

SpeedOuest

Compte rendu de la soirée du 17 septembre 2020

Rédaction : Dr P. BOGHEN



La médecine collaborative au service de tous



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguin, Dr P. Beaulieu,
Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier,
Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps,
Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousset,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan,
Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Moraillon,
Dr N. Schartz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél.: 01 47 00 67 14
Fax: 01 47 00 69 99
E-mail: info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire: 0122 T 81119
ISSN: 1155-2492
Dépôt légal: 4^e trimestre 2020

Sommaire

Novembre 2020

Cahier 2

n° 295



3 COVID-19 et dermatoses inflammatoires chroniques: regards croisés médecins/patients

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

4 Quelle place pour le méthotrexate et la ciclosporine à l'heure des nouvelles biothérapies?

D'après la communication du Dr Charlotte Lepelley-Dupont (Vannes).

6 Prurigo nodulaire chronique: quoi de neuf en 2020?

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

7 Dermite atopique sévère chez l'enfant: quelle prise en charge?

D'après la communication du Dr Catherine Droitcourt (CHU Rennes).

9 Actualités dans la pelade

D'après la communication du Dr Ziad Reguiaï (polyclinique Coulancy-Bezannes, Reims).

10 Les anti-JAK, qu'est-ce que c'est? Comment ça marche?

D'après la communication du Dr Marie Jachiet (Hôpital Saint-Louis, Paris).

11 COVID-19: quel impact pour notre prise en charge thérapeutique des DIC?

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

SpeedOuest

Compte rendu de la soirée du 17 septembre 2020

Rédaction : Dr P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

Quatre bretons, un rémois et deux parisiennes venues en renfort ont mené à bon port la quatrième édition de SpeedOuest via les canaux informatiques, le 17 septembre dernier. Parfaitement cadencés, ils se sont relayés à la barre pour présenter leurs actualités sur les dermatoses inflammatoires chroniques. Merci à l'équipage entièrement bénévole et aux Laboratoires Sanofi Genzyme et Ducray pour leur soutien institutionnel.



COVID-19 et dermatoses inflammatoires chroniques : regards croisés médecins/patients

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

En avril 2020, alors que l'infection à SARS-CoV-2 immobilise le pays, Reso a mené l'enquête ResoCOVID pour évaluer l'impact de l'épidémie et des mesures de confinement sur la prise en charge des dermatoses inflammatoires chroniques (DIC).

1. Participation représentative des patients et dermatologues

Au total, 2 141 patients et 308 dermatologues ont été interrogés entre le 16 et le 27 avril 2020. Dans près de deux tiers des cas, les participants ont été des femmes (N.B. : tous les chiffres sont arrondis dans le texte). La répartition géographique était assez homogène, mis à part une représentation plus importante de l'Île-de-France.

Les patients présentaient le plus souvent un psoriasis (67 %) et en proportions équivalentes une maladie de Verneuil (17 %) ou une dermatite atopique (16 %).

Les dermatologues exerçaient en libéral pour la moitié d'entre eux (50 %), avaient une activité mixte dans près d'un quart des cas (24 %) et, pour les autres, travaillaient en centre hospitalier général (15 %) ou universitaire (11 %).

2. Perception différente de la gestion des rendez-vous ?

Un peu plus d'un tiers des patients (36 %) avaient un rendez-vous (RDV) initialement prévu pendant la période de confinement. Leur réponse sur le devenir de ce RDV a été la suivante :

- annulation ou report par le médecin : 20 % ;
- annulation sans report : 8 % ;
- maintien sans modification : 8 %.

Plus de 2 patients sur 3 (70 %) dont le RDV a été annulé et reporté ont mentionné ne pas avoir eu immédiatement de proposition pour une nouvelle date.

Le délai de mise en place de la téléconsultation, notamment en structure hospitalière, y a probablement contribué.

De leur côté, les dermatologues ont déclaré avoir géré ces RDV de la façon suivante :

- report à l'exception des urgences : 70 % ;
- report en cas de dermatose contrôlée : 29 % ;

– report en cas de patient de plus de 70 ans ou à risque de forme grave de COVID : 17 % ;

– report systématique : 8 % ;

– aucune annulation : 4 %.

3. Poursuite du traitement dans la majorité des cas

Plus de trois quarts des patients interrogés ont déclaré avoir maintenu leur traitement ; la moitié des patients psoriasiques déclaraient recevoir un traitement injectable (vraisemblablement du méthotrexate ou une biothérapie) ; le pourcentage d'interruption de 17 %

est comparable aux 18 % rapportés dans une étude italienne.

En ce qui concerne les dermatologues, très peu ont arrêté les traitements systémiques et les biothérapies, conformément aux orientations proposées en début d'épidémie par la Société Française de Dermatologie et Reso. La majorité a reporté leur initiation (**tableau I**).

4. Essor de la téléconsultation et besoin en ressources dématérialisées

Presque 70 % des dermatologues ont proposé des téléconsultations pendant

l'épidémie, alors qu'ils étaient 9 % en France avant l'arrivée de la COVID-19. Pour la gestion du suivi thérapeutique, 63 % des praticiens ont recouru à la téléconsultation avec codification, 37 % ont communiqué par e-mail et 33 % par téléphone. Au moment de l'enquête, la moitié environ des dermatologues déclarait souhaiter pratiquer davantage la téléconsultation après la fin de l'épidémie.

Cette situation de crise a également souligné la nécessité de développer des moyens dématérialisés pour améliorer l'information des patients (webinaires, lignes téléphoniques dédiées...).

Au total, 70 % des patients ont déclaré présenter une aggravation de leur DIC pendant le confinement et 40 % ont estimé que l'épidémie avait un impact négatif sur la prise en charge. Un dermatologue sur 2 a coché ce dernier item.

	Côté patients	Côté dermatologues
Poursuite	76 %	97 %
Arrêt	<ul style="list-style-type: none"> ● Crainte d'effets secondaires : 17 % ● Recommandation du dermatologue : 6 % ● Difficulté d'approvisionnement en pharmacie : 2 % 	<ul style="list-style-type: none"> ● Arrêt systématique : <ul style="list-style-type: none"> – systémiques : 2 % – biologiques : 1 % ● Report des initiations : <ul style="list-style-type: none"> – systémiques : 64 % – biologiques : 41 %

Tableau I : Devenir des traitements généraux des DIC pendant la période de confinement.



Quelle place pour le méthotrexate et la ciclosporine à l'heure des nouvelles biothérapies ?

D'après la communication du Dr Charlotte Lepelley-Dupont (Vannes).

Bien que le méthotrexate (MTX) et la ciclosporine soient moins efficaces que les nouvelles biothérapies, ils gardent leur place dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis. Ils sont d'un intérêt particulier dans certaines indications.

1. En première ligne des recommandations

En termes d'efficacité et de rapidité d'action, les nouvelles biothérapies se montrent supérieures au MTX et à la ciclosporine. Ainsi, si l'on prend pour critère le pourcentage de patients amé-

liorés de 75 % (PASI 75), on relève dans les études les chiffres suivants :

– MTX à S16 (16^e semaine) : 41-45 % [1,2] ;

– ciclosporine à S8-S12 : 60-89 % [2] ;

– anti-IL17 à S12 : ixekizumab 89 %, sekizumab 82 %, brodalumab 83 % ;

– anti-IL23 à S16 : guselkumab 91 %, risankizumab 94 %.

Cependant, d'autres considérations entrent en jeu dans le choix du traitement :

– le rapport bénéfice/risque, positif pour le MTX et la ciclosporine quand ils sont bien maniés, aux bonnes doses et avec le suivi adéquat ;

– le coût, moins élevé pour le MTX *per os*, injectable et la ciclosporine, la dépense pour un an pour ces médicaments étant respectivement 150, 15 et 5 fois inférieure à celle pour un anti-IL17 ou IL23 ;

– la facilité de prescription, le MTX pouvant être initié en cabinet de ville, sans passage par l'hôpital.

Ainsi, les récentes recommandations françaises sur la prise en charge systémique du psoriasis modéré à sévère chez l'adulte placent toujours en première ligne le MTX et, pour une réponse rapide, la ciclosporine, à côté de la photothérapie [2].

				
Caractéristiques démographiques des patients	Homme, 59 ans	Femme, 54 ans	Femme, 29 ans	Femme, 31 ans
ATCD et circonstances particulières	<ul style="list-style-type: none"> HTA Troubles bipolaires 	<ul style="list-style-type: none"> HTA Surcharge pondérale 	<ul style="list-style-type: none"> 2 enfants Contraception orale Habite et travaille loin d'une cabine de photothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> Implanon 1 enfant en 2018 Projet de grossesse en 2020
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> Psoriasis étendu à la sortie de son hospitalisation en psychiatrie 	<ul style="list-style-type: none"> Psoriasis ancien et sévère Prurit PASI 10-15 	<ul style="list-style-type: none"> En poussée depuis 1 mois suite au décès d'un proche 	<ul style="list-style-type: none"> Poussée en décembre 2029 Atteinte invalidante du visage et du scalp Prurit Lésions minimes sur le corps
Historique du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Naïf de traitement systémique 	<ul style="list-style-type: none"> Multiples séances de PUVA et UVB 2009 : MTX <i>per os</i>, puis en sous-cutané Février 2012 : adalimumab ; blanchiment en 2 mois, mais découverte d'un cancer du sein lors d'un dépistage systématique Novembre 2012, carcinome épidermoïde jugal 	<ul style="list-style-type: none"> 2016 et 2018 : UVB (90 séances) 	
Choix du traitement	<ul style="list-style-type: none"> MTX Bilan pré-thérapeutique rapidement réalisable en ville 	<ul style="list-style-type: none"> MTX En seconde intention, le temps du traitement des cancers, avant remise sous biothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> Ciclosporine, pour une action rapide 	<ul style="list-style-type: none"> Ciclosporine, pour une action rapide

Tableau II : Exemples de cas cliniques ayant bien répondu au MTX ou à la ciclosporine.

2. Un intérêt particulier dans certaines circonstances

Selon les données disponibles, le MTX est à privilégier lorsque le patient présente les antécédents suivants :

- cancer guéri depuis moins de 5 ans ;
- maladie démyélinisante comme la sclérose en plaques (SEP) ;
- insuffisance cardiaque ;
- rhumatisme articulaire périphérique ;
- maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

L'atteinte unguéale est aussi une bonne indication.

La ciclosporine, quant à elle, est plutôt à choisir en première option dans ces situations :

- réponse rapide souhaitée (psoriasis en poussée, le temps d'un bilan pré-thérapeutique...);
- patient jeune ;
- psoriasis pustuleux palmo-plantaire ou généralisé, psoriasis érythrodermique.

3. Quelques observations de cas

Le **tableau II** regroupe des exemples de situations ayant constitué de bonnes indications pour le MTX ou la ciclosporine, compte tenu de l'historique

de traitement, des comorbidités et des circonstances particulières.

BIBLIOGRAPHIE

1. WARREN RB, MROWIEZ U, VON KIEDROWSKI R *et al.* An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:528-537.
2. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.



Prurigo nodulaire chronique : quoi de neuf en 2020 ?

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

Le prurigo nodulaire chronique (PNC) est une dermatose très invalidante et difficile à traiter. Aucune molécule n'a d'AMM dans cette indication. De nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation, suite aux récents éclairages sur sa physiopathologie.

1. L'implication du système nerveux

Le PNC se caractérise par des lésions nodulaires très prurigineuses évoluant depuis plus de 6 semaines, associées à des excoriations et des cicatrices. Les lésions s'observent davantage au niveau des membres et du dos, dans les zones accessibles au grattage. Il est plus fréquent chez le sujet âgé.

Sa sévérité s'évalue dans les études sur les critères suivants :

- le nombre de nodules comptés par l'examineur (score IGA [*Investigator's Global Assessment*] 0 : pas de lésion, IGA 1 : 1-5 nodules, IGA 2 : 6-9, IGA 3 : 20-100, IGA 4 > 100) ;

- le score de prurit NRS (*Numerical Rating Scale*) et le score de DLQI (*Dermatological Life Quality Index*).

Son étiologie est multifactorielle. Toute dermatose prurigineuse peut entraîner en se chronicisant des lésions nodulaires de prurigo. Des travaux de recherche récents ont mis en évidence une augmentation des fibres nerveuses hypertrophiques dans les nodules et un taux plus élevé de substance P dans la peau lésée [1]. Des phénomènes de neurosensibilisation centrale et périphérique sont probablement en jeu.

2. Le bénéfice du dupilumab

Chez des patients atteints de DA sévère, le traitement par dupilumab (anti-IL4 et

IL13) a montré un effet bénéfique sur le phénotype PNC [2].

Cette observation est confortée par des séries de cas et une revue de la littérature, que le PNC soit associé ou non à une DA [3]. L'amélioration est aussi notée chez le sujet âgé [4].

Une récente étude rétrospective a évalué l'efficacité du dupilumab chez 27 patients atteints de PNC modéré (IGA 4) ou sévère (IGA 5), avec une DA associée dans la moitié des cas et un âge moyen de 52 ans [5]. La durée moyenne d'évolution était supérieure à 13 ans. Tous les patients avaient déjà reçu au moins un traitement systémique antérieur. Le retentissement sur la qualité de vie était majeur, avec des troubles psychiatriques dans un tiers des cas. Dès le premier mois, une amélioration significative a été observée : nombre de nodules passant au-dessous de 20 (\leq IGA 3) chez la moitié des patients (**fig. 1**) et diminution des scores de prurit, d'insomnie et de qualité de vie, que le PNC soit associé ou non à une DA.

3. La piste des inhibiteurs de la substance P

L'autre voie prometteuse est celle des antagonistes de la substance P.

Le serlopitant, un inhibiteur du récepteur à la neurokinase 1, a été évalué *versus* placebo dans une étude de phase II, chez 128 patients atteints de PNC, à la posologie quotidienne de 5 mg *per os*, pendant 8 semaines [6]. Les résultats montrent sa supériorité significative sur le compte des nodules et les scores de prurit. Des essais complémentaires sont en cours.

Le némolizumab, un anti-IL31, a aussi été évalué *versus* placebo dans une étude de phase II, à la posologie de 0,5 mg/kg en sous-cutané, une fois par mois [7]. L'essai a inclus 70 patients âgés de 50 à 60 ans en moyenne, présentant un PNC modéré (IGA 3) ou sévère (IGA 4), avec un score de prurit très élevé à 8/10. Le traitement a duré 12 semaines, suivi de 6 semaines d'observation. Le némolizumab a

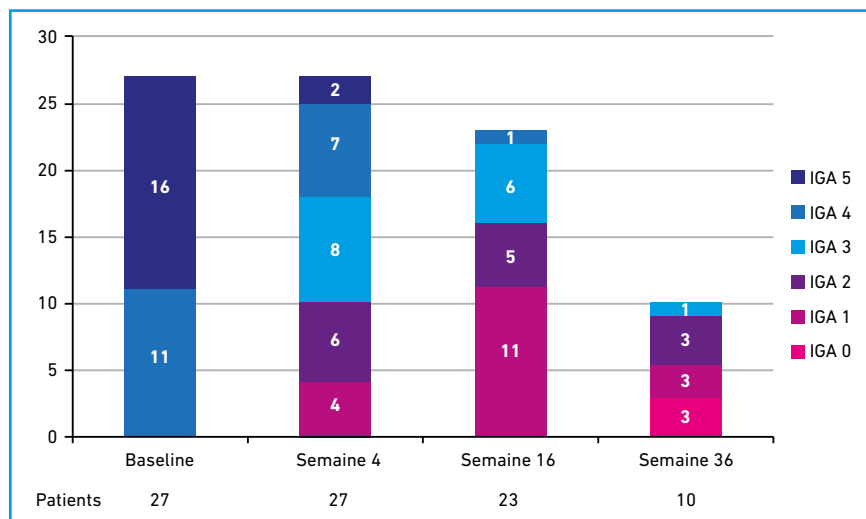


Fig. 1 : Diminution sous dupilumab de la sévérité du PNC évaluée par le compte des nodules (score IGA).

entraîné dès les 2 premières semaines une diminution significative du prurit. À la douzième semaine, le score de prurit NRS avait diminué de 61 %, que le patient ait un statut atopique ou pas.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZEIDLER C, PEREIRA M, STÄNDER S. The neuromodulatory effect of antipruritic treatment of chronic prurigo. *Dermatol Ther*, 2019;9:613-622.
2. NAPOLITANO M, FABBROCINI G, SCALVENZI M *et al.* Effectiveness of dupilumab for the treatment of generalized prurigo nodularis clinical phenotype of adult atopic dermatitis. *Dermatitis*, 2020. Online ahead of print.
3. HOLM JG, AGNER T, SAND C *et al.* Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13222.
4. GIURA MT, VIOLA R, FIERRO MT *et al.* Efficacy of dupilumab in prurigo nodularis in elderly patient. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13201.
5. CHIRICOZZI A, MAURELLI M, GORI N *et al.* Dupilumab improves clinical manifestations, symptoms, and quality of life in adult patients with chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:39-45.
6. MAREDA H, KWATRA SG. Emerging novel therapeutic agents for the treatment of patients with prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat*, 2020. Online ahead of print.
7. 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.



Dermatite atopique sévère chez l'enfant : quelle prise en charge ?

D'après la communication du Dr Catherine Droitcourt (CHU Rennes).

La dermatite atopique (DA) sévère représente moins de 10 % des cas chez l'enfant. Sa prise en charge repose en premier lieu sur un traitement local optimisé. Le traitement général, quand il est nécessaire, bénéficie aujourd'hui du dupilumab, seul à avoir l'AMM dans cette indication.

1. Sévère ou pas ?

La DA sévère débute avant l'âge 6 mois. Le phénotype est caractérisé par des lésions diffuses et sévères d'emblée. Un asthme et une sensibilisation alimentaire ou aux aéro-allergènes sont fréquemment associés. L'évolution se prolonge jusqu'à l'âge adulte.

L'évaluation de la sévérité tient compte de plusieurs données :

- le SCORAD, sur lequel se fondent les recommandations de prise en charge de l'ETFAD (*European Task Force on Atopic Dermatitis*), (DA sévère = score > 50) [1] ;
- le retentissement sur la qualité de vie ;
- l'historique des traitements ;
- la chronicité de la maladie ;
- le manque d'amélioration malgré la mise en œuvre adéquate des mesures sui-

vantes : optimisation du traitement local, ateliers d'éducation thérapeutique, recherche de facteurs aggravants et d'allergies, dépistage d'une corticophobie et vérification de l'observance [2].

2. Optimiser le traitement

>>> En plus des indispensables émoulinants, le traitement local repose sur **les dermocorticoïdes et/ou le tacrolimus**, avec deux volets possibles :

- une phase d'attaque pendant 15 jours ;
- une phase d'entretien ou proactive, deux fois par semaine, en cas de récurrences fréquentes sur une ou plusieurs zones.

Actuellement, le tacrolimus topique n'est remboursé (15 %) qu'en cas de poussée chez l'adolescent de plus de 16 ans, lorsque la réponse est insuffisante aux traitements conventionnels (dermocorticoïdes). Malgré une inquiétude persistante, des études prolongées sur de vastes cohortes n'ont pas montré de risque accru de lymphome ou de tumeur cutanée associé au traitement [3, 4].

>>> **La technique de l'enveloppement humide (wet wrapping)** est intéressante

par sa rapidité d'action sur le prurit et l'inflammation. Elle peut être utilisée en traitement d'attaque pendant quelques jours et/ou en entretien, deux fois par semaine. Elle comprend 4 étapes (**fig. 2**) [5] :

1. traitement local sur les zones atteintes par un dermocorticoïde fort dilué dans un émoulinant (le plus souvent à 10 %) ;



Fig. 2 : Technique de l'enveloppement humide.

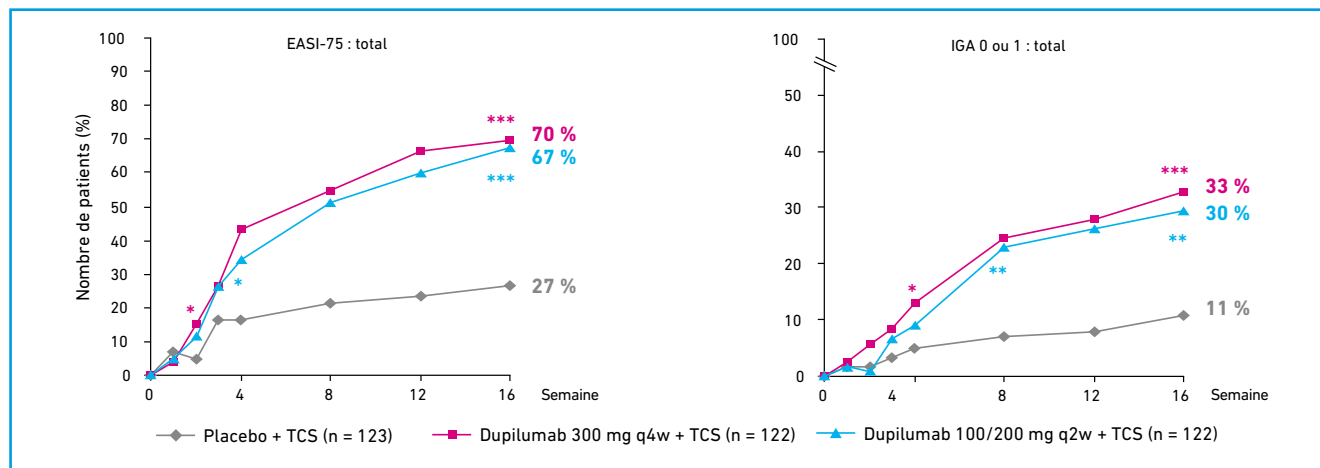


Fig. 3 : Évaluation de l'efficacité du dupilumab chez l'enfant.

2. premier bandage humide (type Tubifast®);
3. deuxième bandage sec;
4. vêtement collant en coton.

L'enveloppement est laissé en place pendant 3 à 24 heures. Il peut être employé à partir de 6 mois et doit être évité à la puberté.

>>> Une hospitalisation pour des soins locaux intensifs peut aussi être un recours avant d'envisager le passage au traitement systémique.

>>> La photothérapie par UVB-TL01 est utilisable au-dessus de 15 ans.

>>> Le dupilumab, seul traitement avec l'AMM pour la prise en charge systémique, est envisagé dans les cas suivants :
 – échec de l'optimisation des soins locaux et des mesures associées ;
 – qualité de vie altérée ;
 – et/ou score de gravité élevé.

L'autorisation d'utilisation du dupilumab (anti-IL4 et IL13) chez l'adolescent et l'enfant est récente :
 – août 2019 : extension d'AMM pour la DA modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, qui nécessite un traitement systémique, en seconde intention en cas d'échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine (remboursé depuis mars 2020) ;

– août 2020 : ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte pour la DA sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, intolérance ou contre-indication aux traitements conventionnels systémiques (sa prescription n'est donc pas conditionnée à un échec préalable de la ciclosporine).

Ces autorisations ont été délivrées suite aux résultats suivants d'essais comparatifs randomisés contre placebo :
 – chez 251 adolescents âgés de 12 à 17 ans, dont 40 % avaient déjà bénéficié d'un traitement systémique en dehors de la corticothérapie générale, amélioration ≥ 75 % du score EASI (EASI-75) dans près de 40 % des cas sous dupilumab versus 8 % sous placebo et obtention d'un score IGA 0 (blanchi) ou 1 (quasiment blanchi) dans plus de 20 % des cas versus moins de 5 %, à S16 [6] ;
 – chez 367 enfants âgés de 6 à 11 ans, dont plus de 60 % avaient une comorbidité asthmatique et des allergies alimentaires, obtention d'un EASI-75 dans 70 % des cas sous dupilumab versus 27 % sous placebo et d'un IGA 0 ou 1 chez 33 % des patients versus 11 %, à S16 (fig. 3) [7].

Dans ces études, les données de tolérance ont été superposables à celles de l'adulte, avec davantage de conjonctivites et moins d'infections cutanées

sous dupilumab, comparativement au placebo.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV*, 2018;32:657-682.
2. SIMPSON EL, BRUIN-WELLER M, FLOHR C *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *JAAD*, 2017;77:623-633
3. LEGENDRE L, BARNETCHE T, MAZEREUW-HAUTIER J *et al.* Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:992-1002.
4. ASGARI MM, TSAI AL, AVALOS L *et al.* Association between topical calcineurin inhibitor use and keratinocyte carcinoma risk among adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2020. Online ahead of print.
5. DEVILLERS ACA, ORANJE AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatr Dermatol*, 2012;29:24-27.
6. SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2020;156:44-56.
7. PALLER AS, SIEGFRIED EC, RHAÇI D *et al.* Efficacy and safety 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. *JAAD*, 2020. Online ahead of print.



Actualités dans la pelade

D'après la communication du Dr Ziad Reguiaï (polyclinique Couplancy-Bezannes, Reims).

La pelade, dermatose auto-immune fréquente au fort impact sur la qualité de vie, ne bénéficie pas à ce jour d'un traitement efficace et validé. La meilleure compréhension de sa physiopathogénie conduit depuis peu à des voies thérapeutiques ciblées prometteuses, comme les anti-JAK.

1. Nouvelles pistes thérapeutiques

On sait aujourd'hui que divers facteurs sont impliqués dans la physiopathogénie de la pelade : le terrain génétique (gènes de la région HLA-DR, en particulier ceux codant pour le *Natural Killer Cell Activating Receptor* [NKG2D]), la réponse immunitaire, les voies de l'apoptose, du TGF β (*Tumor Growth Factor* β) et des JAK (JAnus Kinases ; cf. communication du Dr Marie Jachiet) [1].

Des travaux sur modèles murins ont permis de faire les observations suivantes :
 – chez des souris développant spontanément une pelade, un infiltrat lymphocytaire cytotoxique, notamment CD8+NKG2D+, avec hyperexpression de l'IFN γ , est noté au niveau des plaques ;
 – l'injection de cet infiltrat ou la greffe de peau lésée à des rongeurs sains induit la survenue de la maladie ;
 – l'administration en même temps que la greffe d'anticorps dirigés contre l'IFN γ , l'IL-2, l'IL-15 receptor β ou les JAK empêche le développement de la pelade ;
 – l'application d'anti-JAK en topique sur les plaques de lymphocytes T cytotoxiques permet d'obtenir une repousse [2].

2. Résultats encourageants des anti-JAK

Ces travaux ont conduit à évaluer les anti-JAK dans la pelade chez l'homme.

Une méta-analyse récente a porté sur 4 études de cohorte et 26 séries de cas, regroupant 313 patients traités essentiellement par le tofacitinib (anti-JAK1, JAK2 et JAK3), le ruxolitinib (anti-JAK1 et JAK2) ou le baricitinib (anti-JAK1 et JAK2), *per os* ou en topique [3]. Elle rapporte une repousse de 5 à 100 % chez plus de 70 % des patients et une repousse > 50 % chez un peu moins d'un patient sur deux. Les résultats du traitement oral sont bien supérieurs à ceux de la forme topique : 85 *versus* 43 % pour les repousses > 50 %. Le délai moyen de début de repousse est de 2 mois environ et celui de repousse complète de 7 mois. Peu d'effets secondaires ont été notés : infections essentiellement des voies aériennes supérieures (24 %), perturbation du bilan lipidique (12 %), cytolyse hépatique (1,6 %) et leucopénie (1 %).

Les résultats de deux essais de phase II contrôlés *versus* placebo ont par ailleurs

été rapportés à l'AAD en 2019 et 2020 :

>>> Le premier a évalué sur 24 semaines l'efficacité et l'innocuité du CTP-543 (anti-JAK1 et JAK2) chez 101 adultes âgés 18 à 65 ans souffrant d'une pelade avec une perte de cheveux \geq 50 % [4].

À la 24^e semaine (S24), le pourcentage de patients avec une réduction \geq 50 % du score *Severity of Alopecia Tool* (SALT-50, critère principal de jugement) était de 21 % à la posologie 4 mg, 47 % à 8 mg et 58 % à 12 mg, *bid per os* pour chacune (**fig. 4**).

>>> Le second essai a évalué l'efficacité et la tolérance de 2 autres types d'anti-JAK, PF-06651600 (anti-TYK2/JAK1) et PF-06700841 (anti-JAK3), chez 142 patients présentant une pelade depuis 3 à 8 ans [5]. Le critère d'évaluation principal était la variation du score SALT relatif depuis l'inclusion à S24. L'étude a été étendue pour évaluer les

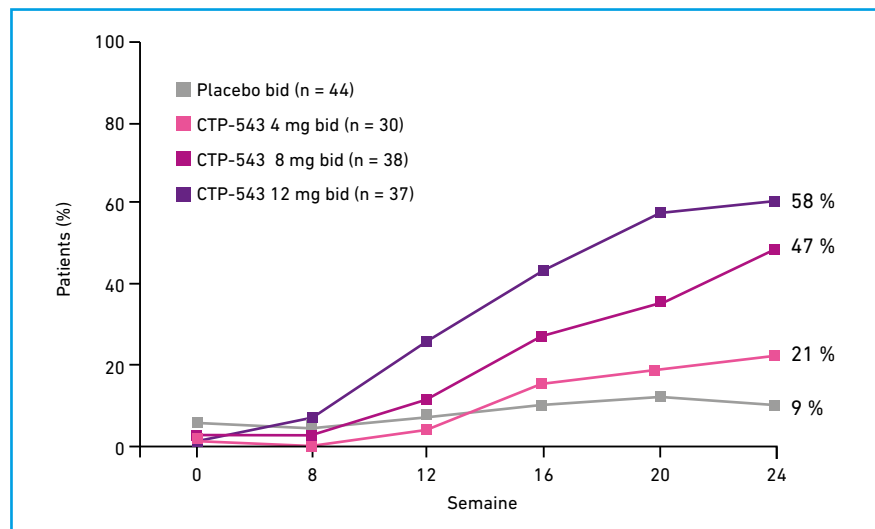


Fig. 4 : ECR CTP-543 (inhibiteur de JAK1/2) *versus* placebo, SALT-50 à S24.

rechutes après arrêt du traitement à 6 mois et l'efficacité de sa reprise. Ses résultats sont les suivants :

- la différence moyenne par rapport au placebo était significative pour l'anti-JAK 3 à S4 et pour les deux molécules à S6 ;
- les réponses étaient meilleures en cas de pelade \leq 3,5 ans ;
- l'arrêt du traitement au bout de 6 mois a été suivi d'une rechute entre la 16^e et la 24^e semaine ;

– la réponse a été moins bonne à la reprise du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. PRATT CH, KING LE, MESSENGER AG *et al.* Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*, 2017;3:17011.
2. XING L, DAI Z, JABARI A *et al.* Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*, 2014;20:1043-1049.
3. PHAN K, SEBARATNAM DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:850-856
4. CASELLA J, HAMILTON C, VON HEHN J *et al.* JAK inhibitor CTP-543 achieves primary endpoint in phase 2 trial in alopecia areata. An interim analysis of 4 and 8 mg BID *et al. AAD*, 2019.
5. SIMPSON EL, SOBELL JM, ROSMARIN D *et al.* JAK inhibitors: A new frontier in dermatology. *AAD*, 2020.



Les anti-JAK, qu'est-ce que c'est ? Comment ça marche ?

D'après la communication du Dr Marie Jachiet (Hôpital Saint-Louis, Paris).

La voie JAK-STAT joue un rôle important dans les processus inflammatoires cutanés. La mise au point d'anti-JAK ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment dans la pelade et la DA.

1. JAK, quo vadis ?

Les JAK (JAnus Kinases) sont une famille de tyrosine kinases intracellulaires, comprenant 4 membres pour l'instant : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Ils sont libres dans le cytosol ou liés sélectivement à des récepteurs cytokiniques et jouent un rôle dans de multiples processus, notamment l'hématopoïèse, les défenses anti-virales innées et l'inflammation [1, 2].

Les JAK se fixent au récepteur de cytokine sur sa double chaîne protéique transmembranaire. L'ensemble est représenté par deux domaines accolés dos à dos, chacun porteur d'un JAK. Le nom de Janus kinase vient de Janus, dieu romain "bifrons", à deux visages qui regardent dans des directions opposées.

La fixation d'une cytokine sur son récepteur entraîne un rapprochement

des domaines transmembranaires. Cette reconformation provoque l'activation des JAK par phosphorylation. Chacun recrute alors une molécule STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription* : transducteur de signaux et activateur de transcription), à son tour phosphorylée. Les deux STAT activées se séparent ensuite du récepteur et forment un dimère qui pénètre dans le noyau, où il induit la transcription de gènes cibles codant pour différentes protéines, notamment des cytokines pro-inflammatoires (fig. 5).

2. La parade des anti-JAK

Les anti-JAK sont de petites molécules qui vont aller se fixer sur les domaines protéiques transmembranaires des récepteurs cytokiniques et bloquer l'activation JAK, empêchant ainsi la phosphorylation des STAT et la transduction du signal au niveau du noyau [2].

Différents types d'anti-JAK sont distingués selon leur cible :
 – spécifiques de JAK1, comme l'upadacitinib, le filgotinib, l'itacitinib, le solcitinib et l'abrocitinib ;

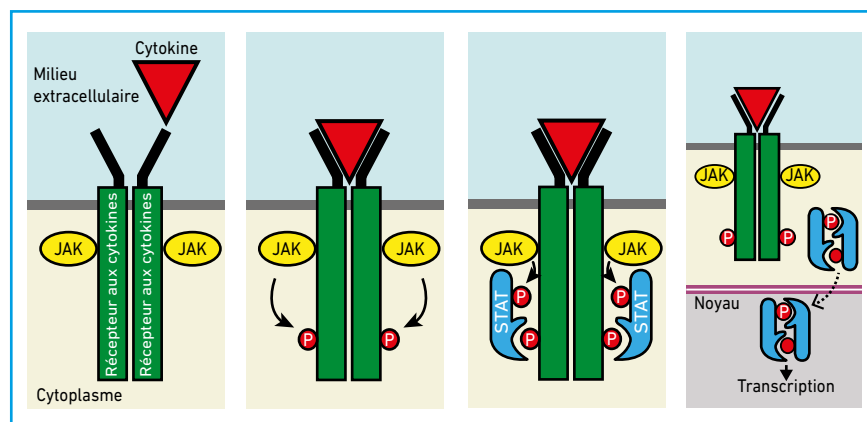


Fig. 5 : Structure schématique du récepteur cytokinique et mode d'action des JAK.

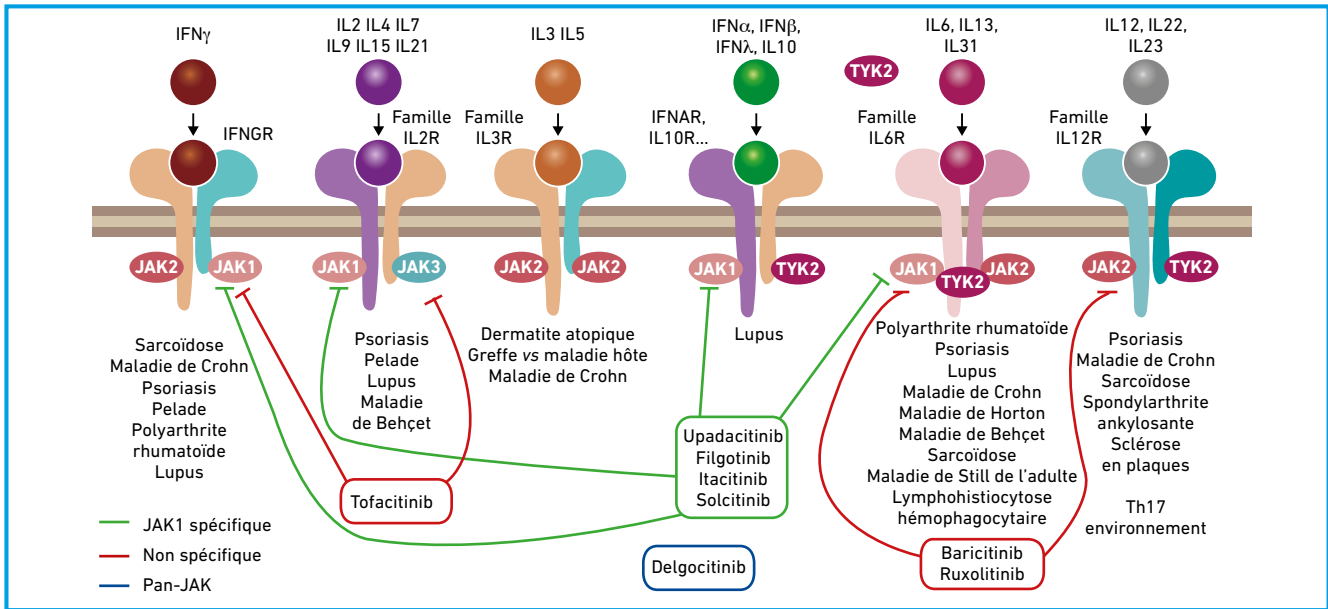


Fig. 6 : Les anti-JAK et leurs cibles.

– non spécifiques, comme le baricitinib et le ruxolitinib, anti-JAK1 et JAK2, le tofacitinib anti-JAK1, JAK2 et JAK3 ;
 – pan-JAK, qui ciblent de façon ubiquitaire les différents JAK, tel le delgocitinib (fig. 6).

Les hématologues utilisent déjà le ruxolitinib dans la GVH et les rhumatologues le tofacitinib et le baricitinib dans la PR. Les applications potentielles en dermatologie sont multiples, notamment pour les maladies inflammatoires. Le baricitinib vient d’obtenir l’AMM dans le traitement de la DA modérée à sévère de l’adulte qui nécessite un traitement systémique

(19 octobre 2020) et l’upadacitinib peut être utilisé en ATU.

3. L'exemple du baricitinib dans la DA

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif, ciblé et réversible de JAK1 et JAK2, qui modulent la signalisation intracellulaire de multiples cytokines pro-inflammatoires de la voie TH2, notamment IL4, IL5, TSLP (*Thymic Stromal LymphoPoietin*) et IL31, impliquées dans la physiopathologie de la DA.

Il agit en entrant en compétition avec l’ATP sur le site de liaison au sein du domaine

d’activation des JAK, empêchant la phosphorylation des JAK et bloquant de la sorte toute la cascade pro-inflammatoire.

Sa liaison est transitoire et sa demi-vie est courte. Administré *per os*, il doit être pris quotidiennement de façon régulière.

BIBLIOGRAPHIE

1. WINTHROP KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*, 2017;13: 234-243.
2. HOWELL MD, KUO FI, SMITH PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front in Immunol*, 2019;10:2342.



COVID-19 : quel impact pour notre prise en charge thérapeutique des DIC ?

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

Le raz-de-marée de la COVID-19 et la surprise de ses formes graves liées à l’orage cytokinique conduisent à ajuster la prise en charge systémique des dermatoses inflam-

matoires chroniques (DIC). La vigilance est particulière pour les traitements agissant sur l’immunité et en cas de facteurs de risque de forme grave (tableau III).

1. Ce qui ne pose pas problème, à continuer

Les traitements utilisés dans la prise en charge des DIC sont présentés dans le

Ce qui ne pose pas problème	
<ul style="list-style-type: none"> Traitements topiques Photothérapie Acitrétine Colchicine Anti-paludéens de synthèse 	Continuer Photothérapie : masques, mesures barrières, désinfection
Ce qui pourrait poser problème	
<ul style="list-style-type: none"> Méthotrexate Aprémilast Anti-TNF Anti-IL12/23 Anti-IL17 Anti-IL23 Anti-JAK 	Continuer Question de la suspension en cas de COVID-19 avérée ou suspectée
Ce qui pose problème	
<ul style="list-style-type: none"> AINS 	Ne pas prescrire
<ul style="list-style-type: none"> Corticothérapie générale 	Ne pas arrêter brutalement Conduite à tenir débattue
Immunosuppresseurs : <ul style="list-style-type: none"> Ciclosporine Azathioprine Mycophénolate mofétil 	Rester prudent Conduite à tenir débattue
<ul style="list-style-type: none"> Cyclophosphamide 	Éviter
<ul style="list-style-type: none"> Rituximab 	Éviter

Tableau III : Traitements des DIC dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 : positions et questions en suspens (septembre 2020).

tableau et répartis en fonction de l'attitude conseillée pour leur prescription. Parmi ceux qui ne posent pas problème, la photothérapie doit bien sûr être effectuée en respectant les mesures barrières. On ajoute à cette liste le dupilumab, la COVID-19 n'étant pas une parasitose.

2. Ce qui pourrait poser problème, mais à ne pas arrêter

Les médicaments dans cette catégorie ne semblent pas exposer à un risque particulier et ne doivent pas être arrêtés. Il est même question d'un effet protecteur pour plusieurs d'entre eux et des essais cliniques sont en cours pour évaluer leur efficacité et leur tolérance

dans les formes graves de COVID-19. Faut-il les arrêter en cas de COVID-19 avérée ou suspectée ? La réponse n'est pas tranchée.

3. Ce qui pose problème, à ne pas prescrire ou à utiliser au cas par cas

L'interdiction de prescription ou la prudence est retenue pour trois traitements :

- les AINS, à ne pas prescrire (rhumatisme psoriasique);
- le cyclophosphamide, à éviter par manque de données;
- le rituximab, des résultats préliminaires rapportant un risque augmenté de formes graves et de décès.

La conduite à tenir reste débattue, mais la prudence est de mise pour les thérapeutiques suivantes :

- la corticothérapie générale, à la fois facteur de risque et traitement des formes graves (dexaméthasone);
- les immunosuppresseurs, comme la ciclosporine, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, qui présentent des effets antiviraux *in vitro* et sont aussi en cours d'évaluation dans le traitement des formes graves de COVID-19.

4. Facteurs de risque de forme grave et information des patients

Selon un décret publié le 29 août 2020, sont regardés comme vulnérables les patients répondant à l'un des critères suivants et pour lesquels le médecin estime qu'ils présentent un risque de développer une forme grave d'infection au virus SARS-CoV-2 :

- cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie);
- immunodépression congénitale ou acquise (chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive, traitement anti-rejet, infection à VIH);
- âge ≥ 65 ans;
- diabète associé à une obésité ou des complications micro- ou macrovasculaires;
- dialyse ou insuffisance rénale chronique sévère.

En pratique, le Pr Misery indique à ses patients suivis pour une DIC une fiche élaborée par la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, éditée en mai lors du déconfinement et toujours d'actualité, qui reprend les repères sur les traitements généraux exposés ci-dessus (fai2r.org).