

EADV 2021

Communications marquantes et thématiques essentielles développées dans le psoriasis et la dermatite atopique

P.-A. BECHEREL



La médecine collaborative au service de tous



Les données présentées dans ce numéro 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 institutionnel d'Almirall

EADV 2021 : communications marquantes et thématiques essentielles développées dans le psoriasis et la dermatite atopique



P.-A. BECHEREL

Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital privé d'Antony ;
Directeur scientifique de l'OMCCI
(Observatoire des maladies cutanées chroniques inflammatoires).

Comme souvent, certaines thématiques se détachent lors d'un congrès international et lui donnent (parfois) une certaine unité, traduisant l'intérêt du moment pour de nouvelles molécules, une maladie donnée ou des méthodologies de travail. Ainsi, l'intérêt récent pour les études de vraie vie, que les tutelles réclament désormais systématiquement pour compléter et valider les études randomisées ayant conduit à une AMM, s'est traduit par le nombre de communications présentées sur le psoriasis traité par biothérapie en vie réelle. Nous en présenterons quelques exemples marquants.

Autre particularité: le psoriasis pustuleux, bien que rare et auquel finalement peu de dermatologues sont confrontés, a pourtant été très présent, mobilisant de nombreuses communications et deux sessions complètes. La découverte de la voie IL36 et ses conséquences thérapeutiques expliquent bien sûr cet engouement inattendu.

Pour la dermatite atopique, la révolution en marche des JAK inhibiteurs s'est bien sûr traduite par de nombreuses communications, avec notamment des comparaisons avec les inhibiteurs directs des cytokines Th2 (dupilumab essentiellement). Ces communications auront cette fois des conséquences directes sur nos attitudes thérapeutiques et les algorithmes décisionnels en construction.

En revanche, concernant toujours le domaine des dermatoses inflammatoires, peu de communications marquantes sur l'hidradénite suppurée ont été présentées et les perspectives thérapeutiques marquent pour l'instant le pas après l'arrivée de l'adalimumab, dernière avancée récente datant déjà de 2015. Nous ne les aborderons pas dans ce compte rendu, subjectif comme toujours dans ce genre d'exercice, mais tentant de refléter les tendances essentielles de l'EADV 2021 dans le psoriasis et la dermatite atopique.

Psoriasis

1. Guselkumab après 5 ans de traitement du psoriasis : efficacité maintenue sur différents sous-groupes de malades pourtant résistants (VOYAGE 1)

Le guselkumab est le premier anti-IL23 introduit sur le marché et il est normal qu'il présente d'abord les résultats sur la maintenance à 5 ans, sur différents sous-groupes d'intérêt [1].

VOYAGE 1 était l'essai randomisé initial de phase III, à double insu contre placebo (PBO) et contrôlé par un comparateur actif. Il évaluait l'efficacité et l'innocuité du guselkumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, d'où l'octroi de l'AMM. L'objectif de cette analyse en vie réelle était d'examiner

les réactions à long terme et l'efficacité du guselkumab dans des sous-groupes de patients souvent caractérisés par des résistances thérapeutiques (tabac, arthrite, obésité) pendant 5 ans.

>>> Méthodologie

Dans VOYAGE 1, 837 patients avaient été randomisés (2:1:2) pour recevoir 100 mg de guselkumab (GUS) aux semaines 0 et 4, puis à 8 semaines (q8w); et PBO aux semaines 0, 4 et 12, suivi de 100 mg de GUS aux semaines 16 et 20, puis q8w; ou alors adalimumab (ADA) 80 mg à la semaine 0, 40 mg à la semaine 1 et 40 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 47, suivi de GUS 100 mg à la semaine 52 puis toutes les 8 semaines (groupe ADA GUS). Les patients ont ensuite suivi

un traitement GUS ouvert pendant les semaines 52 à 252 (5 ans). La proportion de patients ayant atteint un IGA 0/1 et un PASI 90 a été évaluée à la semaine 252 (5 ans) selon les caractéristiques suivantes : arthrite psoriasique (AP) autodéclarée, tabagisme (non-fumeur et fumeur actuel ou ancien) et traitements antérieurs contre le psoriasis.

>>> Résultats

On voit que les résultats sont clairs : bien qu'il n'y ait qu'un petit nombre de patients dans le sous-groupe ADA, les réponses IGA 0/1 et PASI 90 ont généralement été maintenues dans tous les sous-groupes de patients jusqu'à 5 ans de traitement par GUS dans l'étude VOYAGE 1 (de 75 à 80 % de maintien en moyenne; **tableau I**).

	Semaine 52		Semaine 100		Semaine 156		Semaine 204		Semaine 252	
	GUS*	ADA → GUS**								
Caractéristiques à la baseline										
Présence d'AP à la baseline										
Pts avec AP autodéclarée	86,2 (n = 87)	57,7 (n = 52)	88,9 (n = 81)	82,4 (n = 51)	87,2 (n = 78)	67,3 (n = 49)	86,7 (n = 75)	66,7 (n = 45)	81,1 (n = 74)	71,1 (n = 45)
Pts sans AP autodéclarée	84,3 (n = 381)	61,1 (n = 226)	82,0 (n = 367)	84,4 (n = 224)	81,0 (n = 352)	88,6 (n = 220)	80,6 (n = 335)	84,8 (n = 211)	82,6 (n = 317)	85,6 (n = 201)
Statut tabagique à la baseline										
Non-fumeur	84,5 (n = 220)	64,8 (n = 142)	85,3 (n = 211)	86,6 (n = 142)	85,6 (n = 202)	89,9 (n = 139)	85,1 (n = 194)	82,8 (n = 134)	87,2 (n = 187)	86,8 (n = 129)
Actuel ou ancien fumeur	84,7 (n = 248)	55,9 (n = 136)	81,4 (n = 237)	81,2 (n = 133)	78,9 (n = 228)	79,2 (n = 130)	78,7 (n = 216)	80,3 (n = 122)	77,9 (n = 204)	78,6 (n = 117)
Traitement préalable										
Photothérapie*										
Jamais utilisée	84,3 (n = 210)	57,5 (n = 127)	86,4 (n = 199)	84,3 (n = 127)	83,6 (n = 195)	84,6 (n = 123)	84,6 (n = 188)	81,9 (n = 116)	81,7 (n = 180)	86,4 (n = 110)
Utilisée	84,9 (n = 258)	62,9 (n = 151)	80,7 (n = 249)	83,8 (n = 148)	80,9 (n = 235)	84,9 (n = 146)	79,3 (n = 222)	81,4 (n = 140)	82,9 (n = 211)	80,1 (n = 136)
Thérapies systémiques non biologiques†										
Jamais utilisées	81,9 (n = 182)	56,8 (n = 95)	82,6 (n = 172)	86,3 (n = 95)	80,1 (n = 166)	89,2 (n = 93)	80,0 (n = 160)	86,5 (n = 89)	82,8 (n = 151)	89,2 (n = 83)
Utilisées	86,4 (n = 286)	62,3 (n = 183)	83,7 (n = 276)	82,8 (n = 180)	83,3 (n = 264)	82,4 (n = 176)	82,8 (n = 250)	79,0 (n = 167)	82,1 (n = 240)	79,8 (n = 163)
Biologiques*										
Jamais utilisés	85,4 (n = 371)	62,1 (n = 224)	83,2 (n = 357)	86,8 (n = 220)	83,5 (n = 346)	86,9 (n = 214)	82,9 (n = 327)	83,3 (n = 204)	83,3 (n = 312)	84,6 (n = 195)
Utilisés	81,4 (n = 97)	53,7 (n = 54)	83,5 (n = 91)	72,7 (n = 55)	76,2 (n = 84)	76,4 (n = 55)	77,1 (n = 83)	75,0 (n = 52)	78,5 (n = 79)	76,5 (n = 51)

*Inclut les patients randomisés dans le groupe GUS au départ et ceux randomisés dans le groupe PBO au départ qui sont passés au GUS à la semaine 16; ** patients randomisés dans le groupe ADA au départ qui sont passés au GUS à la semaine 52; † inclut le psoralène et les UVA (PUVA) ou les UVB; ‡ inclut PUVA, méthotrexate, ciclosporine, acitrétine, apremilast ou tofacitinib; * inclut étanercept, infliximab, efalizumab, ustekinumab, briakinumab, secukinumab, ixekizumab ou brodalumab.

Tableau I: Réponses IGA 1/0 et PASI à 5 ans.

>>> Perspectives

Ce résultat est particulièrement intéressant et frappant car les malades inclus étaient encore une fois supposés plus résistants que la moyenne et le maintien thérapeutique du guselkumab reste finalement proche de ce qui a été publié sur les malades des essais thérapeutiques initiaux, à priori moins sévères.

2. Réponse à 5 ans au tildrakizumab au cours du psoriasis : maintien du quasi-blanchiment (PASI < 3) ; analyses groupées des études reSURFACE 1 et 2

Toujours dans les études en vie réelle sur les anti-IL23 à 5 ans : l'analyse sur les données à long terme du tildrakizumab (TIL) ont été présentées [2].

>>> Méthodologie

L'objectif de cette analyse était de déterminer les pourcentages de patients ayant conservé un PASI absolu < 3 au cours au moins de 80 % des visites de suivi jusqu'à la semaine 244 parmi les patients qui avaient initialement obtenu un PASI absolu de 3 à S28, sélectionnés à partir de deux essais de phase III : reSURFACE 1 (NCT01722331) et reSURFACE 2 (NCT01729754) (fig. 1).

>>> Résultats

À S28, 263 patients ayant obtenu un PASI 3 avec 100 mg de TIL et 180 patients ayant obtenu un PASI 3 avec 200 mg de TIL ont continué avec la même dose. Le nombre moyen de visites avec un PASI

absolu de 3 était de 16,0 dans le groupe TIL 100 mg et de 16,6 dans le groupe TIL 200 mg. Le nombre médian de visites avec un PASI absolu à 3 était de 18,0 dans les groupes TIL 100 mg et TIL 200 mg. Au total, 80,2 % des patients du groupe TIL 100 mg et 87,2 % des patients du groupe TIL 200 mg ont maintenu un PASI à 3 dans au moins 80 % des visites de suivi jusqu'à S244. Enfin, 58,9 % des patients du groupe TIL 100 mg et 70,0 % des patients du groupe TIL 200 mg ont conservé un PASI absolu à 3 à toutes les visites de suivi prévues jusqu'à S244.

>>> Perspectives

Le tildrakizumab a permis un excellent maintien des bons résultats sur une période de 5 ans chez la grande majorité des patients ayant obtenu un PASI absolu de 3 à S28. Cela situe le tildrakizumab dans la fourchette des résultats obtenus avec les autres anti-IL23 et permet de l'évoquer sur le même plan que les autres lors d'une décision thérapeutique.

3. Efficacité et tolérance du risankizumab en vraie vie : données à 24 semaines

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du risankizumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère dans un contexte de vraie vie [3].

>>> Méthodologie

Cent onze patients (âge moyen de 50 ans, 62,2 % d'hommes, 37,8 % de femmes)

ont été inclus. La comorbidité la plus courante était l'obésité (IMC > 25), avec une fréquence de 68,5 %. Sur les 111 patients, 22,5 % étaient bio-naïfs, 40,5 % avaient reçu un traitement biologique antérieur et 36,9 % avaient reçu deux traitements biologiques ou plus auparavant.

>>> Résultats

Une réduction rapide et significative du score PASI moyen a été observée par rapport au PASI de référence (11,9) après 4 semaines de traitement (après une dose de risankizumab), diminuant encore à la semaine 16, avec des réponses PASI absolues de 3,3 (n = 103) et 1,2 (n = 73), respectivement. L'efficacité mesurée en termes de PASI absolu 1, 2, 3 était de 46,6 %, 55,3 % et 69 % à la semaine 4 et 82,2 %, 89 % et 92 % à la semaine 16. Trente patients ont atteint 6 mois de traitement avec un PASI absolu moyen de 0,9, 86,6 % d'entre eux atteignant le score PASI 1. Chez les patients bio-naïfs, le PASI absolu moyen était de 2 et 0,2 aux semaines 4 et 16, respectivement, avec 100 % d'entre eux atteignant un PASI 2. L'efficacité du PASI 90 et du PASI 100 était indépendante de l'IMC et du nombre de traitements biologiques précédents. Sur l'ensemble des patients, 3,6 % ont signalé un effet indésirable, dont aucun n'était grave ou n'a mené au sevrage. Le traitement a été interrompu chez 4,5 % des patients (n = 5).

>>> Perspectives

Cette étude renforce notre expérience de la molécule désormais en vraie vie,

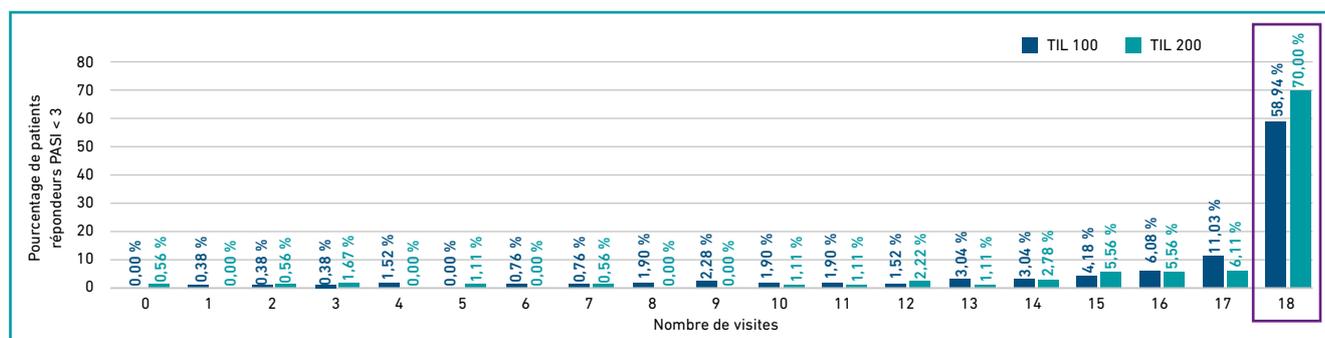


Fig. 1 : Maintien d'un PASI < 3 à 5 ans (244 semaines).

démontrant son efficacité et sa sécurité pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Cette excellente efficacité est observée indépendamment de comorbidités comme l'obésité et aussi bien chez les bio-naïfs qu'en prescription secondaire après prescription d'autres biologiques, soulignant l'intérêt de la molécule dans toutes les situations, notamment de résistance thérapeutique.

4. Toujours dans l'intérêt des biologiques lors de résistances, voici l'intérêt de switcher pour du guselkumab après échec d'autres biologiques (que ce soit des anti-TNF, anti-IL17 ou anti-IL12/23)

Il s'agit de la confirmation en vraie vie de l'efficacité du guselkumab (GUS) chez des patients atteints de psoriasis qui n'avaient pas répondu correctement à l'adalimumab ou à l'ustekinumab dans deux essais cliniques différents (VOYAGE 1 et NAVIGATE), ainsi que pour le secukinumab dans l'étude ECLIPSE [4].

>>> Méthodologie

L'âge moyen était de 50,4 (\pm 14,9) ans, dont 61,3 % d'hommes, l'évolution moyenne était de 21,1 (\pm 9,4) ans et l'indice de masse corporelle moyenne était de 29,3. Le nombre moyen de traitements biologiques antérieurs était de 2,0 (1,4) pour les anti-TNF α , 3,2 (1,7) pour les anti-IL17 et 2,4 (0,8) pour les anti-IL12/23 ($p = 0,0434$). Les raisons du passage au guselkumab étaient l'inefficacité (68 %), un échec secon-

daire (21,3 %), un événement indésirable (5 %), un échec primaire (4 %) et autres (1 %).

>>> Résultats

On a observé une diminution significative des scores PASI et DLQI de la semaine 0 à la semaine 12 (**fig. 2**). Après la 12^e semaine et jusqu'à la 52^e semaine, les valeurs du PASI et du DLQI sont demeurées faibles et stables. La survie pour le GUS était de 100 % à la semaine 91 après anti-TNF α , 91,6 % à la semaine 83 après anti-IL17 et 96 % à la semaine 88 après anti-IL12/23.

>>> Perspectives

Ces résultats montrent qu'en vraie vie le GUS reproduit les résultats d'essais cliniques. Le GUS pourrait donc représenter une stratégie efficace de changement chez les patients qui ne répondent pas correctement ou qui présentent des effets indésirables à d'autres biologiques dans les psoriasis modérés à sévères.

5. Sans avoir besoin de switcher, interrompre un traitement comme le secukinumab n'altère pas son efficacité au cours du psoriasis modéré à sévère: résultats intermédiaires de l'étude SERENA

En effet, les stratégies d'interruption de traitement chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère sont toujours en cours d'investigation dans la pratique clinique et pourraient nous aider à adapter nos stratégies thérapeutiques [5].

>>> Méthodologie

SERENA (CAIN457A3403) est une vaste étude d'observation longitudinale, en cours, menée dans 438 sites en Europe pour une durée prévue de 5 ans, avec un effectif de plus de 2 900 patients adultes atteints de psoriasis, d'arthrite psoriasique (AP) et de spondylarthrite ankylosante (SpA). Comme les patients ont reçu au moins 16 semaines de secukinumab avant d'entrer dans l'étude, les données ont été recueillies de façon rétrospective et prospective.

>>> Résultats

Au total, 178 patients atteints de psoriasis ont eu une interruption de traitement depuis le début du secukinumab. Les raisons les plus fréquemment déclarées pour l'interruption du traitement comprenaient un événement indésirable (25,3 %), la décision du sujet (14,0 %), le manque d'adhésion des patients (5,1 %) et les raisons liées à l'écllosion de la COVID-19 qui n'étaient pas des effets indésirables (5,1 %). La raison était tout de même manquante pour 36,5 % des patients. La durée médiane (Q1, Q3) de l'interruption de traitement dans l'étude était de 130,5 (90,0-227,0) jours. Après l'interruption, 26,4 % des patients ont recommencé leur traitement par secukinumab avec une nouvelle phase d'induction, tandis que 53,4 % des patients ont recommencé le traitement par secukinumab sans induction; ces données n'étaient pas disponibles pour 20,2 % des patients. La durée médiane (Q1, Q3) du traitement par secukinumab avant

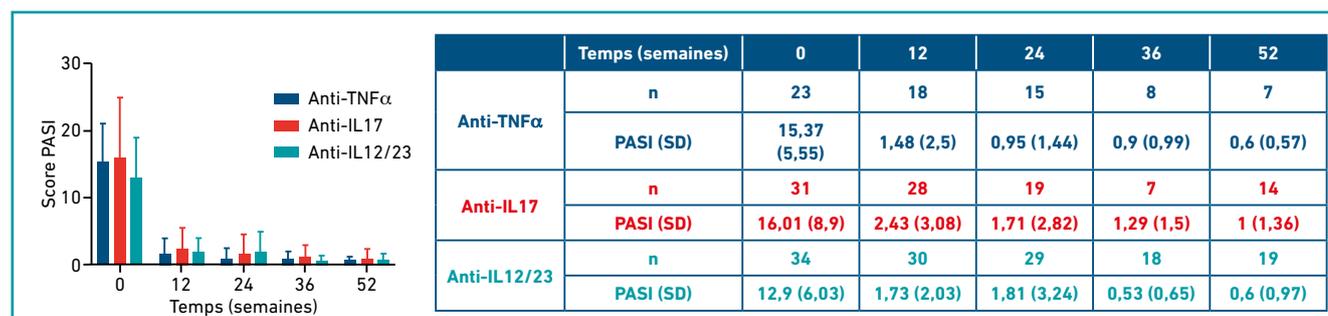


Fig. 2: Résultats en vraie vie (PASI et survie thérapeutique) après switch pour le guselkumab.

l'interruption du traitement était de 482,5 (212,0, 910,0) jours (**fig. 3**).

>>> Perspectives

L'interruption du traitement par le secukinumab peut se produire dans la pratique clinique pour diverses raisons liées à la tolérance ou pour des raisons personnelles. Bien qu'il s'agisse d'une étude d'observation limitée par des données parfois incomplètes et par conséquent non entièrement longitudinales, rien n'indique pour le moment une perte secondaire de l'efficacité du secukinumab lors de l'interruption puis de la reprise du traitement. Cela pourrait changer nos algorithmes thérapeutiques à l'avenir avec plus de souplesse dans des séquences d'arrêt et de reprise des biothérapies.

6. Efficacité et tolérance du risankizumab dans le rhumatisme psoriasique : phase III KEEPsaKE 2

Dans le rhumatisme psoriasique maintenant, plusieurs biologiques ont déjà l'AMM dans les formes périphériques (adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab).

>>> Méthodologie

KEEPsaKE 2, essai en double insu de phase III, a évalué l'innocuité et l'efficacité du risankizumab (RZB) par rapport à un placebo (PBO) pour le traitement de l'AP active chez les patients qui avaient une réponse antérieure inadéquate ou une intolérance aux DMARD ou à une ou deux thérapies biologiques (BIO-IR) [6].

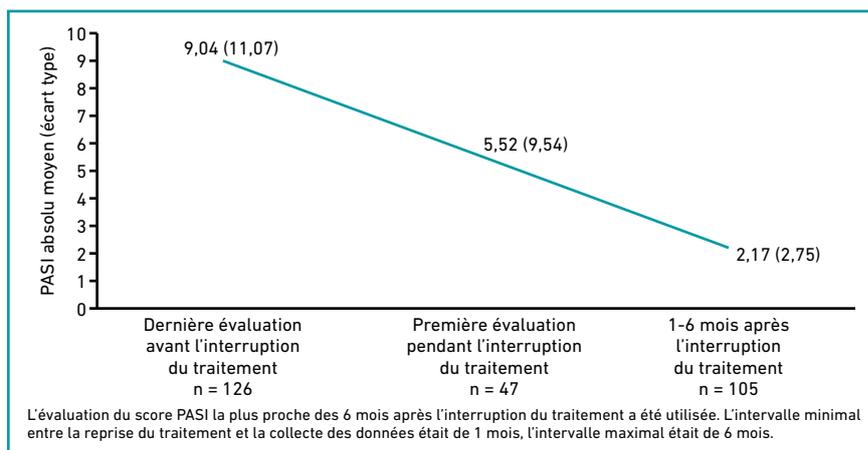


Fig. 3 : PASI absolu moyen lors de l'interruption.

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir 150 mg de RZB sous-cutané ou du PBO aux semaines 0, 4 et 16. Le critère primaire était la proportion de patients ayant obtenu une amélioration de 20 % du score de l'American College of Rheumatology (ACR20) à la semaine 24.

>>> Résultats

Au total, 443 patients ont terminé l'analyse. Une proportion plus élevée de patients recevant le RZB ont obtenu une amélioration comparativement à ceux recevant le PBO (**fig. 4**), peu importe le traitement biologique antérieur. Le RZB a été bien toléré chez les patients par rapport au PBO et aucun nouveau signal particulier n'a été observé.

>>> Perspectives

Le traitement par RZB a permis d'améliorer les signes et les symptômes du

rhumatisme psoriasique par rapport au PBO chez les patients DMARD-résistants et bio-résistants et a été bien toléré sans nouveaux signaux de sécurité. On peut donc dire désormais que le risankizumab va intégrer l'arsenal thérapeutique des rhumatismes psoriasiques (en tout cas dans les formes périphériques).

7. Rhumatisme psoriasique : efficacité du tildrakizumab en fonction de la présence ou non d'un syndrome métabolique [7]

Le syndrome métabolique (SMet) est une combinaison de facteurs de risque spécifiques des maladies cardiovasculaires : – la prévalence du SMet chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (RP) varie de 40 à 60 % ; elle est associée à une moins bonne efficacité du traitement du RP ; – le tildrakizumab est déjà approuvé pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère ;

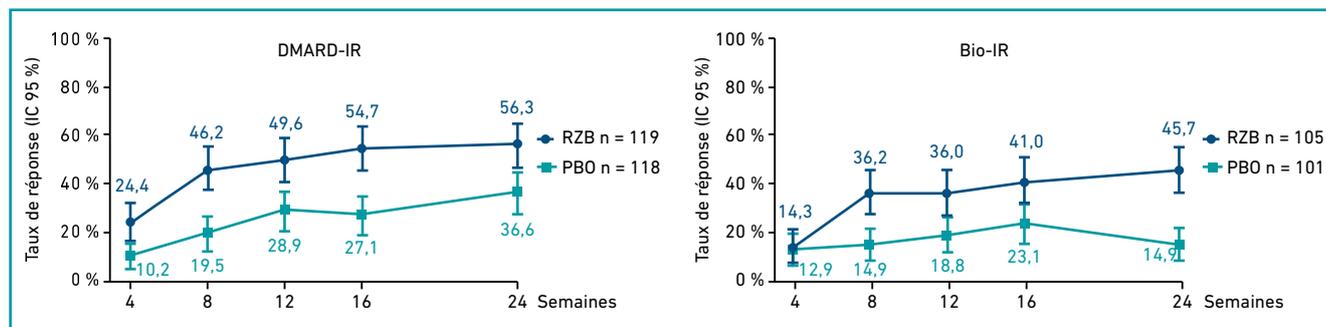


Fig. 4: Obtention de l'ACR 20.

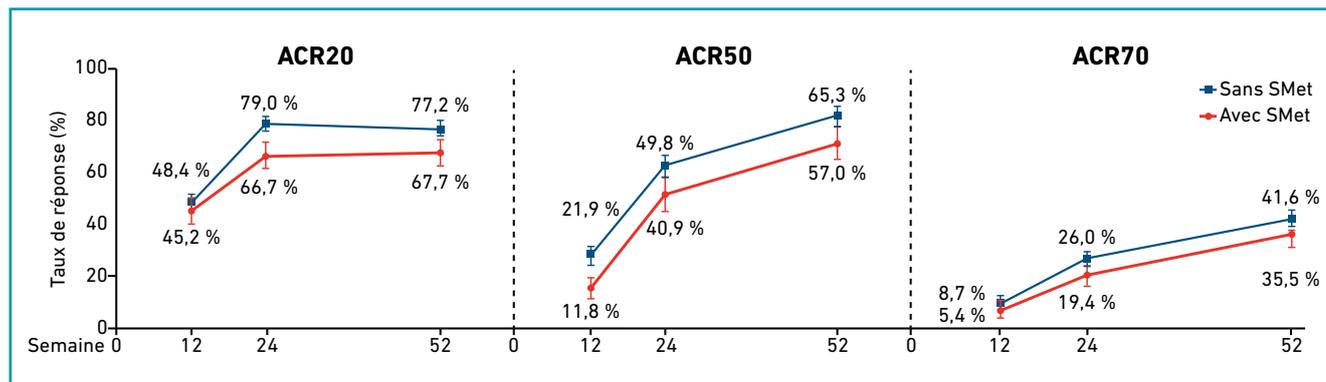


Fig. 5 : Taux de réponse en fonction du statut SMet jusqu'à la semaine 52.

– on sait déjà que l'efficacité et l'innocuité du tildrakizumab sont comparables chez les patients atteints de psoriasis, quel que soit le statut du SMet, mais les effets du SMet sur le traitement par tildrakizumab du RP sont inconnus ;
 – cette analyse post-hoc a évalué si le statut SMet de référence influait sur l'efficacité et l'innocuité du tildrakizumab chez les patients atteints de RP.

À la semaine 52, le taux de réponse ACR20 était de 67,7 % chez les patients atteints de SMet contre 77,2 % chez les patients sans SMet (fig. 5).

Les taux de réponse ACR50 et ACR70 ont augmenté de la semaine 24 à la semaine 52, quel que soit l'état du SMet (fig. 5).

>>> Perspectives

Dans cet essai de phase II, l'efficacité du tildrakizumab chez les patients atteints d'un RP actif était généralement moindre chez les patients atteints d'un SMet, les améliorations étant généralement plus importantes chez les patients sans SMet.

L'innocuité du tildrakizumab chez les patients atteints de RP était généralement comparable, quel que soit le statut SMet ; cela est important et rassure quant à l'utilisation d'une biothérapie malgré des facteurs de risque cardiovasculaires.

Des études de plus grande envergure sont néanmoins nécessaires pour étudier les effets à long terme du SMet sur

l'efficacité, l'innocuité et la survie du tildrakizumab.

8. Psoriasis pustuleux. Efficacité du spesolimab (anti-IL36R) pour contrôler rapidement les poussées de psoriasis pustuleux généralisé : essai contrôlé contre placebo EFFISAYIL 1 [8]

Le psoriasis pustuleux a donc donné lieu à une session complète, presque disproportionnée par rapport à son importance clinique. Mais les données physiopathologiques récentes sur la voie IL36 et leurs applications spectaculaires dans le traitement de cette forme très résistante expliquent l'engouement récent sur le sujet et sa place très avantageuse dans les congrès internationaux. Il y a d'abord

eu une session complète pour rappeler les données récentes sur le psoriasis pustuleux [9].

Sur le plan clinique, on rappelle qu'il existe différentes entités avec présence de pustules dans le cadre d'un psoriasis (fig. 6) :

- psoriasis pustuleux généralisé (PPG) ;
- formes au contraire pustuleuses localisées (acrodermatite de Hallopeau, pustulose palmoplantaire [PPP]) ;
- chevauchement entre plaques de psoriasis vulgaire (PV) et plaques pustuleuses sur le corps.

Le **tableau II** énumère les principales différences entre le psoriasis vulgaire et le psoriasis pustuleux.



Fig. 6 : Aspect clinique des différentes formes de psoriasis pustuleux. A : localisé : pustulose palmoplantaire. B : acrodermatite continue de Hallopeau. C : psoriasis pustuleux généralisé. D : psoriasis vulgaire/psoriasis en plaques.

Pustuleux	Vulgaire
<ul style="list-style-type: none"> ● Très rare (PPG) ou rare (PPP) ● Intermittent, poussées aiguës (PPG) ● Signes systémiques ● Atteinte pustuleuse extracutanée (pulmonaire, cholangite, arthrites) ● Hyperleucocytose à PN, CRP élevée ● Efficacité : rétinoïdes, ciclosporine, peut-être anti-IL17 	<ul style="list-style-type: none"> ● Prévalence élevée (3-8 % en Europe) ● Chronique ● Pas de signes systémiques en dehors de l'arthrite ● Arthrites éventuelles seulement ● NFS et CRP normales ● MTX, ciclosporine, anti-TNF, anti-IL17, anti-IL23

Tableau II : Principales différences entre psoriasis vulgaire et psoriasis pustuleux.

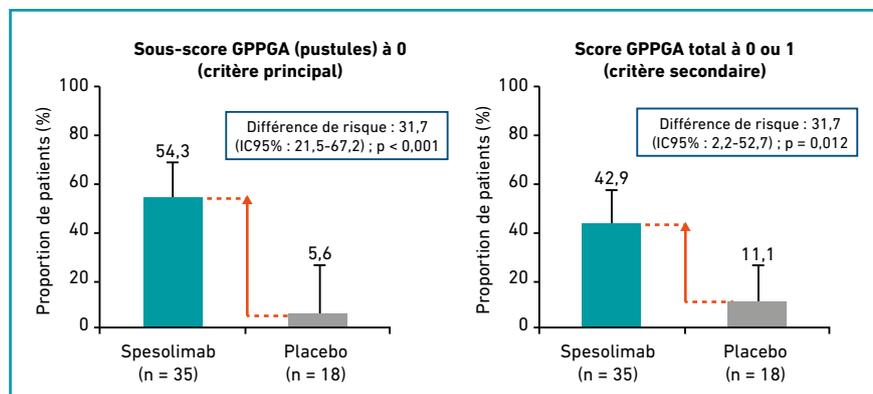


Fig. 7 : Scores GPPGA à 0 ou 0/1 versus placebo à J8.

Des données récentes montrent que, contrairement au psoriasis vulgaire (PV), la génétique du psoriasis pustuleux est monogénique, surtout dans le PPG : c'est une mutation perte de fonction de l'IL36R qui est avant tout retrouvée, contrairement au PV.

>>> Méthodologie

EFFISAYIL 1 (NCT03782792) est une étude de phase II multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée contre placebo chez les patients atteints d'une poussée de PPG. Les patients en poussée

aiguë de PPG (n = 53) ont reçu au hasard une dose intraveineuse unique (2:1) de 900 mg de spesolimab (n = 35) ou de placebo (n = 18) le jour 1 (référence). Les pustules et l'amélioration ont été évaluées à l'aide du GPPGA les jours 2, 3 et 8.

>>> Résultats

Le 8^e jour, 54,3 % (19/35) des patients du groupe spesolimab ont obtenu un score GPPGA de 0, comparativement à 5,6 % (1/18) des patients du groupe placebo (p = 0,0004). 42,9 % (15/35) des patients du groupe spesolimab ont obtenu un score total de GPPGA de 0 ou 1 contre 11,1 % (2/18) des patients du groupe placebo.

>>> Perspectives

Dans l'étude EFFISAYIL 1, le spesolimab a démontré sa supériorité claire par rapport au placebo pour les scores GPPGA dans un délai d'une semaine (fig. 7) L'amélioration des pustules est visible dès 24 heures après la perfusion. Cette analyse appuie l'efficacité nette du spesolimab dans la clairance rapide des éruptions aiguës de PPG. Cet essai est d'autant plus important que les solutions thérapeutiques existantes (ciclosporine, voire corticothérapie générale) sont souvent peu satisfaisantes.

Dermatite atopique

La thématique a bien sûr été dominée comme partout par l'arrivée des JAK inhibiteurs. Et notamment par les premières études face/face ("head to head") versus le pionnier des biologiques : le dupilumab. Études, nous le verrons, difficiles à interpréter car elles se focalisent bien sûr toutes sur les 16 premières semaines et les résultats à plus long terme semblent davantage s'équilibrer. Commençons par un nouveau venu prometteur : l'abrocitinib.

1. Efficacité de l'abrocitinib dans la DA modérée à sévère difficile à traiter : analyse post-hoc d'une étude de phase III (étude JADE 3 COMPARE) [10]

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif oral de JAK1 qui a démontré son efficacité dans une étude de phase II préalable [11].

>>> Méthodologie

L'objectif de l'étude de phase III JADE COMPARE (contrôlée, randomisée vs

placebo) était d'évaluer l'efficacité de l'abrocitinib chez les patients atteints de dermatite atopique (DA) sévère et difficile à traiter. Il s'agit ici d'une analyse post-hoc comparant l'efficacité de ce traitement selon certaines caractéristiques cliniques initiales, pendant une durée de 20 semaines. Un traitement topique pouvait être poursuivi pendant l'étude.

Trois sous-groupes de patients avec une DA sévère et difficile à traiter étaient identifiés :

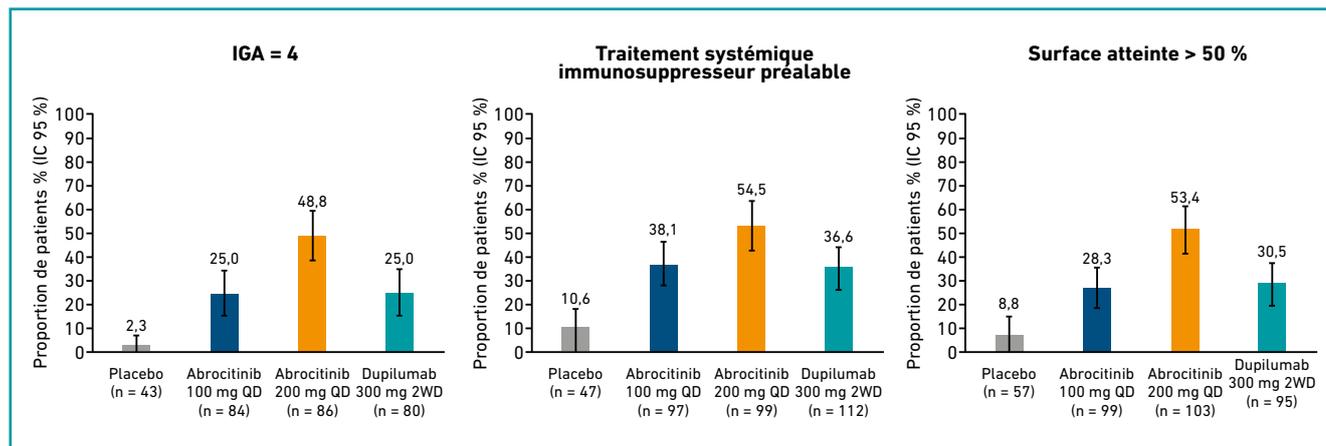


Fig. 8 : Pourcentage de patients répondeurs (IGA) à S12 dans les 3 sous-groupes.

- ceux avec un IGA = 4 (DA sévère) ;
- ceux ayant reçu un traitement systémique immunosuppresseur préalable ;
- ceux avec une surface atteinte \geq 50 %.

>>> Résultats

À S12, parmi les patients avec IGA initial à 4 (n = 293), le taux de réponse IGA était significativement plus élevé avec l'abrocitinib 200 mg et 100 mg par rapport au placebo (48,8 % et 25,0 % vs 2,3 %) et avec l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab (48,8 % vs 25,0 %) (fig. 8). De façon similaire, parmi les patients avec un IMC de base > 50 % (n = 354), le taux de réponse IGA était significativement plus élevé avec l'abrocitinib 200 mg et 100 mg par rapport au placebo (53,4 % et 28,3 % vs 8,8 %) et avec l'abrocitinib 200 mg par rapport au dupilumab (53,4 % vs 30,5 %).

>>> Perspectives

L'abrocitinib est efficace dans la DA sévère difficile à traiter. Une posologie à 200 mg semble être particulièrement efficace par rapport au dupilumab, notamment chez les patients ayant déjà reçu un traitement systémique préalable. Les données à long terme manquent pour l'instant, le dupilumab présente en effet un très bon maintien thérapeutique et il est donc prudent de ne pas conclure trop prématurément. La rapidité d'action des JAK inhibiteurs est désormais bien connue. Mais le main-

tien à long terme l'est moins, alors qu'il est excellent avec le dupilumab.

2. Étude face/face maintenant avec un autre JAK inhibiteur : efficacité et tolérance de l'upadacitinib vs dupilumab dans la dermatite atopique de l'adulte modérée à sévère sur 4 zones du corps [12]

Au cours de la dermatite atopique, les zones exposées du corps (visage, cou, mains) sont les plus affectées par l'environnement tels que le froid, l'air sec, les allergènes et les irritants, et peuvent être plus réfractaires aux traitements. L'atteinte faciale a un intérêt particulier par son retentissement social et psychologique plus important.

L'upadacitinib (UPA) est un inhibiteur sélectif des JAK1, JAK2, JAK3 et de TYK 2. Les résultats d'une étude de phase IIb et de 3 études de phase III ont montré que l'UPA 15 mg ou 30 mg est un traitement efficace et bien toléré pour les patients avec une DA modérée à sévère.

>>> Méthodologie

Dans l'étude HEADS-UP, l'UPA a montré sa supériorité par rapport au dupilumab (DUPI) pour le critère principal de jugement (proportion de patients atteignant un EASI 75 à la semaine 16, 71,0 % [UPA] vs 61,1 % [DUPI] ; $p < 0,001$) et tous les critères secondaires de jugement [12].

L'EASI est un score composite des zones d'eczéma et de leur intensité sur 4 zones anatomiques : tête et cou, tronc, membres supérieurs, membres inférieurs.

L'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'UPA vs DUPI sur l'amélioration cutanée pour chacune de ces zones à partir d'études de sous-groupes de HEADS-UP.

>>> Résultats

Dans HEADS-UP, 692 patients étaient randomisés et traités avec UPA (n = 348) ou DUPI (n = 344). Une plus grande proportion de patients recevant UPA versus DUPI atteignait l'EASI 75 pour chacune des 4 zones du corps à toutes les visites à partir de la semaine 1 jusqu'à la semaine 16.

La proportion de patients atteignant l'EASI 75 dans les 4 régions était : tête et cou, 24,8 % [UPA] versus 10,6 % [DUPI] à la semaine 1 ($p < 0,001$) et 64,8 % [UPA] versus 52,5 % [DUPI] à la semaine 16 ($p < 0,01$) ; tronc, 23,9 % [UPA] versus 10,9 % [DUPI] à la semaine 1 ($p < 0,001$) et 70,0 % [UPA] versus 60,5 % [DUPI] à la semaine 16 ($p < 0,01$) ; membres supérieurs, 17,3 % [UPA] versus 7,8 % [DUPI] à la semaine 1 ($p < 0,001$) et 70,4 % versus 58,7 % [DUPI] à la semaine 16 ($p < 0,01$) ; et pour les membres inférieurs, 18,5 % [UPA] versus 8,1 % [DUPI] à la semaine 1 ($p < 0,001$) et 72,4 % [UPA] versus 61,2 % [DUPI] à la semaine 16 ($p < 0,01$).

La tolérance était concordante avec les données de la phase IIb et de la phase III. Aucun événement indésirable nouveau n'a été observé par rapport au profil de tolérance connu de l'UPA. L'événement indésirable le plus fréquent avec l'UPA était l'acné (15,8 %) et les conjonctivites avec le DUPI (9,4 %).

>>> Perspectives

Sur ces données, les auteurs concluent à une plus grande et plus rapide efficacité de l'UPA *versus* DUPI dans les 4 régions anatomiques dès la première semaine et jusqu'à S16. Les deux traitements ont des profils de tolérance excellents. Il est intéressant de constater ici que l'UPA se positionne comme un challenger du DUPI, particulièrement sur la zone tête et cou pour laquelle on peut constater plus de résistance sous DUPI. Ces résultats sont obtenus à S16 et il faudra voir, bien sûr, les données comparatives sur le long terme.

3. Résultats également intéressants à long terme cette fois du dupilumab. Premiers résultats d'efficacité à long terme du dupilumab dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte : résultats d'une étude ouverte étendue jusqu'à 3 ans et demi de traitement (172 semaines)

>>> Méthodologie

Tous les patients avec DA modérée à sévère précédemment inclus dans les études dupilumab précédentes (phases I à III) ont été inclus dans cette étude à long terme, ouverte, multicentrique (LIBERTY AD OLE, NCT01949311), avec une durée initiale de 3 ans et jusqu'à 5 ans dans certains pays. Les patients inclus dans cette étude étaient traités avec du dupilumab 300 mg toutes les semaines jusqu'à 172 semaines [13].

>>> Résultats

2 677 patients étaient inclus dans cette étude ouverte. 2 207 (82 %) patients ont atteint la semaine 52, 1 064 (40 %)

la semaine 100, 534 (20 %) la semaine 148, 253 (10 %) la semaine 172, et 215 (8 %) avaient une durée de traitement plus longue que 172 semaines. Aux semaines 172, 98,7 %/94,6 %/82,6 % des patients atteignaient 50 %/75 %/90 % de réduction de leur score initial *Eczema Area and Severity Index* (EASI), respectivement. La moyenne de l'EASI à la semaine 172 était de 1,82 (3,21), avec un changement en valeur absolue par rapport au score initial de -30,97 (14,18). Dans l'échelle de prurit PP-NRS, 80,5 %/64,5 % des patients atteignaient une réduction $\geq 3/\geq 4$ points entre le score initial et la semaine 172. La moyenne (SD) du score PP-NRS à la semaine 172 était de 2,20 (1,70), avec un changement absolu par rapport au score initial de -4,60 (2,23).

>>> Perspectives

Dans cette étude à long terme, ouverte, le dupilumab administré sur un rythme hebdomadaire a montré des données robustes d'efficacité maintenue avec une amélioration des signes et symptômes de DA. Les données de sécurité étaient en accord avec le profil de sécurité déjà connu du dupilumab.

Le dupilumab, première biothérapie disponible dans la prise en charge de la dermatite atopique, confirme donc son efficacité maintenue et sa sécurité d'emploi, ce qui représente pour l'instant un avantage sur les JAK inhibiteurs, traitements plus récents dans cette indication.

4. Le maintien à long terme a aussi été étudié pour des anti-IL13 purs, comme le tralokinumab ici ; tralokinumab dans la DA : maintien sur 2 ans dans la DA modérée à sévère (analyse intermédiaire de l'essai d'extension ECZTEND) [14]

L'efficacité et l'innocuité du tralokinumab, un anticorps monoclonal entièrement humain ciblant spécifiquement l'interleukine 13, ont été démontrées dans des essais de phase III jusqu'à 52 semaines. Un essai d'extension

ouvert de 5 ans en cours, ECZTEND (NCT03587805), évalue l'innocuité et l'efficacité du traitement à long terme du tralokinumab chez les patients atteints d'une DA modérée à grave issus des essais initiaux (ECZTRA 1 et 2). L'efficacité et l'innocuité sur 2 ans du traitement continu au tralokinumab ainsi que la capacité à retrouver une réponse après pause et réinitialisation du traitement ont été analysées [15].

>>> Méthodologie

Dans ECZTEND, les patients ont reçu du tralokinumab sous-cutané 300 mg toutes les 2 semaines. Cette analyse incluait des patients qui avaient déjà reçu du tralokinumab pour 52 semaines dans les essais ECZTRA 1 et 2. Trois cohortes ont été analysées, définies par l'intervalle entre la dernière dose de l'essai ECZTRA primaire (PT) et la première dose dans ECZTEND : 5 semaines, 6 à 15 semaines et > 15 semaines. Le contrôle à long terme à 56 semaines dans ECZTEND a été évalué comme une amélioration en pourcentage (EASI-50, -75, -90).

>>> Résultats

345 patients avaient plus de 60 semaines de traitement lors du *cut-off*. L'âge médian était de 42 ans, 59 % étaient des hommes et la durée médiane de la DA était de 30 ans au niveau de référence ECZTEND. La durée médiane entre la dernière dose en PT et la première dose en ECZTEND était de 63 jours. 126, 133 et 86 points avaient 5 semaines, 6 à 15 semaines et > 15 semaines entre les doses de tralokinumab.

À 1 an de la PT, l'amélioration médiane (IQR) de l'EASI par rapport au niveau de référence était de 88,0 % (78,4-96,1). L'amélioration EASI médiane par rapport au niveau de référence PT était de 88,9 % (80,5-95,3), de 78,8 % (55,9-91,6) et de 68,6 % (37,1-82,6) en évaluation à 5 semaines, 6-15 semaines et à plus de 15 semaines. À S56 dans ECZTEND (2 ans de traitement au tralokinumab), l'amélioration médiane de

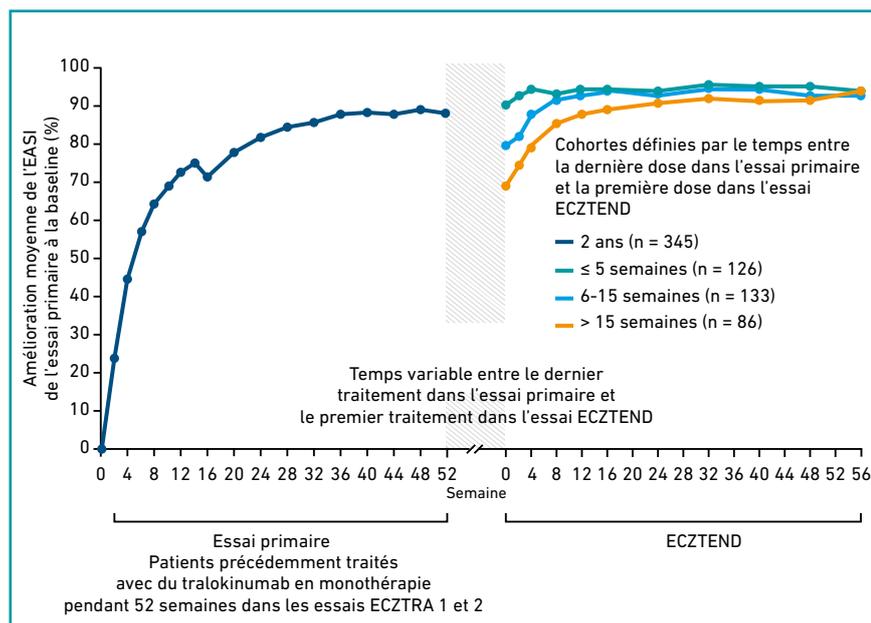


Fig. 9 : Maintien thérapeutique en passant de l'essai ECZTRA vers l'essai ECZTEND.

l'EASI était de 92,7 % (83,3-98,2), de 91,7 % (83,3-97,8) et de 92,7 % (74,9-97,9), respectivement (fig. 9). Le profil des événements indésirables correspondait aux essais primaires et à l'ensemble de la population d'ECZTEND au 30 avril 2020 (n = 1 174).

>>> Perspectives

Le traitement continu par tralokinumab était associé à un contrôle de la DA maintenu à long terme. Parmi les patients ayant interrompu le traitement, les améliorations médianes des scores

EASI équivalant aux niveaux initiaux à la fin d'ECZTRA ont été récupérées à la semaine 12 dans ECZTEND. Le tralokinumab a permis de contrôler à long terme l'étendue et la gravité de la DA et d'améliorer les démangeaisons et les troubles du sommeil, peu importe l'intervalle entre les doses, et a été bien toléré pendant 2 ans. Cette molécule, désormais en ATU en France, représente donc un outil supplémentaire pour traiter les malades avec DA sévère et permet un excellent maintien thérapeutique, avec bonne récupération après interruption du traitement jusqu'à 15 semaines, ce

qui est important en vraie vie où certains patients ont tendance à devenir peu observants avec le temps.

5. Efficacité du lébrikizumab (LEB) dans la dermatite atopique, particulièrement dans la zone difficile et résistante tête et cou [16]

L'atteinte de la région de la tête et du cou est particulièrement difficile à traiter et présente un profond impact sur la DLQI. C'est même désormais un challenge pour les nouvelles molécules dans la DA de montrer une efficacité ou un non-échappement de cette topographie à risque.

Un certain nombre de cas rapportés montrent en effet un contrôle décevant des symptômes avec le blocage de l'IL4/13.

Dans cette étude post-hoc, le LEB a démontré une amélioration significative de tous les critères EASI dans cette région tête et du cou (phase IIb sur 16 semaines).

Les excoriations se sont améliorées le plus rapidement. Cette constatation est conforme à la sédation précoce du prurit signalée dans l'étude initiale de phase IIb.

Qu'apporte donc cette étude ? En résumé, ces données mettent en évidence une forte efficacité du LEB dans une zone difficile à traiter. L'apparition rapide et l'amélioration significative des excoriations corroborent l'impact important du LEB sur le prurit.

Conclusion

Cette 30^e édition anniversaire de l'EADV a donc acté et confirmé dans les travaux des différentes équipes européennes les tendances marquantes déjà connues : études en vraie vie dans le psoriasis et la dermatite atopique, maintien thérapeutique à long terme. Dans la dermatite atopique, les JAK inhibiteurs et leur comparaison avec le dupilumab préfigurent les discussions thérapeutiques futures sur leur place respective en fonction des profils de malades, notamment en fonction des zones prioritairement touchées. L'arrivée des anti-IL13 purs va encore complexifier les décisions thérapeutiques, mais aussi augmenter nos ressources thérapeutiques. La communauté dermatologique vit en ce moment une période qui a rarement été aussi stimulante, aussi bien dans les dermatoses inflammatoires qu'en oncodermatologie.

Bibliographie

1. THACI D. Abstract P 127. Efficacy Responses Across Subgroups of Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Treated With Guselkumab: Results From VOYAGE 1 Through 5 Years.
2. THACI D *et al.* Abstract 918. Stability of PASI <3 response to tildrakizumab through 5 years: *pooled* analyses from reSURFACE 1 and reSURFACE 2 phase 3 trials.
3. MAGDALENO J *et al.* Abstract 1992. Effectiveness and safety of risankizumab in real-world practice: results from a Spanish, multicenter, retrospective 24-week experience.
4. RUIZ-VILLAVERDE R *et al.* Abstract 84. Guselkumab as switching strategy after different biological therapy (anti TNF, anti IL17, anti IL12/23) in moderate to severe psoriasis.
5. AUGUSTIN M *et al.* Abstract P 180. Secukinumab Treatment Interruption Does Not Impact Effectiveness in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results from an Interim Analysis of the SERENA Study.
6. LIDAR M *et al.* Abstract P1349. Efficacy and Safety of Risankizumab for Active Psoriatic Arthritis: 24-Week Results from the Phase 3, Randomized, Double-blind KEEPSAKE 2 Trial for csDMARD-IR and BIO-IR Patients.
7. KAVANAUGH A *et al.* Poster session. Tildrakizumab efficacy and safety in patients with psoriatic arthritis by metabolic syndrome status.
8. BACHELEZ H *et al.* Abstract 345. Efficacy of spesolimab for the rapid control of generalized pustular psoriasis flares: Results from the placebo-controlled Effisayil 1 study.
9. BACHELEZ H. Abstract ID SS03.02. Pustular psoriasis, distinct disease or part of psoriasis spectrum?
10. SILVERBERG J *et al.* Abstract 1024. Efficacy of abrocitinib in severe and difficult-to-treat patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in the phase 3 JADE COMPARE study.
11. BIEBER T *et al.* JADE COMPARE: Abrocitinib *versus* Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2021;25;384:1101-1112.
12. THYSSEN J *et al.* Abstract 2008. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab Treatment for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Four Body Regions - Analysis from the Heads Up Study.
13. BLAUVELT A *et al.* Abstract 2009. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. A Randomised Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1047-1055.
14. BECK L *et al.* Abstract 2010. Long-Term Efficacy of Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results From an Open-Label Extension Trial up to 172 Weeks.
15. BLAUVELT A. Abstract 153. Two-year Maintenance of Response With Tralokinumab in Moderate-to- severe Atopic Dermatitis: Interim Analysis of the ECZTEND Open-label Extension Trial.
16. THYSSEN JP *et al.* Abstract P 0220. Lebrikizumab improves atopic dermatitis signs in head-and-neck area.