

SpeedOuest

Compte rendu de la soirée du 14 septembre 2023

Rédaction : Dr P. BOGHEN



La médecine collaborative au service de tous

reso-dermatologie.fr



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.

SpeedOuest

Compte rendu de la soirée du 14 septembre 2023

Rédaction : Dr P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

Plus de 400 dermatologues ont pu assister, le 14 septembre dernier, à la diffusion en direct de la 7^e édition de SpeedOuest. Lors de cette véritable régates, au parcours à franchir en 8 minutes, les équipes de Lorient, Brest, Nantes, Rennes, Bezannes et Antony ont montré en particulier comment surfer sur la vague du questionnement relatif aux effets indésirables potentiels des nouveaux traitements dans les dermatoses inflammatoires chroniques. Cet événement organisé par RESO a reçu le soutien institutionnel des Laboratoires Sanofi et Ducray.



Prurigo : une prise en charge transformée

D'après la communication du Pr Laurent Misery (CHU, Brest).

Depuis 2017, le prurigo est une entité précisément définie qu'il convient de qualifier de chronique (PC) plutôt que nodulaire (PN), en raison de ses diverses formes cliniques [1]. Le dupilumab (DUPI), premier biologique à obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, fait bouger les lignes de sa prise en charge, laquelle pourrait bénéficier d'autres molécules dans un avenir proche.

1. Dupilumab (anti-IL4 et IL13) : un recours plus tôt dans la stratégie thérapeutique

Bien connu pour son utilisation dans la dermatite atopique, le DUPI a confirmé son intérêt dans le PC dans les essais comparatifs randomisés en double aveugle *versus* placebo de phase III

PRIME et PRIME2 [2]. Son efficacité a été objectivée par une augmentation significative du pourcentage de patients présentant une diminution du prurit ≥ 4 points sur l'échelle WI-NRS (*Worst Itch Numerical Rating Scale*) et de ceux bénéficiant à S24 d'un score IGA (*Investigator's Global Assessment*) PN-S de 0 ou 1, c'est-à-dire d'un blanchiment cutané complet ou presque (**fig. 1**).

Le DUPI a reçu un avis favorable de la Haute Autorité de santé pour son remboursement dans l'indication "prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique" et est actuellement en accès précoce. Si l'on considère les recommandations internationales éditées en 2020, il se positionnerait aujourd'hui à l'étage 3 de la prise en charge (**fig. 2**) [3].

2. Némolizumab (anti-IL31R α) : des essais de phase III bientôt publiés

Le némolizumab (NEMO) a aussi fait preuve d'une efficacité significative supérieure au placebo dans des ECR de phase II, sur les mêmes critères, avec un profil de tolérance favorable [4]. Ces résultats ont été confirmés par ceux de l'essai de phase III OLYMPIA2 [5]. L'étude a été présentée à l'AAD 2023, avant publication.

3. De nombreuses autres molécules à l'étude

Une meilleure connaissance de l'activation du système neuro-immuno-cutané au cours du prurit chronique ouvre un horizon de nouvelles pistes thérapeutiques [6, 7]. Des molécules visant la

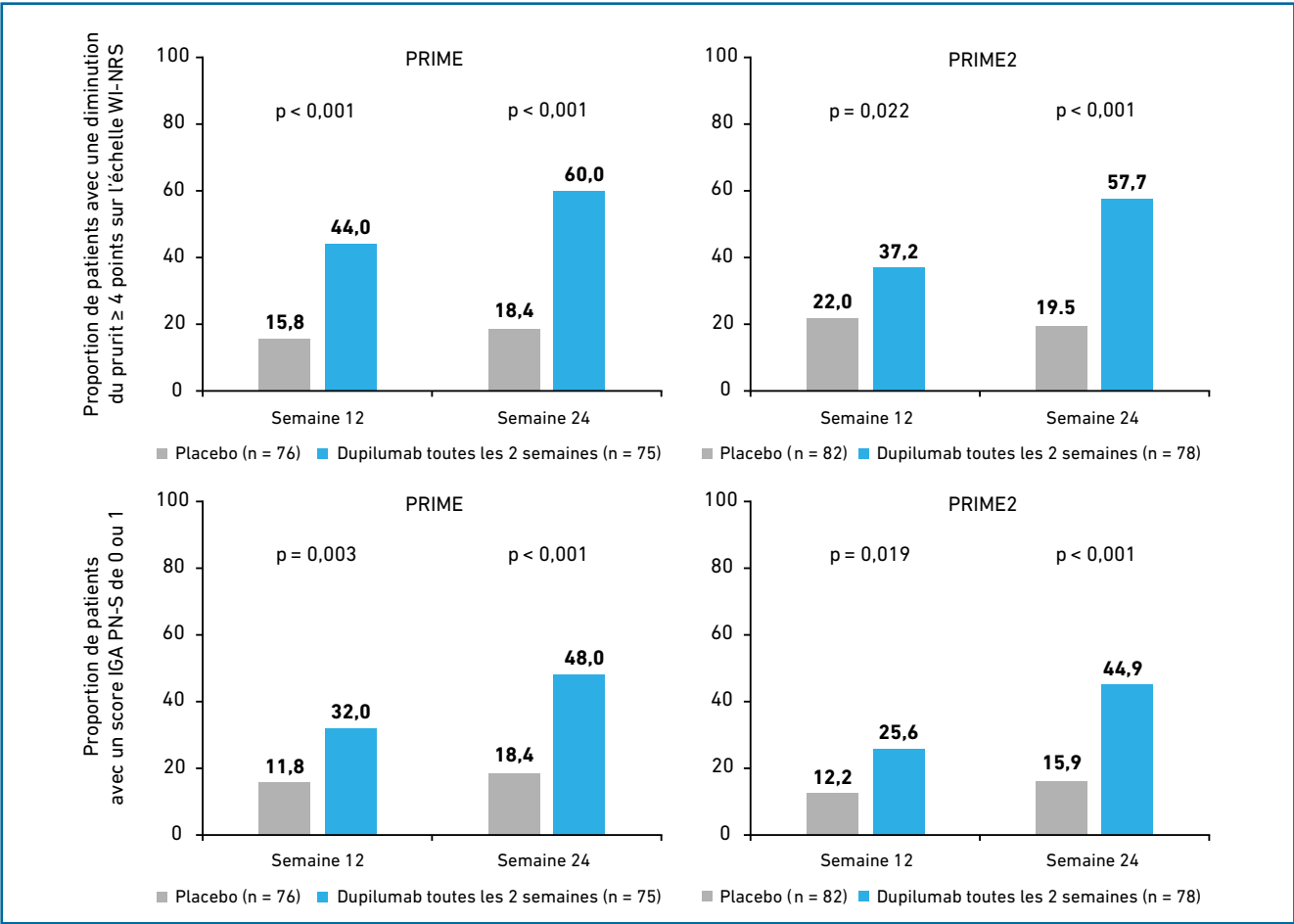


Fig. 1 : Efficacité du DUPI dans les études PRIME et PRIME2.

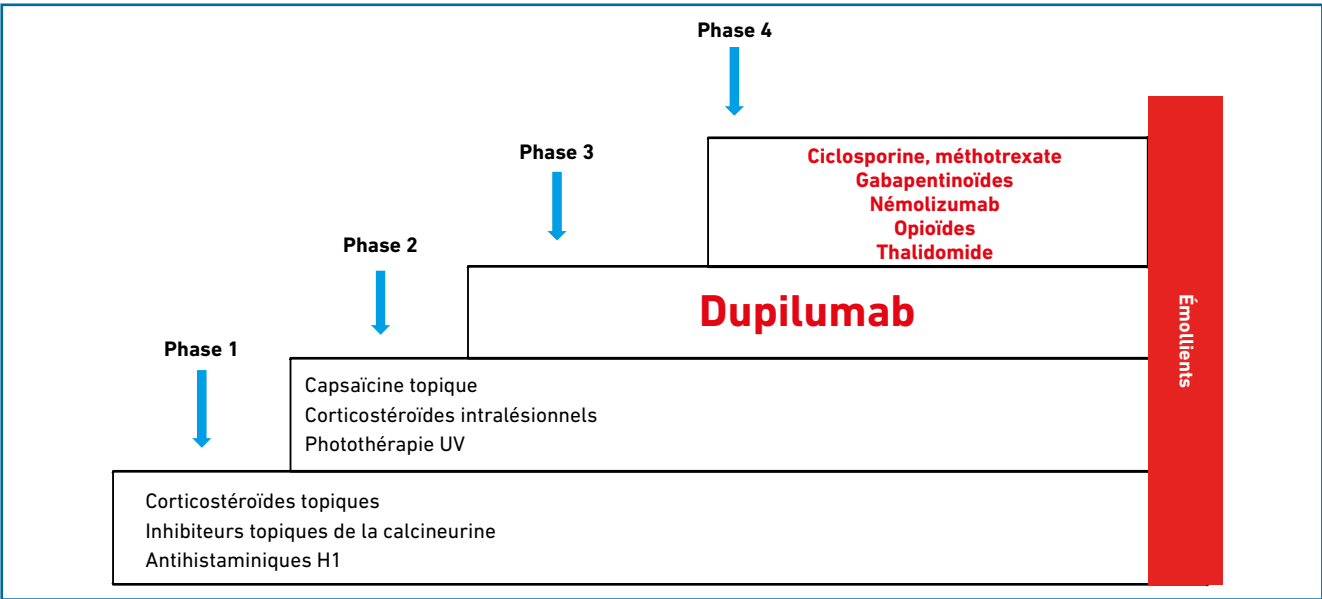


Fig. 2 : Avancée du DUPI dans la stratégie thérapeutique.

composante neurologique sont à l'étude :
– la nalbuphine *per os*, antalgique central agissant sur les récepteurs opioïdes kappa KOR (Kappa Opioid Receptor) et MOR (Mu Opioid Receptor) [8, 9] ;
– le serlopitant, anti-récepteur NK1 (Neurokinine 1) de la substance P [10].

Des essais sont également en cours avec le vixarelimab, qui agit sur la chaîne OSMR β (OncoStatin M Receptor β) du récepteur de l'IL31 [7] et des anti-JAK.

En complément de ce panorama des avancées médicamenteuses, rappelons l'existence de l'Association France Prurigo Nodulaire, pour l'indispensable versant humain de la prise en charge du PN (www.franceprurigonodulaire.com).

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. YOSIPOVITCH G, MOLLANAZAR N, STÄNDER S *et al.* Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med*, 2023 ; 29 : 1180-1190.
3. STÄNDLER S, PEREIRA MP, BERGER T *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*, 2020;5: e42.
4. STÄNDER S, YOSIPOVITCH G, LEGAT FJ *et al.* Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med*, 2020;382: 706-716.
5. KWATRA SG. Nemolizumab monotherapy improves itch, skin lesions, and sleep disturbance in patients with prurigo nodularis: results from a phase 3 trial (OLYMPIA2). AAD Annual Meeting –March 17-21, 2023.
6. MISERY L, BRENAUT E, PIERRE OPHÉLIE *et al.* Chronic itch: emerging treatments following new research concepts. *Br J Pharmacol*, 2021;178:4775-4791.
7. ERICKSON S, VER HEUL A, KIM BS. New and emerging treatments for inflammatory itch. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021;126:13-20.
8. WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, BERNHARD JD *et al.* Efficacy and safety of oral nalbuphine extended release in prurigo nodularis: results of a phase 2 randomized controlled trial with an open-label extension phase. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:453-461.
9. STÄNDER S *et al.* Oral nalbuphine extended-release is effective in severe prurigo nodularis-associated pruritus: results from a phase2b/3, double blind, placebo-controlled study. EADV 2022. Abstract N° 3630.
10. STÄNDER S, KWON P, HIRMAN J *et al.* Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1395-1402.



Qu'est-ce qu'un médicament dangereux ?

D'après la communication du Pr Alain Dupuy (CHU, Rennes).

Ou autrement formulé : ma prescription est-elle risquée ? Répondre à cette question, en filigrane de toute ordonnance, demande d'intégrer de multiples dimensions pour préciser le rapport bénéfice/risque propre à chaque situation.

1. Pharmakon, remède et poison

Un acte médical est presque toujours associé à un risque et peut être considéré comme une "agression" physique ou psychique perpétrée sur le patient. Celui-ci y consent, car cette intervention (*cure* des Anglo-Saxons) relève d'une finalité d'utilité/bienfaisance dans une dimension de soin (*care*). Tout médicament, comme le reflète son étymologie

grecque *pharmakon*, est à la fois remède et, possiblement, poison.

Pour chaque effet indésirable (EI), plusieurs dimensions sont à prendre en compte :

- épidémiologique : quelle est la fréquence de l'événement ? S'agit-il d'un risque systématique (par exemple, la xérose sous isotrétinoïne) ou stochastique (Lyell sous sulfaméthoxazole-triméthoprime) ?
- mécanistique : quel est le processus sous-jacent ? Une toxicité cumulative est-elle en jeu (rétinopathie à l'hydroxychloroquine) ou au contraire une réaction anaphylactique (Lyell) ?
- sociétale : dans quel contexte ce médicament est-il utilisé (vaccins) ?

– politique : le risque est-il connu (ménigiome sous acétate de cyprotérone) ou inconnu/dissimulé (valvulopathie sous chlorhydrate de benfluorex) ?

2. PEBKAC or not ?

En cas d'EI, il convient aussi de s'interroger sur l'élément réellement dangereux. La responsabilité n'est pas forcément imputable au médicament. Les acteurs suivants, avec quelques exemples, doivent être pris en compte dans chaque situation :

– le prescripteur (médecin + pharmacien) : absence de gestion de la toxicité rétinienne de l'hydroxychloroquine ou prescription en prise quotidienne du méthotrexate. C'est le PEBKAC des

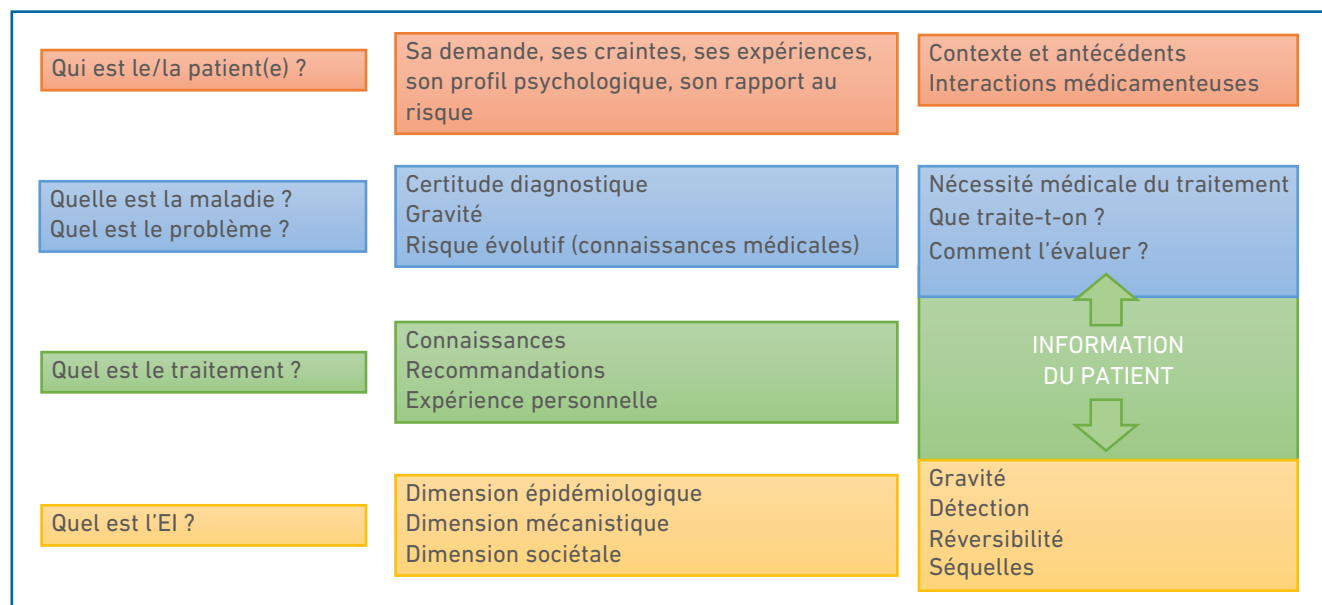


Fig. 3 : Ma prescription est-elle risquée ? Proposition de tableau de bord.

informaticiens : *Problem is Between the Keyboard and the Chair...* ;

– les producteurs du médicament et les instances de régulation : dissimulation ou négligence concernant les risques du chlorhydrate de benfluorex ou de l'acétate de cyprotérone ;

– la société : addiction au fentanyl ;

– le patient lui-même : grossesse sous isotrétinoïne chez une femme dûment informée ;

– la fatalité (= personne) : Lyell sous lamotrigine.

3. Kairos : le bon traitement, pour le bon patient, au bon moment

Un tableau de bord peut être ébauché à partir des différentes composantes à considérer pour atteindre cet idéal de prescription (*fig. 3*).

D'autres thématiques mériteraient d'être explorées, telles que les modalités de délivrance de l'information au patient, la prise en compte de la dimension temporelle (avant et après la prescription initiale), les analogies entre intervention pharmacologique et chirurgicale, la dialectique entre innovation et prudence, ou encore l'émergence de nouveaux outils d'intelligence artificielle au service de la décision médicale...



JAK et PRAC : notre expérience RESO

D'après la communication du Dr Ziad Reguiaï (Polyclinique Bezannes).

En dermatologie, les essais cliniques ayant conduit à l'obtention de l'AMM pour la dermatite atopique (DA), indication actuelle des inhibiteurs de JAK (JAKi), et les données en vraie vie n'ont pas montré d'effets indésirables graves. Les résultats de l'étude récente RESOPRAC sont aussi rassurants. Quoi qu'il en soit, information des patients et principes de précaution sont de mise.

1. Contexte des recommandations du PRAC

Les principaux effets secondaires des JAKi rapportés dans les essais cliniques sont les infections respiratoires hautes, les rhino-pharyngites, l'acné, les nausées et les céphalées [1]. Suite à l'étude ORAL de surveillance du tofacitinib vs anti-TNF α dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) pendant

4 ans [2], la *Food and Drug Administration* a émis en février 2021 une *black box* avertissant sur un risque d'effets indésirables graves sous JAKi : infections sévères, mortalité augmentée, tumeurs malignes, événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et thromboembolie veineuse (TVE) [3].

Le PRAC, comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médica-

ment, a de son côté effectué une revue des données de tolérance fournies par trois sources : ORAL, une étude observationnelle en vie réelle du baricitinib (BARI) vs anti-TNF α dans la PR (B023, résultats préliminaires) [4] et différentes études de tolérance des JAKi dans la DA. En novembre 2022, il formulait des recommandations visant à réduire le risque d'effets indésirables graves des JAKi, relayées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [5].

2. Données de tolérance rassurantes dans la DA

Les éléments fournis par les études de phase II et III n'ont pas montré de sur-risque significatif de MACE, TVE ou cancer avec les trois JAKi ayant actuellement une AMM et un remboursement dans la DA :

- mesure-Up 1 et 2 pour l'upadacitinib (UPA ; données jusqu'à S52) [6] ;
- données de tolérance poolées de 8 études évaluant le baricitinib (BARI) [7] ;
- données de tolérance poolées de 8 études évaluant l'abrocitinib (ABRO) [8].

Concernant l'usage en vraie vie, une étude menée par le GREAT (Groupe de recherche sur l'eczéma atopique de la Société française de dermatologie [SFD]) sur 100 patients traités par BARI ou UPA pendant 3 mois n'a rapporté aucun cas de MACE, TVE ou cancer [9].

3. Profil de tolérance favorable dans Resoprac

Des dermatologues de RESO et de l'OMCCI (Observatoire des maladies cutanées chroniques inflammatoires) ont mené une étude rétrospective de tolérance chez des patients traités en vraie vie par JAKi pour une DA sévère (participation de 18 centres français ; n = 214) [10]. Les critères d'inclusion étaient :

- l'initiation d'un traitement par ABRO, BARI ou UPA ;
- une DA modérée à sévère de l'adulte ;
- au moins deux visites : V1 initiation du JAKi et V2 date de la dernière consultation médicale.

Les traitements se répartissaient de la façon suivante :

- BARI 4 mg/j (131), BARI 2 mg/j (5) ;
- UPA 30 mg/j (62), UPA 15 mg/j (32) ;
- ABRO 200 mg/j (15), ABRO 100 mg/j (1).

Après une exposition moyenne de 10,8 $\pm$ 8,8 mois (intervalle 0,3-43,7), au moment de la deuxième visite :

- 79,4 % des patients étaient toujours traités par un JAKi ;
- l'EASI moyen avait diminué à 4,8 $\pm$ 5,6 (intervalle 0-34) vs 23 $\pm$ 14,4 (0-57) à V1 ;
- 69 % des patients ayant déjà été traités par biothérapie avaient obtenu un EASI75.

Sur le plan de la tolérance, on dénombrait :

- aucun MACE, TVE ou cancer n'a été observé ;
- infections sévères (4), infection HSV (10), infection VZV (6) ;
- acné (24).

Les facteurs pouvant expliquer la différence de tolérance des JAKi entre patients traités pour DA et PR pourraient être, entre autres, un plus jeune âge et une moindre fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'obésité, la DA n'étant pas, par ailleurs, un facteur de risque de TVE en soi, contrairement à la PR [11].

En tant que dermatologue, nous avons un devoir de vigilance pour nos patients mais nous ne devons pas pour autant les priver de solutions thérapeutiques qui peuvent soulager leurs dermatoses inflammatoires fortement impactantes sur leur quotidien. L'observation de la tolérance des JAKi se poursuit. Les données des registres ont un rôle majeur à jouer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mc Lornan DP, Pope JE, Gotlib J *et al.* Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet*, 2021;398:803-816.
2. 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.
3. FDA drug safety communication February 2021. www.fda.gov
4. Salinas CA, Louder A, Polinski J *et al.* Evaluation of VTE, MACE, and serious infections among patients with RA treated with baricitinib compared to TNFi: a multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatol Ther*, 2023;10:201-223.
5. ansm.sante.fr
6. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*, 2022 ; 158 : 404-413.
7. Bieber T, Thyssen JP, Reich K *et al.* Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:476-485.
8. Iznaudo H, Roé E, Serra-Baldrich E *et al.* Efficacy and safety of JAK1 inhibitor abrocitinib in atopic dermatitis. *Pharmaceutics*, 2023;15:385.
9. Vanlerberghe J, Dezoteux F, Martin C *et al.* Effectiveness and tolerance of Janus kinase inhibitors for the treatment of recalcitrant atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:900-904.
10. Reguiai Z, Becherel PA, Fougereousse AC *et al.* Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: Real-life data on efficacy and safety in light of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommended measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023 [online ahead of print].
11. Meyers KJ, Silverberg JL, Rueda MJ *et al.* Risk of venous thromboembolism among patients with atopic dermatitis: a cohort study in a US administrative claims database. *Dermatol Ther*, 2021;11:1041-1052.



Dermatoses inflammatoires et auto-immunes induites par l'immunothérapie

D'après la communication du Dr Caroline Jacobzone (GHBS, Lorient).

L'immunothérapie, initialement employée pour le mélanome avancé, a vu au cours de ses dix années d'existence ses applications s'élargir à des stades plus précoces et à certains carcinomes (Merkel, spino- et basocellulaires), ainsi qu'à nombre de cancers non dermatologiques. Ses effets indésirables, les IRAE (*Immune-Related Adverse Events*), sont majoritairement cutanés.

1. Mécanismes physiopathogéniques suspectés

L'immunothérapie, changement de paradigme majeur en cancérologie, vise à stimuler le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales. Y participent notamment les cellules dendritiques et les lymphocytes T auxiliaire CD4+. Les mécanismes conduisant

à la survenue des IRAE, encore à l'étude, pourraient être :

- une augmentation de l'activité cytotoxique des lymphocytes T contre des antigènes présents sur la tumeur et sur des tissus sains ;
- une hausse du taux de cytokines pro-inflammatoires ;
- une hausse du taux d'auto-anticorps préexistants ;
- une intensification de l'inflammation médiée par le complément par formation d'un complexe anti-CTLA4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigène 4*)-CTLA4 exprimé par un tissu sain [1].

2. IRAE cutanés, les plus fréquents et précoces

Les IRAE peuvent toucher tous les organes, mais ils sont dominés par les

manifestations cutanées, avec trois caractéristiques :

- fréquence la plus élevée : les pourcentages arrondis rapportés dans le mélanome vont de 37 à 42 % sous anti-PD1/PDL1 (nivolumab, pembrolizumab), de 44 à 59 % sous anti-CTLA4 (ipilimumab) et atteignent 71 % en cas d'association des deux types [2] ;
- survenue la plus précoce : dès la 3^e ou 4^e semaine de traitement, avec un pic entre les 10^e et 20^e semaines [2] ;
- fréquence progressivement croissante dans le temps avec l'augmentation du taux d'exposition [3].

3. Une palette de réactions immunologiques ou aspécifiques

Schématiquement, les effets indésirables cutanés sont classés comme non spéci-

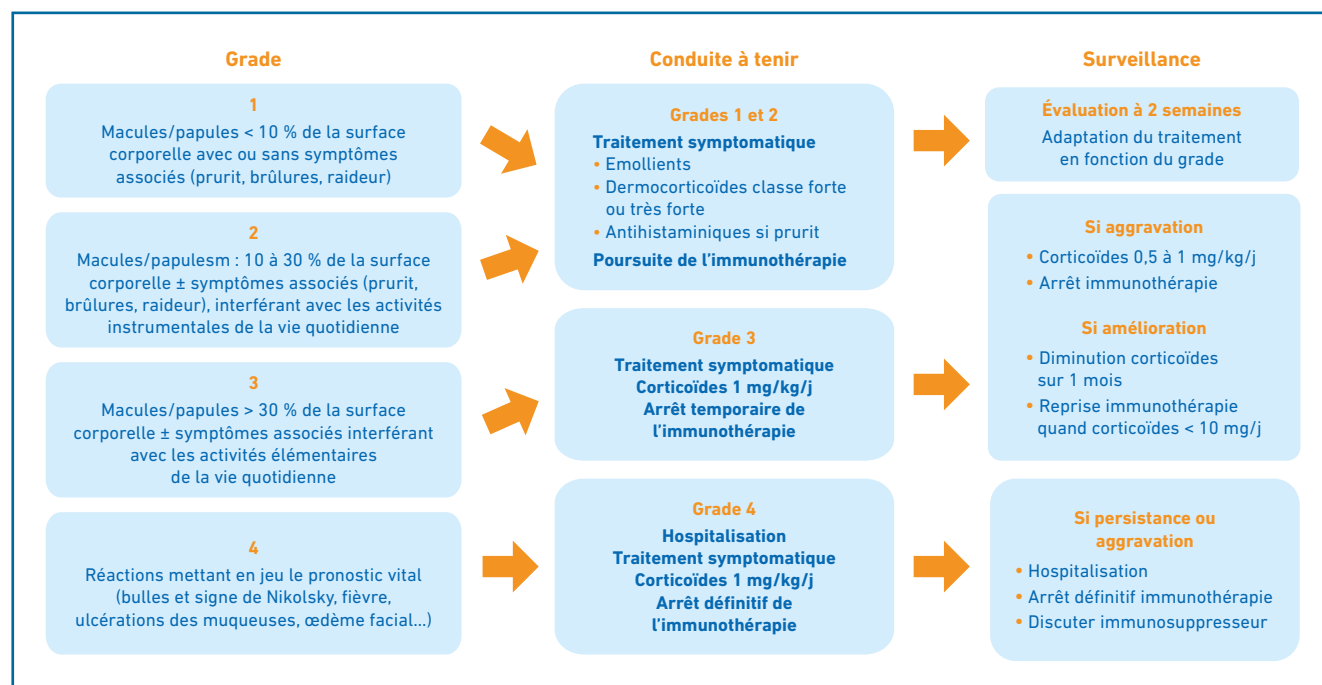


Fig. 4 : Prise en charge selon le grade du rash.

fiques (prurit, rashes, psoriasis, lichen) et réactions immunitaires (pemphigoïde bulleuse, vitiligo) [3]. Leur fréquence de survenue est la suivante, par ordre décroissant :

- prurit : 25-50 % ;
- rash : 25-50 % ;
- vitiligo : 5-10 % ;
- éruption psoriasiforme et lichénienne ;
- dermatoses bulleuses auto-immunes, en particulier pemphigoïde bulleuse ;
- fasciite de Shulman, dermatomyosite, sclérodermie, vascularite.

4. Comment gérer les IRAE cutanés ?

La **figure 4** illustre la prise en charge des IRAE selon le grade du rash cutané.

Dans les cas plus difficiles nécessitant le recours à un traitement anti-inflammatoire général, le choix doit se porter sur les molécules et les posologies les

moins immunosuppressives possibles. De nombreuses publications ont en effet rapporté une diminution de l'efficacité de l'immunothérapie en cas d'adjonction d'une corticothérapie ou d'un immunosuppresseur.

La décision de poursuivre ou d'arrêter l'immunothérapie repose sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque, en réunion de concertation pluridisciplinaire si besoin, axée sur les questions suivantes :

- l'immunothérapie est-elle à visée curative ou adjuvante ?
- quel est le stade du cancer et la situation est-elle palliative ?
- quels sont la gravité et le retentissement de la dermatose ?

Dans une étude menée par RESOPso et le groupe de cancérologie cutanée (GCC) de la SFD sur 21 patients présentant un

psoriasis exacerbé ou déclenché par anti-PD1, un traitement topique seul a permis de gérer la situation et l'immunothérapie a été poursuivie dans 17 cas [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2018;378:158-168.
2. DELAUNAY M, CARON P, SIBAUD V *et al*. Toxicity of immune checkpoints inhibitors. *Rev Mal Respir*, 2018;35:1028-1038.
3. HWANG SJE, CARLOS G, WAKADE D *et al*. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:455-461.
4. BONIGEN J, RAYNAUD-DONZEL C, HUREAUX J *et al*. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31: e254-257.



Biothérapies et DA : 5 ans après, où en est-on ?

D'après la communication du Dr Hélène Aubert (CHU, Nantes).

Lancé il y a 5 ans, le dupilumab, première biothérapie dans la DA, a successivement révolutionné la prise en charge des cas difficiles chez l'adulte, puis chez l'adolescent, l'enfant et aujourd'hui le nourrisson à partir de 6 mois. Dans son sillage, plusieurs autres biologiques visant de nouvelles cibles se développent pour la DA modérée à sévère. Vue panoramique de la vie.

1. Anti-IL4/IL13 : l'odyssée du dupilumab

Les recherches sur la physiopathogénie de la DA ont montré l'intrication des anomalies de la barrière cutanée, de la dysbiose et de l'activation de la voie immunitaire Th2. Les cytokines IL4, IL13, IL31 et

IL22 jouent un rôle majeur en phase aiguë, tandis que l'IL17 intervient au stade plus chronique [1].

Le dupilumab, qui cible à la fois les récepteurs de type 1 et 2 des IL4 et IL13, a obtenu sa première AMM en 2018 dans l'indication de DA modérée à sévère de l'adulte après échec/intolérance à la ciclosporine. Il bénéficie aujourd'hui de l'AMM et du remboursement en première ligne de traitement systémique chez l'enfant/l'adolescent à partir de 6 ans et est actuellement en accès précoce à partir de 6 mois. Son administration se fait en une injection sous-cutanée (SC) toutes les 2 à 4 semaines selon le poids, après dose de charge. Son efficacité est comparable dans les différentes tranches d'âge, avec l'obtention d'un

EASI75 dans 70 % des cas, en association aux dermocorticoïdes [2, 3].

Son profil de tolérance est très favorable. Les possibles EI sont une conjonctivite, une hyperéosinophilie asymptomatique transitoire, un psoriasis "paradoxal", des douleurs au point d'injection, des infections et des arthralgies.

La conjonctivite survient dans 10 à 20 % des cas [4, 5]. Elle s'observe le plus souvent dans les trois premiers mois. Il s'agit en majorité d'une blépharo-conjonctivite *de novo*, d'intensité légère à modérée. Les facteurs de risque sont une DA sévère, un phénotype érythrodermique ou tête et cou et un syndrome sec préalable. L'antécédent de conjonctivite atopique n'est pas un facteur de risque ni une contre-indication.

En population pédiatrique, l'incidence de la conjonctivite tend à être plus faible, dans les études comme en vraie vie [6, 7]. Le taux global d'infections et d'infections cutanées hors herpétiques apparaît inférieur au placebo et le taux d'infection herpétique est identique et bas [8, 9]. Des stratégies d'entretien au long cours sont aujourd'hui à l'étude (MADULO).

2. Anti-IL13 : l'arrivée du tralokinumab et autres molécules à l'essai

Le tralokinumab cible spécifiquement l'IL13R. Disponible depuis un an, il a l'AMM pour la DA modérée à sévère chez l'adulte après échec/intolérance à la ciclosporine et en première ligne de systémique chez l'adolescent > 12 ans (en attente de remboursement). Son administration se fait en deux injections SC toutes les 2 semaines, après dose de charge. En termes d'efficacité, il permet l'obtention d'un EASI75 dans 70 % des cas, en association aux dermocorticoïdes. L'efficacité est maintenue à 2 ans en traitement continu [10]. Son profil de tolérance est très favorable. Ses EI principaux sont une conjonctivite mineure à modérée (3-13 %) et des infections des voies respiratoires.

Le lébrikizumab est un anti-IL13 de haute affinité. Les études de phase III ADvocate 1 et 2 ont montré l'obtention, avec une injection SC toutes les 2 semaines sans association aux dermocorticoïdes, d'un EASI75 chez 43 et 50 % des patients [11, 12]. Les EI les plus fréquents (≥ 5 %) sont une conjonctivite, une exacerbation de la DA, une rhinopharyngite et des céphalées. Un développement chez l'adolescent est un cours.

L'éblasakimab cible la sous-unité 5α1 du récepteur de type 2 de l'IL13 (anti-IL13Rα1), ce qui permet le maintien de la transmission du signal de l'IL4 via le récepteur de type 1. Ses résultats prometteurs en termes d'efficacité et de tolérance (faible incidence des conjonctivites) ont été présentés à l'AAD 2022 [13] et des essais de phase IIb sont en cours.

3. Cibles en amont : amlitélimal anti-OX40L et rocatinlimab anti-OX40

La voie de signalisation OX40-OX40 ligand (OX40L) intervient très précocement dans la physiopathologie de la DA, au niveau de la cellule présentatrice d'antigène, en amont de la différenciation Th2.

L'amlitélimal est un anticorps monoclonal anti-OX40L. Dans un essai de phase IIa versus placebo, administré en intraveineuse avec une dose d'induction, puis des injections toutes les 4 semaines jusqu'à S12, il a montré sa bonne efficacité en monothérapie à S16, avec maintien de la réponse à S36 [14, 15]. Les EI ont été des céphalées, de la fièvre, des infections, une anémie et des conjonctivites. Une étude de phase IIb est en cours. Un essai de phase III en SC est prévu.

Le rocatinlimab est un anti-OX40. Une étude de phase IIb a également montré des résultats intéressants en termes d'efficacité et de rémanence [16].

4. Cible en aval : anti-récepteur de l'IL22

Des études précliniques sont en cours pour mieux comprendre le rôle de l'IL22, qui semble contribuer à la lichénification et l'altération de la barrière cutanée. Un essai de phase IIb a évalué l'efficacité et la tolérance d'un anticorps ciblant la sous-unité IL22RA1 du récepteur à l'IL22 (LEO 138 559). Ses résultats prometteurs ont été présentés à l'AAD 2023 [17].

BIBLIOGRAPHIE

1. LANGAN SM, IRVINE AD, WEIDINGER S. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2020;396:345-360.
2. SIMPSON EL, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E *et al*. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
3. BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al*. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
4. DOAN S, ARNOULD L, FEBVAY C *et al*. Dupilumab-related blepharoconjunctivitis: recommendations of the CEDRE group. Atopic dermatitis, conjunctivitis and dupilumab: Which management approach? *J Fr Ophthalmol*, 2022; 45:277-287.
5. COSTEDOAT I, WALLAERT M, GAULTIER A *et al*. Multicenter prospective observational study of dupilumab-induced ocular events in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1056-1063.
6. PALLER AS, SIEGFRIED EC, THAÇI D *et al*. Efficacy of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 1282-1293.
7. SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC *et al*. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:44-56.
8. LASEK A, BELLON N, MALLET S *et al*. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in children (6-11 years): data from a French multicenter retrospective cohort in daily practice. *J Am Acad Dermatol*, 2022;36:2423-2429.
9. PALLER AS, BECK LA, BLAUVELT A *et al*. Infections in children and adolescents treated with dupilumab in pediatric clinical trials for atopic dermatitis – A pooled analysis of clinical trial data. *Pediatr Dermatol*, 2022;39:187-196.
10. BLAUVELT A *et al*. Free communication FC01,04, actualisé.
11. SILVERBERG JI, GUTTMAN-YASSKY E, THAÇI D *et al*. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2023; 388: 1080-1091.
12. SIMPSON E. Late breaking research, AAD, 2022.
13. BLAUVELT A. Late breaking research, AAD, 2022.
14. WEIDINGER S *et al*. AAD 2022, P34312.
15. WEIDINGER S, BIEBER T, CORK MJ *et al*. Safety and efficacy of amlitélimal, a fully human, non-depleting, non-cytotoxic anti-OX40ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomised placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2023 [online ahead of print].
16. GUTTMAN YASSKY E, SIMPSON EL, REICH K *et al*. An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet*, 2023;401:204-214.
17. AAD, 2023. D'après THAÇI *et al*. Late breaking research, actualisé.



Verneuil de l'enfant : des particularités ?

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

Les données épidémiologiques situent classiquement les premiers signes de maladie de Verneuil (MV) entre 20 et 24 ans. En réalité, la courbe d'incidence est bimodale, avec un pic en fin d'adolescence et l'autre vers 40 ans [1, 2]. Les formes précoces exposent davantage à des complications et nécessitent une prise en charge urgente.

1. Un impact sur le développement physique et psychique

Dans une étude américaine multicentrique portant sur 481 patients pédiatriques (≤ 18 ans), la maladie avait débuté à 12,5 ans en moyenne [3]. La prédominance féminine (80 %) était plus marquée que chez l'adulte. Les formes familiales (41 %) et les cas de trisomie 21 (6 %) étaient plus fréquents. Les phénotypes cliniques étaient superposables à ceux de l'adulte (fig. 5).

Le diagnostic avait été porté après un délai de 2 ans *versus* 7 chez l'adulte, mais des cicatrices et une limitation des mouvements existaient déjà dans 48 % des

cas au moment de l'évaluation initiale. Les complications étaient fréquentes, en cours d'évolution (80 % des cas) :

- contractures et cicatrices ;
- détresse psychologique (10 %) ;
- fistules/tunnels (3 %).

Dans cette population, les dysfonctionnements hormonaux constituaient l'essentiel des comorbidités :

- obésité : 65 % ;
- acné : 29 % ;
- diabète de type 2 : 5 % ;
- syndrome des ovaires polykystiques : 5 %.

2. Des options thérapeutiques restreintes

Cette étude a aussi porté sur la prise en charge et montré les particularités suivantes :

- traitement topique dans 88 % des cas, clindamycine locale en tête (75 %) ;
- antibiothérapie systémique dans 79 % des cas, avec un usage des cyclines et des quinolones limités par l'âge (impact sur le développement dentaire et osseux

pour les premières, tendino-articulaire pour les secondes) ;

- laser dépilatoire 14 % ;
- biologique 4 %.

Les résultats ci-après ont été notés :

- rémission : 14 % ;
- amélioration avec poussées minimales : 48 % ;
- poussées persistantes : 32 % ;
- aggravation : 5 %.

L'évolution a été émaillée d'un passage aux urgences dans 22 % des cas et d'une hospitalisation pour 8 % des patients.

3. La question d'une fenêtre d'opportunité et des biologiques

Ces données mettent en lumière la fréquence élevée de complications physiques et psychiques de la MV chez les jeunes patients et une maîtrise insuffisante de la maladie, une rémission complète étant rarement obtenue. Aussi, la question d'une possible fenêtre d'opportunité en début de maladie, pendant laquelle les efforts visant à contrôler



Fig. 5 : Cas pédiatriques, Hurley I, II et III.

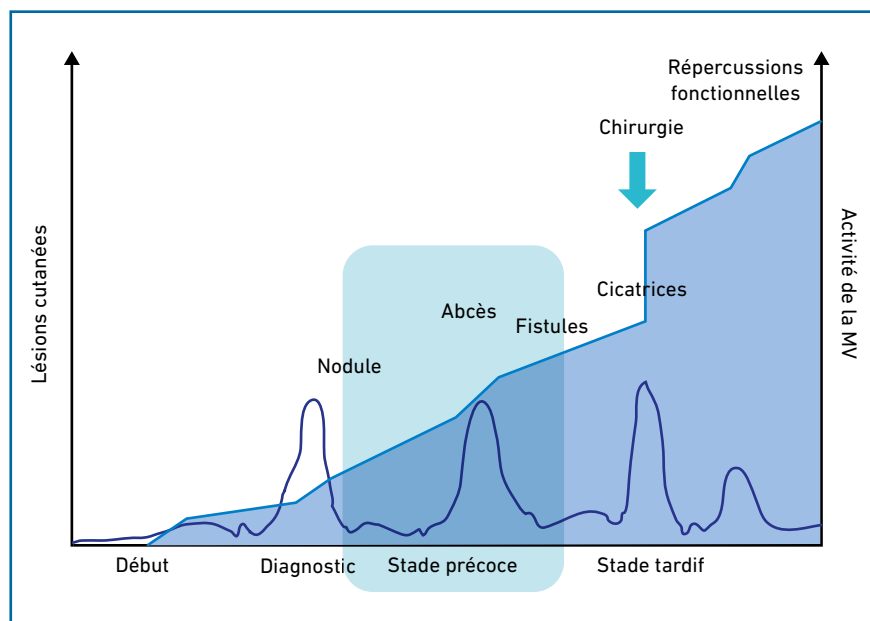


Fig. 6 : Schématisation de l'histoire naturelle de la MV.

l'activité inflammatoire pourraient avoir davantage d'efficacité, se pose de façon plus prégnante encore que chez l'adulte. L'hypothèse est qu'un dépistage précoce suivi d'une prise en charge énergique, notamment par une biothérapie, pourrait prévenir la progression vers des dommages irréversibles et la nécessité de gestes chirurgicaux (fig. 6).

En pratique, les biologiques sont très peu utilisés. Seul l'adalimumab (anti-TNF α) a une AMM, à partir de 12 ans [4]. On peut souhaiter que, prenant appui sur les études montrant une efficacité comparable à celle observée chez l'adulte, avec un profil de tolérance rassurant, et sur l'emploi plus précoce de biologiques validé pour d'autres dermatoses

inflammatoires chroniques, des extensions d'AMM à de plus jeunes enfants et des AMM pour d'autres molécules (possiblement infliximab [anti-TNF], sécukinumab [anti-IL10], bimékizumab [anti-IL17], upadacitinib [anti-JAK1] et povorcitinib [anti-JAK1]) soient obtenues au plus vite [5].

BIBLIOGRAPHIE

1. SAUNTE DML, JEMEC GBE. Hidradenitis suppurativa: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*, 2017;318:2019-2032.
2. GARG A, WERTENTEIL S, BALTZ R *et al.* Prevalence estimates for hidradenitis suppurativa among children and adolescents in the United States: a gender- and age-adjusted population analysis. *J Invest Dermatol*, 2018;138:2152-2156.
3. LIY-WONG C, KIM M, KIRKORIAN AY *et al.* Hidradenitis suppurativa in the pediatric population: an international, multicenter, retrospective, cross-sectional study of 481 pediatric patients. *JAMA Dermatol*, 2021;157:385-391.
4. MARZANO AV, GENOVESE G, CASAZZA G *et al.* Evidence for 'a window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. *Br J Dermatol*, 2021; 184: 133-140.
5. SCALA E, CACCIAPUOTI S, GARZORZ-STARK N *et al.* Hidradenitis suppurativa: where we are and where we are going. *Cells*, 2021;10:2094.

CHUTE DE CHEVEUX CHRONIQUE & GREFFE DE CHEVEUX

DUCRAY

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

L'innovation utile depuis 1930

NEOPTIDE EXPERT SÉRUM ANTICHUTE & CROISSANCE

ACTIFS BREVETÉS EXCLUSIFS

DOUBLE ACTION



+42%

■ AUGMENTE L'ANCRAGE DES CHEVEUX*
Test 60 secondes hair count

EFFICACITÉ ANTICHUTE

■ démontrée dès 1 mois*
vs groupe contrôle en monothérapie

■ EFFICACITÉ CONFIRMÉE APRÈS 4 MOIS



AVANT



APRÈS 4 MOIS