300 mg/mois) [1].

L'**AZD1981** est un **antagoniste du récepteur CRTh2** de la prostaglandine D2

exprimé sur les PNE, PNB et d'autres cellules lymphoïdes Th2 (fig. 4). La prostaglandine D2, produit du métabolisme du mastocyte, induit le chimiotactisme des PNE et PNB. Une étude de phase II (n = 12) montre une diminution significative du score UAS sous AZD1981, sans amélioration du DLQI [9].

Le **fénébrutinib** et le **réimbrutinib** sont des **inhibiteurs sélectifs de la BTK (Bruton tyrosine kinase)** intra-mastocytaire, impliquée dans la transduction du signal médié par le récepteur de surface FcεRI aux IgE [1] (fig. 5). Ils sont actuellement en cours d'évaluation dans des études de phase II. Les résultats d'un essai ayant comparé le réimbrutinib à différentes doses à un placebo ont été présentés à la dernière EADV. Ils montrent une efficacité rapide et significative avec des proportions de patients en rémission complète de 30 à 40 % et en rémission partielle de 50 à 60 %, à S12.

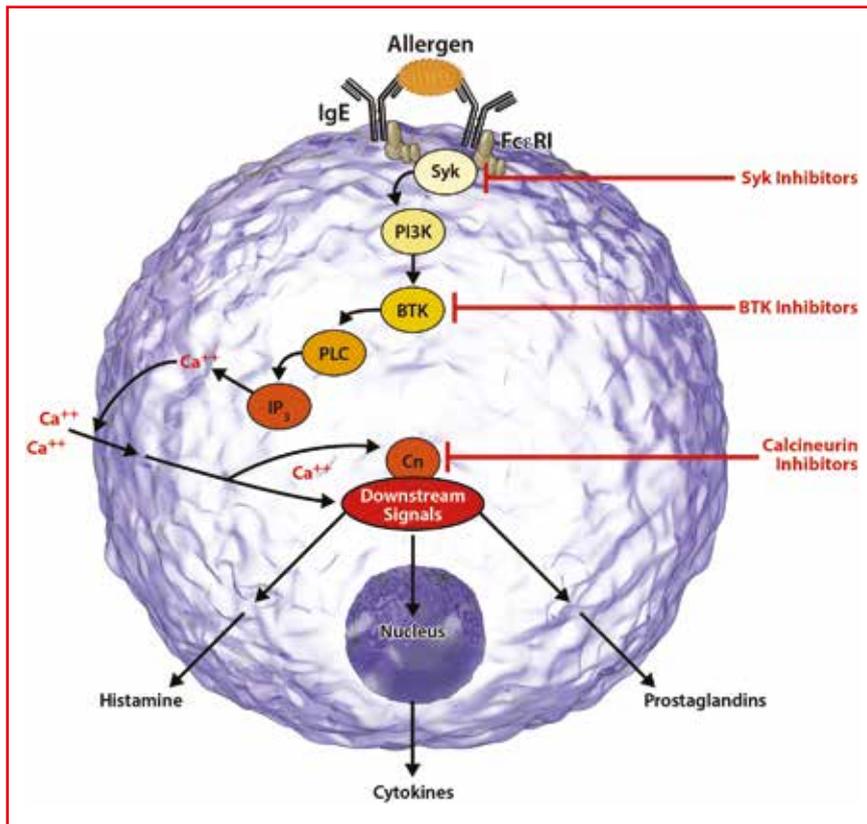


Fig. 5 : Mécanismes de signalisation et cibles intramastocytaires.

Enfin, le **GSK2646264, un inhibiteur de la Syk (Spleen tyrosine kinase) (fig. 5)**, est actuellement en cours d'étude pour évaluer sa capacité en topique à inhiber la dégranulation mastocytaire *in situ* [1].

BIBLIOGRAPHIE

1. KOLKHIR P, ALTRICHTER S, MUNOZ M *et al.* New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020;124:2-12.

2. METZ M, VADASZ Z, KOCATÜRK E *et al.* Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020;59:38-45.
3. KULTHANAN K, CHAWHEELKULART P, KOMOLTRIC *et al.* Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:586-599.
4. MAURER S, ALTRICHTER S, METZ M *et al.* Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:e112-e113.
5. MARGEL M, TERHORST D, METZ M *et al.* Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018;16:477-478.
6. BERGMANN KC, ALTRICHTER S, MAURER M. Benefit of benralizumab treatment in a patient with chronic symptomatic dermatographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e413-e415.
7. LEE JK, SIMPSON RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:1659-1661.e1.
8. MAURER M, GIMÉNEZ-ARNAU AM, SUSSMANG *et al.* Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med*, 2019;381:1321-1332.
9. OLIVER E, CHICHESTER K, DEVINE K *et al.* A trial of an oral CRTh2 antagonist in antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:AB401.



Credit: photos: © Getty Images

DUCRAY

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

MIEUX QUE N'IMPORTE QUEL BREVET : VOTRE CONFIANCE

Prévenir, soigner ou soulager : nous faisons chaque jour face à de nouveaux challenges pour améliorer le quotidien de milliers de personnes. Chez Ducray, c'est ce que nous appelons l'innovation utile. C'est une double expertise de soins pour la peau et les cheveux, conçus pour contribuer au bien-être de vos patients. Une relation de confiance et de bienveillance que nous partageons avec vous, **depuis plus de 90 ans.**



L'innovation utile depuis 1930



ResoConnex UNE APPLICATION de partage de cas collaborative

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.