

■ Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Des dermatoses inflammatoires chroniques aux maladies rares de la peau : qu'attend-on de la prise en charge aujourd'hui ?

RÉDACTION : T. MAHEVAS

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS

C'est dans le cadre des dernières Journées Dermatologiques de Paris que le laboratoire Almirall a organisé un symposium satellite sur le thème "Des dermatoses inflammatoires chroniques aux maladies rares de la peau : qu'attend-on de la prise en charge aujourd'hui ?" qui a réuni de nombreux dermatologues autour des Prs Christine Bodemer et Jean-David Bouaziz et du Dr Ziad Reguiai. En voici les points forts.

■ Psoriasis : contrôler la maladie durablement pour le bien-être de nos patients

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

Le psoriasis est une maladie systémique source de syndrome métabolique, d'atteinte articulaire, de retentissement sur la vie sociale, professionnelle, relationnelle et d'augmentation du risque de dépression. De nombreux progrès thérapeutiques en ont bouleversé la prise en charge. Malgré cela, le psoriasis sévère existe encore.

Une étude de 2017 a montré que les patients insatisfaits de leur prise en charge avaient en moyenne un psoriasis de durée plus longue et plus sévère, avaient connu un nomadisme médical important et étaient traités localement [1]. Des données comparables avaient été rapportées par l'étude MAPP portant sur 3 426 patients où près de 90 % des psoriasis sévères et près de 60 % des rhu-

matismes psoriasiques n'avaient pas de traitement systémique [2].

D'énormes progrès thérapeutiques ont vu le jour au cours des 20 dernières années, passant d'un objectif thérapeutique de PASI 50 à un PASI 75 puis à PASI 90, voire PASI 100 avec l'avènement des anti-IL17 et des anti-IL23, tout en permettant de s'adapter au profil de chaque patient. Ces progrès sont aussi à la base d'une révision constante des recommandations.

On sait que l'axe Th17 et les voies de l'IL17 et IL23 sont des cibles majeures pour le traitement du psoriasis. Les données cliniques sur l'efficacité et la tolérance du tildrakizumab à 5 ans sont satisfaisantes : il n'y a pas de perte d'efficacité (PASI ou IGA) ni de surrisque de cancer ou de maladies cardiovasculaires ou d'infections sévères (données de tolérance comparables à celles du registre PSOLAR) [3, 4].

En vie réelle, les résultats de l'étude non interventionnelle, prospective et multi-

centrique TILOT (présentée sous forme de poster aux JDP) montrent que, chez les 412 patients inclus et traités par tildrakizumab pendant 52 semaines (**fig. 1**) :

- le PASI passe de 16 à 2,1, ce qui correspond à une amélioration de 82,4 % ;
- 75 % des patients inclus ont un PASI < 3.

Aucune différence n'est par ailleurs notée en termes d'efficacité entre les patients bio-naïfs et bio-expérimentés. 87 % des patients bio-expérimentés considèrent le tildrakizumab comme bon voire très bon en termes d'efficacité et 100 % en termes de tolérance. Et 93 % des patients bio-naïfs le considèrent comme bon voire très bon en termes d'efficacité et 96 % en termes de tolérance. Enfin, cette efficacité du tildrakizumab est également objectivée au niveau des ongles et du cuir chevelu.

Les stratégies thérapeutiques actuelles doivent prendre en compte certes l'efficacité et la tolérance des molécules utilisées mais aussi la flexibilité du traitement, les désirs et l'attente des patients. Les

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

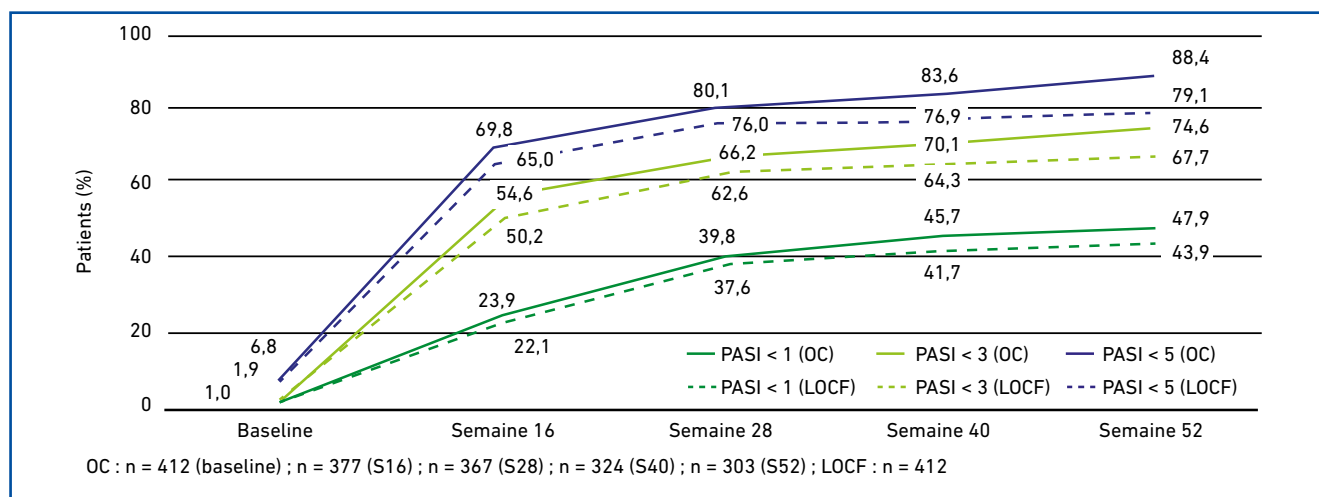


Fig. 1 : Résultats à 52 semaines de l'étude multicentrique TILOT sur le PASI.



Fig. 2 : Étude POSITIVE. A : J0 mise sous tildrakizumab 200 mg. B : M6 après 3 injections de tildrakizumab 200 mg. © Z. Reguiai.

objectifs thérapeutiques de nombreuses recommandations actuelles sont basés sur le PASI90 et le PASI100 (blanchiment total) mais on sait que les objectifs des patients peuvent être différents de ceux des médecins, avec une place majeure pour la réduction du prurit chez les patients. Ces différences de perception peuvent encore évoluer avec le temps.

De nombreux outils ont été proposés pour l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de psoriasis ; le plus communément utilisé en pratique est le DLQI et il existe le plus souvent une corrélation entre le DLQI et le blanchiment. L'alexithymie, c'est-à-dire la difficulté à identifier et à exprimer ses émotions, fréquente dans le psoriasis et associée à un fardeau important de la maladie, est une des principales limites à la mesure de l'impact de la qualité de vie de même que certaines topographies particulières : cuir chevelu, ongles, paumes et plantes, organes génitaux. Dans une étude multicentrique menée par RESOpso sur les PASI et DLQI discordants, deux profils de patients ont été individualisés :

- le groupe 1, PASI < 10 et DLQI > 10, concerne fréquemment des jeunes femmes actives, d'IMC plus faible, tabagiques, ayant consulté plus de médecins généralistes et de dermatologues, d'un plus haut niveau de formation ;

– le groupe 2, PASI > 10 et DLQI < 10, est caractérisé par des patients masculins, plus âgés, avec plus de comorbidités (IMC élevé) et consommant plus d'alcool [5].

L'étude POSITIVE en conditions de vraie vie évaluera grâce à l'indice WHO-5 l'effet du tildrakizumab sur le bien-être général et psychologique des patients atteints de psoriasis modéré à sévère et de leurs partenaires ainsi que sur la satisfaction des médecins (**fig. 2**).

Concernant les traitements locaux, de nombreux traitements sont en cours de développement avec de nouvelles molécules (roflumilast, tapinarof) et de nouvelles technologies comme le PAD qui favorise une meilleure pénétration du calcipotriol (CAL) et du dipropionate de bétaméthasone (DB) dans la peau dans une formulation en crème considérée comme moins grasse et plus agréable à appliquer par les patients avec une bonne efficacité.

Ainsi, dans le psoriasis, on peut changer significativement la vie des patients grâce à des innovations thérapeutiques et des stratégies thérapeutiques adaptables aux besoins du patient et centrées sur l'amélioration de son bien-être.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAHÉ E, MACCARI F, BEAUCHET A *et al.* Psoriatic patients: Analysis of patients

dissatisfied with their management]. *Ann Dermatol*, 2017;144:497-507.

2. LEBWHOL M *et al.* Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:871-881.e1-30.
3. REICH K, PAPP KA, BLAUVELT A *et al.* Tildrakizumab *versus* placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2017;390: 276-288.
4. THACI D, PIASERICO S, GUPTA AK *et al.* Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol*, 2021;185:323-334.
5. AMY DE LA BRÈTÈQUE M, BEAUCHET A, QUILES-TSIMARATOS N *et al.* Characteristics of patients with plaque psoriasis who have discordance between Psoriasis Area Severity Index and dermatology life quality index scores. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31: e269-e272.

Dermatite atopique : quels changements depuis l'avènement des biothérapies ?

D'après la communication du Pr Jean-David Bouaziz (Hôpital Saint-Louis, Paris).

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique (DA) a permis le développement, en une dizaine d'années, de nouvelles thérapeutiques ciblant l'immunité de

type 2 plus efficaces, mieux tolérées et visant une amélioration importante du bien-être des patients.

Aujourd'hui, nous disposons de trois biothérapies ciblant la voie Th2 (**tableau I**):

- le premier anticorps monoclonal développé dans la DA, le dupilumab, est un anti-IL4-IL13-récepteur alpha commun aux récepteurs de l'IL4 et l'IL13. Les études SOLO 1 et SOLO 2 ont inclus des DA modérées à sévères (IGA 3 ou 4, EASI de 30 en médiane) avec, à S16 *versus* placebo, un IGA 0-1 et un EASI 75 compris entre 38 et 50 % respectivement. Le pic d'efficacité était atteint en 3 à 6 mois;
- le tralokinumab est un anticorps monoclonal anti-IL13 qui a montré, dans les études ECZTRA 1 et 2, une amélioration des DA modérées à sévères (SCORAD à 70) avec, à S16 *versus* placebo, des réponses IGA 0-1 ou EASI 75 évaluées à 22 et 33 % respectivement. L'efficacité est améliorée au cours du temps;
- le lébrikizumab est un anti-IL13 (actif) empêchant spécifiquement la formation du complexe IL13R alpha et IL4R alpha. Les études ADVOCATE 1 et 2 ayant inclus des DA modérées à sévères (EASI 30) ont montré, à S16 *versus* placebo, une amélioration de l'IGA 0-1 ou et de l'EASI 75 à 33 et 51 %.

Ces molécules ont une bonne tolérance, excepté les kératoconjonctivites paradoxales.

	Dupilumab	Tralokinumab	Lébrikizumab
Mécanisme d'action	Se lie à l'IL4Rα bloquant la voie de signalisation de l'IL4 et de l'IL13	Se lie à l'IL13, empêche l'IL13 de se lier au récepteur IL13Rα1 et au récepteur leurre IL13Rα2, bloquant ainsi la voie de l'IL13 et la régulation endogène de l'IL13	Se lie à l'IL13, empêche spécifiquement la formation du complexe de l'IL13Rα1/IL4Rα, bloquant ainsi la signalisation en aval tout en préservant la régulation de l'IL13 endogène
Dose	300 mg Q2W (patients adultes)	300 mg Q2W ou 300 mg Q4W	300 mg Q2W ou 300 mg Q4W (en développement)
Initiation	600 mg : 2 x 300 mg (patients adultes)	600 mg : 4 x 150 mg	300 mg Q2W (en développement)
Obtention de l'AMM chez l'adulte	Septembre 2017	Juin 2021	Non précisé

Tableau I : Biothérapies ciblant la voie Th2.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Les progrès dans la prise en charge de la DA sont également liés à une meilleure connaissance de la maladie. La DA résulte d'une altération d'une composante barrière et d'une composante immune (immunité de type 2) impliquant l'exposome, les allergènes, les alarmines produites en réponse au stress épidermique, les cellules dendritiques, les ILC2 et une réponse lymphocytaire T type Th2, puis les lymphocytes B avec production d'IgE [1].

Une meilleure évaluation des patients est une condition indispensable à ces progrès. Nous disposons de plusieurs scores :
 – IGA : *investigator global assessment* ;
 – SCT : *surface corporelle totale atteinte* ;
 – ITCH NRS : *itch numeric rating scale* (échelle de prurit de 0 à 10) ;
 – EVA prurit et EVA sommeil sur les 7 derniers jours ;
 – score EASI moins facile à mesurer en pratique courante, comme le PASI.

Une meilleure connaissance des traitements classiques garantit leur utilisation optimale et des indications mieux posées

des nouvelles thérapeutiques. À ce titre, la ciclosporine peut être utilisée avec une efficacité rapide mais il faudra veiller au respect minutieux des contre-indications relatives ou absolues. La "survie médicamenteuse" de la ciclosporine, sans effet secondaire ou échappement, est ainsi estimée à 2 ans [2]. Le méthotrexate est une autre molécule qui n'a pas l'AMM dans l'indication DA mais elle est efficace à forte dose (25 mg/semaine) [3].

Au total, la prise en charge moderne de la DA s'appuie aujourd'hui sur les associations de patients, le réseau ville-hôpital, la connaissance réciproque de la maladie par le médecin et le patient et le suivi de cohortes (industrielles ou académiques : groupe GREAT de la SFD).

BIBLIOGRAPHIE

1. BIEBER T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nature Reviews*, 2022;21:21-40.
2. BERTH JONES J, GRAHAM-BROWN RA, MARKS R et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1997;136:76-81.
3. GOUJON C, VIGUIER M, STAUMONT-SALLÉ et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018; 6:562-569.e3.

Maladies rares de la peau : les attentes des patients au centre de notre prise en charge

D'après une communication du Pr Christine Bodemer (Hôpital Necker, Paris).

Les maladies rares sont des maladies touchant moins de 1 personne/2 000 mais elles sont nombreuses (plus de 7 000 maladies répertoriées) et concernent de nombreux patients (30 millions en Europe, 8 % de la population mondiale). Ce sont des maladies orphelines dans la majorité des cas.

600 maladies dermatologiques sont répertoriées sur Orphanet avec 80 % de génodermatoses, le reste se divisant en maladies auto-immunes, effets secon-

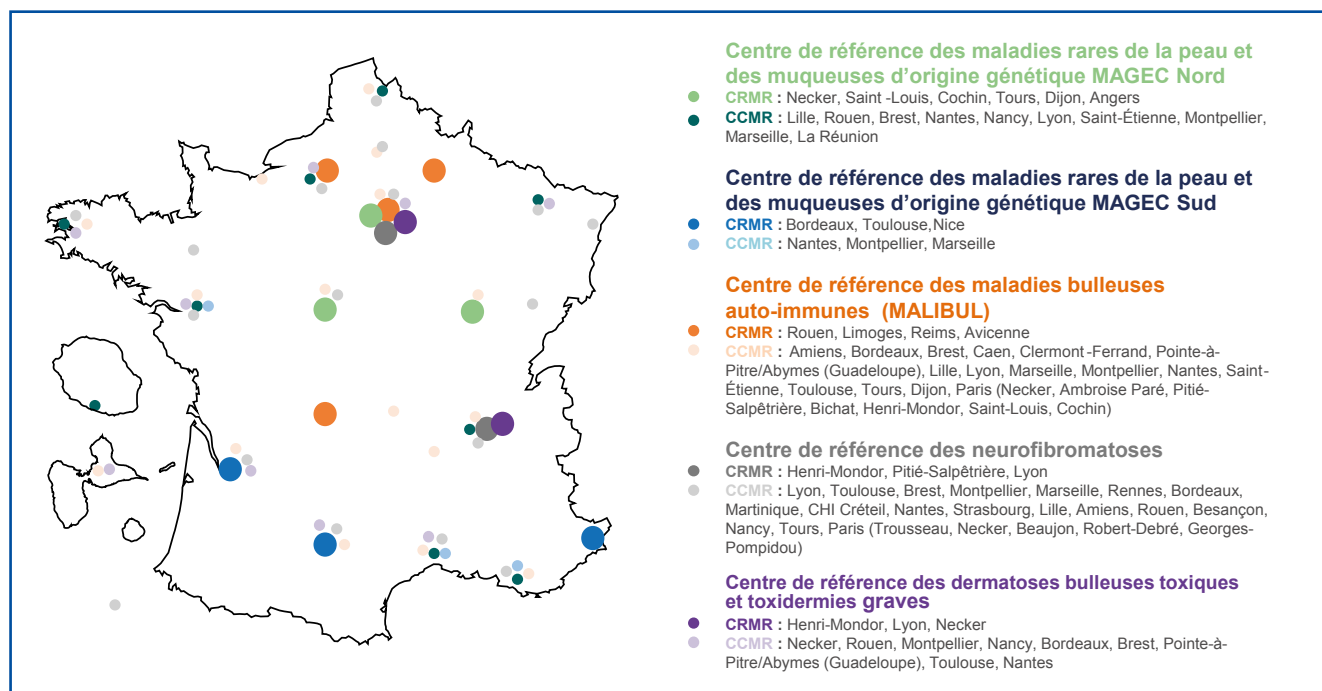


Fig. 3 : Plan maladies rares 1-2-3 : 2004-2022. Filière Maladies rares.

dares des médicaments et rares tumeurs cutanées. Elles peuvent être de présentation uniquement cutanée et associées à des manifestations systémiques spécifiques (gène muté) ou secondaires (conséquence de l'atteinte cutanée).

Ce groupe de maladies rares de la peau est très hétérogène mais présente de nombreux défis communs : retard diagnostique important, mécanismes physiopathologiques incompris, défaut de formation médicale et paramédicale, coût des soins cutanés volontiers complexe, pronostic vital parfois engagé, comorbidités nombreuses, faible reconnaissance du fardeau individuel et isolement social. Elles nécessitent toujours une approche pluridisciplinaire.

Les génodermatoses représentent le groupe le plus important. Elles débutent

fréquemment à des périodes clés du développement. Elles sont toujours responsables d'une altération de l'apparence et entraînent un véritable tsunami dans la famille avec une culpabilité des parents car la cause est souvent génétique.

La douleur physique et psychologique est au premier plan avec un retentissement fonctionnel parfois considérable, une rupture fréquente des soins du fait de l'isolement social accentué par la déscolarisation habituelle. Les parents deviennent des soignants et supportent un fardeau financier, physique, social et psychologique pour eux et pour l'enfant.

L'enjeu pour les soignants est bien sûr de savoir évoquer la maladie rare, la diagnostiquer et la traiter, mais surtout d'avoir une approche centrée sur le patient. Parmi les

défis qui attendent l'équipe soignante, la bienveillance est l'approche la plus importante en sachant qu'il existe souvent une discordance entre les attentes du médecin et celles du patient. La prise en charge de la douleur physique et psychologique est essentielle, de même que l'intégration du patient et de ses proches dans des programmes d'éducation thérapeutique adaptés.

Les réseaux de référence pour les maladies rares de la peau sont d'une aide considérable pour la prise en charge des patients atteints (**fig. 3**).

Les perspectives thérapeutiques sont en plein développement avec des résultats parfois exceptionnels : thérapies géniques, thérapies prénatales, repositionnement de molécules, biothérapies et petites molécules.