

SpeedDI

Compte rendu de la soirée du 21 mai 2024

Rédaction : Dr E. ZAKINE



La médecine collaborative au service de tous

Ce document est un compte rendu et/ou résumé des communications de réunions scientifiques dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien des Laboratoires Lilly et Ducray



SpeedDI

Compte rendu de la soirée du 21 mai 2024

Rédaction : Dr E. ZAKINE

Dermatologue, PARIS

La 13^e édition de la désormais célèbre soirée de FMC SpeedDI a tenu ses promesses avec six présentations dédiées aux dermatoses inflammatoires chroniques, balayant toutes les dernières actualités et, principalement, la levée récente de la prescription initiale hospitalière (PIH). La formule "Speed", privilégiant des mises à jour des connaissances de 8 minutes, est toujours très appréciée des dermatologues, dont plus de 400 d'entre eux ont suivi la retransmission en direct des débats.

Cet événement, organisé par Reso, a reçu le soutien institutionnel des Laboratoires Lilly et Ducray.



Introduire une biothérapie en ville dans l'urticaire chronique spontanée et la dermatite atopique : trop facile ?

D'après la communication du Dr Marina Alexandre, CHU Avicenne, BOBIGNY.

■ Urticaire chronique spontanée

La prescription en ville est très simple, les cas complexes gardant toute leur place à l'hôpital.

>>> Molécule : l'omalizumab est la seule biothérapie ayant une indication dans l'urticaire chronique spontanée (UCS). Il n'existe donc pas d'AMM dans les urticaires inducibles, notamment les urticaires physiques.

>>> AMM : à partir de 12 ans dans l'UCS (mais dès 6 ans dans l'indication d'asthme), après échec des antihistaminiques de 2^e génération, d'abord simple dose puis jusqu'à 4 fois la dose, en traitement additionnel aux antihistaminiques.

>>> Bilan préthérapeutique :

– recherche des antécédents classiques avec un focus sur le risque de parasitose (helminthiases) et d'éventuels antécédents d'anaphylaxie;

– recherche de comorbidités atopiques présentes chez 50 % des patients ayant une UCS : asthme, rhinite, conjonctivite allergique, allergies alimentaires, etc. ;

– examen clinique avec élimination des diagnostics différentiels (vasculite pseudo-urticarienne, mastocytose, maladies auto-inflammatoires, pemphigoïde bulleuse à un stade prébulleux...). La fixité des lésions pendant plus de 24 h doit attirer l'attention. On éliminera aussi (cadre AMM) les urticaires inducibles ;

– évaluation du désir de conception ± contraception chez les femmes en âge de procréer ;

– le bilan biologique à réaliser est celui de toute UCS : NFS, plaquettes, ± anticorps anti-péroxydase. Aucun bilan biologique spécifique n'est à envisager avant l'administration d'omalizumab ; mise à jour du carnet vaccinal classique.

>>> Posologie/schéma : 300 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Le score UCT permet une évaluation

simple de l'UCS, à partir de quatre items cotés de 0 à 4 points (**fig. 1**). Toutes les valeurs sont additionnées pour un score total maximal de 16, correspondant au contrôle total de la maladie [1].

>>> Modalités de prescription : sur une ordonnance d'exception. Les trois premières injections doivent être réalisées au cabinet d'une infirmière libérale pour que le patient puisse bénéficier d'une surveillance de 20 à 30 minutes (risque anaphylactique). En cas d'antécédent d'anaphylaxie, il est préférable que les premières injections soient faites en milieu hospitalier. Les injections suivantes seront administrées à domicile, voire par le patient lui-même s'il est à l'aise avec les aiguilles car il n'y a pas de dispositif d'auto-injection.

>>> Suivi : tous les 6 mois

– efficacité : évaluation par le score UCT, bon contrôle si ≥ 12 ;

– tolérance : bonne en général, éventuellement syndromes pseudo-grippaux,

Test de contrôle de l'urticaire

(Urticaria Control Test)

Nom et prénom: _____ Date: _____

Date de naissance: _____

Instructions: vous avez de l'urticaire. Les questions suivantes sont destinées à mieux évaluer l'état actuel de votre maladie. Veuillez lire attentivement chaque question, puis choisissez parmi les cinq réponses celle qui vous *correspond le mieux*. Nous vous prions de vous baser sur les *quatre dernières semaines*. *Ne réfléchissez pas longtemps et répondez à toutes les questions en ne choisissant qu'une seule réponse par question.*

- Dans quelle mesure avez-vous été gêné physiquement par votre urticaire (démangeaisons, plaques rouges et/ou œdèmes) durant les 4 dernières semaines?
☐ très fortement 0 point ☐ fortement 1 point ☐ moyennement 2 point ☒ peu 3 point ☐ pas du tout 4 point
- Dans quelle mesure votre qualité de vie a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines?
☐ très fortement 0 point ☐ fortement 1 point ☐ moyennement 2 point ☐ peu 3 point ☒ pas du tout 4 point
- Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois le traitement de votre urticaire n'a-t-il pas été suffisant pour contrôler vos symptômes?
☐ très souvent 0 point ☐ souvent 1 point ☐ occasionnellement 2 point ☐ rarement 3 point ☒ jamais 4 point
- Au total, comment estimez-vous que votre urticaire a été contrôlée au cours des 4 dernières semaines?
☐ pas du tout 0 point ☐ peu 1 point ☐ moyennement 2 point ☐ bien 3 point ☒ complètement 4 point

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH (Co. Ltd.). For scientific or commercial use, or in cases where translation/localization will be carried out, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

Fig. 1 : Score UCT d'évaluation de l'UCS.

infections des voies aériennes supérieures, céphalées, réactions au point d'injection;

– pas de surveillance biologique spécifique recommandée.

>>> Quelques questions en suspens :

– diminution ou arrêt des anti-H1 : pas de recommandation mais les patients les arrêtent volontiers d'eux-mêmes;

– la majorité des UCS guérissent spontanément en moins de 5 ans. Des essais d'arrêt de l'omalizumab sont donc théoriquement possibles mais il n'existe pas de

recommandation officielle concernant l'arrêt des injections, ni ses modalités.

■ Dermatite atopique (DA)

>>> **Molécules et AMM:** nous disposons de deux molécules, le dupilumab et le tralokinumab.

● **Dupilumab** (anti-IL4 et IL13) : trois AMM en dermatologie en France :

– DA modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique après

échec ou contre-indication à un traitement par ciclosporine (à noter que la ciclosporine est toujours à prescription initiale hospitalière);

– DA modérée à sévère de l'adolescent et de l'enfant de plus de 6 mois nécessitant un traitement systémique;

– prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique.

● **Tralokinumab** (anti-IL13) : une AMM en dermatologie en France :

DA modérée à sévère de l'adulte ou de l'adolescent de plus de 12 ans nécessitant un traitement systémique après échec ou contre-indication à un traitement par ciclosporine.

La **figure 2** présente les recommandations européennes de l'escalade thérapeutique des traitements de la DA en fonction de la sévérité, ainsi que des propositions de scores pour l'évaluation de la sévérité de la maladie.

À noter que les traitements systémiques ne peuvent être envisagés qu'après échec des traitements locaux bien conduits, associés éventuellement à une éducation thérapeutique (ETP) pour vérifier l'observance et la qualité du suivi de ce traitement local. Par ailleurs, si après l'âge de 16 ans, le passage par la ciclosporine est inscrit dans l'AMM de ces deux biothérapies, chez l'enfant, après échec du traitement local + ETP, on pourra prescrire directement la biothérapie.

>>> Bilan préthérapeutique :

– recherche des antécédents classiques avec un focus sur le risque de parasitose (helminthiases) et antécédents ophtalmologiques;

– recherche de comorbidités atopiques : asthme, rhinite, conjonctivite allergique, allergies alimentaires...;

– examen clinique avec élimination des diagnostics différentiels (syndrome de Netherton chez l'enfant, principalement lymphomes cutanés chez l'adulte);

– évaluation du désir de conception ± contraception chez les femmes en âge de procréer;

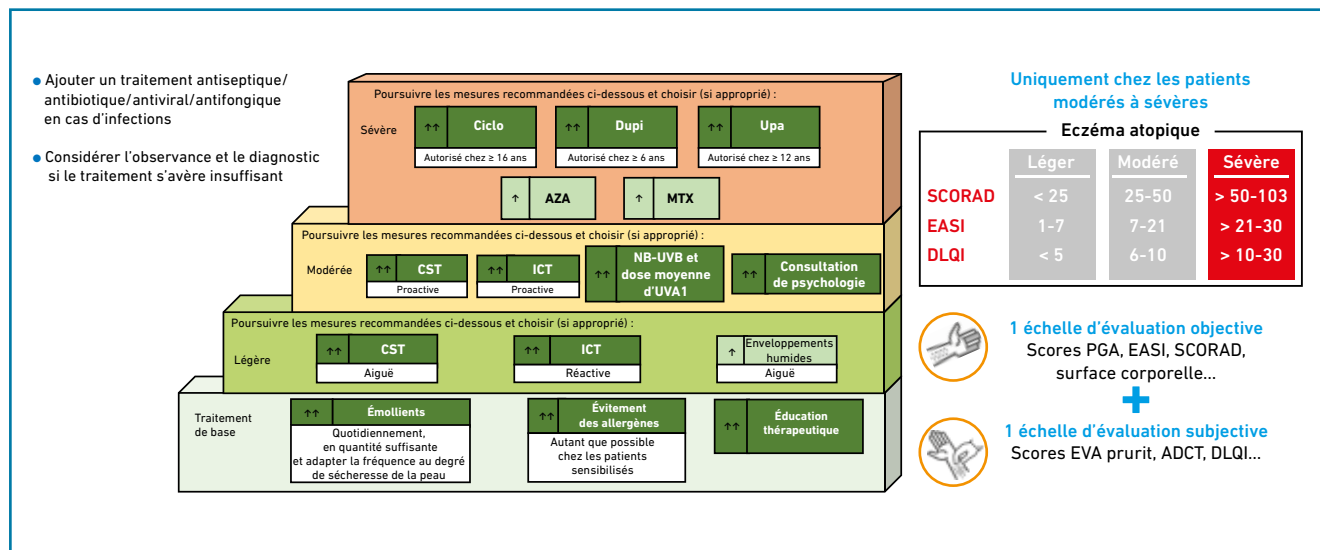


Fig. 2 : Recommandations européennes de l'escalade thérapeutique des traitements de la DA.

– pas de bilan biologique spécifique recommandé. Néanmoins, un bilan biologique minimal peut être utile : NFS, plaquettes, bilan hépatique, ionogramme sanguin, créatininémie, sérologie VHB, VHC et VIH. À noter que si la ciclosporine a été précédemment prescrite, ce bilan aura déjà été effectué ;

– mise à jour du carnet vaccinal classique (et pneumocoque chez patients asthmatiques).

>>> Posologie/schéma :

● Dupilumab :

– adulte : une dose initiale de 600 mg (300 mg x 2 le même jour) puis une dose de 300 mg toutes les 2 semaines ;

– adolescent de 12 à 17 ans :

- moins de 60 kg : une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg le même jour), puis une dose de 200 mg toutes les 2 semaines ;
- 60 kg ou plus : une dose initiale de 600 mg (deux injections à 300 mg le même jour), puis une dose de 300 mg toutes les 2 semaines.

– enfant de 6 à 11 ans :

- entre 15 kg et moins de 60 kg : une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg espacées de 15 jours), puis une dose de 300 mg toutes les 4 semaines, en commençant le trai-

tement d'entretien 15 jours après la 2^e injection de la dose initiale ;

- 60 kg ou plus : une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg le même jour), puis une dose de 300 mg toutes les 2 semaines.

– enfant de 6 mois à 5 ans :

- entre 5 kg et moins de 15 kg : une dose initiale de 200 mg, puis une dose de 200 mg toutes les 4 semaines ;
- entre 15 kg et moins de 30 kg : une dose initiale de 300 mg, puis une dose de 300 mg toutes les 4 semaines.

● Trakolumab : adulte et adolescent à partir de 12 ans

– dose initiale de 600 mg (quatre injections à 150 mg ou deux injections de 300 mg) ;

– puis une dose de 300 mg (deux injections à 150 mg ou une injection à 300 mg) toutes les 2 semaines.

>>> **Modalités de prescription :** sur une ordonnance d'exception. Si le patient est à l'aise avec le dispositif d'auto-injection, la première injection peut être réalisée par le patient lui-même, à son domicile, sans obligatoirement la présence d'une infirmière. Il est préférable que la première injection soit faite en milieu hospitalier en cas d'antécédent d'anaphylaxie, et cela peut être discuté chez l'enfant.

>>> **Prévention et traitement des conjonctivites sous dupilumab et tralokinumab.** Cet effet secondaire n'est pas exceptionnel mais concerne moins de 15 % des patients. Une étude en vie réelle du Great (DUPI-CEil) [2] a permis d'apporter un éclairage tout à fait intéressant chez les patients sous dupilumab en montrant que ce ne sont pas obligatoirement les patients ayant un antécédent de kératoconjonctivite atopique qui vont présenter ces conjonctivites. On pourra en retenir essentiellement :

- facteurs de risque : distribution tête et cou, érythrodermie, syndrome sec oculaire ;
- prévention : larmes artificielles pour tous les patients, associées à une éducation thérapeutique systématique pour les patients à risque ;
- œil rouge sans douleur : collyre anti-histaminiques H1 ± tacrolimus topique si eczéma sur les paupières ;
- œil rouge douloureux : consultation ophtalmologique en urgence pour éliminer une kératite herpétique.

Sous traitement local bien conduit, la majorité de ces conjonctivites s'améliore sans nécessiter d'arrêt de traitement.

>>> Suivi : tous les 6 mois

– efficacité : score ADCT < 7 quand la DA est contrôlée ;

– tolérance : conjonctivites, douleurs lors de l'injection et réactions au point d'injection ;
– pas de suivi biologique spécifique. La recherche d'une hyperéosinophilie peut être utile en sachant que ces hyperéosinophilies sont rarement préoccupantes et régressent généralement après quelques mois de traitement.

>>> Arrêt ou espacement des traitements :

– tout à fait envisageable chez l'enfant car la DA aura tendance à s'améliorer avec l'âge ;
– chez l'adulte, il n'existe pas de recommandations officielles aujourd'hui mais c'est un sujet d'actualité qui devrait connaître des développements rapidement.

BIBLIOGRAPHIE

1. WELLER K, GROFFIK A, CHURCH MK *et al.* Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1365-1372.e6.
2. COSTEDOAT I, WALLAERT M, GAULTIER A *et al.* Résultats de l'étude DUPIOEIL GREAT2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1056-1063.



Introduire une biothérapie dans le psoriasis : c'est pas sorcier !

D'après la communication du Dr Thierry Boyé, HIA Sainte-Anne, TOULON.

Le décret de la levée de la PIH a été publié le 17 avril 2024. Il porte sur la "modification des conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques" et concerne certaines biothérapies administrées par voie sous-cutanée dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie et, bien sûr, dermatologie.

Dans le psoriasis, l'avènement des biothérapies a représenté une véritable révolution de la prise en charge avec des

objectifs en termes de PASI de plus en plus ambitieux (fig. 3).

La HAS considère depuis 2022 que les spécialités infliximab 120 mg (SC), certolizumab pegol, sécukinumab, ixé-kizumab, brodalumab, bimékizumab, guselkumab, risankizumab et tildrakizumab sont des traitements systémiques de 2^e ligne, en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels [1].

Pour être éligible à une biothérapie, il faut que le psoriasis soit :

- modéré à sévère (surface cutanée > 10 % ou PASI > 10 ou DLQI > 10) ;
- ou à fort impact sur la condition physique, sociale, état psychologique entraînant dépression et anxiété ;
- ou localisé mais non contrôlé avec altération fonctionnelle ou détresse (ongles, paumes et plantes, cuir chevelu, organes génitaux externes, visage).

Le bilan préthérapeutique est identique, quelle que soit la molécule :

>>> Bilan clinique :

- mode de vie : profession, voyages fréquents et dans quels pays (exposition à la tuberculose, par exemple, vaccins, etc.), consommation d'alcool, de tabac ;
- comorbidités, prises médicamenteuses (médicaments immuno-suppresseurs +++);
- antécédents infectieux, notamment tuberculose. L'état buccodentaire doit être considéré ;
- antécédents cancéreux (lésions précancéreuses +++ : frottis + mammographie, PSA) ;
- antécédents de pathologies organiques, de pathologies auto-immunes ;
- recherche de facteurs de risque cardiovasculaire ;
- désir de grossesse (contraception ?) ;
- analyse du statut vaccinal.

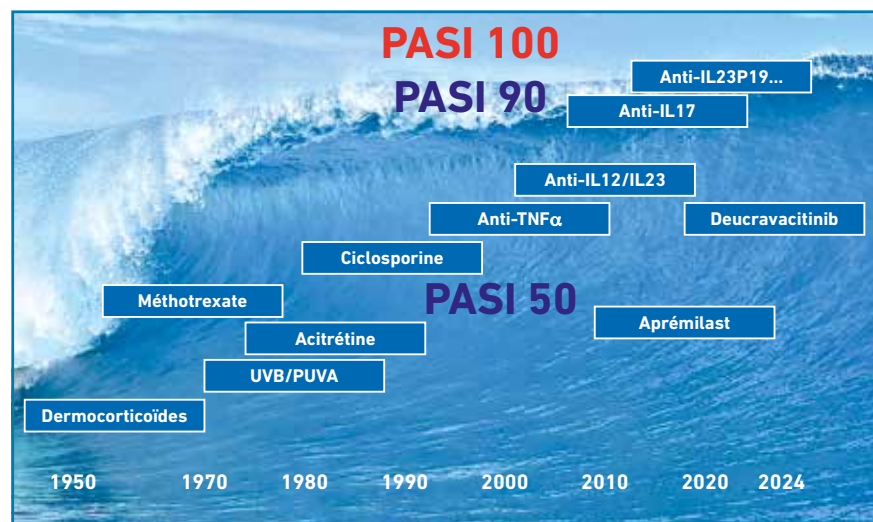


Fig. 3 : Évolution de la réponse PASI avec les traitements du psoriasis/AMM.

>>> Bilan paraclinique:

- NFS, CRP, électrophorèse des protéines;
- sérologies VIH, hépatites B (Ag HBs, anti HBc, anti HBs) et C;
- dépistage d'une tuberculose latente: QuantiFERON (préciser sur l'ordonnance qu'il s'agit d'un bilan pré-biomédicament pour que le patient soit remboursé):

- si positif: scanner et avis pneumologiques;
- si antécédent de primo BK et scanner négatif: antibioprophylaxie pendant 3 mois;
- si négatif: radio de thorax.

- compléments possibles: bilan hépatique, créatinine, glycémie, bilan lipidique, anticorps antinucléaires pour les anti-TNF, panoramique dentaire/échographie abdomino-pelvienne;

Les contre-indications et/ou précautions sont bien connues:

- hypersensibilité à un produit actif;
- infections actives: infections sévères non contrôlées; tuberculose active;
- insuffisance cardiaque sévère stades III ou IV pour les anti-TNF;
- troubles hématologiques: avis spécialisé +++;
- cancers/antécédents de cancer: avis du cancérologue;
- grossesse et allaitement sauf pour le certolizumab;

- neuropathies démyélinisantes, maladies auto-immunes, pneumopathies non contrôlées (BPCO, asthme sévère) pour les anti-TNF;
- MICI pour les anti-IL17.

L'instauration du traitement par biothérapie est relativement simple. Les injections (formes seringue ou stylo) peuvent se faire à domicile dès la première injection et la présence d'une infirmière n'est pas obligatoire. On n'oubliera pas, lors de la rédaction de l'ordonnance, les petits conseils suivants: sortir le produit du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection pour diminuer les douleurs, rappeler les sites d'injections (cuisses, abdomen, bras...) et certificat si voyage à l'étranger.

Il est important de mettre à jour les vaccinations DT-Polio, hépatite B en fonction du statut, pneumocoque, grippe, covid, zona, ± HPV. Il ne faudra pas initier de biothérapie dans les 4 semaines suivant l'administration d'un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG, ROR, varicelle, zona).

Une première évaluation de l'efficacité et de la tolérance se fera après 3 à 6 mois de traitement:

- efficacité: surface cutanée, PASI, DLQI;
- tolérance: syndromes pseudo-grippeux; infections ORL, urinaires, HSV, VZV; céphalées, réactions au point

- d'injection. Une diminution du risque infectieux dans le temps est rapportée;
- pas de surveillance biologique obligatoire;
- pas de limitation de durée de prescription/tolérance.

Un arrêt/espacement des biothérapies est souvent effectué par les patients eux-mêmes quand ils se sentent mieux. Il n'y a pas de recommandations sur les modalités d'arrêt mais globalement, il n'y a pas d'utilité aux décroissances de doses. En revanche, l'arrêt de la biothérapie sera obligatoire en cas d'infections sévères, de chirurgie à risque infectieux, ou de vaccination vaccins vivants. La question reste posée pour les infections simples, le désir de grossesse, les interventions chirurgicales simples en dehors des soins dentaires simples, d'une endoscopie ou d'une simple infiltration qui n'en nécessitent pas l'arrêt.

Enfin, l'espacement des doses peut être envisagé pour les anti-IL12/23, les anti-IL17 et les anti-IL23, mais pas pour les anti-TNF pour lesquels il existe un risque d'immunisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Avis de la Commission de la Transparence HAS du 11/07/2022; HAS, Haute Autorité de Santé.



Psoriasis kératosique palmoplantaire : comment s'en sortir ?

D'après la communication du Dr Anne-Laure Liégon, METZ-THIONVILLE.

Le psoriasis kératosique palmoplantaire a un fort impact sur la qualité de vie des patients et reste une localisation difficile à traiter. Il peut être isolé ou s'associer à d'autres localisations. Cette localisation est retrouvée chez 11 à 39 % des cas. Les traitements disponibles sont les traitements classiques des psoriasis en plaque: traitements topiques, traite-

ments systémiques conventionnels et biothérapies.

Les recommandations françaises ne distinguent pas la prise en charge des localisations palmoplantaires de celles du psoriasis en plaques, avec donc une première ligne de systémiques classiques et une deuxième ligne de biothérapies.

Les récentes recommandations du groupe d'experts selon la méthode Delphi ont proposé le méthotrexate en 1^{re} ligne ou l'acitrétine dans les formes hyperkératosiques. La 2^e ligne de biothérapies proposée est similaire à celle proposée dans le psoriasis en plaques.

Pour cette localisation particulière, le profil d'efficacité est variable selon les molé-

cules. En ce qui concerne les anti-IL23, dans une étude récente présentée à l'EADV, le risankizumab permettait l'obtention d'un PASI-PP à 0 chez 81,7 % des patients ayant un psoriasis palmoplantaire [1]. Pour le guselkumab, les résultats sont aussi très encourageants avec des PGA à 0 ou 1 atteints à la semaine 24, donc un peu plus tard que pour les lésions psoriasiques plus classiques, dans plus de 78 % des cas [2]. Quant aux anti-IL17, le brodalumab, dans une étude italienne, 77 % des patients atteignaient un PASI-PP100 à S16 avec un maintien à S52 chez 84,6 % des patients inclus [3]. Enfin, pour le sécukinumab, l'étude GESTURE rapportait une efficacité avec un PASI-PP100 chez 59 % des patients et un pplGA 0/1 chez 75 % d'entre eux [4].

Dans une étude publiée en 2023, l'apremilast permettait une variation de quatre points du DLQI pour les psoriasis palmoplantaires, avec des résultats similaires au méthotrexate et supérieurs au placebo [5].

Plusieurs méta-analyses ont confirmé la supériorité des biothérapies par rapport aux traitements systémiques. Deux d'entre elles, publiées en 2024, ont, par exemple, établi la supériorité du sécukinumab et du guselkumab chez respectivement 4 798 et 6 734 patients. dans la prise en charge du psoriasis palmoplantaire [6, 7].

Pour autant, les résultats obtenus dans le psoriasis palmoplantaire restent inférieurs à ceux obtenus pour le psoriasis en plaque, justifiant le recours à des combinaisons thérapeutiques afin de maximiser l'efficacité des traitements. Le registre espagnol BIOBADADERM s'est intéressé à la tolérance de différentes combinaisons thérapeutiques combothérapies (méthotrexate et anti-TNF, anti-IL17 et anti-IL23) sans mettre en évidence d'augmentation des effets indésirables [8].

Ainsi donc, s'il n'existe pas de recommandations ciblant spécifiquement cette localisation de psoriasis, les biothérapies semblent plus efficaces, mais avec des objectifs PASI inférieurs, et mieux tolérées. À noter que l'on observe un gain progressif d'efficacité sur la première année qui pousse à ne pas switcher trop rapidement. Enfin, les données sur les combothérapies sont rassurantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ELEWSKI BE *et al.* Efficacy and Safety of Long-Term Risankizumab Treatment for Nail, Scalp, and Palmoplantar Psoriasis: A 4.5-Year Interim Analysis From the LIMMitless Open-Label Extension Trial. Presented at the 31 st Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV 2022), 7-10 September 2022, Milan, Italy. Poster P1551.
2. REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P *et al.* Efficacy and safety of Guselkumab, an anti-IL-23 monoclonal antibody, compared with Adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III double blind placebo and active comparator controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76:418-431.
3. MASTORINO L, BURZI L, FRIGATTI G *et al.* Clinical effectiveness of IL-17 and IL-23 inhibitors of difficult-to-treat psoriasis areas: a retrospective, observational, single-center, real-life study. *Expert Opin Biol Ther*, 2023; 23: 929-936.
4. GOTTLIEB AB, KUBANOV A, VAN DOORN M *et al.* Sustained efficacy of sécukinumab in patients with moderate-to-severe palmopantar: 2-5 years results from GESTURE, a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2020;182:889-899.
5. SPENCER RK, ELHAGE KG, JIN JQ *et al.* Apremilast in palmoplantar psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2023;13:437-451.
6. HUANG IH, WU PC, CHIU HY *et al.* Small-Molecule Inhibitors and Biologics for Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*, 2024;25:347-358.
7. ZHANG L, SU Y, SHUCHENG H *et al.* Systemic therapy in treating palmoplantar and scalp psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:646-648.
8. Safety of combination therapy for psoriasis: findings from the BIOBADADERM registry. *Br J Dermatol*, 2024; 190: e30.



Pelade sévère : quels espoirs de repousse ?

D'après la communication du Pr Vivien Hébert, CHU, ROUEN.

La pelade est une pathologie dont la compréhension physiopathologique récente a permis de nettes avancées thérapeutiques et un regain d'espoir pour les patients.

Les patients atteints de pelade sont, en effet, souvent atteints de comorbidités psychiatriques qui sont évaluées à près de 50 % chez l'adulte avec majoritaire-

ment de l'anxiété et des dépressions, mais également chez l'enfant avec des troubles du comportement alimentaire, une obésité chez 20 % d'entre eux et des dépressions chez les adolescents.

Depuis une dizaine d'années, la maladie est mieux comprise, ce qui a ouvert la voie vers de nouveaux traitements (**fig. 4**). Il existe dans la pelade une boucle

inflammatoire entre la cellule épithéliale folliculaire qui va être à l'origine de la production du poil et les cellules immunitaires qui infiltrent les tissus autour du poil. Ces cellules sont majoritairement des lymphocytes T CD8 qui produisent une cytokine pro-inflammatoire, l'interféron gamma, qui induit la production d'IL15 par la cellule épithéliale. L'IL15 est, en retour, captée par le lymphocyte

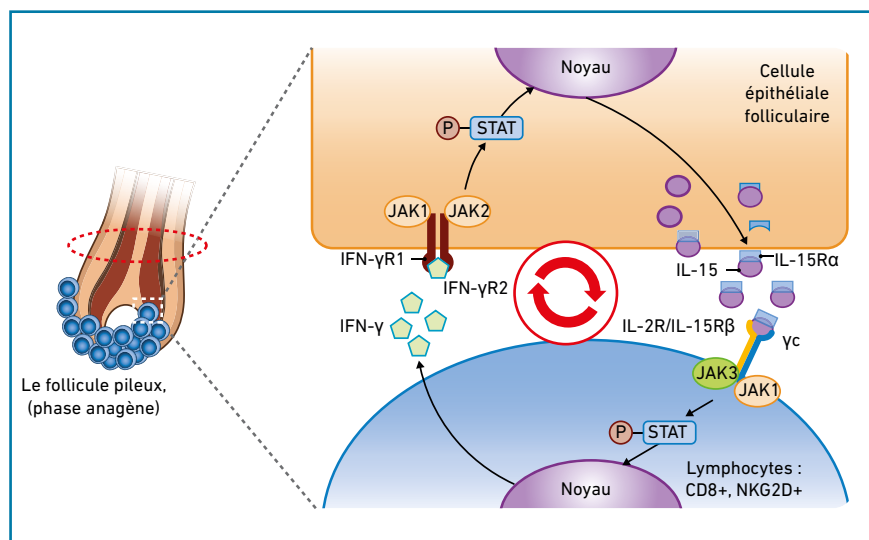


Fig. 4 : Boucle d'auto-régulation immunologique dans la pelade.

T CD8, ce qui alimente la boucle d'auto-régulation et la pérennité de la maladie en l'absence de traitement. La transduction de ces signaux se fait par les voies JAK-STAT, en particulier par JAK-1 et JAK-2, et par JAK-3 dans le lymphocyte uniquement.

Cette meilleure connaissance des mécanismes de la pelade a permis le développement de :

– deux molécules, le baricitinib et le deuruxolitinib, tous deux des inhibiteurs de JAK-1 et JAK-2 qui vont avoir une action

à la fois sur la cellule épithéliale folliculaire et sur le lymphocyte T CD8 ; – et une troisième molécule, le ritlécitinib, un anti-JAK-3 qui n'aura d'action que sur le lymphocyte T CD8.

Ces molécules ont profondément modifié l'évolution de la pelade avec des résultats d'études très prometteurs.

>>> **Les études BRAVE AA1 et AA2** [1] ont évalué le baricitinib aux doses de 2 et 4 mg/j en prise orale unique, chez des hommes âgés de 18 à 60 ans et chez

des femmes âgées de 18 à 70 ans ayant une pelade sévère ($SALT \geq 50$ témoignant d'une perte de cheveux de plus de la moitié du cuir chevelu), évoluant depuis plus de 6 mois (et depuis moins de 8 ans). L'analyse des résultats montre que, sous une dose de 4 mg/j, 39 % des patients ont une repousse complète ou quasi complète ($SALT \leq 20$, c'est-à-dire une couverture du cuir chevelu de plus de 80 %) après 1 an de traitement. Ces résultats globaux sont à nuancer en fonction du caractère sévère et très sévère de la pelade avec l'obtention à 9 mois d'un $SALT \leq 20$ de 47,6 % dans les formes sévères ($SALT : 50-94$) et de 21,3 % dans les formes très sévères (fig. 5) [2]. Il est très intéressant de noter que la repousse des cheveux est maintenue jusqu'à 3 ans chez près de 90 % des patients traités par baricitinib 4 mg ou 2 mg ayant répondu à 1 an [3].

>>> **L'étude ALLEGRO** [4] de phase IIb/III a évalué le ritlécitinib à plusieurs posologies dans la pelade sévère ($SALT \geq 50$) chez des patients de plus de 12 ans évoluant depuis plus de 6 mois (et depuis moins de 10 ans). La dose de 50 mg/j était la plus efficace, avec plus de 40 % des patients qui atteignaient une repousse complète ou quasi complète ($SALT \leq 20$) à 48 semaines de traitement (fig. 6). Il existe, encore une fois,

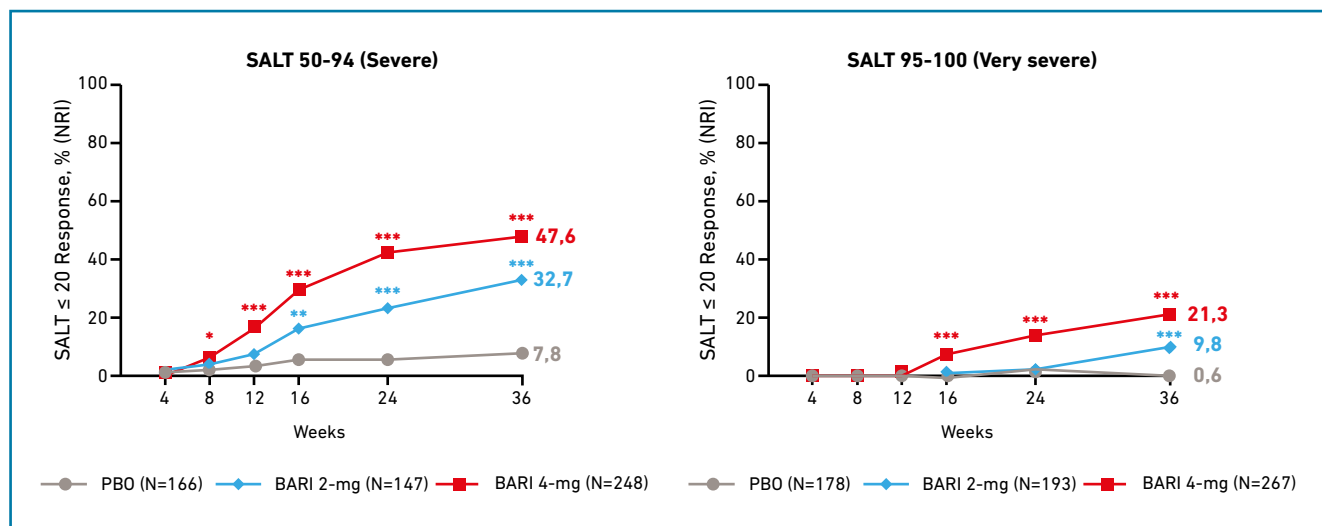


Fig. 5 : Résultats de l'étude BRAVE sur les pelades sévères et très sévères. D'après [2].

une distinction entre la réponse à 2 ans des patients ayant une pelade sévère ($SALT \leq 20$: 54,3 %) ou très sévère ($SALT \leq 20$: 36,1 %).

>>> Les études THRIVE ont évalué le deuruxolitinib sur les pelades sévères avec des critères d'éligibilité quasi identiques à ceux des études BRAVE,

n'incluant donc que des adultes, contrairement à ALLEGRO dont la population étudiée comportait des adolescents [5]. Les résultats montrent que, à 6 mois de traitement, 40,3 % des patients sous deuruxolitinib 12 mg avaient une repousse complète ou quasi complète ($SALT \leq 20$) (fig. 7). Nous ne disposons pas de résultats à plus long terme.

>>> Enfin, une étude rétrospective monocentrique rouennaise a évalué chez 12 patientes ayant des pelades très sévères ($SALT \geq 95$; huit pelades décalvantes totales et quatre universelles) évoluant depuis au moins 6 mois, l'efficacité d'une association baricitinib 4 mg/j et corticothérapie orale débutée à 20 mg/j en décroissance progressive sur 3 mois. Pour un suivi moyen de 13 mois, on observe chez neuf patientes (75 % de la population incluse) une repousse complète ($SALT \leq 10$) [6].

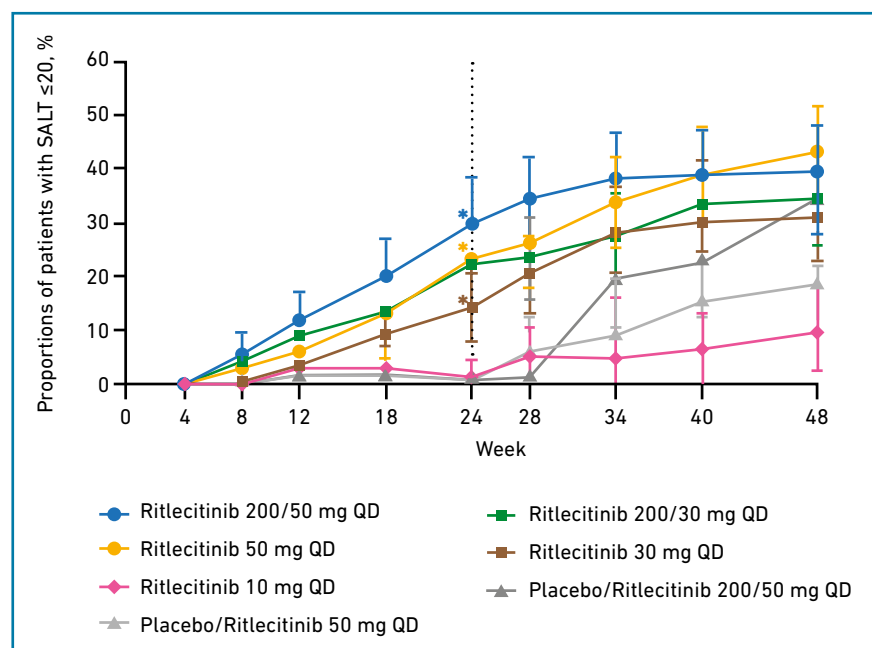


Fig. 6 : Résultats de l'étude ALLEGRO sur le ritlecitinib. D'après [4].

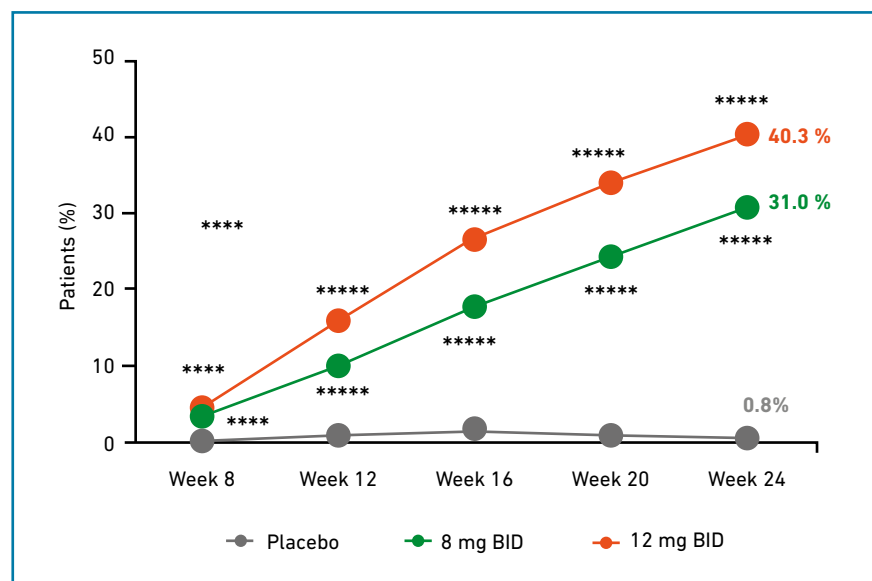


Fig. 7 : Résultats de l'étude THRIVE sur le deuruxolitinib.

BIBLIOGRAPHIE

1. KING B, OHYAMA M, KWON O *et al.* Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*, 2022;386: 1687-1699.
2. MAYO T, TAYLOR S, ITO T *et al.* Efficacy in subgroups related to disease characteristics in patients with alopecia areata from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. Poster 44096. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:AB42.
3. SENNA MM, MOSTAGHIMI A, OHYAMA M *et al.* Long-term efficacy of baricitinib in alopecia areata: 152-weeks. Results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *J Eur Acad Dermatol*, 2024;38:583-593.
4. KING B, ZANG X, GUBELIN HARCHA W *et al.* Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*, 2023;401:1518-1529.
5. KING B, SENNA MM, MESINKOVSKA NA *et al.* Efficacy and safety of deuruxolitinib, an oral selective Janus kinase inhibitor, in adults with alopecia areata: Results from the Phase 3 randomized, controlled trial. *Am Acad Dermatol*, 2024;91:880-888.
6. HEBERT V, JOLY P. Major improvement of very severe alopecia areata in patients treated with the combination of baricitinib and low doses of corticosteroids: an eight-case series. *Clin Exp Dermatol*, 2023;48:1258-1259.



Vitiligo : chez qui et comment ça peut repigmenter ?

D'après la communication du Pr Julien Seneschal, CHU, BORDEAUX.

Sil'on souhaite répondre en une seule phrase à la question, on pourra dire que le vitiligo peut repigmenter chez à peu près tout le monde, à condition que les objectifs soient bien définis. À ce titre, la première consultation est toujours longue. Il faut, en effet, expliquer la maladie le plus précisément possible et fixer avec le patient des objectifs à atteindre pour une décision médicale partagée. Ces objectifs sont au nombre de trois [1] :

- stabiliser la maladie lorsqu'elle est active ;
- permettre une repigmentation et la maintenir ;
- proposer une stratégie de dépigmentation uniquement quand cela n'est pas possible de faire autrement et que le patient a déjà une dépigmentation importante.

Quelques messages importants issus des recommandations internationales méritent d'être rappelés :

- l'association de traitements est plus efficace, par exemple immunomodulateur et photothérapie, voire héliothérapie ;
- même après une repigmentation satisfaisante, il y a toujours un risque dans cette maladie inflammatoire chronique d'une dépigmentation à l'arrêt du traitement, d'où l'importance d'un traitement de maintien ;
- l'efficacité de la photothérapie ne doit être évaluée qu'au bout de 3 mois.
- l'évaluation des autres traitements du vitiligo doit être réalisée au bout de 6 mois, voire de 1 an ;
- le ruxolitinib topique (anti-JAK 1-2) est véritablement le premier traitement pour la repigmentation du vitiligo. Il faudra informer le patient de l'existence de zones qui repigmentent très mal, voire pas du tout : creux axillaires, pointe des coudes, mains. À l'inverse, le visage, les membres supérieurs et inférieurs et le tronc repigmentent très bien sous traite-

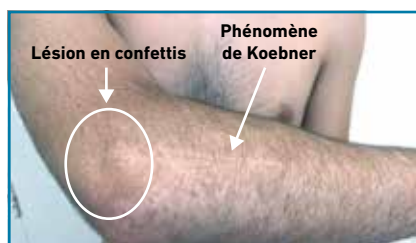


Fig. 8 : Signes d'activité du vitiligo.

ment administré tous les jours et pendant au moins 6 mois.

■ Stabiliser la maladie

Il est très important de reconnaître une maladie qui progresse et donc de rechercher des signes d'activité : zones à bords flous où il est difficile de dessiner le contour des lésions, phénomène de Koebner au niveau des zones de friction et lésions en confettis, lésions trichromes (fig. 8). Cette activité de la maladie doit absolument être stoppée et on s'aidera des traitements suivants qui sont efficaces pour stabiliser la progression du vitiligo dans plus de 85 % des cas [2] :

- faibles doses de prednisolone (0,3mg/kg/j) pendant 2 mois ;
- mini-pulses de dexaméthasone ou méthylprednisolone 2 jours par semaine pendant 3 à 6 mois ;
- ces traitements stoppent la progression de la maladie dans plus de 85 % des cas.

■ Quand la maladie est stabilisée, place aux traitements locaux

Ce seront :

- **pour la tête et le cou**, tacrolimus 0,1 % matin et soir, au moins sur une période de 6 mois, voire 1 an, ou ruxolitinib 1,5 % matin et soir sur le visage en application sur une surface inférieure à 10 %

de la surface corporelle ;

- **pour le reste du corps**, les dermocorticoïdes forts à très forts (hors AMM) 15 jours par mois ou ruxolitinib 1,5 % matin et soir à appliquer sur une surface inférieure à 10 % de la surface corporelle.

À noter que le tacrolimus peut être utilisé aujourd'hui en milieu libéral dans le cadre d'une prescription compassionnelle avec toutes les limites que cela implique et que le ruxolitinib est disponible en pharmacie de ville depuis le 27 juillet 2024. Des ordonnances type sont consultables sur le site de la SFD.

■ Vitiligo et inhibiteurs de JAK : le ruxolitinib

Deux études de phase III ont évalué l'efficacité du ruxolitinib topique en utilisation seule, sans recours à la photothérapie [3]. Les résultats obtenus sont très encourageants, avec plus de 75 % d'amélioration des lésions du visage chez plus de 50 % des patients à 1 an de traitement matin et soir et plus de 90 % d'amélioration chez 30 % des patients (fig. 9) [3]. Les lésions du corps ont tendance à repigmenter et on observe plus de 50 % chez plus de 50 % des patients. Les mains, et en particulier les doigts, sont difficiles à repigmenter et il faudra absolument en avertir les patients [4].

Le profil de tolérance est bon, avec quelques réactions à type d'acné ou de prurit ne nécessitant pas l'arrêt du traitement [3].

À 2 ans, une étude d'extension montre un maintien de la repigmentation chez 70 % des patients en cas de poursuite du traitement en continu, matin et soir, alors que 60 % des patients vont perdre ce résultat d'efficacité en cas d'arrêt [5]. Enfin, la plupart des patients qui ont

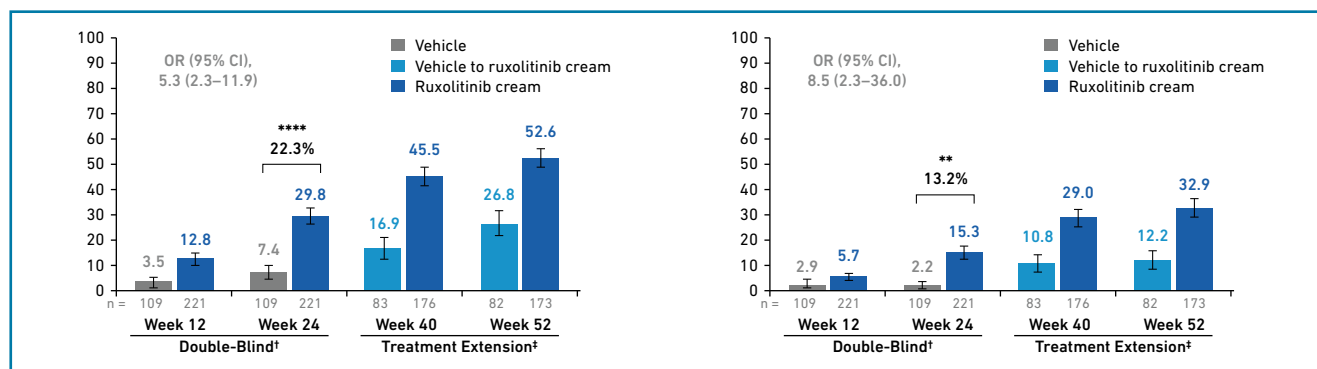


Fig. 9 : Efficacité du ruxolitinib sur le visage dans le vitiligo. D'après [3].

connu une rechute ont pu retrouver une repigmentation du visage cliniquement significative (75 % d'amélioration) après un nouveau traitement par ruxolitinib.

■ Photothérapie dans le vitiligo

Concernant la photothérapie dans le vitiligo, de nouvelles recommandations sont disponibles sur le site de la SFD [6] :

- la photothérapie en cabine est adaptée aux vitiligos touchant au moins 5 % de la surface corporelle totale : UVB spectre étroit, lampe ou laser excimer (308 nm) ou lampe UVB 311 nm à domicile ;
- pas de surrisque de cancers cutanés chez les patients ayant un vitiligo, traités par UVB à spectre étroit ;
- pas de consensus scientifique sur le plafond maximal de doses à délivrer ;

- la photothérapie doit être associée au traitement par voie locale ou générale pour une efficacité optimale ;
- le traitement n'est que suspensif et le risque de récurrence à l'arrêt doit être expliqué au patient. Dans le vitiligo, ce risque est d'environ 40 à 50 % après 1 an ;
- les doses doivent être augmentées jusqu'à obtenir un érythème non symptomatique sur les lésions de vitiligo ;
- il n'y a pas d'âge minimum. Les enfants peuvent être traités dès qu'ils sont en âge de rester dans la cabine sans enlever les lunettes de protection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1:

towards a new management algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37:2173-2184

2. PARISHA JS, KHAITAN BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol*, 1993;32: 753-757.

3. ROSMARIN D, PASSERON T, PANDYA AG *et al*. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *New Engl J Med*, 2022;387: 1445-1455.

4. EADV 2022: #3640 late breaking

5. HARRIS JE *et al*. AAD 2023. Late-breaker presentation

6. <https://document.sfdermato.org/groupe/centre-de-preuves/vitiligo/protocole-phototh%C3%A9rapie-vitiligo-cdp-sfpd.pdf>



Des papules: saurez-vous ce qu'elles souhaitent nous dire ?

D'après la communication du Dr Édouard Begon, CH, PONTOISE.

En conclusion de cette soirée SpeedDI, le Dr É. Begon a présenté une série d'images cliniques de papules de diverses étiologies et nous a conduits, pas à pas, aux différents diagnostics de papules liées à une alopecie faciale fibrosante, à

une syphilis secondaire, à un xanthome cutané, etc. Il est, bien sûr, impossible de publier dans ce numéro toutes ces images et nous vous invitons à redécouvrir cette communication passionnante en flashant le QR code ci-contre.



DUCRAY

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

KERACNYL LA GAMME DE RÉFÉRENCE POUR VOS PATIENTS EN ASSOCIATION AVEC LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX



N°1
EN PRESCRIPTION
depuis 10 ans¹

KERACNYL PP+

Crème anti-imperfections
Peaux à tendance acnéique

CÉLASTR
MYRTAC L NE

PIONNIER



1: IQVIA – Xponent PharmaOne – marché reconstitué sous forme de gamme sur le contour des crèmes anti-séborrhéiques (83A1A) prescrits par les médecins en pharmacie en France – Année 2022 – volume & valeur

2: Étude en ouvert non comparative sur 41 sujets présentant une acné légère à modérée, en monothérapie 2 applications par jour matin et soir. P<0,05

3: Mesure d'hydratation 24h après application unique sur 19 sujets vs zone témoin non traitées

4: Étude clinique sur 41 sujets, application deux fois par jour, pendant 29 jours.