

Compte rendu de la Soirée d'Automne 6 octobre 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 institutionnel des Laboratoires Novartis et Ducray

Compte rendu de la Soirée d'automne 6 octobre 2022

Rédaction : Dr P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

Les notions proches de réseau, relation, connexion, lien pourraient avoir été le fil conducteur de la 7^e édition de Soirée d'automne, le 6 octobre dernier. Réseau de neurones artificiels dont il convient, peut-être, de se méfier comme l'a suggéré le Dr Édouard Begon. Relation tout au contraire désirable avec les confrères d'autres spécialités, tel le Dr Serge Doan venu partager ses connaissances sur l'œil atopique. Connexion à la toile, incontournable accès aux essais même non publiés, support de la recherche du Dr Anne-Claire Fougerousse sur l'actualité dans la maladie de Verneuil. Liens éclairants enfin, tissés à 4 mains par les Dr Édouard Begon et Djalali Moghadam entre diverses dermatoses Th2 médiées et leurs traitements.



Le dermatologue et le caroubier. Réflexions sur l'intelligence artificielle en dermatologie

D'après la communication du Dr Édouard Begon (CH, Pontoise).

Les applications de reconnaissance d'images vont-elles rendre caduc l'art diagnostique du dermatologue ? Le Dr Édouard Begon livre sa réflexion sur cette question.

1. Mélanome bananier

À l'instar des applications de reconnaissance végétale, des systèmes d'identification des maladies cutanées se développent [1]. Ainsi est-il possible de soumettre à PlantNet la photographie d'un arbre admiré en villégiature et d'apprendre qu'il s'agit d'un caroubier. De façon analogue, DermNet est capable de diagnostiquer un lichen plan à partir d'une image. L'IA (intelligence arti-

ficielle) se montrerait même plus fiable que le dermatologue dans la détection d'un mélanome [2] ! L'activité diagnostique semble être menacée, comme en radiologie, spécialité que les étudiants commencent à hésiter à choisir...

Cependant, diverses considérations laissent penser que cette partie du métier ne sera pas de sitôt reléguée. L'IA, toute performante qu'elle soit, est une intelligence étroite. La machine répond "mélanome" quand on lui présente une banane mûre arborant une tache brune plus grande que les autres ! Et si elle peut reconnaître un caroubier – au feuillage immuable – ou un psoriasis "vulgaire", est-elle capable de distinguer toutes les



Fig. 1 : Pityriasis rosé de Gibert sur phototype 6.



Fig. 2 : La lésion la plus parlante : vésicule ombiliquée d'une varicelle.

dermatoses dans leur diversité d'expression, de formes, de couleurs... (**fig. 1**) ? Au sein d'une éruption atypique, saura-t-elle repérer la lésion élémentaire qui signe le diagnostic (**fig. 2**) ?

2. Stop ou encore

Le système n'a pas conscience de ses limites. En présence d'images de moindre qualité ou qui diffèrent des éléments appris, il donne des réponses erronées. Il se révèle facile à berner [3]. Et ce, malgré sa base de données gigantesque, au regard des trois images nécessaires à l'enfant pour assimiler la girafe et à l'étudiant pour intégrer la porphyrie cutanée tardive.

Ainsi, une application conçue pour vérifier si un travailleur du BTP porte bien son casque peut-elle conclure par la négative chez un ouvrier blond au couvre-chef blanc et positivement devant une coupe au bol. Une autre développée pour la lecture automatique des signaux routiers ne comprend pas un panneau graffité ou penché (**fig. 3**). Enfin, un jeu pour amateur de foot qui envoie des ballons impossibles à bloquer par le joueur humain officiant comme goal cesse de fonctionner si ce dernier se couche, situation pourtant propice à marquer !

“Le risque qu'un jour l'IA surpasse l'intelligence humaine est encore loin. Le vrai risque est que les humains prennent



Fig. 3 : Une application de reconnaissance de panneaux facile à berner.



Acné	83 %
Pityriasis lichénoïde	75 %
Psoriasis en gouttes	53 %
Lichen plan	24 %
Syphilis secondaire	23 %
Variole Monkeypox	12 %
Varicelle	4 %

Fig. 4 : Probabilités diagnostiques proposées par le système de reconnaissance d'images. Bon diagnostic : syphilis secondaire.

pour de l'intelligence ce qui n'en est pas” [4] !

3. Placard de grand-mère

Enfin, l'IA ne sait rien du monde réel, sensible. Certes, elle peut reconnaître ce qui est aisé à identifier. Et sinon donner des probabilités, mais d'utilité questionable. Car seule la connaissance du praticien de la nature humaine dans toutes ses dimensions va lui permettre de poser les questions pertinentes et de demander les examens utiles pour ne retenir



Granulome annulaire	83 %
Dermatophytose	75 %
Sarcoïdose	53 %

Fig. 5 : Lichen plan avec effet Koebner induit par des ventouses : qu'aurait diagnostiqué l'IA ?

qu'un diagnostic parmi les possibilités (**fig. 4**), aussi inattendu soit-il, comme des marques de ventouses qui auront éveillé dans sa mémoire le souvenir de sa grand-mère soignant par cette vieille médecine la bronchite de son grand-père, allumant une flamme sous des pots de Danone (**fig. 5**). Il est probable que l'être humain sait le mieux prendre soin d'un autre humain.

BIBLIOGRAPHIE

1. HOGARTY DT, SU JC, PHAN K *et al.* Artificial intelligence in dermatology – Where we are and the way to the future: a review. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:41-47.
2. FUJISAWA Y, OTOMO Y, OGATA Y *et al.* Deep-learning-based, computer-aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board-certified dermatologists in skin tumor diagnosis. *Br J Dermatol*, 2019;180:373-381.
3. Why deep learning AIs are so easy to fool. <https://perrucheautomne.eu/wordpress/?p=5978>.
4. Benoît Raphaël. Tribune. French Web.



Verneuil : les dix articles les plus importants à retenir en 2022

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

Les publications sur de nouvelles approches thérapeutiques dans la maladie de Verneuil (MV) foisonnent. Nous en avons extrait 10 messages délivrés depuis l'automne dernier.

1. Messages 1, 2, 3 et 4 : intérêt confirmé des anti-JAK et anti-IL17A

De façon générale, ces traitements ont été évalués chez des patients en stade Hurley 2 ou 3, à l'exclusion des cas présentant 20 fistules ou plus.

>>> Les points notables des études sur les anti-JAK sont les suivants :

– **INCB054707 (anti-JAK1)** (phase ouverte, n = 10, puis phase d'escalade de dose, n = 35) : à S8, à la posologie de 90 mg/j, HiSCR 50 (diminution ≥ 50 % du nombre de lésions inflammatoires [nodules, abcès] ET absence d'augmentation du nombre d'abcès et fistules) atteint par plus de 80 % des patients ; effet-dose ; absence d'effets secondaires graves ; rechute à l'arrêt [1] ;

– **upadacitinib (anti-JAK1)** (étude de cohorte rétrospective monocentrique, n = 20) : à S12, HiSCR 50 à 100 % et HiSCR 75 proche de 80 % ; chez 20 % des patients, survenue de 1 ou 2 abcès alors que le type lésionnel antérieur était des petits nodules [2].

>>> **Le sécukinumab (anti-IL17A)** (SECU) est la seule molécule en dehors de l'adalimumab (ADA) pour laquelle on dispose de résultats d'ECR de phase III *versus* placebo (PBO). SUNSHINE (n = 541) et SUNRISE (n = 543) ont porté sur la posologie de 300 mg toutes les 2 (SECQ2W) ou 4 semaines (SECQ4W) [3]. À S16, le SECU s'est montré statistiquement supérieur au PBO en termes d'HiSCR (résultats similaires pour les deux essais ; SUNSHINE : SECQ2W 45 %,

SECQ4W 42 %, PBO 34 %), de diminution du nombre de lésions inflammatoires (SECQ2W 47 %, SECQ4W 42 %, PBO 24 %) et d'amélioration > 5 points du DLQI (SECQ2W 48 %, SECQ4W 48 %, PBO 29 %). Concernant la tolérance, les taux de mycoses les plus élevés étaient de 3 % sous SECU *versus* 2 % sous PBO. Il a été observé 1 cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) sous SECQ2W et 1 sous SECQ4W dans SUNRISE, aucun dans SUNSHINE. Des résultats complémentaires sont à venir, les essais étant prévus pour 52 semaines, avec une phase d'extension.

>>> L'autre anti-IL17A et F en cours de développement dans la MV est le **bimékizumab (BIME)**. Dans un essai de phase II, le BIME a été évalué *versus* PBO et ADA (n = 88) [4]. À S12, le BIME s'est montré statistiquement supérieur au PBO et équivalent à l'ADA pour l'HiSCR et l'IHS4 (nombre de nodules x 1 + nombre d'abcès x 2 + nombre de tunnels de drainage [fistules/sinus] x 4). Il est apparu plus efficace que l'ADA sur les critères HiSCR75 et 90 et DLQI 0/1. Aucun cas de MICI n'a été rapporté. Le taux de candidose orale était de 7 % sous BIME, 5 % sous ADA et 0 % sous PBO. Des études de phase III sont en cours.

>>> Les essais actuels avec des anti-JAK (upadacitinib et brépocitinib en phase II) et des anti-IL17 (sécukinumab et bimékizumab en phase III ; izokibep et sonélokimab en phase II) sont consultables sur ClinicalTrials.gov.

2. Message 5 : chirurgie sans inconvénient sous adalimumab

SHARPS (*Safety and Efficacy of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa Peri-Surgically*) est une

étude de stratégie thérapeutique qui a visé à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ADA avant la chirurgie (n = 103) [5]. Les sujets inclus devaient présenter au minimum 3 zones anatomiques atteintes, dont 1 zone axillaire ou inguinale nécessitant une chirurgie large, et au moins 1 autre zone Hurley 2 ou 3 avec au moins 3 nodules inflammatoires.

Les patients ont été prétraités par ADA ou PBO jusqu'à S12, puis opérés. Trois points se dégagent de ce travail :

- obtention de l'HiSCR dans un pourcentage de cas significativement supérieur sous ADA ;
- absence de différence en ce qui concerne la diminution de la surface à opérer ;
- bonne tolérance et absence d'impact de l'ADA en termes de complications chirurgicales.

3. Message 6 : utilité potentielle de LAight dans les formes légères à modérées

La technique LAight associe radiofréquence et lumière pulsée. Elle a été évaluée dans un ECR en combinaison à la clindamycine (CLINDA), à raison de 2 séances par semaine, chez des patients présentant une MV aux stades Hurley 1 ou 2 (étude RELIEVE ; n = 88) [6].

À S16, les principaux résultats étaient les suivants :

- patients ayant atteint l'HiSCR : 63 % dans le groupe LAight + CLINDA *versus* 36 % pour CLINDA seule ;
- diminution de la douleur de 40 % *versus* 16 % ;
- amélioration plus importante du DLQI avec l'association ;
- seul effet secondaire de LAight : érythème passager.

4. Message 7 : des informations non publiées accessibles sur ClinicalTrials.gov

Des études de phase II non publiées ayant comparé des anti-IL23, le risankizumab et le guselkumab, à un PBO ont conclu à l'absence de différence significative en termes d'HiSCR. Par ailleurs, le site, qui récapitule tous les essais en cours, permet de constater la diversification des cibles thérapeutiques dans la MV : C5a, IL1, IL-36R...

5. Message 8 : maintien insuffisant des rétinoïdes en vrai vie

Aux Pays-Bas, une étude de cohorte rétrospective sur 2011-2021 a été menée par deux centres pour évaluer la survie des traitements par acitrétine et isotrétinoïne, et identifier les facteurs prédictifs d'arrêt/maintien (n = 98, 102 séquences thérapeutiques) [7].

Les caractéristiques de la population incluse étaient :

- patients de sexe masculin 61 %, tabagiques 92 % ;
- comédons diffus 52 % ;
- MV légère 49 %, modérée 31 %, sévère 21 % selon l'IHS4 ;
- forme classique 38 %, *conglobata* 34 % ;
- acné *conglobata* 47 %, cellulite disséquante 4 %.

L'isotrétinoïne a été utilisée dans 65 % des cas, 35 % pour l'acitrétine, le plus souvent à 20 et 30 mg. Il y avait une association avec des antibiotiques pour 21 % ou un autre médicament pour 13 % (biothérapie, corticothérapie générale). La durée médiane de traitement était de 7 mois.

Les constats suivants ont été faits :

- survie du traitement à S24 de l'ordre de 20 % pour l'isotrétinoïne, le double pour l'acitrétine ;
- principaux motifs d'arrêt : perte de vue (26 et 24 %), échec (23 et 28 %), effets secondaires (15 et 19 %) ;
- facteurs prédictifs de survie : comédons diffus et traitement concomitant pour

l'isotrétinoïne, phénotype "*scarring folliculitis*" pour l'acitrétine.

6. Message 9 : poursuite des recherches sur les corrélations phénotypiques

Une autre étude de cohorte menée aux Pays-Bas à partir du registre MV de l'Erasmus University Medical Center s'est intéressée aux phénotypes (n = 935) [8].

Les différentes formes se répartissaient de la façon suivante (pourcentages arrondis) :

- *conglobata* (acnéiforme, kystes, comédons, lésions ectopiques au niveau du dos, de la face, des oreilles) : 7 % ;
- *scarring folliculitis* (cicatrices en pic à glace, papules, pustules, principalement sur les fesses et la région pubienne) : 7 % ;
- *frictionnal furunculoid* (nodules inflammatoires et abcès chez des patients obèses, dans les zones de friction) : 10 % ;
- classique : ceux ne rentrant pas dans ces trois catégories : 76 %.

Des points discriminants entre ces phénotypes ont été notés :

- forme *conglobata* : prédominance masculine plus importante ; plus grande sévérité selon les scores Hurley et IHS4 ; association plus fréquente à un rhumatisme inflammatoire chronique (spondylarthrite ankylosante [SPA] ou polyarthrite rhumatoïde [PR]) ;
- *frictionnal furunculoid* : davantage d'obésité ;
- forme classique : début plus tardif de 3 ans en moyenne ; moindre fréquence du tabagisme.

7. Message 10 : facteurs associés à la satisfaction des patients : mon dermatologue bien aimé !

Enfin, une étude a porté sur la satisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement [9]. Les résultats sont issus de l'analyse de 1 418 questionnaires remplis dans 27 centres à travers le monde. Au total, 45 % des patients se sont révélés insatisfaits de leur traitement. Le motif était une efficacité insuffisante (76 %),

des effets secondaires (33 %), le coût (19 %), une gêne (19 %) et un caractère invasif (14 %). Les facteurs prédictifs d'insatisfaction comprenaient l'association à au moins une comorbidité, le tabagisme, la dépression et des poussées au minimum mensuelles. Et ceux liés à la satisfaction : être âgé de 41 à 60 ans, avoir une biothérapie et être pris en charge principalement par un dermatologue !

BIBLIOGRAPHIE

1. ALAVI A, HAMZAVI I, BROWN K *et al.* Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies. *Br J Dermatol*, 2022;186: 803-813.
2. KOZERA E, FLORA A, FREW JW. Real-world safety and clinical response of Janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;S0190-9622(22)02407-0. Online ahead of print.
3. KIMBALL AB, EADV 2022.
4. 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.
5. 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.
6. SCHULTHEIS M, STAUBACH P, NIKOLAKIS G *et al.* LAight therapy significantly enhances treatment efficacy of 16 weeks of topical clindamycin solution in Hurley I and II hidradenitis suppurativa: results from period A of RELIEVE, a multicenter randomized, controlled trial. *Dermatology*, 2022;238:476-486.
7. BOUWMAN K, AARTS P, DUDINK K *et al.* Drug survival of oral retinoids in hidradenitis suppurativa: a real-life cohort study. *Am J Clin Dermatol*, 2022; 23:905-914.
8. DUDINK K, AARTS P, ARDON CB *et al.* Prevalence and clinical characteristics of hidradenitis suppurativa phenotypes in a large dutch cohort. *Dermatology*, 2022;238:600-602.
9. MIDGETTE B, STRUNK A, AKILOV O *et al.* Factors associated with treatment satisfaction in patients with hidradenitis suppurativa: results from the Global VOICE project. *Br J Dermatol*, 2022. Online ahead of print.



L'œil et la dermatologie : point sur les conjonctivites atopiques et celles induites par le dupilumab

D'après la communication du Dr Serge Doan (Hôpital Bichat et Fondation A. de Rothschild, Paris).

Tout patient atopique doit être interrogé à la recherche de symptômes oculaires, souvent sous-évalués. La mise en place d'un tandem dermatologue-ophtalmologue facilite la prise en charge, urgente pour la kératite et potentiellement nécessaire en cas de réaction palpébro-conjonctivale sous dupilumab (DUPI).

1. Photophobie/douleur/baisse d'acuité visuelle = urgence !

Les signes d'appel de la conjonctivite, manifestation la plus fréquente de l'allergie oculaire, sont le prurit, le larmoiement, la rougeur et l'œdème palpébral, avec de possibles sécrétions jaunâtres en dehors de toute infection.

Trois manifestations doivent alerter sur une inflammation de la cornée : la photophobie, la douleur oculaire et la baisse de l'acuité. Celles-ci imposent une consultation d'urgence en ophtalmologie. L'examen révèle le plus souvent une kératite ponctuée superficielle, parfois un ulcère.

Une atteinte palpébrale s'associe de façon variable (**fig. 6**) :

– eczéma plus ou moins lichénifié, avec perte éventuelle des cils liée au grattage ;



Fig. 6 : Blépharo-conjonctivite atopique.

– blépharite du bord libre, source de dysfonctionnement des glandes de Meibomius et de larmes de mauvaise qualité, occasionnant des sensations de sécheresse et brûlure.

2. Vigilance sur la kératoconjonctivite atopique

La kératoconjonctivite (KC) atopique est la forme la plus sévère de l'allergie oculaire, car potentiellement cécitante. Rare, elle s'observe plutôt chez l'adulte entre 30 et 50 ans, davantage chez l'homme que chez la femme. Elle débute parfois dans l'enfance et peut faire suite à une KC vernale (forme particulière de l'enfant, atopique ou non, se manifestant surtout au printemps et sous l'effet du soleil). Les patients présentent de façon concomitante une DA, un asthme ou une rhinite allergique. L'atteinte est chronique, souvent corticodépendante. Des ulcères occasionnent des cicatrices qui opacifient la cornée et peuvent faire baisser la vision. L'inflammation conjonctivale chronique peut entraîner une fibrose avec symblépharons et comblement des cul-de-sac comme dans les pemphigoïdes des muqueuses (**fig. 7**). Une surinfection peut aussi se produire, notamment herpétique, très problématique pour la cornée.



Fig. 7 : Fibrose conjonctivale.

3. Prise en charge : binôme dermato-ophtalmo

En premier lieu, le patient doit être éduqué à ne pas se frotter les yeux. La friction fragilise la cornée et favorise le développement d'ectasies cornéennes et d'un kératocône.

Les ressources thérapeutiques s'associent en fonction des besoins :

- larmes artificielles pour l'hydratation ;
- gant chaud pendant 5 minutes sur les paupières, puis massages pour vider les glandes de Meibomius en cas de dysfonctionnement ;
- collyres antiallergiques, avec combinaison fréquente d'un antihistaminique et d'un antidégranulant mastocytaire ;
- collyres corticoïdes de différentes forces ;
- inhibiteurs de la calcineurine : tacrolimus cutané, en pommade plutôt à 0,03 % pour la paupière, ou en collyre ; ciclosporine en collyre disponible soit sous forme commerciale dans différentes indications, soit en préparation hospitalière.

Les trois complications possibles d'une utilisation trop fréquente des corticoïdes (hypertonie oculaire pouvant évoluer vers un glaucome, cataracte et infection oculaire en particulier herpétique) doivent être gardées en tête et dépistées systématiquement.

4. Blépharo-conjonctivite sous DUPI : recommandations du groupe CEDRE

Le premier article mentionnant le DAOSD (*Dupilumab Associated Ocular Surface Disease*) est paru en 2018 [1]. En vraie vie, sa fréquence se révèle beaucoup plus élevée que dans les études pivot, de l'ordre de 25 à 30 % *versus*

10 %. Elle semble particulière à la DA, son incidence étant nettement plus faible en cas de traitement pour un asthme ou une polyposse naso-sinusienne (0,1-7 %, similaire aux groupes témoins). Son délai de survenue est variable, de 4 à plus de 40 semaines, en moyenne 3-4 mois.

En pratique, il s'agit soit de l'aggravation d'une blépharo-conjonctivite (BC) atopique, soit d'une localisation oculaire



Fig. 8 : Hyperhémie conjonctivale et œdème limbique sous DUPI.

laire *de novo* [2]. Le prurit et l'érythème sont souvent importants (fig. 8). Généralement, il n'y a pas d'atteinte cornéenne. L'évolution tend à être chronique. Cet effet indésirable, alors que la DA est souvent bien contrôlée par ailleurs, peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie et le moral du patient.

Les facteurs de risque sont encore discutés [3]. Le mécanisme de survenue n'est pas non plus éclairci. Dans une étude prospective multicentrique Dupi-Ceil menée en 2019-2020 (n = 181), un examen ophtalmologique a été effectué à J0 du traitement par DUPI et répété à M4 et M12, avec les résultats suivants :
– à J0, 27 cas de BC ;
– à M4, 2/27 aggravées, 12 stables, 13 guéries et 32 *de novo* ;
– facteurs de risque : atteinte tête et cou, érythrodermie, syndrome sec.

Le groupe CEDRE, qui réunit des ophtalmologues et des allergologues, a publié des recommandations pour l'initiation du DUPI (fig. 9) et la prise en charge d'une BC sous traitement (fig. 10) [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. DE BRUIN-WELLER M, THAÇI D, SMITH CH *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*, 2018;178:1083-1101.
2. WOLLENBERG A, ARIENS L, THURAU S *et al.* Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1778-1780.
3. ACHTEN RE, VAN LUIJK C, VAN DER RIJST L *et al.* Identification of risks factors for dupilumab-associated ocular surface disease in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2022; 102:adv00666.
4. DOAN S, ARNOULD L, FEBVAY *et al.* Dupilumab-related blepharoconjunctivitis: recommendations of the CEDRE group. Atopic dermatitis, conjunctivitis and dupilumab: which management approach? *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:277-287.

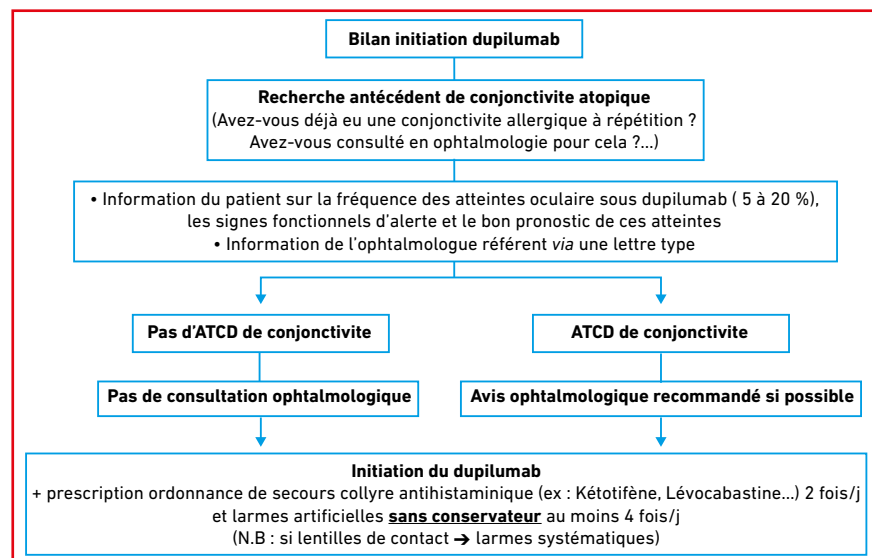


Fig. 9 : Recommandations du CEDRE avant mise sous DUPI. Doan S *et al.* *J Fr Ophtalmol*, 2022;45:277-287.

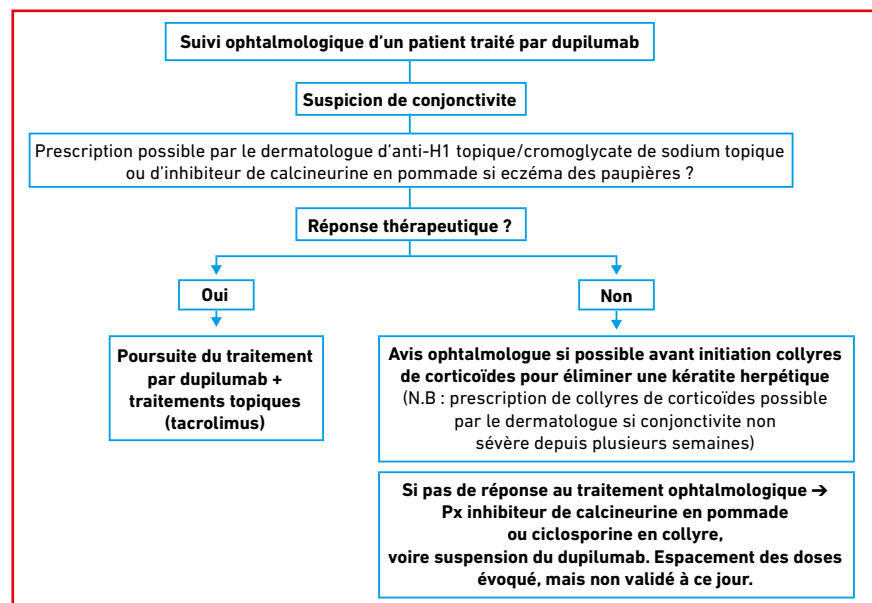


Fig. 10 : Recommandations du CEDRE en cas de conjonctivite sous DUPI.



Dermatite atopique, pemphigoïde bulleuse, prurigo nodulaire et urticaire chronique spontanée.

Concept des dermatoses inflammatoires Th2 médiées et nouvelles thérapeutiques

D'après la communication du Dr Édouard Begon (CH Pontoise) et du Dr Parna Djalali Moghadam (Paris).

En plus d'occuper une place centrale dans l'atopie, l'immunité de type 2 (T2) joue un rôle prépondérant dans différentes pathologies cutanées. Aussi, les thérapeutiques ciblant ce processus sont-elles évaluées dans plusieurs indications. État d'avancement pour la pemphigoïde bulleuse (PB), le prurigo nodulaire (PN) et l'urticaire chronique spontanée (UCS).

1. T2 : la voie de dermatoses variées

La voie T2 est caractérisée par une polarisation Th2 (immunité adaptative), avec activation de lymphocytes Th2 et B, doublée d'une mobilisation d'ILC2 (lymphocytes de l'immunité innée), mastocytes, polynucléaires basophiles et éosinophiles. Toutes ces cellules produisent et répondent aux cytokines clés IL4, IL5, IL13 et IL31.

Ce processus inflammatoire prédomine dans tous les sous-types de DA et intervient dans les comorbidités atopiques (asthme, allergie alimentaire, rhinite allergique, œsophagite à éosinophiles).

Les avancées physiopathogéniques dévoilent une constellation d'autres pathologies cutanées T2 médiées, potentiellement sensibles aux thérapies ciblant ses acteurs (en plus de celles déjà citées : eczéma chronique des mains, pelade, lymphome T cutané, maladies sclérodermiformes, dermatoses éosinophiles) [1-3].

2. Pemphigoïde bulleuse : anti-IgE, anti-IL4/13 et anti-IL5

Dans la pemphigoïde bulleuse (PB), la réponse est dirigée contre un auto-antigène de la jonction dermoépidermique.

Les éosinophiles attirés dans la peau par les IgE, dont la sécrétion est favorisée par les lymphocytes Th2, sécrètent des enzymes protéolytiques conduisant à l'endommagement de la jonction [4].

>>> L'omalizumab (OMA), anticorps monoclonal anti-IgE utilisé dans l'asthme, est la première biothérapie à avoir été évaluée dans la PB. En l'absence d'étude randomisée, de petites séries de cas rapportent une action rapide et importante chez un nombre élevé de patients (rémission complète ou partielle dans 84 à 89 % des cas), avec des chiffres de rechute variables (6 à 80 %) [5-7]. L'une d'elles mentionne la survenue d'effets indésirables chez 20 % des patients [5]. L'OMA figure dans la version la plus récente du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la PB. Dans les formes multibulleuses, il se discute en cas d'inefficacité ou de contre-indication à la corticothérapie orale et/ou aux immunosuppresseurs (MTX, mycophénolate mofétil) chez les patients ne répondant pas aux dermocorticoïdes très forts. Il est principalement recommandé dans les formes pseudo-urticariennes, avec des taux sanguins élevés d'éosinophiles ou d'IgE.

>>> La deuxième biothérapie est le dupilumab (DUPI), anticorps anti-IL4 et IL13, utilisé à la même posologie que pour la DA. Il agit plus en amont dans la cascade inflammatoire et entraîne une diminution du *pool* des lymphocytes Th2 (*fig. 11*). Depuis 2018, une soixantaine de cas ont été publiés. Dans la série princeps (13 patients dont 6 traités en association au MTX ou aux corticoïdes systémiques), une amélioration a été notée dans 92 % des cas, avec obtention d'une rémission complète

pour plus de la moitié [8]. Dans les deux séries suivantes, les auteurs ont comparé de manière rétrospective le DUPI associé à un traitement conventionnel (méthylprednisolone ± azathioprine) au traitement conventionnel seul [9, 10]. Elles rapportent l'obtention plus rapide d'un contrôle de la maladie et de la réduction des doses de corticoïdes, avec une très bonne tolérance.

Le Groupe Bulles de la Société Française de Dermatologie mène une étude multicentrique qui recense les cas de PB traités par DUPI en France, une trentaine à ce jour.

De plus, un essai de phase III (LIBERTY-BP) est en cours pour comparer le DUPI *versus* placebo (PBO), en association aux corticoïdes généraux en décroissance.

D'autres molécules agissant sur des cibles différentes sont en cours d'évaluation :

- benralizumab, anti-IL5 : essai de phase III en cours ;
- bertilimumab, anti-éotaxine 1 (cytokine agissant sur le recrutement des éosinophiles) : réduction de 81 % du BPDAI (*Bullous Pemphigoid Disease Area Index*) dans une étude de phase II portant sur 9 patients.

3. Prurigo nodulaire : anti-IL4/13 et anti-IL31

Bien que de physiopathologie non totalement élucidée, le PN est actuellement classé dans les maladies T2. Les cytokines IL4 et IL13 sont surexprimées dans les lésions et des infiltrats éosinophiles peuvent être observés. Deux cadres sont distingués : avec antécédents atopiques dans la moitié des cas environ, ou sans,

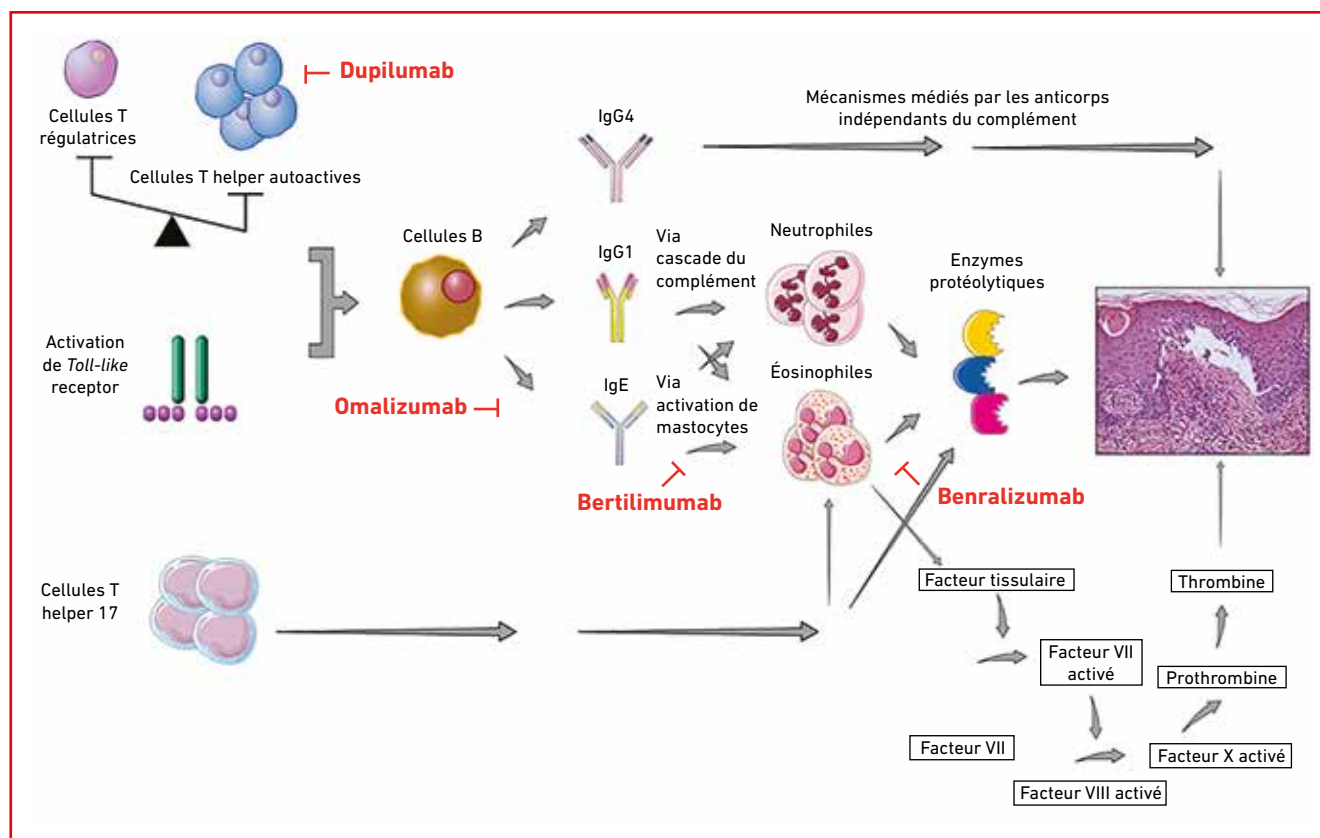


Fig. 11 : Niveau d'action sur la voie Th2 des biothérapies essayées dans la PB. Modifié d'après [4].

mais associé à d'éventuelles comorbidités métaboliques ou thyroïdiennes [11, 12]. Un cercle vicieux prurit-grattage et le développement d'une sensibilisation neuronale sont en jeu. La maladie a ainsi deux versants, l'un dysimmunitaire, l'autre neurosensoriel [13].

>>> Dans un essai de phase III (n = 151), **le DUPI** a montré une efficacité statistiquement supérieure au PBO à S24, avec une amélioration ≥ 4 points du score WI-NRS (*Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale*) chez 60 % des patients *versus* 18 % et obtention d'un score IGA 0/1 dans 48 % des cas *versus* 18 % [14]. Il figure dans les recommandations de prise en charge de l'IFSI (International Society for the Study of Itch) de 2020 pour les formes rebelles aux autres traitements [15].

>>> Le némolizumab (NEMO), anti-IL31, a aussi été évalué *versus* PBO

(n = 70) [16]. La diminution du score de prurit EVA hebdomadaire était significativement plus importante sous NEMO dès S4, de l'ordre de 50 %. À S16, elle atteignait 60 % *versus* 28 % et le pourcentage de patients ayant un IGA 0/1 et une amélioration ≥ 2 points par rapport aux valeurs initiales était de 38 % *versus* 11 %. Le NEMO est aussi mentionné dans l'IFSI-Guideline.

4. L'UCS: anti-IgE, anti-IL4/13, inhibiteur de tyrosine kinase et anti-IL5

La physiopathologie de l'UCS est toujours en voie de décryptage, elle aussi. Les signes de polarisation Th2 sont un taux élevé d'IL4 dans la peau et le sang, ainsi que la présence de mastocytes, basophiles et éosinophiles en abondance. Deux pistes principales se dégagent : auto-allergique médiée par les IgE et auto-immune faisant intervenir des IgG ou anti-récepteurs aux IgE (**fig. 12**) [17].

>>> L'OMA, qui cible les IgE, a fait l'objet de plusieurs études randomisées. La principale remonte à 2013 (n = 323) et a évalué différentes doses d'OMA *versus* PBO [18]. Elle a conclu à une réduction significative du prurit, avec cependant l'absence d'amélioration dans près d'un tiers des cas, même à la dose recommandée de 300 mg toutes les 4 semaines. Plus récemment, une méta-analyse, dans laquelle les dossiers de plus de 1 000 patients ont été repris, arrive globalement au même résultat, avec une efficacité dose-dépendante sur le prurit et le nombre de plaques [19]. Les 70 % de patients ayant présenté une réponse rapide, en moins d'un mois, présenteraient probablement plutôt un profil auto-allergique et bénéficieraient directement de la diminution des IgE. Les 30 % restants relevaient davantage d'une atteinte auto-immune, avec une efficacité plus tardive, liée au délai d'internalisation

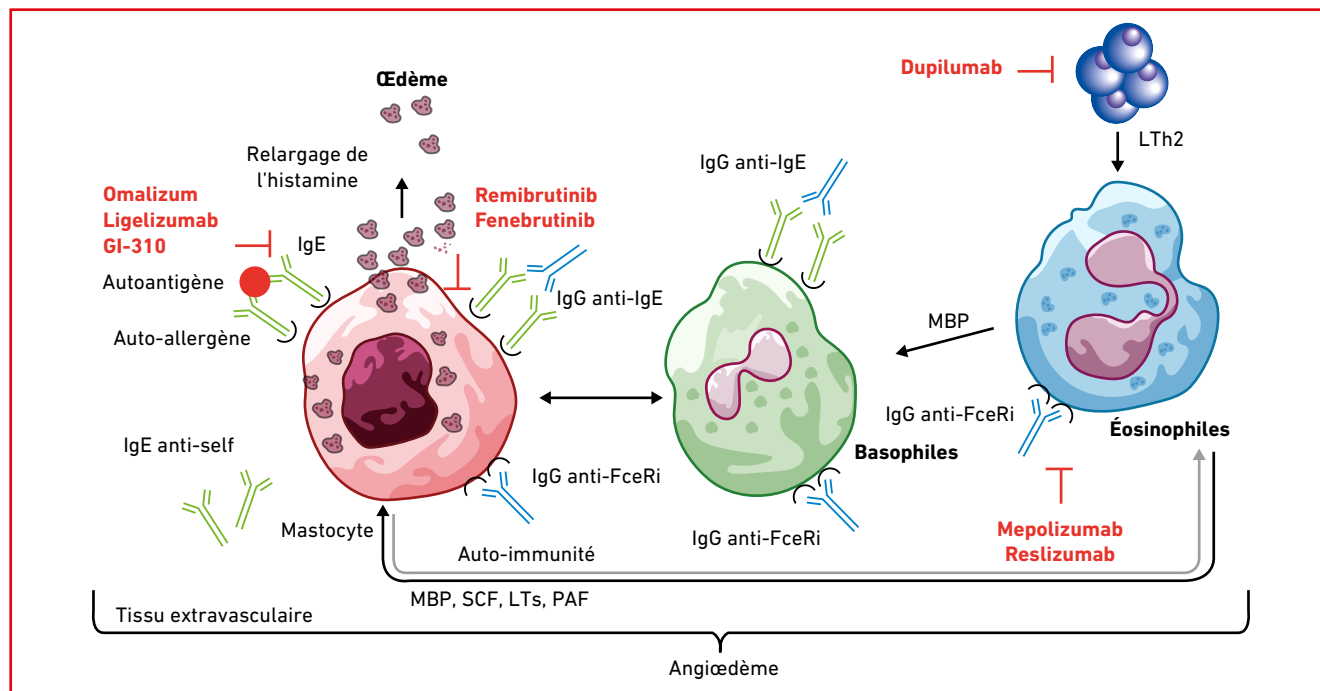


Fig. 12: Niveau d'action sur la voie Th2 des biothérapies essayées dans l'UCS. Modifié d'après [17].

du récepteur aux IgE après diminution du taux d'IgE. Par ailleurs, quelques études utilisant des posologies allant jusqu'à 450 mg ou 600 mg toutes les 4 semaines ont montré la possibilité d'obtenir une réponse chez certains patients ne répondant pas à des doses inférieures [20]. Dans les recommandations internationales, l'OMA se positionne en adjonction en cas d'échec des anti-H1 à posologie maximale.

>>> Le DUPI, à dose standard, fait l'objet d'une étude de phase III comparative au PBO (CUPID). Les résultats préliminaires montrent une diminution significative du score d'activité de l'UCS dans le groupe dupilumab chez les patients naïfs de biothérapie antérieure.

>>> Le rémibrutinib, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton qui s'oppose à la dégranulation mastocytaire, a été évalué dans un essai de phase IIb, contrôlé contre PBO, portant sur 311 patients. Il a montré sa capacité à réduire de façon significativement supérieure le score d'activité de l'UCS, quelle que soit la dose utilisée (10, 35 ou 100), en 1 ou

2 prises par jour. Une étude de phase III est en cours.

>>> Le ligelizumab, anticorps anti-IgE de plus haute affinité que l'OMA, a permis l'obtention d'une rémission complète à 3 mois chez 40 % des patients dans une étude randomisée de phase II incluant 382 patients. Une étude de phase III est aussi en cours.

>>> Enfin, des cas isolés de rémission d'une UCS chez des patients traités pour un asthme par **mépolizumab** ou **reslizumab** (anti-IL5) ont été rapportés [21, 22].

BIBLIOGRAPHIE

1. BELMESK L, MUNTYANU A, CANTIN E *et al*. Prominent role of type 2 immunity in skin diseases: beyond atopic dermatitis. *J Cut Med Surg*, 2022;26:33-49.
2. HENDRICKS A, YOSIPOVITCH G, SHI VY. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis – a systematic review. *J Dermatolog Treat*, 2021;32:19-28.
3. MUÑOZ-BELLIDO FJ, MORENO E, DÁVILA I. Dupilumab a review of present indi-

cations and off-label uses. *J Investig Allergol Immunol*, 2022;32:97-115.

4. GENOVESE G, DI ZENZO GD, COZZANI E *et al*. New insights into the pathogenesis of bullous pemphigoid: 2019 update. *Front Immunol*, 2019;10:1506.
5. KREMER N, SNAIST I, COHEN ES *et al*. Rituximab and omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid: a systematic review of the literature. *Am J Clin Dermatol*, 2019;20:209-216.
6. CAO P, XU W, ZHANG L. Rituximab, omalizumab, and dupilumab treatment outcomes in bullous pemphigoid: a systematic review. *Front Immunol*, 2022;13:928621.
7. ALEXANDER M, BOHELAY G, GILLE T *et al*. Rapid disease control in first-line therapy resistant mucous membrane pemphigoid and bullous pemphigoid with omalizumab as add-on therapy: a case series of 13 patients. *Front Immunol*, 2022;13:874108.
8. ABDAT R, WALDMAN RA, DE BEDOUT V *et al*. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case series. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83:46-52.
9. ZHANG Y, XU Q, CHEN L *et al*. Efficacy and safety of dupilumab in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Front Immunol*, 2021;12:738907.
10. YANG J, GAO H, ZHANG Z *et al*. Dupilumab combined with low-dose systemic steroid therapy improves efficacy

- and safety for bullous pemphigoid. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15648.
11. 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.
 12. MISERY L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol*, 2022;187:464-471.
 13. YOSIPOVITCH G. Prurigo nodularis: new treatments on the horizon. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1035-1036.
 14. YOSIPOVITCH G *et al.* EADV 2022.
 15. STANDER S, PEREIRA MP, BERGER T *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. 2020, published on line.
 16. STANDER S, YOSIPOVITCH G, LEGAT FJ *et al.* Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med*, 2020;382:706-716.
 17. MAURER P, KHAN DA, ELIEH ALI KOMI D *et al.* Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:1067-1078.
 18. MAURER M, ROSEN K, HSIEH HJ *et al.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*, 2013;368:924-935.
 19. ZHAO ZT, JI CM, YU WJ *et al.* Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Immunol*, 2016;137:1742-1750.
 20. METZ M, VADASZ Z, KOCATÜRK E *et al.* Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020;59:38-45.
 21. MAGERL 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.
 22. MAURER M, ALTRICHTER, 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.

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.

