

SpeedOccitanie

Compte rendu de la soirée du 24 juin 2022

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 Janssen Immunology et Uriage.

SpeedOccitanie

Compte rendu de la soirée du 24 juin 2022

Rédaction : Dr P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

La seconde édition de SpeedOccitanie, dédiée aux dermatoses inflammatoires chroniques (DIC), s'est tenue le 24 juin dernier à Montpellier, haut lieu de l'enseignement médical depuis le Moyen Âge. Les interventions ont essentiellement porté sur les traitements, anciens ou modernes, leur place respective au sein des stratégies et aussi les effets secondaires émergents de molécules récentes. L'importante question des possibilités d'infléchir l'évolution du psoriasis en traitant tôt et fort a aussi été abordée, avec les premiers résultats de l'étude GUIDE. Enfin, l'intelligence artificielle et ses puissants *convolutional neural networks* ont été présentés comme un partenaire d'avenir pour le dermatologue.

Cet événement a reçu le soutien institutionnel des Laboratoires Janssen Immunology et Uriage.



JAKi : PR et DA, même combat ?

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

A lors que les JAK inhibiteurs (JAKi) sont en plein essor, porteurs d'espoir pour la pelade mais aussi la dermatomyosite, le granulome annulaire, le lichen plan... l'émergence d'effets secondaires graves en rhumatologie conduit à réexaminer leurs données de tolérance.

1. L'alerte venue de la rhumatologie

L'étude ORAL (*Oral Rheumatoid Arthritis trial*) visait à évaluer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib (TOFA ; anti-JAK1 et 3 ; 5 ou 10 mg BID ; n = 1 455 et 1 456, respectivement) *versus* adalimumab ou étanercept (anti-TNF ; n = 1 451), chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) [1].

Sur une durée médiane de 4 ans, les effets indésirables graves ont été statisti-

quement plus fréquents dans le groupe TOFA comparativement aux anti-TNF :
– MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*: mort de cause cardiovasculaire, IDM non mortel, AVC non fatal) : 3,4 % *versus* 2,5 % ;
– cancers (à l'exclusion des carcinomes cutanés non mélanomes) : 4,2 % *versus* 2,9 %.

Ce constat a conduit à un avertissement en encadré noir (*black box warning*) pour tous les anti-JAK aux États-Unis et à la révision des données de tolérance du TOFA par la FDA, à laquelle le Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments de l'Agence européenne du médicament (PRAC) a emboîté le pas. Depuis peu, le dossier du baricitinib (BARI) est revu, une surmortalité ayant aussi été observée en rhumatologie avec cette molécule [2]. Le PRAC

élargit son champ d'investigation à la pelade et à la spondylarthrite ankylosante.

2. Un profil particulier de patient et de molécule ?

À ce jour, aucune observation de ce type n'a été rapportée en dermatologie. La durée des essais a été plus courte (16 semaines) et surtout les populations incluses sont différentes. En effet, les patients d'ORAL présentent des particularités le plus souvent absentes chez les sujets atteints de dermatite atopique (DA) :

- âge ≥ 50 ans (âge ≥ 40 ans seulement dans 5 % des cas de DA) ;
- ≥ 1 facteur de risque cardiovasculaire (tabagisme, HDL < 40 mg/dL, histoire coronarienne familiale prématurée, histoire personnelle de coronaropathie, HTA, diabète) ;

- pour tous, association à du méthotrexate à 15-25 mg/sem ;
- dans plus de la moitié des cas, corticothérapie systémique concomitante ;
- IMC moyen à 30 ± 6 kg/m².

Par ailleurs, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune qui comporte intrinsèquement un excès de morbidité, avec une incidence augmentée d'infections, de cancers et de lymphomes. Elle est plus fréquente chez la femme (problématique de la maladie veineuse thromboembolique et de la contraception). Le terrain immunitaire est plus altéré, avec la prise d'immunosuppresseurs et/ou de corticoïdes sur de longues périodes.

En outre, il est vraisemblable que les JAKi n'engendrent pas les mêmes effets selon leur action inhibitrice sur un ou plusieurs JAK. Les molécules de nouvelle génération étudiées en dermatologie sont plus sélectives que le TOFA. Si l'on considère les données de tolérance de l'upadacitinib, le plus puissant inhi-

biteur de JAK1 *in vitro*, les effets secondaires rapportés au cours d'études sur 16 semaines sont de l'acné, une augmentation des CPK, des zonas plus fréquents, une incidence très faible de tumeurs malignes et nulle pour les MACE, les thromboses et les lymphomes [3].

3. Prudence est mère de sûreté

Les données issues de la rhumatologie incitent toutefois à la vigilance chez les patients présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- âge > 65 ans ;
- obésité ;
- tabagisme actuel ou passé ;
- antécédents de diabète ;
- ATCD de coronaropathie, thrombose ou anomalie héréditaire de la coagulation ;
- ATCD de tumeur maligne (autre qu'un cancer cutané non mélanome traité).

L'optimisation de la sécurité d'emploi passe aussi par un renforcement de la surveillance, avec répétition du bilan métabolique et de la NFS tous les 3 à

6 mois, ou plus tôt en cas de changement de dose. Il convient enfin d'effectuer une vérification annuelle de la peau pour les carcinomes cutanés non mélanomes.

Les conclusions de la révision des données de tolérance, attendues d'ici la fin de l'année, conduiront à mieux définir le positionnement des JAKi dans l'arsenal thérapeutique des dermatoses inflammatoires chroniques (DIC).

BIBLIOGRAPHIE

1. YTTERBERG SR, BHATT DL, MIKULS TR *et al.* Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2022;386:316-326.
2. IBRAHIM F, SCOTT DL. Thromboembolism and Janus Kinase inhibitors. *Drug Saf*, 2020;43:831-833.
3. GUTTMAN-YASSKY E, TEIXEIRA HD, SIMPSON EL *et al.* Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*, 2021;397:2151-2168.



Rétinoïdes dans la maladie de Verneuil : vraiment utiles ?

D'après la communication du Dr Anne-Claire Fougousse (HIA Bégin, Saint-Mandé).

Par rapprochement avec l'acné, des traitements par rétinoïdes ont été essayés dans la maladie de Verneuil (MV). Malgré un faible niveau de preuve, ils pourraient avoir un intérêt en seconde ligne, notamment dans les formes folliculaires et en association.

1. Une absence d'essai comparatif randomisé dans la littérature

En ce qui concerne l'**acitrétine**, trois séries rétrospectives sont disponibles. Elles totalisent moins de 50 patients et ont utilisé des doses et des durées variables [1-3]. Une amélioration, sujette

à caution, a été rapportée chez environ 2/3 des patients.

Pour l'**isotrétinoïne**, deux études rétrospectives et une prospective ont été publiées, avec des effectifs plus fournis, une dose moyenne de l'ordre de 0,5 mg/kg et des traitements courts, de 5 à 7 mois. Le meilleur pourcentage d'amélioration était de 36 % [4]. Par ailleurs, des séries de cas d'aggravation sont parues [5, 6].

Une étude prospective portant sur un faible effectif de 14 patients a évalué l'**alitrétinoïne** à 10 mg/j pendant 24 mois

et conclu à une amélioration dans près de 3/4 des cas [7].

2. Les recommandations inhomogènes des sociétés savantes

Sur cette même base bibliographique, les recommandations varient selon les pays (**tableau I**).

3. Sur le terrain, une utilisation surtout en 2^e ligne pour les formes folliculaires

Une enquête de pratique menée en février-mars 2022 auprès des membres de ResoVerneuil permet d'avoir une idée

Recommandations par pays	Molécules	Positionnement dans la stratégie Phénotype Hurley
Brésil [8]	Acitrétine	Hurley ≥ 2
États-Unis [9]	Isotrétinoïne Alitrétinoïne Acitrétine	
Europe [10]	Acitrétine	En 3 ^e ligne MV légère à modérée
France [11]	Isotrétinoïne Alitrétinoïne Acitrétine	Forme folliculaire En 2 ^e ligne (échec du schéma recommandé pour les Hurley I ≥ 4 poussées/an)
Suisse [12]	Acitrétine	Occlusion folliculaire Hurley ≥ 2

Tableau 1 : Positionnement des rétinoïdes dans le traitement de la maladie de Verneuil (MV) selon les recommandations des sociétés savantes.

de l'emploi des rétinoïdes par les spécialistes français (107 réponses recueillies) :

- prescription par 62 % des participants ;
- 92 % pour un phénotype folliculaire et 18 % pour une forme classique ;
- après échec des antibiotiques dans 86 % des cas et en association à une antibiothérapie des poussées pour 64 % des patients ;
- molécule utilisée : isotrétinoïne 74 %, acitrétine 59 %, alitrétinoïne 13 %.

La pratique montre que les rétinoïdes peuvent avoir un intérêt en 2^e ou 3^e ligne, plutôt dans les formes légères à modérées et pour le phénotype folliculaire. L'alitrétinoïne a l'intérêt d'être utilisable chez les femmes en âge de procréer. Leur

place reste à préciser par des études de combinaisons thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOER J, NAZARY M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol*, 2011;164:170-175.
2. MATUSIAK L, BIENIEK A, SZEPIETOWSKI JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*, 2014;171:170-174.
3. TAN MG, SHEAR NH, WALSH S *et al*. Acitretin. *J Cutan Med Surg*, 2017;21:48-53.
4. PATEL N, MCKENZIE SA, HARVIEW CL *et al*. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*, 2021;32:473-475.

5. GALLAGHER CG, KIRTHI SK, COTTER CC *et al*. Could isotretinoin flare hidradenitis suppurativa? A case series. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44:777-780.
6. CAPOSIENA CARO, BIANCHI L. Can retinoids flare hidradenitis suppurativa? A further case series. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44: e153-e154.
7. VERDOLINI R, SIMONACCI F, MENON S *et al*. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol*, 2015;150:155-162.
8. FERREIRA MAGALHAES R, RIVITTI-MACHADO MC, DUARTE GV *et al*. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*, 2019;94:7-19.
9. ALIKHAN A, SAYED C, ALAVI A *et al*. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81: 91-101.
10. ZOUBOULIS CC, BECHARA FG, DICKINSON-BLOK JL *et al*. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33: 19-31.
11. BERTOLOTTI A, SBIDIAN E, JOIN-LAMBERT O *et al*. Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Center of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol*, 2021;184: 963-965.
12. LIM SYD, OON HH. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologics*, 2019;13:53-78.



Étude GUIDE : intérêt du guselkumab dans le traitement précoce du psoriasis en plaques

D'après la communication du Dr Laure Méry-Bossard (Centre Hospitalier, Poissy-Saint-Germain-en-Laye).

Après blanchiment du psoriasis, des lymphocytes résidents mémoires (LTrm) persistent dans l'épiderme et le derme des sites précédemment atteints, où ils maintiennent sur le long terme une capacité de réactivation inflammatoire, source d'en-

tretien et de récurrence des lésions [1]. Les traitements actuels pourraient-ils moduler le nombre et la fonctionnalité de ces LTrm ? Une biothérapie précoce permettrait-elle d'éviter leur installation dans la peau et d'influer sur le cours naturel de la maladie ?

1. Une évolution ≤ 2 ans, facteur prédictif de "super réponse" au guselkumab

L'étude GUIDE de phase IIIb, en cours en Allemagne et en France, randomisée, en double aveugle, vise à évaluer l'impact du blocage précoce de l'IL23 par

le guselkumab (GUS) [2]. Elle a inclus 880 patients atteints de psoriasis modéré à sévère, avec une durée d'évolution ≤ 2 ans pour 40 % d'entre eux.

Sa première partie, dont les résultats ont été présentés à l'AAD en 2022 [3], avait pour objectif d'identifier les "super répondeurs" (SR), définis par l'obtention et le maintien d'un PASI 100 ou PASI absolu 0 à S20 et S28, après administration de 100 mg de GUS à S0, 4, 12 et 20.

À S20 et S28, 34,4 % des patients étaient SR, avec une répartition significativement différente selon l'ancienneté de la maladie : 43,7 % pour une durée d'évo-

lution ≤ 2 ans *versus* 28,1 % en cas d'ancienneté > 2 ans (**fig. 1**).

En analyse multivariée, une évolution ≤ 2 ans était un facteur indépendant associé à une "super réponse". En revanche, chaque année supplémentaire en âge à l'inclusion, chaque kg/m² de plus de l'IMC et un antécédent de traitement antérieur par biologique diminuaient la probabilité d'être SR (**fig. 2**).

La deuxième partie de l'étude, toujours en cours, va observer l'effet de l'espacement des injections à 16 semaines *versus* 8 chez les SR, de S28 à S68. La troisième évaluera si la réponse des SR se main-

tient après arrêt du GUS à S68, avec un suivi jusqu'à S220, et s'il existe des différences selon l'ancienneté de la maladie.

En parallèle, une étude sur biopsies va préciser les mécanismes moléculaires (expression génique par séquençage ARN, caractérisation spatiale/phénotypique par IHC, IF, ISH) et cellulaires (caractérisation phénotypique/fonctionnelle par FACS) sous-jacents à l'efficacité du GUS.

2. Traiter tôt, traiter fort ?

D'autres travaux ont débuté pour évaluer les stratégies susceptibles de moduler le cours de la maladie :

- traiter tôt : STEPIn comparera l'efficacité clinique du sécukinumab *versus* photothérapie chez des patients avec une évolution $\leq$ ou > 1 an et comprendra aussi une étude mécanistique cellulaire [4] ;
- utiliser de fortes doses : KNOCKOUT utilisera le risankizumab à double ou quadruple dose avec pour objectif premier d'évaluer l'effet sur le nombre et la fonction des LTrm [2] ;
- espacer les doses : BeNeBio s'intéressera à l'impact d'intervalles d'administration plus larges pour des biologiques de nouvelle génération (anti-IL17 et anti-IL23) [5].

BIBLIOGRAPHIE

1. OWCZARZYK-SACZONEK A, KRAJEWSKA-WLODARZYK M, KASPROWICZ-FURMANCZYK M *et al*. Immunological memory of psoriatic lesions. *Int J Mol Sci*, 2020;21:625.
2. www.clinicaltrials.com
3. SCHÄKEL K *et al*. AAD 2022, Boston. Poster 33830.
4. IVERSEN L, EIDSMO L, AUSTAD J *et al*. Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification – rationale and design of the randomized, multicenter STEPIn study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1930-1939.
5. VAN DER SCHOOT LS, VAN DEN REEK JMPA, GRINE L *et al*. Dose reduction of the new generation biologics (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: study protocol for an international, pragmatic, multicenter, randomized, controlled, non-inferiority study – the BeNeBio study. *Trials*, 2021;22:707.

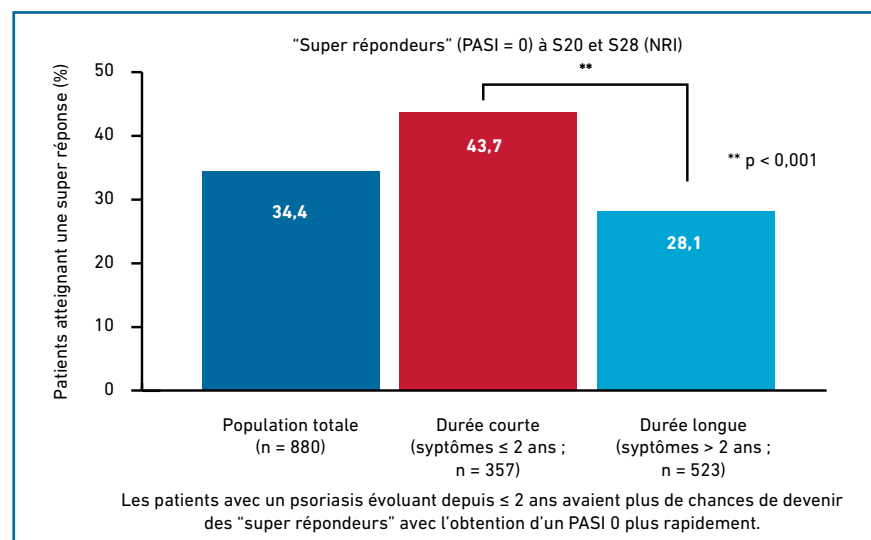


Fig. 1 : Pourcentage de "super répondeurs" (PASI = 0 à S20 et 28) en fonction de la durée d'évolution du psoriasis. Schäkel K *et al*. ISDS 2021. Poster.

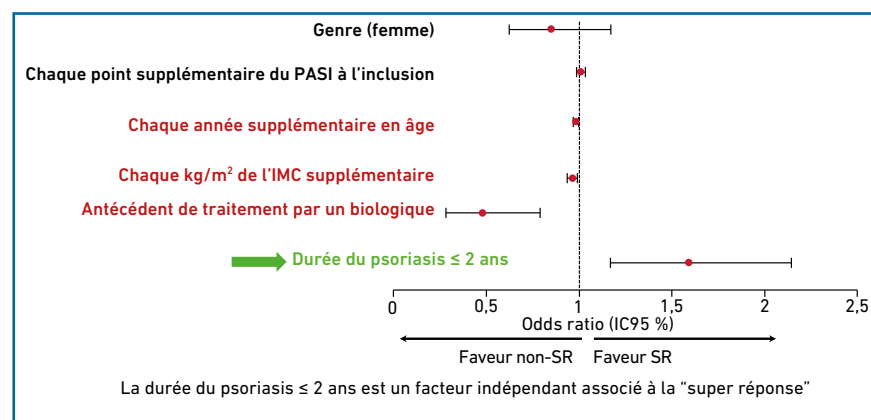


Fig. 2 : Facteurs à l'inclusion ayant un impact sur la probabilité d'être super répondeur (SR). Schäkel K *et al*. AAD 2022. Poster.



Réactions eczématiformes paradoxales sous anti-IL17

D'après la communication du Dr Céline Girard (CHU, Montpellier).

Depuis la commercialisation des anti-IL17, des observations de réactions eczématiformes paradoxales sont rapportées, nécessitant parfois l'arrêt du traitement.

1. Des effets secondaires cutanés de description récente

Les publications concernent surtout le sécukinumab (SECU) et l'ixékizumab (IXE) (anti-IL17A), le brodalumab (anti-récepteur à l'IL17A) ayant eu l'AMM plus récemment.

L'étude ouverte UNCOVER-J, publiée en 2017, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de l'IXE sur 52 semaines chez des patients atteints de psoriasis en plaques, érythrodermique ou pustuleux généralisé (n = 91), a rapporté la survenue d'un eczéma dans 12 % des cas [1].

Dans les années 2018-2019, plusieurs publications ont attiré l'attention sur des réactions eczématiformes ou "atopic-like" atteignant le visage (paupières, lèvres, narines), le tronc, les extrémités ou les plis de flexion chez des patients sous IXE [2-5].

Récemment, la revue d'une cohorte de 325 patients traités par SECU et 143 par IXE a mené aux constats suivants [6] :

- réaction cutanée inflammatoire dans 5,8 % des cas, accompagnée d'un prurit ou de brûlures, localisée par ordre de fréquence décroissante aux tronc, faces d'extension, zones de flexion, plis, visage et paumes/plantes ;
- ATCD de traitement par un biologique chez 74 % des patients, dont 5 avaient reçu un autre anti-IL17 sans effet indésirable cutané ;
- ATCD de DA dans 52 % des cas ;
- hyper-IgE et hyperéosinophilie.

Les réactions eczématiformes ont été classées en trois tableaux :

- eczéma aigu classique (spongiose sévère, lymphocytes en exocytose) ;
- éruption de type DA, avec plaques excoriées et lichénifiées aux plis, au cou et à la tête (acanthose irrégulière, épaissement épidermique, spongiose modérée) ;
- eczéma psoriasiforme (hyperplasie épidermique, parakératose, neutrophiles dans la couche cornée, capillaires papillaires dilatés).

La publication a apporté des informations complémentaires :

- survenue dans un délai de 3 ou 4 mois après initiation de l'anti-IL17 ;
- interruption du traitement dans 60 % des cas ;
- prise en charge par topiques ou systémiques (corticoïdes ou ciclosporine) ;
- pas de récurrence systématique après changement d'anti-IL17.

Entre autres hypothèses physiopathologiques, un déséquilibre de la réponse immunitaire en faveur de la voie Th2 par blocage de la Th1 pourrait jouer.

2. Une forme particulière favorisée par le staphylocoque doré ?

Le Dr Girard a observé dans sa pratique plusieurs cas de réactions cutanées paradoxales sous anti-IL17, aux caractéristiques cliniques différentes de ces descriptions.

Alors que le PASI 100 était atteint, des lésions inflammatoires se sont développées sur des zones habituellement épargnées, avec une positivité pour



Fig. 3 : À M11, sous IXE, érosions suintantes à évolution alopeciant du cuir chevelu ; régression à l'arrêt temporaire du traitement, récurrence à sa reprise.



Fig. 4 : À M3, sous IXE, rhinite croûteuse ; régression sans récurrence après changement pour l'ustékinumab (anti-IL12/23).



Fig. 5 : Sous SECU, lésions érosives des plis.

Staphylococcus aureus des prélèvements bactériens au niveau des lésions et des gîtes (nez, oreilles, aisselles, ombilic, anus).

Les aspects cliniques communs à ces observations étaient les suivants :

- plaques(s) inflammatoires(s) du cuir chevelu avec évolution alopeciante (**fig. 3**);
- fissures et/ou érosions rétro-auriculaires;
- inflammation croûteuse du vestibule narinaire uni- ou bilatérale, débordant sur la peau péri-orificielle (**fig. 4**);
- folliculite ou plaques érosives des plis axillaires et/ou pubo-inguinaux (**fig. 5**).

L'hypothèse du rôle d'un portage chronique de *S. aureus* est soulevée.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAEKI H, NAKAGAWA H, NAKAJO K *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol*, 2017;44:355-362.
2. BURLANDO M, COZZANI E, RUSSO R *et al.* Atopic-like dermatitis after secukinumab injection: a case report. *Dermatol Ther*, 2019;32:e12751.
3. MUNERA-CAMPOS M, BALLESCA F, RICHARZ N *et al.* Paradoxical eczematous reaction to ixekizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e40-e42.
4. TERAOKI Y, TAKAHASHI A, INOUE Y *et al.* Eyelid dermatitis as a side effect of interleukin-17A inhibitors in psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:456-457.
5. NAPOLITANO M, MEGNA M, FABBROCCINI G *et al.* Eczematous eruption during anti-interleukin 17 treatment of psoriasis: an emerging condition. *Br J Dermatol*, 2019;181:604-606.
6. CALDORA G, PIRRO F, DI STEFANI A *et al.* Clinical and histopathological characterization of eczematous eruptions occurring in course of anti-IL-17 treatment: a case series and review of the literature. *Exp Opin Biol Ther*, 2020;20:665-672.



Psoriasis pustuleux palmoplantaire

D'après la communication du Dr Édouard Bégon (Centre Hospitalier, Pontoise).

La tendance actuelle est d'inclure nosologiquement la pustulose palmoplantaire (PPP) dans le cadre du psoriasis, sous la dénomination de psoriasis pustuleux palmoplantaire (PPPP). Cependant, le sujet reste débattu car certaines particularités les distinguent, notamment une moins bonne réponse de la PPP aux biothérapies.

1. Une forme de psoriasis ou une entité autonome ?

Plusieurs arguments permettent de rapprocher la PPP du psoriasis [1, 2] :

>>> Cliniques :

- phase kératosique post-pustuleuse indistinguable du psoriasis en plaques palmoplantaire;
- variation “cytokinique” au cours du temps, avec passage du psoriasis en plaques à une forme pustuleuse et inversement.

>>> Épidémiologiques :

- prévalence du psoriasis 10 à 12 fois plus élevée en cas de PPP;

- plaques concomitantes dans 33 % des cas ou observées à un moment du suivi chez 14 à 90 % des patients.

>>> Histologiques : indistinguables.

>>> Génétiques : surexpression similaire de l'IL17 dans la PPP isolée ou associée au psoriasis en plaques.

Néanmoins, la différence de terrain est notable [3] :

- forte prédominance féminine (82-92 %);
- âge moyen plus élevé (45-65 ans);
- association au tabagisme, qui expose à un risque 74 fois plus élevé de développer une PPP (surexpression des récepteurs nicotiniques dans les glandes sudorales eccrines).

2. Des comorbidités inhabituelles à rechercher

Certaines pathologies sont également plus souvent associées à la PPP, notamment :

>>> Ostéo-articulaires dans 20-25 % des cas (contre 15 % environ pour la forme classique du psoriasis) [3, 4] :

- arthralgies inflammatoires axiales et périphériques;
- dactylites;
- enthésites;
- SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite) chez 6 % des patients, avec des douleurs sterno-costoclaviculaires d'rythme inflammatoire et à la palpation de la paroi thoracique antérieure.

>>> Thyroïdiennes, avec une dysthyroïdie clinique ou biologique (auto-anticorps) rapportée dans 8 à 18 % des cas [5].

3. Un traitement fondé sur les systémiques classiques

Lorsque les dermocorticoïdes très forts sont en échec, la photothérapie peut être utile, surtout associée aux rétinoïdes (Re-PUVA > PUVA > UVB). L'acitrétine (10-35 mg/j) se montre souvent efficace. En revanche, une étude avec l'alitrétinoïne a été négative.

La ciclosporine (1-4 mg/kg/j) a fait preuve d'efficacité dans des essais randomisés contre placebo, avec l'avantage d'une action rapide [6].

Le bénéfice de l'apremilast est signalé par des cas publiés et a été montré dans une étude de phase II, avec à S20 une réduction d'au moins 50 % du ppPASI initial (PASI adapté à l'atteinte palmoplantaire) chez 61 % des patients et un abaissement du score médian DLQI de 8 à 2 [7, 8].

Aucun essai n'a évalué le méthotrexate, possiblement utile dans cette indication.

4. Une absence de supériorité des biologiques

Il n'y a pas à ce jour de preuve d'une supériorité des biologiques sur les systèmes conventionnels dans le traitement de la PPP. Aucun n'a l'AMM dans cette indication.

Le guselkumab (anti-IL23; GUS) est celui qui a montré les effets les plus intéressants dans un essai clinique randomisé (ECR) *versus* placebo (n = 159), avec l'obtention à S52 d'un ppPASI 75 chez 55 % et 59 % des patients sous GUS 100 et 200 mg, respectivement [9].

Un essai a évalué le sécukinumab 300 mg (anti-IL17) *versus* placebo (n = 237) et rapporté un ppPASI 75 chez 41,8 % à S52 [10].

Un ECR mené avec l'ustékinumab (anti-IL12/23; n = 33) n'a pas eu de conclusion positive. Néanmoins, l'avis des experts sur son utilisation est favorable et il figure dans certaines recommandations [11].

Le niveau de preuve d'efficacité est très faible pour les anti-TNF et des cas de psoriasis paradoxaux pustuleux ont été rapportés avec ces biologiques. Un ECR de phase III avec l'anakinra a été négatif. Enfin, un ECR de phase IIb mené avec le spésolimab, nouveau médicament anti-IL36 efficace dans le Zumbusch, n'a pas montré de supériorité significative au placebo.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUNASSO AMG, PUNTONI M, ABERER W *et al.* Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis; a case series study. *Br J Dermatol*, 2013;168:1243-1251.
- BRUNASSO AMG, MASSONE C. Psoriasis and palmoplantar pustulosis: an endless debate? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e335-e337.
- NOE MH, WAN MT, MOSTAGHIMI A *et al.* Evaluation of a case series of patients with palmoplantar pustulosis in the United States. *JAMA Dermatol*, 2022;158:68-72.
- OLAZAGASTI J, MA JE, WETTER DA. Clinical features, etiologic factors, associated disorders, and treatment of palmoplantar pustulosis: The Mayo Clinic Experience, 1996-2013. *Mayo Clin Proc*, 2017;92:1351-1358.
- GIMÉNEZ-GARCIA R, SÁNCHEZ-RAMÓN S, CUELLAR-OLMEDO LA. Palmoplantar pustulosis: a clinicoepidemiological study. The relationship between tobacco use and thyroid function. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003;17:276-279.
- ERRKO P, GRANLUND H, REMITZ A *et al.* Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol*, 1998;139:997-1094.
- DORGHAM N, CRASTO D, SKOPIT S. Successful treatment of palmoplantar pustulosis with apremilast. *J Drugs Dermatol*, 2021;20:1255-1256.
- WILSMANN-THEIS D, KROMER C, GERDES S *et al.* A multicentre open-label study of apremilast in palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:2045-2050.
- TERUI T, KOBAYASHI S, OKUBO Y *et al.* Efficacy and safety of guselkumab in Japanese patients with palmoplantar pustulosis. *JAMA Dermatol*, 2019;155:1153-1161.
- MROWIETZ U, BACHELEZ H, BURDEN AD *et al.* Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1344-1352.
- HUSSON B, BARBE C, HEGAZY S *et al.* Efficacy and safety of TNF blockers and ustekinumab in palmoplantar pustulosis and in acrodermatitis continua of Hallopeau. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2330-2338.



Anti-IL4/IL13 dans l'urticaire chronique spontanée : qu'en attendre ?

D'après la communication du Dr Antoine Badaoui (HIA Bégin, Saint-Mandé et cabinet libéral, Paris).

Suite à l'observation de cas de guérison d'une urticaire chronique spontanée (UCS) chez des patients atopiques traités par dupilumab (DUPI), l'intérêt d'un anti-IL4/IL13 dans cette indication est en cours d'évaluation.

1. Quel rationnel pour un anti-IL4/IL13 ?

Au plan physiopathologique, l'UCS correspond à un phénomène d'auto-allergie dans lequel interviennent des IgE dirigées contre des auto-allergènes (auto-

immunité de type I) et des IgG ciblant les récepteurs mastocytaires FcεRI (auto-immunité type IIb) (*fig. 6*) [1, 2]. Le mastocyte, central dans le processus, évolue dans un environnement riche en cytokines et cellules inflammatoires

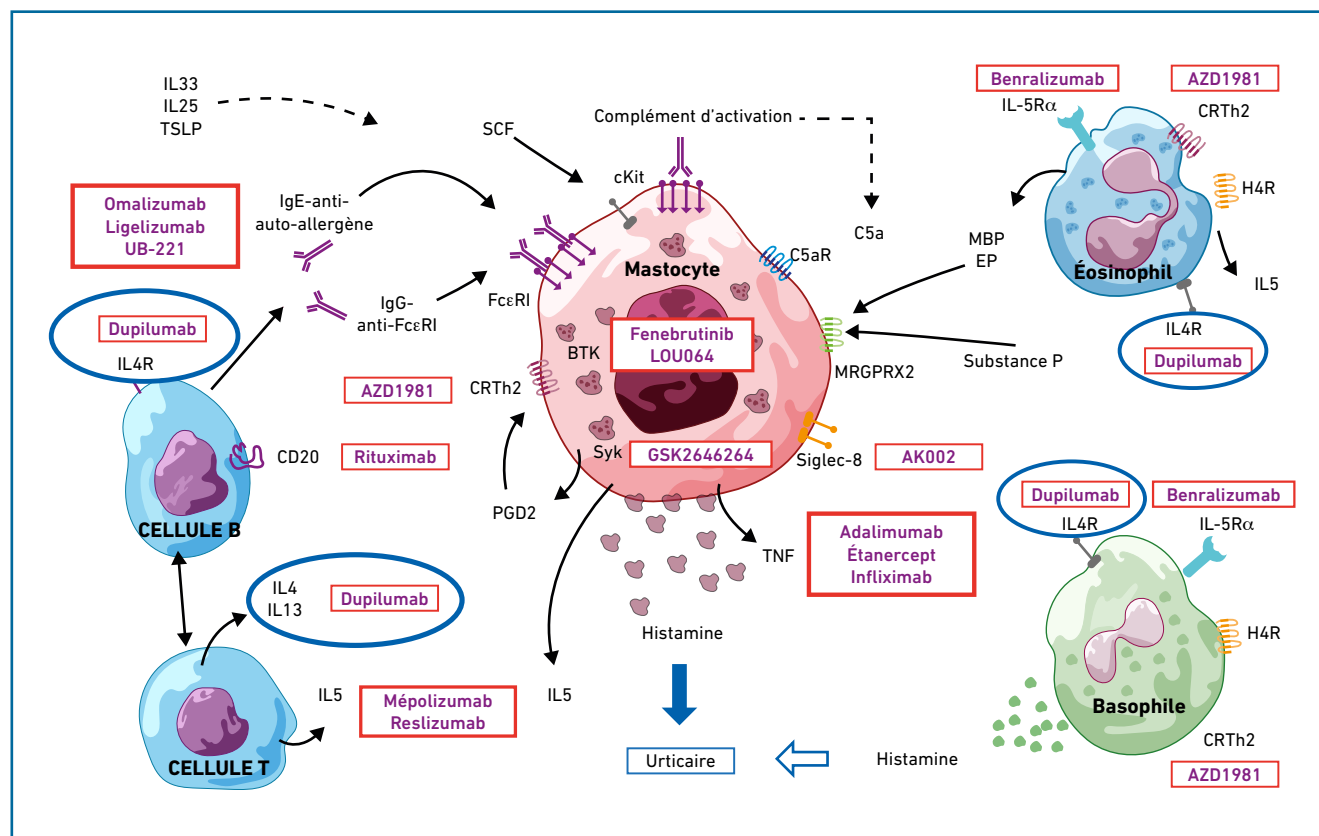


Fig. 6 : Physiopathologie de l'UCS et cibles potentielles du dupilumab [1].

qui agissent sur sa dégranulation. Les concentrations sériques d'IL4 et d'IL13 sont augmentées et le récepteur à l'IL4 (IL4R) est davantage exprimé par les cellules cutanées.

2. Quelles données d'efficacité ?

Les preuves d'efficacité disponibles actuellement sont quelques cas dans la littérature de rémission sous DUPI d'UCS rebelles aux traitements recommandés [3-6] et une étude de phase III, CUPID-A, non publiée pour l'instant. Cet essai a évalué l'efficacité de l'ajout du DUPI *versus* placebo chez 168 patients présentant une UCS non contrôlée par les anti-H1 à 4 fois la dose standard. Il a montré, par rapport aux anti-H1 seuls, l'obtention à 24 semaines d'un score pratiquement double de réduction des démangeaisons (63 % *versus* 35 %) et de l'activité urticarienne (65 % *versus* 37 %).

L'étude CUPID-B sur l'efficacité du DUPI chez des patients en échec de l'omalizumab (OMA) n'a pas montré l'intérêt de l'anti-IL4/IL13 dans ce cadre.

3. Quelle place éventuelle dans la stratégie thérapeutique ?

En pratique, les échecs de la stratégie thérapeutique définie par les recommandations internationales actuelles sont peu fréquents [7]. L'ajustement du traitement est aidé par le score UCT (*Urticaria Control Test*: évaluation par 4 questions du contrôle au cours des 4 dernières semaines). L'OMA, anticorps monoclonal se fixant aux IgE, est ajouté en cas de contrôle insuffisant par les anti-H1 augmentés jusqu'à 4 fois leur dose standard. Si besoin, la posologie de l'OMA peut elle aussi être majorée en augmentant sa dose, en rapprochant les injections, ou les 2, jusqu'à 600 mg toutes les 2 semaines.

Une revue des résultats obtenus avec l'OMA en vie réelle montre un taux de non-répondeurs de 7 % à cette stratégie [8]. Avec des injections toutes les 4 semaines, un bon contrôle (*Urticaria Activity Score* sur 7 jours ≤ 6) s'observe chez 65 % des patients à la dose standard de 300 mg, 15 % à 450 mg et 6 % à 600 mg.

Le seul facteur prédictif d'échec à l'OMA dosable en routine est un faible taux sérique d'IgE, alors qu'un taux élevé est associé à une bonne réponse [9, 10].

En cas d'échec, les recommandations préconisent l'arrêt de l'OMA et son remplacement par la ciclosporine.

BIBLIOGRAPHIE

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

2. MAURER M, KHAN DA, KOMI DEA *et al.* Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:1067-1078.
3. 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.
4. ERICHETTI E, STINCO G. Recalcitrant chronic urticaria treated with dupilumab: report of two instances refractory to H1-antihistamines, omalizumab and cyclosporine and brief literature review. *Dermatol Ther*, 2021;34:e14821.
5. FÖHR J, HERBST M, JAHN S. Treatment of simultaneously occurring urticaria and atopic dermatitis with dupilumab. *Hautarzt*, 2021;72:249-251.
6. SUN Y, LIN SY, LAN CCE. Dupilumab as a rescue therapy for a chronic urticaria patient who showed secondary failure to omalizumab. *Kaohsiung J Med Sc*, 2022;38:610-611.
7. ZUBERBIER T, LATIFF AHA, ABUZAKOUK M *et al.* The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*, 2022;77:734-766.
8. 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.
9. MARZANO AV, GENOVESE G, CASAZZA G *et al.* Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33: 918-924.
10. KOLKHIR P, CHURCH MK, WELLER K *et al.* Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1772-1781.e1.



Intelligence artificielle et dermatoses inflammatoires

D'après la communication du Pr Jean-Luc Perrot (CHU, Saint-Etienne).

Le Parlement européen a défini l'intelligence artificielle (IA) comme "la capacité d'un programme informatique à effectuer des tâches ou des processus de raisonnement que nous associons habituellement à l'intelligence chez un être humain". La dermatologie riche en images et l'IA aux puissantes fonctions d'apprentissage et d'analyse pourraient former le couple de demain.

1. Une assistance diagnostique pour les non-dermatologues

Dans une étude parue en 2021, un système de *Deep learning* (ensemble de méthodes d'apprentissage automatique) a été entraîné à identifier, à partir d'une base photographique et de données cliniques, 26 dermatoses correspondant à 80 % des diagnostics posés en soins primaires [1].

Les performances diagnostiques de l'IA ont été comparées à celles de 6 dermatologues, 6 médecins généralistes (MG) et 6 infirmières de pratique avancée (IPA). Les constats ont été les suivants : – non-infériorité aux dermatologues (taux de fiabilité de l'IA de 0,66 *versus* 0,63 pour les spécialistes) ;

– supériorité aux MG et aux IPA (taux de fiabilité de 0,44 et 0,40, respectivement) ; – précision maximale pour 3 diagnostics à considérer, moindre lorsque 26 classes doivent être prises en compte.

En ce qui concerne les dermatoses inflammatoires chroniques (DIC), le système a identifié au moins aussi bien que les dermatologues le psoriasis, l'eczéma et l'*alopecia areata*.

Une autre étude a évalué les capacités d'aide au diagnostic à partir d'images de téléconsultations comprenant des urticaires, vitiligos, eczémas et hidradénites suppurées [2]. L'IA a permis une augmentation significative de la concordance des diagnostics chez les MG et les IPA.

2. Une aide à la reproductibilité des mesures cliniques dans les dermatoses inflammatoires

Aujourd'hui, des fabricants de dermatoscopes proposent des outils d'IA utilisables hors protocole d'étude. D'autres entreprises se consacrent à l'application de l'IA à la télédermatologie, telles que Belle Torus. En plus de l'aide au dia-

gnostic, les technologies développées peuvent servir à calculer des scores de sévérité pour les DIC. La mesure automatisée du PASI au moyen d'images corps entier couplée à l'IA se montre d'une reproductibilité supérieure à l'évaluation humaine [3]. Un système tel que celui proposé par Belle Torus est capable de calculer presque en temps réel les scores PASI et NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) à partir d'images prises avec un appareil photo simple (fig. 7).

Peu de travaux ont été réalisés dans le contexte de la **dermatite atopique (DA)**. Une étude a évalué les performances de



Fig. 7 : Calcul du NAPSI par le système Belle. AI à partir d'une photographie.

la mesure automatisée de l'EASI à partir d'images photographiques [4]. Ses résultats ont montré que les réseaux de neurones convolutés (*convolutional neural network*, CNN) atteignent une précision élevée, avec des performances comparables à celles des dermatologues, sans nécessité de standardiser les paramètres de la caméra.

En ce qui concerne la **rosacée**, la capacité de l'IA à la distinguer sur des photos d'autres dermatoses érythémateuses faciales (dermatite séborrhéique, eczéma acné vulgaire) est comparable à celle de dermatologues chevronnés [5].

Pour ce qui est du **vitiligo**, un système travaillant à partir de photographies non standardisées et comportant un algorithme de création d'images de synthèse a fait preuve d'une meilleure précision, comparativement à 2 dermatologues, pour identifier les zones atteintes du visage [6].

Quant à l'**urticaire**, l'IA a montré sa capacité à porter le diagnostic sur des photographies dans le cadre de la télédermatologie [1, 2, 7]. Dans une étude, un système de Machine Learning a été utilisé pour analyser les caractéristiques cli-

niques et démographiques susceptibles de prédire la réponse à l'omalizumab de patients atteints d'urticaire chronique spontanée [8].

L'IA n'est pas en reste dans l'**acné**. Une équipe chinoise a construit un modèle pour extraire les caractéristiques d'images d'acné faciale, classer les lésions par type (comédon, papule, pustule) et évaluer leurs proportions respectives [9]. La précision est supérieure à 80 % pour chaque classe. L'application a été mise à la disposition du public par le biais d'un service applet WeChat, librement accessible !

BIBLIOGRAPHIE

1. LIU Y, JAIN A, ENG C *et al.* A deep learning system for differential diagnosis of skin diseases. *Nat Med*, 2020;26:900-908.
2. JAIN A, WAY D, GUPTA V *et al.* Development and assessment of an artificial intelligence-based tool for skin condition diagnosis by primary care physicians and nurse practitioners in teledermatology practices. *JAMA*, 2021;4:e217249.
3. FINK C, FUCHS T, ENK A *et al.* Design of an algorithm for automated, computer-guided PASI measurements by digital image analysis. *J Med Syst*, 2018; 42:248.
4. BANG CH, YOON JW, RYU JY *et al.* Automated severity scoring of atopic dermatitis patients by a deep neural network. *Sci Rep*, 2021;11:6049.
5. ZHAO Z, WU CM, ZHANG S *et al.* A novel convolutional neural network for the diagnosis and classification of rosacea: usability study. *JMIR Med Inform*, 2021;9:e23415.
6. LI Y, KONG AWK, THNG S. Segmenting vitiligo on clinical face images using CNN trained on synthetic and internet images. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2021;25:3082-3093.
7. PATIL S, RAO ND, PATIL A *et al.* Assessment of Tibot® artificial intelligence application in prediction of diagnosis in dermatological conditions: results of a single centre study. *Indian Dermatol Online J*, 2020;11:910-914.
8. SARDINA DS, VALENTI G, PAPIA F *et al.* Exploring machine learning techniques to predict the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Diagnostics*, 2021;11:2150.
9. SHEN X, ZHANG J, YAN J *et al.* An automatic diagnosis method of facial acne vulgaris based on convolutional neural network. *Sci Rep*, 2018;8:5839.

Le Dr P. Bogen, auteure de ce compte rendu, a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

FACILE D'UTILISATION

- 1 Télécharger ResoConnex
via Apple 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



**Des centaines
de cas cliniques
publiés et
commentés**
pour mieux prendre
en charge vos
patients



NAVIGUER SUR L'APPLICATION

- Poster un cas avec ou sans photo
- Commenter un cas
- Communiquer via la messagerie privée
sécurisée pour communiquer sur un cas avec vos confrères

- Disponible sur smartphone et 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 précisées



GRATUITE

RESE 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.

