Le dossier – Maladie de Verneuil

Biothérapies et maladie de Verneuil

RÉSUMÉ : La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique qui va fortement impacter la vie quotidienne des patients qui en sont atteints. Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathogéniques impliqués dans la survenue et la pérennisation de l'inflammation causant ces lésions cutanées. L'émergence des biothérapies dans cette indication constitue un véritable motif d'espoir pour ces patients qui souffrent au quotidien.

Z. REGUIAÏ
Service de Dermatologie,
Polyclinique Courlancy-Bezannes, REIMS.

La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique à expression principalement cutanée fréquente dans la population générale. Elle peut considérablement impacter la qualité de vie quotidienne des patients atteints sur le plan personnel, socio-professionnel et sanitaire. C'est une maladie complexe pour laquelle ont été identifiés un *background* génétique, des facteurs environnementaux (tabagisme, surcharge pondérale, hormonale), une modification du biofilm bactérien de surface (avec une prédominance de bactéries anaérobies dans les formes modérées à sévères de la maladie) et une dysrégulation immunitaire, responsables de l'accélération et de la pérennisation de boucles inflammatoires.

Les nodules inflammatoires typiques, les abcès et les fistules (tunnels) sont caractérisés par un afflux massif de polynucléaires neutrophiles, de macrophages, de cellules B, de plasmocytes, de cellules *T helper* (Th) 1, Th17 et une régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1, l'IL17, l'IL12/23 et le TNFα.

Au cours des dernières décennies, plusieurs essais cliniques ont évalué l'efficacité clinique de différentes biothérapies ciblant ces cytokines pro-inflammatoires. L'adalimumab, qui est un anti-TNFα, reste le seul médicament ayant une AMM et un remboursement pour le traitement de la maladie de Verneuil.

Quelles biothérapies pour le traitement de la maladie de Verneuil ?

1. Les anti-TNFα

En 2001, le premier cas d'efficacité d'un traitement par biothérapie d'une maladie de Verneuil a été publié chez un patient atteint de la maladie de Crohn associée à une maladie de Verneuil [1]. De nombreuses autres observations et séries de cas ont été rapportées par la suite pour des patients ayant une maladie de Verneuil et traités par anti-TNFα pour une pathologie inflammatoire articulaire ou digestive associée. Une augmentation du TNFα était mise en évidence au niveau sérique ainsi qu'au niveau des lésions de la maladie de Verneuil et à leur périphérie [2].

Les différents anti-TNFα ont été utilisés pour le traitement de la maladie de Verneuil, suggérant l'inefficacité de l'étanercept et l'intérêt de l'infliximab et de l'adalimumab. Le programme de développement le plus abouti est celui de l'adalimumab. Les études de phase II évaluant l'adalimumab pour le traitement de la maladie de Verneuil ont mis en évidence qu'une dose hebdomadaire de 40 mg s'est avérée plus efficace que

Le dossier – Maladie de Verneuil

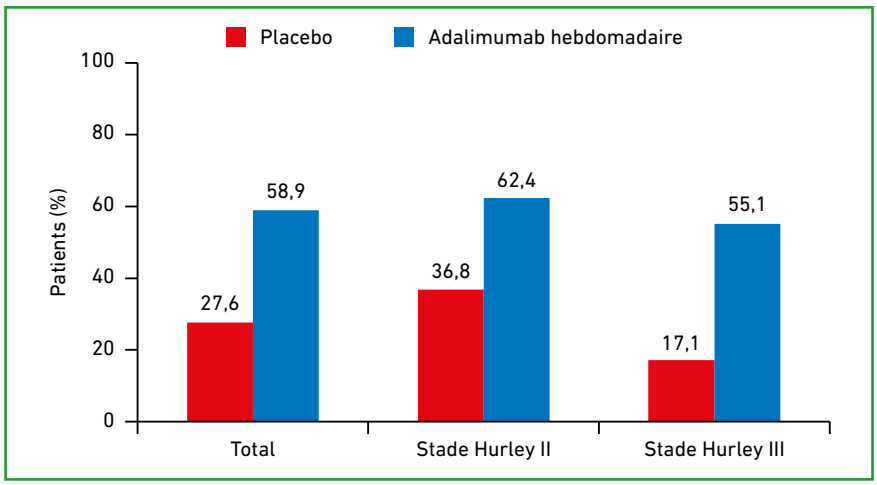

Fig. 1 : Étude PIONEER II : adalimumab *vs* placebo pour le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère ; réponse en termes de HiSCR.

la posologie habituellement utilisée pour le traitement du psoriasis [3]. Ce qui a conduit à deux études de phase III : PIONEER I et PIONEER II [4].

Ces essais cliniques randomisés, portant sur 307 (PIONEER I) et 326 patients (PIONEER II), ont utilisé la réponse clinique en termes de HiSCR (ou *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre d'abcès et nodules sans augmentation du nombre de fistules drainantes) comme critère principal. L'obtention d'un HiSCR était significativement plus élevée dans les groupes recevant l'adalimumab chaque semaine que dans les groupes recevant le placebo à la semaine 12 : 41,8 % contre 26,0 % dans PIONEER I (p = 0,003) et 58,9 % contre 27,6 % dans PIONEER II (p < 0,001), respectivement (***fig. 1***).

Récemment, des données à long terme à 3 ans ont été publiées avec les données regroupées des deux études PIONEER et une étude d'extension ouverte qui ont confirmé que l'adalimumab maintient son efficacité et présente un profil d'innocuité acceptable pendant 168 semaines [5]. Des données d'études en vraie vie vont dans le même sens [6].

2. Les anti-IL17

L'IL17 joue un rôle fondamental dans de nombreuses pathologies inflammatoires. L'analyse en RT-PCR a montré que l'expression génétique de l'IL17 était 30 fois plus élevée dans la peau lésionnelle de patients ayant une maladie de Verneuil par rapport à la peau saine [7]. Une augmentation de l'expression de l'IL-17A et de l'IL-17C était également mise en évidence dans les tissus lésionnels et périlésionnels des patients ayant une maladie de Verneuil [8].

Une étude translationnelle récemment publiée mettait en évidence, pour les 10 patients inclus et traités par brodalumab, une amélioration clinique et une diminution de l'expression des cytokines inflammatoires en lésionnel et en périlésionnel [9]. De nombreuses séries de cas ont également objectivé l'efficacité et la bonne tolérance du secukinumab [10, 11] dans cette indication. Les résultats de deux études de phase III (études SUNRISE et SUNSHINE) devraient être prochainement publiés.

L'action du bimekizumab, qui cible l'IL-17A et l'IL-17F, a également été étu-

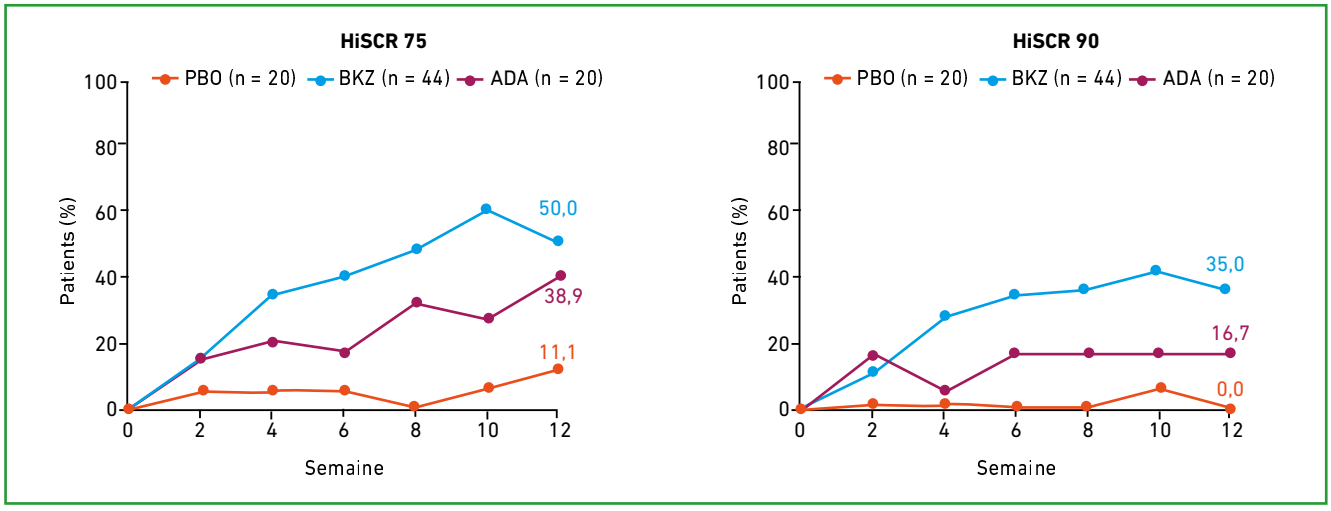

Fig. 2 : Étude HS001 : bimekizumab *vs* adalimumab *vs* placebo pour le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère.

diée pour le traitement de la maladie de Verneuil. Cet essai clinique randomisé de phase II [12], en double aveugle, contrôlé par placebo, avec un bras de référence actif par l'adalimumab comprenait une période de traitement de 12 semaines et un suivi de sécurité de 20 semaines. 90 patients ont été inclus et traités par bimekizumab (640 mg à J0 puis 320 mg toutes les 2 semaines), placebo ou adalimumab (160 mg à J0 puis 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg hebdomadaire). Dans cet essai, le bimekizumab a démontré des améliorations cliniquement significatives pour tous les critères de jugement (HiSCR, IHS4), y compris les critères les plus stricts (HiSCR75 et HiSCR90) (***fig. 2***). La tolérance du bimekizumab était conforme aux études portant sur d'autres indications. Ces données ont justifié la poursuite de l'évaluation du bimekizumab pour le traitement de la maladie de Verneuil (études BeHeard 1 et BeHeard 2 notamment).

3. Les anti-IL1

L'IL-1α est une cytokine qui joue un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie et de l'inflammation cutanée. Il a été démontré que l'IL-1β est très active dans la peau des patients atteints par la maladie de Verneuil, avec des niveaux d'ARN messager et de protéines fortement élevés par rapport aux patients sains. De plus, la voie de l'IL-1β s'est avérée active de manière systématique dans le sang des patients atteints de maladie de Verneuil [2, 13].

L'anakinra est un antagoniste recombinant du récepteur de l'IL1. Une étude randomisée en double aveugle a inclus 20 patients ayant une maladie de Verneuil modérée à sévère en échec de l'adalimumab avec 12 semaines de traitement et 12 semaines de suivi [14]. L'anakinra a été administré quotidiennement par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg. Le HisCR a été atteint par 78 % du groupe traité *versus* 30 % du groupe placebo.

Le bermekimab est un anticorps monoclonal humain qui neutralise l'IL-1α en se liant à cette cytokine avec une haute affinité et agit ainsi comme un bloqueur de l'activité de l'IL-1α. Deux essais ont été menés pour évaluer l'efficacité, l'un avec une administration intraveineuse et l'autre avec des injections sous-cutanées [15, 16].

>>> L'administration intraveineuse a d'abord été évaluée dans une étude de phase II en double aveugle incluant 20 patients atteints d'une maladie de Verneuil réfractaire ou inéligibles à l'adalimumab. Le bermekimab a été administré toutes les 2 semaines à une dose de 7,5 mg/kg. Dix patients ont été traités par bermekimab, dont 60 % ont obtenu un HiSCR contre 10 % des 10 patients du groupe placebo (p = 0,035) [15].

>>> En 2020, Gottlieb *et al.* ont mené une étude ouverte de phase II chez 24 patients en échec d'un traitement par anti-TNFα (groupe A) et 18 patients naïfs de traitement par anti-TNFα (groupe B) [16]. Initialement, 200 mg de bermekimab étaient administrés chaque semaine, mais au cours de l'étude, la posologie a été augmentée à 400 mg par semaine après avoir obtenu de nouvelles informations sur l'efficacité et la tolérance. Après 12 semaines, 63 % des patients ont atteint le HiSCR dans le groupe A, contre 61 % des patients dans le groupe B. Une étude de phase II est en cours (NCT03019041) [16].

Quelles autres molécules en développement pour le traitement de la maladie de Verneuil ?

La maladie de Verneuil suscite un intérêt croissant, comme en témoigne le nombre exponentiel de publications et d'essais thérapeutiques évaluant des biothérapies et des petites molécules pour de nouvelles cibles dans la maladie de Verneuil, comme l'IL36, la C5a, les membres de la famille Janus kinase, le CD-40, le LTA4 et le CXCR1/2 (***tableau I***) [17].

Comment utiliser les biothérapies pour le traitement de la maladie de Verneuil ?

Toutes les recommandations de prise en charge de la maladie de Verneuil reposent sur l'antibiothérapie, la chirurgie et les biothérapies. L'adalimumab est la seule molécule ayant une AMM et un remboursement (en France depuis août 2021). Sur la base des recommandations et de très nombreuses publications, l'infliximab est aussi fréquemment utilisé.

Les contre-indications et le bilan préthérapeutique sont ceux couramment appliqués dans les autres indications des anti-TNFα. La posologie recommandée de l'adalimumab est de 160 mg à la première injection sous-cutanée puis 80 mg 2 semaines après et ensuite 40 mg toutes les semaines (ou 80 mg toutes les 2 semaines). L'adalimumab est indiqué dans le traitement des maladies de Verneuil actives, de stade modéré à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel.

La réponse thérapeutique peut être plus lente pour certains patients et des avis d'experts suggèrent un objectif à 3 mois d'une diminution minimum de 25 % du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires (HiSCR 25) et à 6 mois d'une diminution minimum de 50 % (HiSCR50) sans augmentation du nombre de fistules drainantes [18].

Tous les patients atteints de maladie de Verneuil ne sont donc pas éligibles à un traitement par adalimumab. Le traitement par antibiothérapie reste la première ligne dans la grande majorité des cas et la chirurgie demeure le seul traitement curatif des lésions statiques de la maladie de Verneuil : lésion unique fixée, cordons, fistules non inflammatoires, brides, cicatrices, maladie de Verneuil mutilante et suspicion de carcinome.

En cas de forme très inflammatoire, de réponse primaire insuffisante ou en

Le dossier – Maladie de Verneuil

Cible	Molécule	Structure	Essais cliniques
CD-40	Iscalimab	Anticorps monoclonal	Phase II NCT03827798
LTA4	LYS006	Petite molécule Inhibiteur de LTA4 hydrolase	Phase II NCT03827798
IL36	Spesolimab	Anticorps monoclonal	Phase II NCT04762277
Kinase	INCB054707	Petite molécule Inhibiteur JAK 1	Phase II NCT04476043
	Upadacitinib	Petite molécule Inhibiteur JAK 1	Phase II NCT04430855
	PF-06650833	Petite molécule Inhibiteur IRAK-4	Phase IIA NCT04092452
	Brepocitinib	Petite molécule Inhibiteur TYK2/JAK1	
	Ropsacitinib	Petite molécule Inhibiteur TYK2	
Complément C5a	Vilobelimab (IFX-1)	Anticorps monoclonal	Phase II NCT03487276
	Avacopan (CCX168)	Petite molécule Inhibiteur C5aR	Phase II NCT03852472
CXCR1/2	LY3041658	Anticorps monoclonal	Phase II NCT0449350

Tableau I : Autres molécules en développement pour le traitement de la maladie de Verneuil.

cas de perte progressive de réponse, une optimisation du traitement est parfois envisagée en combinant à du méthotrexate [19] ou en augmentant la posologie (hors AMM). Des séries de cas ont ainsi objectivé une récupération de réponse significative en termes de score IHS4 (*International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*), EVA (échelle visuelle analogique) douleur, HS-PGA (*Hydradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*) et DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) en augmentant la posologie d'adalimumab à 80 mg/semaine [20, 21]. L'augmentation de la posologie de l'infliximab peut permettre l'obtention d'un HiSCR pour 79 % de patients à 7,5 mg/kg et 84 % pour 10 mg/kg respectivement [22].

Enfin, deux éléments d'importance doivent être pris en compte pour l'intégration des biothérapies pour le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère :

>>> La prise en charge de la maladie de Verneuil doit être globale et peut être amenée à être réévaluée au cours du temps pour un même patient en fonction de l'évolution de sa maladie. La base du traitement consiste en un dépistage et en la prise en charge des comorbidités et des complications, la gestion de la douleur et la lutte contre les facteurs environnementaux (tabagisme, surcharge pondérale notamment). L'association des biothérapies à d'autres traitements systémiques (notamment antibiotiques) ou interventionnels (corticothérapie intralésionnelle, laser, chirurgie) est possible (***fig. 3***). L'étude SHARPS (n = 200) s'est ainsi intéressée aux résultats de la chirurgie chez les patients sous adalimumab

Fig. 3 : Intérêt de la combinaison des biothérapies à d'autres traitements pour la prise en charge de la maladie de Verneuil.

Le dossier – Maladie de Verneuil

versus placebo et a conclu à l'absence d'augmentation du risque infectieux, de complications opératoires ou de retard à la cicatrisation de cette combinaison médico-chirugicale [23].

>>> Au cours de la maladie de Verneuil, l'inflammation périfolliculaire entraîne une occlusion puis une rupture du follicule pileux, et potentiellement l'apparition de tunnels et de fistules cutanées. Ces fistules peuvent, à leur tour, être source d'une inflammation récurrente impactant fortement la qualité de vie des patients. Ces lésions profondes relèvent le plus souvent d'un traitement chirurgical. Un contrôle précoce de la cascade inflammatoire pourrait permettre d'éviter l'apparition de ces lésions profondes.

Le meilleur moment pour initier les anti-TNFα pourrait ainsi être aux stades très inflammatoires, avant survenue de ces lésions creusantes définitives [6]. Cette action au moment du stade inflammatoire suggèrerait l'existence d'une "fenêtre d'opportunité". Les résultats d'une étude italienne de 389 patients traités par adalimumab en vraie vie vont dans ce sens [24]. Ainsi à 1 an, près de 50 % des patients ont atteint le score HiSCR, mais les bons répondeurs étaient nettement plus nombreux en cas d'évolution inférieure à 10 ans.

Conclusion

Les besoins non couverts au cours de la maladie de Verneuil demeurent conséquents : retard diagnostique, parcours de soins chaotique et algorithmes de traitement à affiner. L'émergence des biothérapies qui vont permettre un élargissement de notre arsenal constitue une source d'espoir conséquente pour un certain nombre de nos patients. Le bon usage, l'intégration de ces traitements dans notre stratégie thérapeutique et la définition du profil idéal de patients à traiter par biothérapie représentent un enjeu majeur de la prise en charge de cette maladie complexe et invalidante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Martínez F *et al.* Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*, 2001;7:323-326.
2. Van der Zee HH *et al.* Elevated levels of tumour necrosis fac- tor (TNF)-α interleukin (IL)-1β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin. *Br J Dermatol*, 2011;164:1292-1298.
3. Miller I *et al.* A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2011; 165:391-398.
4. Kimball AB *et al.* Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*, 2016;375:422-434.
5. Zouboulis CC *et al.* Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:60-69.e2.
6. Gulliver W *et al.* Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35: 2431-2439.
7. Schlapbach C *et al.* Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:790-798.
8. Navrazhina K *et al.* High inflammation in hidradenitis suppurativa extends to perilesional skin and can be subdivided by lipocalin-2 expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:135-144.e12.
9. Navrazhina K *et al.* IL-17RA blockade by brodalumab decreases inflammatory pathways in hidradenitis suppurativa skin and serum. *Br J Dermatol*, 2022 Feb 22. doi: 10.1111/bjd.21060. Epub ahead of print.
10. Reguiaï Z *et al.* Effectiveness of secukinumab in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34: e750-e751.
11. Casseres RG *et al.* Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results of an open-label trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82:1524-1526.
12. Glatt S *et al.* Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2021;157: 1279-1288.
13. Witte-Händel E *et al.* The IL-1 pathway is hyperactive in hidradenitis suppurativa and contributes to skin infiltration and destruction. *J Invest Dermatol*, 2019;13:1294-1305.
14. Tzanetakou V *et al.* Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2016;152:52-59.
15. Kanni T *et al.* MABp1 targeting IL-1a for moderate to severe hidradenitis suppurativa not eligible for adalimumab. *J Invest Dermatol*, 2018;138:795-801.
16. Gottlieb A *et al.* A phase II open-label study of bermekimab in patients with hidradenitis suppurativa shows resolution of inflammatory lesions and pain. *J Invest Dermatol*, 2020;140:1538-1545.e2.
17. https://www.clinicaltrials.gov
18. Zouboulis CC *et al.* Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:19-31.
19. Wang LL *et al.* Low-dose methotrexate as rescue therapy in patients with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum developing human antichimeric antibodies to infliximab. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82:507-510.
20. Zouboulis CC *et al.* Adalimumab Dose Intensification in Recalcitrant HidradenitisSuppurativa/AcneInversa. *Dermatology*, 2020;236:25-30.
21. Sánchez Martínez EM *et al.* Adalimumab dose intensification in hidradenitis suppurativa: effectiveness and safety results of a multicentre study. *Br J Dermatol*, 2021;185:863-865.
22. Ghias MH *et al.* High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1094-1101.
23. Bechara FG *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: the SHARPS randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2021;156:1001-1009.
24. Marzano AV *et al.* Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Br J Dermatol*, 2021;184:133-140.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Amgen, Celltrion, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, LEO Pharma, Lilly, MSD, Pfizer, Novartis, Sanofi, UCB.