Mensuel
Octobre 2023
Cahier 2

réalités

n° 324

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Quelle prise en charge pour nos patients souffrant de pelade ?

Rédaction : Dr P. BOGHEN

La médecine collaborative au service de tous

© Ziad Reguiaï

Édition réalisée avec le soutien du Laboratoire Lilly

RESO

La médecine collaborative au service de tous

URIAGE EAU THERMALE

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

JDP Journées dermatologiques de Paris

SALLE 243

RESO en partenariat avec les Laboratoires Dermatologiques D'Uriage et Janssen **vous invite à son 1er Symposium**

Mercredi 6 décembre 2023
de 18h à 19h

Best of RESO 2023

Données de nos études scientifiques et cas cliniques interactifs

Programme scientifique

- Psoriasis et cicatrice mémorielle
  Dr François Maccari, La Varenne Saint-Hilaire
- Les anti-Jak dans la dermatite atopique : Quelles actualités RESO depuis le PRAC ?
  Dr Ziad Reguiai, Bezannes
- Maladie de Verneuil : premiers enseignements de notre observatoire des Maladies Cutanées Chroniques Inflammatoires (OMCCI)
  Dr Pierre-André Bécherel, Hôpital privé d'Antony
- Resoconnex : Cas cliniques - dermatoses inflammatoires
  Dr Edouard Begon, Pontoise

DR FRANÇOIS MACCARI
Dermatologue
La Varenne Saint-Hilaire

DR EDOUARD BEGON
Dermatologue
CH Pontoise

DR ZIAD REGUIAI
Dermatologue
Bezannes

DR PIERRE ANDRÉ BÉCHEREL
Dermatologue
Hôpital privé d'Antony

PALAIS DES CONGRÈS - 2 PLACE DE LA PORTE MAILLOT - 75017 PARIS
Porte Maillot - Monceau - 17e Arrondissement

Quelle prise en charge pour nos patients souffrant de pelade ?

Rédaction : Dr P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

De nouveaux traitements, notamment des JAK inhibiteurs, sont en cours de développement pour la prise en charge thérapeutique de la pelade.

Mythes et réalités

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

La pelade commence à émerger de sa gaine de mystère. Démêlage du vrai et du faux à la lumière des connaissances actuelles sur son épidémiologie et sa physiopathologie.

1. Ça n'arrive qu'aux autres…

Faux. Selon une publication de la Mayo Clinic, le risque au cours de la vie de développer une pelade est en effet estimé à 1,7 %, ce qui n'est pas négligeable. Les deux sexes sont concernés à égalité. Elle touche tous les âges, même si 1 personne sur 2 atteintes a moins de 20 ans. Elle s'observe dans toutes les ethnies. Sa prévalence, située entre 1/1 000 et 1/5 000, semble moindre chez les Afro-Américains et plus élevée dans les populations asiatiques.

2. … sur un terrain prédisposé

Vrai. Elle ne frappe probablement pas au hasard, la composante génétique étant manifeste : 37 % des patients qui développent une pelade avant l'âge de 30 ans ont des antécédents familiaux. Ce terrain pourrait en partie expliquer le risque important de rechute (plus d'un épisode dans 85 % des cas).

3. Un processus auto-immun est activé…

Vrai. La boucle auto-immune responsable de la destruction bulbaire comprend les étapes suivantes (***fig. 1***) :
– présentation d'auto-antigènes par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (PDC) (rôle du système HLA) ;
– activation de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et Th17 ;
– sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en particulier d'IFNγ, aux effets médiés par la voie JAK/STAT ;
– entretien du processus *via* la production incessante de lymphocytes T autoréactifs par le ganglion lymphatique [1].

Dans ce contexte de dysrégulation immunitaire, le patient peut présenter d'autres pathologies auto-immunes qu'il convient de rechercher, notamment : thyroïdite de Hashimoto, vitiligo, maladie cœliaque, anémie de Biermer et polyendocrinopathie multiple.

4. … ayant pour cible la matrice

Vrai. La partie profonde du follicule est la cible de l'attaque des CD8+ qui provoquent la destruction de la matrice et l'arrêt abrupt du cheveu en phase anagène. Cette bataille sous-épidermique explique l'absence de manifestation en surface : pas de signe d'inflammation, peau d'aspect normal en dehors de l'alopécie, orifices pilaires apparents (***fig. 2A, B et C***). Son accès difficile par voie externe explique le manque d'efficacité des traitements locaux pour l'instant (échec des essais avec des JAK inhibiteurs en topiques).

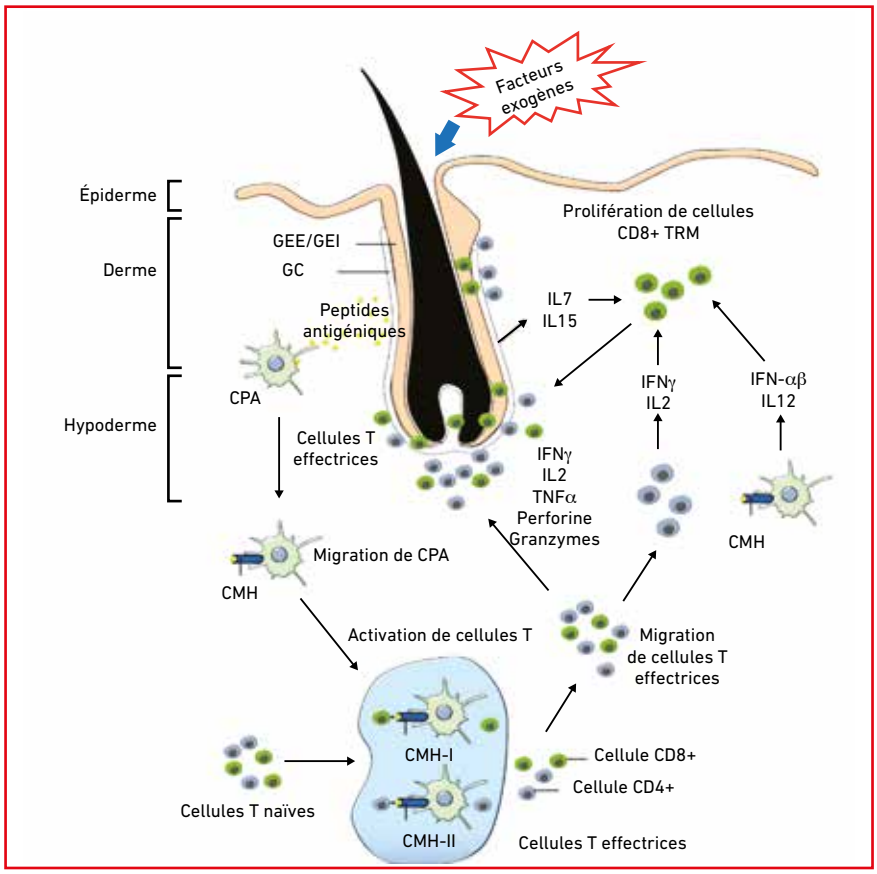

Fig. 1 : Physiopathologie de la pelade : rôle majeur de l'IFNγ médié par la voie JAK/STAT. GEE/GEI : gaine épithéliale externe/gaine épithéliale interne ; CD8 TRM : CD8 mémoires résidents des tissus ; GC : gaine conjonctivale ; CPA : cellule présentatrice d'antigène ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

5. Les cellules souches bulbaires assurent la repousse…

Faux. Le maximum de cellules souches à partir desquelles le cheveu peut se régénérer est localisé, non pas au fond mais à mi-hauteur environ du follicule, dans un renflement. C'est pourquoi l'inflammation profonde au cours de la pelade n'altère pas, en théorie, les capacités ultérieures de repousse du cheveu.

6. … qui finit toujours par arriver

Faux. Effectivement, un rétablissement spontané se produit dans 60 % des cas environ en l'espace de 6 mois lorsque la surface atteinte est inférieure à 40 %. Le pronostic est moins favorable pour les formes plus étendues. Une étude italienne, menée sur près de 200 malades, a montré qu'un tiers des patients ayant perdu 25 à 50 % de leurs cheveux ont des plaques actives à long terme et, parmi ceux-ci, 1 sur 3 évoluera vers une pelade décalvante totale ou universelle [2]. Au-delà de 1 an, la repousse – même partielle – d'une pelade décalvante ne se produit que dans 20 % des cas.

Dans les faits, même si la pelade est classée parmi les alopécies non cicatricielles, la repousse n'est pas garantie. La répétition des épisodes peut entraîner la miniaturisation progressive des follicules pileux, allant parfois jusqu'à leur disparition.

7. Et le système nerveux chapeaute le tout !

Vrai. Les travaux de recherche sur les mécanismes psychopathologiques en jeu dans les maladies auto-immunes se poursuivent, mais des preuves de l'existence d'un lien entre psychisme et immunité existent déjà. La notion de processus psychosomatique, souvent vue comme un serpent de mer, ne relève pas du mythe.

En effet, les études montrent que :
– les fibres nerveuses contrôlent de manière étroite toutes les fonctions cutanées, dont la croissance pilaire et l'immunité locale ;

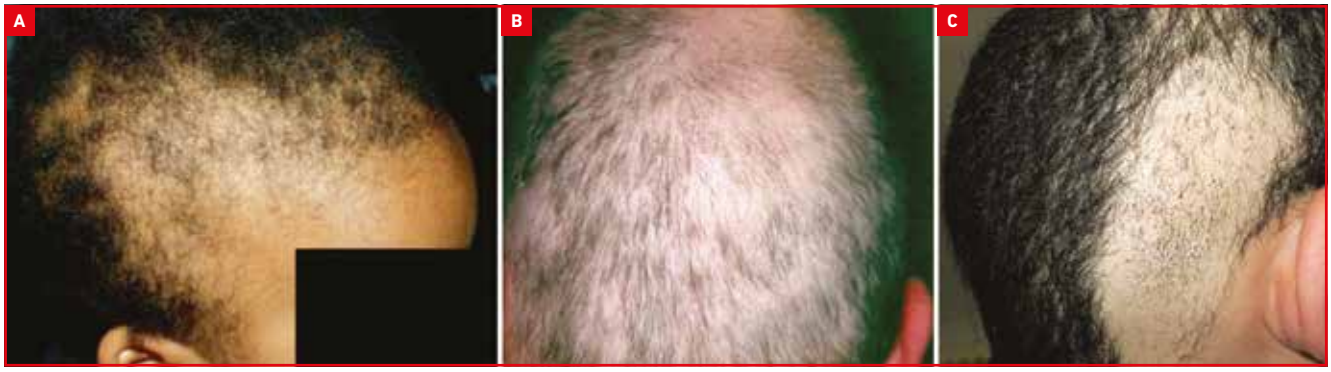

Fig. 2A, B et C : Trois cas de pelade : vrai ou faux ? (Réponses à la fin de la bibliographie de cette communication).

– les lymphocytes T possèdent de nombreux récepteurs pour les neuromédiateurs produits par les terminaisons neuronales.

Le système nerveux intervient ainsi en modulant les propriétés des cellules immunes par l'intermédiaire des neuromédiateurs. Une réaction inappropriée au stress pourrait être en jeu dans la pelade.

BIBLIOGRAPHIE

1. Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsoong C. Alopecia areata: an autoimmune disease of multiple players. *Immunotargets Ther*, 2021,10:299-312.
2. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia aerata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:438-441.

Réponses de la figure 2 : faux. **A :** alopécie de traction ; **B :** alopécie en clairière de la syphilis secondaire ; **C :** trichotillomanie.

Bilan et perspectives thérapeutiques

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

La prothèse capillaire reste souvent le seul recours en cas de pelade sévère. Le pronostic d'une alopécie totale ou universelle est particulièrement sombre : moins de 1 patient sur 10 bénéficie d'une repousse spontanée complète à long terme.

L'association méthotrexate (MTX)-corticoïdes oraux (CTC), intéressante en termes d'efficacité, est limitée par ses effets indésirables. Les JAK inhibiteurs, premières molécules à agir de façon ciblée, sont vecteurs de grands espoirs en raison d'un rapport bénéfice/risque qui se dessine comme favorable.

1. Un consensus d'experts faute d'études

Pour rappel, la rareté des essais comparatifs randomisés (ECR) jusqu'à ces dernières années a abouti à la publication en 2020 de recommandations de prise en charge fondées sur l'avis d'experts [1].

Au-dessous de 13 ans, seuls les corticoïdes locaux sont préconisés, quelle que soit la sévérité de la maladie. À partir de 13 ans, la forme injectable est mentionnée pour les atteintes légères (SALT > 30 %) et modérées (SALT 31-50 %). La corticothérapie orale est envisageable dans les formes modérées et sévères (SALT > 50 %). Pour ces dernières, le MTX est aussi une option, avec une posologie cible établie à 0,4 mg/kg/sem chez l'adolescent (13-18 ans) et 15-20 mg/sem chez l'adulte. La ciclosporine est considérée comme inefficace. L'azathioprine, quant à elle, ne fait pas l'objet d'un consensus.

2. Une association MTX-corticoïdes à l'efficacité bridée par ses inconvénients

L'intérêt de l'association MTX + CTC dans la pelade totale ou universelle a commencé à poindre dans les années 2000 avec la publication de séries, en tête desquelles celle du Pr P. Joly [2].

L'étude de l'évolution de 26 patients, suivis à Reims et traités par MTX + CTC ou MTX seul, avait permis de tirer les enseignements suivants [3] :

- **Doses moyennes initiales utilisées :** MTX 15-20 mg, CTC 20 mg.

- **Taux de réponse :**
– globale 96 % (25/26 patients) ;
– repousse complète (RC) 58 % (15/26).

- **Délai de repousse :** 3 mois.

- **Critères prédictifs de l'évolution :**
– repousse > 80 % de la surface à M3 associée à une RC à M6 ;
– repousse < 30 % à M3 associée à un échec de RC à M6.

- **Facteurs de meilleurs résultats :**
– pelade multifocale *versus* totale : RC 78 % *vs* 52 % ;
– pelade plus récente (3,5 ans) *versus* ancienne (8 ans).

- **Rechute à l'arrêt** après obtention d'une RC : 73 %.

- **Nécessité d'un traitement d'entretien :** poursuite MTX + prednisone chez 11 patients, MTX seul chez 11 autres ; dose moyenne de MTX : 10 mg/sem et prednisone 6 mg/j.

Ces résultats recoupent ceux d'une métanalyse récente des données publiées sur l'usage du MTX seul ou associé à la CTC [4] :

- **Taux de repousse > 50 % :**
– 69 % chez l'adulte (IC95 % : 60-78) ;
– 47 % chez l'enfant (IC95 % : 34-60).

- **Taux de repousse complète :**
– 45 % chez l'adulte (IC95 % : 33-57) ;
– 12 % chez l'enfant (IC95 % : 5-25).

- **Délai de repousse :**
– début : 3 mois ;
– repousse complète : 10 mois.

● **MTX + CTC > MTX seul** (OR : 2,73).

● **Rechute** essentiellement liée à la diminution de posologie de la CTC et/ou du MTX :
– adulte : 52 % ;
– enfant : 32 %.

Les **critères prédictifs de l'évolution** notés par l'équipe rémoise sont comparables à ceux mentionnés dans d'autres publications :
– favorables : ancienneté < 5 ans, pelade multifocale [5] ;
– défavorables : ancienneté > 5 ans, maladie auto-immune associée, faible poids chez les femmes, pelade universelle [6, 7].

3. Un recours logique aux JAK inhibiteurs

Les études menées sur des souris développant spontanément une pelade (C3H/Hej) ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes en jeu, avec mise en lumière du rôle important de la voie de signalisation JAK/STAT. Les constats ci-après ont été faits [8] :
– existence d'un infiltrat de lymphocytes cytotoxiques CD8+NKG2D+ et d'une hyperexpression de l'IFNγ au niveau des zones atteintes ;
– induction d'une pelade chez des souris saines par injection sous-cutanée de CD8+NKG2D+ ou greffe de peau peladique ;
– inhibition de l'expansion des CD8+NKG2D+ et du développement de la pelade par injection au moment de la greffe d'anticorps anti-IFNγ, anti-IL-15Rβ ou de JAK inhibiteurs ;
– initiation d'une repousse par application de JAK inhibiteurs sur les zones peladiques.

4. Toujours plus de molécules prometteuses

Les publications sur le **tofacitinib** (JAK inhibiteur 1/3), le **ruxolitinib** (JAK inhibiteur 1/2) et le **baricitinib** (JAK inhibiteur 1/2) dans le traitement de la pelade ont fait l'objet d'une revue systématique parue en 2019 [9]. Il s'agissait de 4 études de cohorte (n = 221 patients) et 26 séries de cas (n = 92). La méta-analyse de leurs données a apporté les informations suivantes en termes d'efficacité et de tolérance :

Fig. 3 : Cas du Dr Z. Reguiaï : repousse totale après 9 mois sous baricitinib à 4 mg/j.

● **Taux de repousse :**
– de 5 à 100 % : 72 % ;
– de 50 à 100 % : 46 %.

● **Délai moyen de repousse :**
– débutante : 2,2 ± 6,7 mois ;
– complète : 6,7 ± 2 mois.

● **Facteur prédictif de réponse :** traitement oral *versus* topique (85 % *vs* 43 % pour une repousse > 50 %).

● **Effets indésirables :**
– infection (essentiellement des voies aériennes supérieures [VAES]) : 24 % ;
– perturbation du bilan lipidique : 12 % ;
– cytolyse hépatique : 1,6 % ;
– leucopénie : 1 %.

Des essais comparatifs randomisés *versus* placebo sont aujourd'hui menés avec d'autres JAK inhibiteurs dans la pelade modérée à sévère de l'adulte. Les résultats obtenus avec deux d'entre eux ont été présentés au dernier congrès de l'EADV :
– l'**ivarmacitinib** (JAK inhibiteur 1) : étude de détermination de dose (2, 4 et 8 mg) (n = 94), avec obtention chez 61 % des participants sous 4 mg d'une amélioration ≥ 50 % du SALT à S24 [10] ;
– le **deuruxolitinib** (JAK inhibiteur 1/2) (n = 149), avec atteinte par 42 % des patients d'un SALT ≤ 20 % à S24 [11].

Enfin, le **ritlécitinib** (JAK inhibiteur 3/TEC), évalué dans un essai sur 24 mois

chez des patients ayant au départ un SALT > 80 % (n = 44), a permis d'obtenir une repousse significative et durable, avec un SALT ≤ 20 chez près de 50 % des patients à 6 mois et 70 % à 15 mois, puis maintien des résultats en plateau. Les pourcentages pour un SALT ≤ 10 étaient de 38 % à 6 mois et 62 % à 24 mois.

5. Le baricitinib, premier JAK inhibiteur au rapport bénéfice/risque favorable dans des ECR de grande taille et prolongés

Les études BRAVE-AA1 et BRAVE-AA2 ont porté sur l'efficacité et la tolérance du baricitinib (BARI, JAK inhibiteur 1/2) à 2 ou 4 mg/j *versus* placebo chez 1 200 patients atteints de pelade sévère (SALT médian : 85 % ; SALT 95-100 % : 52 % des patients ; pelade universelle : 40 %), évoluant depuis 12 ans en moyenne, avec un épisode en cours supérieur à 4 ans dans 1/3 des cas.

Le traitement par BARI a permis d'obtenir une repousse significative des cheveux, cils et sourcils, avec au 9e mois un SALT ≤ 20 % chez près de 34 % des patients sous 4 mg/j et un SALT ≤ 10 % chez 25 % (***fig. 3***). Un gain supplémentaire de 5 % était noté à 12 mois. Les données d'extension à S104 notaient un maintien de la réponse thérapeutique en cas de poursuite du traitement. En revanche, les arrêts ou la décroissance de posologie du baricitinib de 4 mg à 2 mg se soldaient par une récidive rapide de la pelade. À la reprise du baricitinib 4 mg/j, une période prolongée était nécessaire avant de récupérer la réponse initiale, suggérant l'intérêt de traitements prolongés à l'instar des autres dermatoses inflammatoires chroniques. En ce qui concerne la tolérance, aucun nouveau signal n'a été mis en évidence à S104 par rapport aux données de tolérance déjà connues [12].

Le besoin thérapeutique dans la pelade et l'impact de cette maladie sur le quotidien des patients sont majeurs. Les données très prometteuses des essais thérapeutiques et l'obtention récente d'une AMM pour le baricitinib et le ritlecitinib (en attendant le remboursement dans cette indication) constituent un motif d'espoir important pour nos patients et pour l'ensemble des dermatologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Meah N, Wall D, York K *et al.* The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an International expert opinion on treatment for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83:123-130.
2. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:632-636.
3. Anuset D, Perceau G, Bernard P *et al.* Efficacy and safety of methotrexate combined with low- to moderate-dose corticosteroids for severe alopecia areata. *Dermatology*, 2016;232:242-248.
4. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:120-127.e2.
5. Hammerschmidt M, Mulinari Brenner F. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. *An Bras Dermatol*, 2014;89:729-734.
6. Uchiyama M, Egusa C, Hobo A *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:1163-1173.
7. Betz RC, Pforr J, Flaquer A *et al.* Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*, 2007;127:2539-2543.
8. Xing L, Dai Z, Jabbari A *et al.* Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*, 2014;20:1043-1049.
9. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:850-856.
10. Liu R. Late breaking, EADV 2022.
11. King B. Late breaking, EADV 2022.
12. King A. *et al.* Poster 4306. AAD meeting 2023.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie – n° 324 – Octobre 2023 – Cahier2
Éditeur : Performances Médicales – Numéro de commission paritaire : 0127 T 81119 – ISSN : 1155-2492
Directeur de la publication : Dr Richard Niddam – Impression : L'Ormont – 88100 Saint-Dié-des-Vosges

RESO CONNEX

ResoConnex UNE APPLICATION
de partage de cas collaborative

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

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

WWW.RESOCONNEX.COM