

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la maladie de Verneuil ?



P.-A. BECHEREL

Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital Privé d'ANTONY ; Directeur scientifique de l'OMCCI (Observatoire des Maladies Cutanées Chroniques Inflammatoires).

L'hidradénite suppurée (HS) reste la dermatose inflammatoire responsable du plus lourd fardeau chez nos patients. Et pourtant, les avancées thérapeutiques sont plus lentes que pour le psoriasis, la dermatite atopique ou l'urticaire chronique. Sans doute ce constat est-il lié à la physiopathologie bien plus complexe de

cette maladie. Difficile d'isoler ici une cytokine prédominante comme dans le psoriasis, une cible auto-immune bien identifiée comme les IgE dans l'urticaire. Néanmoins, l'arsenal thérapeutique s'élargit lentement, les essais cliniques ciblant d'autres molécules que les cytokines se multiplient et les espoirs sont réels dans les années qui viennent.

Une avancée importante avec l'arrivée d'une nouvelle biothérapie : mise à disposition prochaine d'un anti-IL17, le sécukinumab

Depuis 2015, une seule biothérapie est agréée par l'Agence européenne du médicament (EMA) au cours de la maladie de Verneuil, remboursée en France depuis 2021 : l'adalimumab (anti-TNF). Sept ans plus tard, le sécukinumab, anti-IL17A, déjà bien établi dans le psoriasis, présente des résultats très intéressants dans ces études de phase III (**fig. 1**) [1].

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) devrait d'ailleurs, sauf surprise, être obtenue courant 2023.

Les résultats essentiels de ces études SUNNY (deux études jumelles SUNRISE et SUNSHINE) sont les suivants :

- résultats en terme d'HiSCR (baisse de 50 % des nodules et abcès sans augmentation des fistules) : 45 % et 42 % de réponses dans les deux études à S16, ce qui est comparable aux résultats de l'étude PIONEER pour l'adalimumab (comparaison indirecte, aucune étude face/face) ;
- la significativité est atteinte surtout pour l'intervalle de 2 semaines, après phase d'induction comme dans le psoriasis, 300 mg par semaine les 5 premières semaines, puis 300 mg toutes les 2 ou 4 semaines ;
- maintien et même amélioration de la réponse jusqu'à S52 avec des taux atteignant 60 % ;
- profil de tolérance tout à fait comparable à celui connu dans le psoriasis : avant tout des céphalées (9 à 11 %) et des

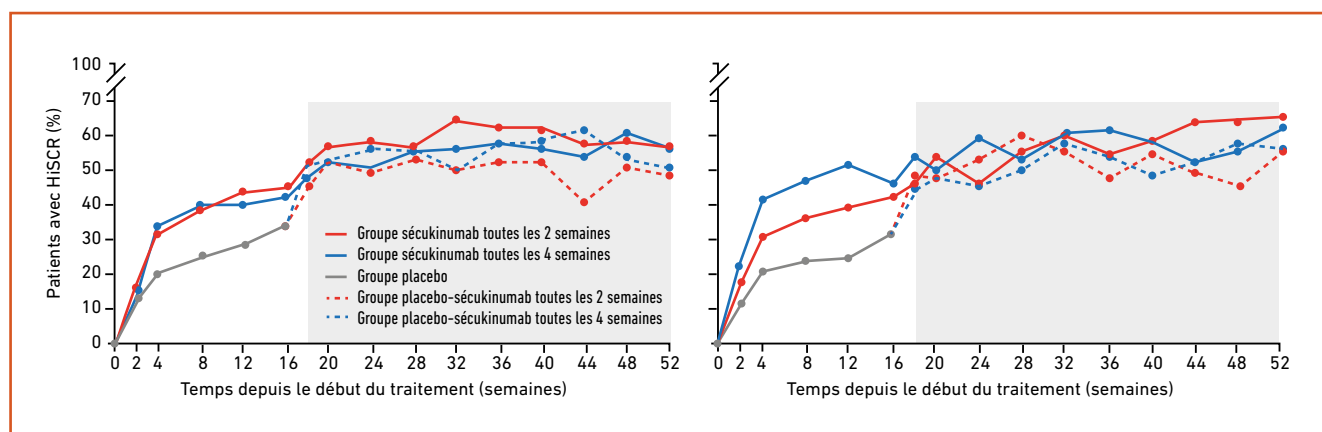


Fig. 1 : Résultats du sécukinumab en termes d'HiSCR avec deux intervalles (toutes les 2 ou 4 semaines) et jusqu'à 52 semaines au cours de l'hidradénite suppurée [1].

candidoses (entre 3 et 5 %), effet classe connu pour les anti-IL17, facilement gérables et n'ayant pas entraîné d'interuption du traitement.

Un nouvel acteur apparaît donc. Son positionnement reste à préciser, mais les résultats présentés devraient le valider en première ligne de biothérapie comme l'adalimumab après échec des traitements antibiotiques.

La discussion sur l'intervalle optimal d'injection (2 ou 4 semaines) reste aussi en suspens.

Un autre anti-IL17 en approche : le bimékizumab

Également approuvé dans le psoriasis, le bimékizumab est un anticorps monoclonal double bloqueur des isoformes A et F de l'IL17. Les résultats très intéressants de la phase II (*versus* placebo et adalimumab) sont les suivants (**fig. 2**) [2] :

- 88 patients ont reçu au moins une dose de la molécule (61 femmes [69 %], âge médian 36 ans, intervalle 18 à 69 ans). 73 ont terminé l'étude, y compris le suivi de sécurité;

- le bimékizumab a montré un taux plus élevé d'HiSCR par rapport au placebo à la semaine 12 (57,3 % par rapport à 26,1 %);
- amélioration de l'IHS4 à la semaine 12 avec le bimékizumab (moyenne [SD] IHS4, 16,0 [18,0]) par rapport au placebo (moyenne [SD] IHS4, 40,2 [32,6]);
- à la 12^e semaine, 46 % des participants traités au bimékizumab ont obtenu un HiSCR75 et 32 % un HiSCR90, tandis que 10 % seulement des patients sous placebo ont atteint le HiSCR75 et aucun n'a atteint le HiSCR90; chez les participants traités à l'adalimumab, 35 % ont obtenu un HiSCR75 et 15 % un HiSCR90;
- des événements indésirables graves sont survenus chez 2 des 46 participants traités au bimékizumab (4 %), 2 des 21 participants traités par placebo (10 %) et 1 des 21 participants traités à l'adalimumab (5 %).

Le profil d'innocuité du bimékizumab concordait avec les études dans le psoriasis, justifiant la poursuite de la phase III. Dans les données préliminaires dévoilées en décembre 2022 par le laboratoire UCB, les résultats seraient là encore très performants, mais la publication officielle reste en attente.

L'adalimumab combiné à la chirurgie est efficace et bien toléré, sans altérer le processus cicatriciel (étude SHARP)

L'HS, surtout aux stades les plus sévères, nécessite souvent une combinaison de traitements médicaux et chirurgicaux. L'adalimumab est la seule biothérapie approuvée à ce jour. Jusqu'à présent, peu d'études ont porté sur l'innocuité et l'efficacité de l'adalimumab chez les patients atteints d'HS subissant une chirurgie cutanée pour traiter leurs lésions. Une telle étude était donc très attendue.

Cette étude a porté sur des patients atteints d'une HS modérée à sévère admissibles à une chirurgie d'excision large pour traiter les lésions de l'aîne ou des aisselles [3]. Ce type de chirurgie consiste à enlever toute la zone atteinte avec cicatrisation dirigée sans aucune fermeture primaire (**fig. 3**).

Au total, 103 patients atteints d'HS modérée à sévère ont été répartis par randomisation en deux groupes *versus* placebo. Tous les patients ont été opé-

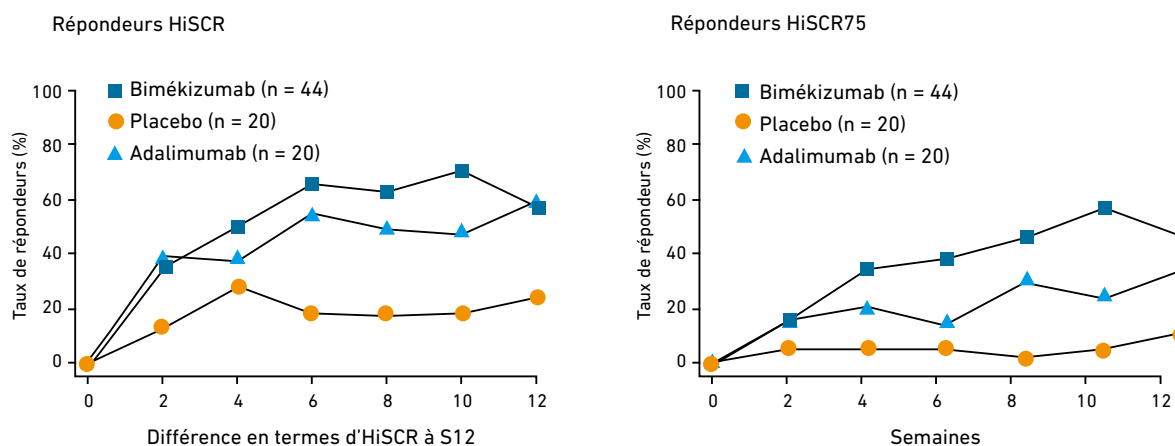


Fig. 2 : Résultats du bimékizumab en termes d'HiSCR et HiSCR 75 au cours de l'hydradénite suppurée (résultats à 12 semaines) [2].

L'Année thérapeutique

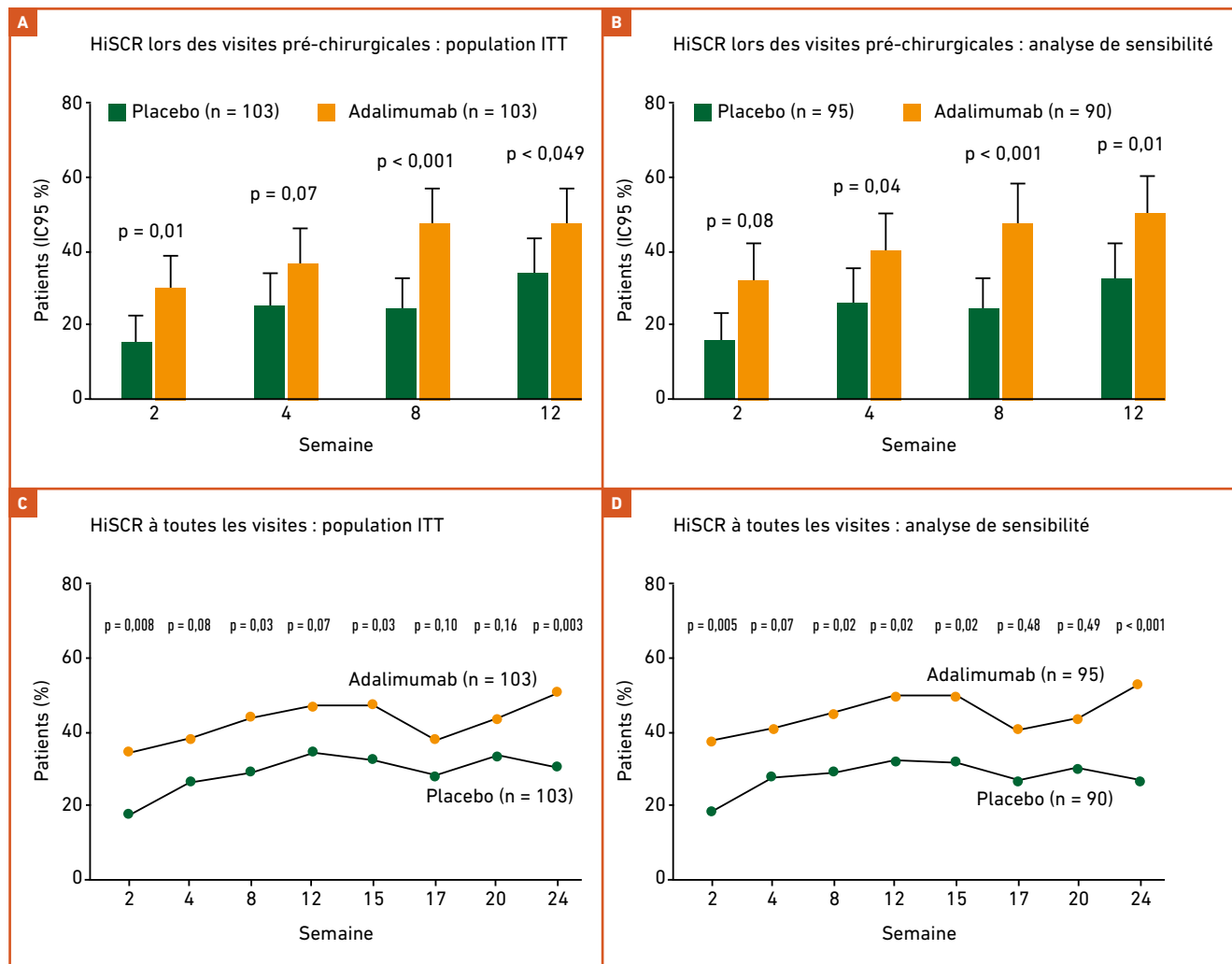


Fig. 3 : Résultats de l'étude SHARP associant chirurgie et adalimumab. Patients qui obtiennent l'HiSCR lors de visites pré-chirurgicales (A) et dans l'analyse de sensibilité (B) et patients obtenant l'HiSCR à l'exclusion du site chirurgical à toutes les visites dans la population (C) et dans l'analyse de sensibilité (D). ITT : intention de traiter.

rés. Les patients du groupe 1 ont reçu de l'adalimumab avant d'être opérés pendant 12 semaines puis ont poursuivi leur traitement pendant 12 semaines supplémentaires après l'intervention. Les patients du groupe 2 ont suivi le même protocole, mais ils ont reçu un placebo au lieu de l'adalimumab avant et après l'intervention chirurgicale.

Cette étude visait à déterminer s'il était sûr pour les patients de subir une chirurgie cutanée pendant qu'ils prenaient la biothérapie, question en effet toujours en suspens. Les résultats sont clairs : aucune augmentation du risque d'infections,

de complications ou d'hémorragies après l'intervention chirurgicale dans le groupe ayant reçu de l'adalimumab comparativement au groupe placebo.

Le maintien de l'adalimumab combiné à une chirurgie d'excision large est un choix sûr et efficace pour traiter l'HS, sans surrisque particulier. En revanche, cette étude n'a pas répondu à la question suivante : l'adalimumab réduit-il le risque de récurrence après chirurgie ? Le manque de standardisation des techniques chirurgicales dans cette étude n'a pas permis de répondre à cette question pourtant importante.

Une nouvelle option thérapeutique pour traiter les fistules : l'injection de sérum salé hypertonique

Une complication courante de l'hydradénite suppurée est le développement de tunnels (ou fistules) persistants. Ces tunnels causent souvent des douleurs et sont associés à des écoulements malodorants. Les traitements habituels sont généralement incapables d'assécher ces tunnels. Par conséquent, des interventions chirurgicales sont souvent requises, avec des excisions larges, ou des procédures de "deroofting".



Fig. 4 : Amélioration clinique des fistules injectées par du sérum salé hypertonique [4].

Le sérum salé hypertonique est utilisé pour traiter les varices des membres inférieurs, en symphisant leurs parois. Les auteurs de cette étude ont cherché à évaluer si l'injection d'une petite quantité de solution saline hypertonique dans les tunnels dans l'HS pourrait conduire à une guérison analogue (fig. 4) [4].

L'étude a porté sur 17 patients ayant au moins un tunnel avec drainage. Une solution saline hypertonique était injectée dans le tunnel toutes les 2 semaines jusqu'à la fermeture de la fistule, avec un maximum de 3 injections. Il existait une amélioration significative du drainage, de la rougeur et des œdèmes après injection de solution saline hypertonique. En outre, les patients notaient une amélioration de la sévérité des tunnels et de la douleur. Ils ont également constaté

une amélioration de la qualité de vie à chaque visite.

Les effets secondaires potentiels et connus en phlébologie de cette solution comprennent les douleurs au site traité pendant l'injection et les ulcères ou plaies ouvertes à la suite de l'injection. Bien que plusieurs patients aient signalé des piqûres légères pendant les injections, aucune ulcération n'a été signalée chez les patients dans la présente étude.

En résumé, l'injection de solution saline hypertonique dans les tunnels de drainage de l'HS peut améliorer la douleur et le drainage des tunnels. Bien qu'il s'agisse d'une petite étude pilote et que des études plus importantes soient nécessaires, ces résultats offrent potentiellement une solution thérapeutique

bien plus simple que la chirurgie pour les fistules drainantes.

Intérêt d'un JAK inhibiteur dans le traitement de l'HS

Il était attendu tôt ou tard que les JAK inhibiteurs investissent à leur tour le champ de l'HS, tant est devenue importante leur contribution en dermatologie inflammatoire. C'est donc fait avec ces deux études, très prometteuses, multicentriques de phase II de l'inhibiteur JAK1 INCB054707 chez des patients atteints d'une HS modérée à sévère (fig. 5) [5].

Les patients ont reçu l'INCB054707 15 mg en ouvert une fois par jour (QD ; étude 1) ou ont été randomisés pendant 8 semaines : INCB054707 30, 60 ou 90 mg QD ou placebo (3:1 dans chaque cohorte ; étude 2). Les patients admissibles étaient âgés de 18 à 75 ans et avaient une HS modérée à sévère (maladie de Hurley de stade II/III), des lésions présentes dans au moins deux emplacements anatomiques, ainsi qu'un total d'abcès et de nodules inflammatoires > 3. L'objectif primaire pour les deux études était l'innocuité et la tolé-

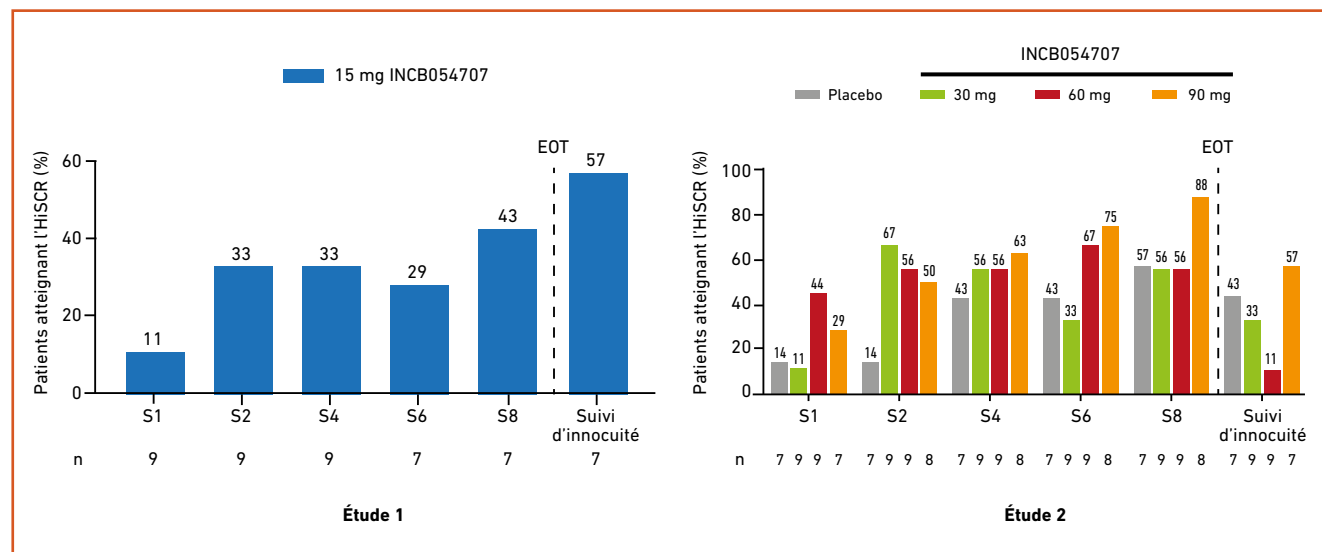


Fig. 5 : Intérêt d'un JAK inhibiteur dans le traitement de l'HS : pourcentage de patients atteignant l'HiSCR [5].

I L'Année thérapeutique

rance. Les paramètres secondaires comprenaient la réponse clinique (HiSCR) et d'autres scores d'efficacité.

Résultats : 10 patients ont été inclus dans l'étude 1 (15 mg d'INCB054707) et dans l'étude 2 (INCB054707 : 30 mg, n = 9 ; 60 mg, n = 9 ; 90 mg, n = 8 ; placebo, n = 9). Dans l'ensemble, 70 % des patients des études 1 et 81 % des patients recevant l'INCB054707 de l'étude 2 ont rencontré au moins un événement indésirable lié au traitement ; 30 % et 42 % des patients, respectivement, ont connu au moins un événement indésirable lié au traitement. Parmi les patients évaluable, 3 (43 %) de l'étude 1 et 17 (65 % dans l'ensemble : 30 mg, 56 % ; 60 mg, 56 % ; 90 mg, 88 %) ayant reçu de l'INCB054707 par rapport à 4 (57 %) ayant reçu un placebo dans l'étude 2 ont atteint l'HiSCR à la semaine 8.

Conclusions : l'INCB054707 a été bien toléré, avec des réponses significatives observées chez les patients atteints d'HS modérée à sévère. Les résultats de ces études sur l'innocuité et l'efficacité démontrent la preuve de l'intérêt d'inhiber JAK1 au cours de l'HS.

D'autres résultats intéressants ont aussi été rapportés de façon rétrospective cette fois avec l'upadacitinib [6].

Passer de l'adalimumab princeps au biosimilaire : pas si simple et il existe des pertes de réponse

Nos tutelles nous incitent à juste titre à passer aux biosimilaires pour réduire les coûts de santé. La réduction des coûts est pavée de bonnes intentions, malheureusement le maintien d'efficacité n'est pas toujours au rendez-vous. Cela au fond n'est pas forcément surprenant : contrairement à un générique qui copie scrupuleusement une formule chimique et qui varie de la spécialité princeps uniquement par les excipients, un anticorps monoclonal est synthétisé par des plasmocytes dans des cultures cellulaires

et la spécificité antigénique, la région hypervariable du fragment Fc peuvent varier un peu.

En effet, voici le processus qui conduit à la synthèse d'anticorps monoclonaux : des souris sont d'abord immunisées avec un antigène (ici un fragment de TNF), puis la production d'anticorps est recherchée dans leur sang. Les splénocytes produisant des anticorps sont ensuite isolés pour la production d'hybridomes *in vitro*.

Puis des cellules de myélome immortalisées sont fusionnées avec des cellules de rate pour produire un hybridome capable de croissance illimitée. Les cellules de myélome sont préparées pour la fusion.

Puis il y a fusion entre les cellules de myélome et les splénocytes isolés pour former des hybridomes en présence de polyéthylène glycol (PEG), ce qui permet la fusion des membranes cellulaires. Les clones sont criblés et sélectionnés en

fonction de la spécificité de l'antigène et de la classe d'immunoglobuline. Ensuite, la production industrielle peut commencer.

On comprend donc facilement que la fraction hypervariable peut légèrement changer, même de façon infime, pour un biosimilaire, et donc son affinité avec la cible, ici un fragment de TNF. C'est en tout cas ce que semble confirmer ce registre allemand (**fig. 6**) [7].

Cette équipe a étudié l'impact du passage de l'adalimumab (ADA) à un biosimilaire, l'ABP 501, sur la gravité de la maladie et l'apparition d'événements indésirables (EI) chez les patients atteints d'HS. Les données cliniques ont été analysées sur les patients inscrits au registre allemand HS Best. Les résultats de l'évaluation ont été figés à trois moments (base de référence de l'émetteur [t0], avant le passage au biosimilaire [t1] et de 12 à 14 semaines après le changement [t2]). Au total, 94 patients ont été transférés de l'ADA à l'ABP 501. Dans l'ensemble,

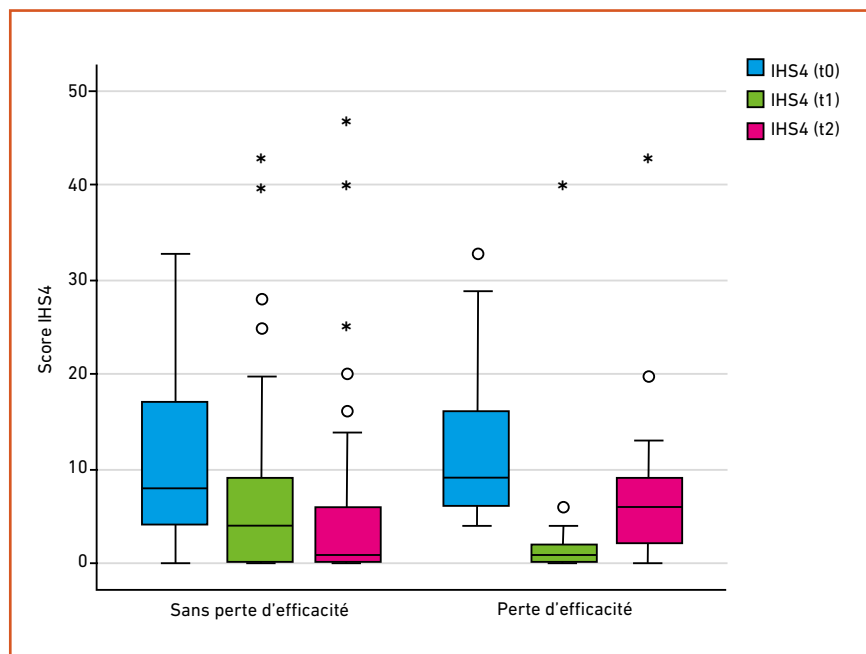


Fig. 6 : Évolution de l'IHS4 chez les patients (n = 89) sous traitement par adalimumab à trois moments : avant le début du traitement par ADA (t0), au passage à l'ABP 501 (t1) et de 12 à 14 semaines après le début de l'ABP 501 (t2) montrant une perte d'efficacité (n = 26) par rapport à des patients qui maintiennent leur réponse (n = 63) [7].

33,3 % (n = 31/94) des patients ont développé des EI et/ou une perte de réponse (LoR) dans les 12 à 14 semaines suivant la commutation. De ce nombre, 61,3 % (n = 19/31) ont affiché une perte de réponse, mais aucun EI, 22,6 % (n = 7/31) et seulement 16,1 % (n = 5/31).

Cette étude montre donc que le fait de permuter les patients HS de l'ADA vers l'ABP 501 affecte considérablement l'efficacité du traitement. Le changement d'anti-TNF chez des patients qui suivent un traitement d'entretien par ADA et parvenus à une rémission devrait être considéré de façon très circonspecte, ce qui pose un évident problème devant la recommandation d'utiliser les biosimilaires d'anti-TNF autant que possible.

Traitements de l'HS par rétinoïdes : maintien thérapeutique insuffisant en vraie vie

Aux Pays-Bas, une étude de cohorte rétrospective a été conduite sur 10 ans pour évaluer la survie de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine, et identifier les fac-

teurs prédictifs d'arrêt/maintien (n = 98, 102 séquences thérapeutiques) [8].

Les caractéristiques de la population étaient :

- patients de sexe masculin 61 %, tabagisme 92 % ;
- comédons diffus : 52 % ;
- forme légère 49 %, modérée 31 %, sévère 21 % ;
- forme classique 38 %, *conglobata* 34 % ;
- acné *conglobata* 47 %, cellulite disséminée 4 %.

L'isotrétinoïne a été utilisée dans 65 % des cas, 35 % pour l'acitrétine, le plus souvent à 20 et 30 mg par jour. Il y avait une association antibiotique dans 21 % des cas, ou une autre molécule dans 11 % (biothérapie, corticothérapie générale). La durée médiane de traitement était de 7 mois.

Les résultats suivants ont pu être établis :

- survie du traitement à S24 : 20 % pour l'isotrétinoïne, 40 % pour l'acitrétine ;
- principaux motifs d'arrêt : perdus de vue (26 et 24 %), échec (23 et 28 %), effets secondaires (15 et 19 %) ;

– facteurs prédictifs de survie : comédons diffus et traitement concomitant pour l'isotrétinoïne, phénotype "*scarring folliculitis*" pour l'acitrétine.

Ces données confirment l'efficacité modeste des rétinoïdes au cours de l'HS et leur perte d'efficacité au cours du temps.

Les anticorps anti-IL36 récepteur sont testés actuellement dans deux essais thérapeutiques

Depuis peu utilisés dans le traitement des psoriasis pustuleux généralisés, les anti-IL36R bloquent une voie d'activation et d'accumulation des polynucléaires neutrophiles dans le derme (**fig. 7**). Deux études de phase II sont en voie d'achèvement et les résultats préliminaires semblent prometteurs pour le spésolimab et l'imsidolimab [8-10]. Les phases III sont d'ailleurs déjà prévues. Il s'agit donc potentiellement d'une voie porteuse d'avenir différente du blocage des cytokines pro-inflammatoires. La suite l'an prochain...

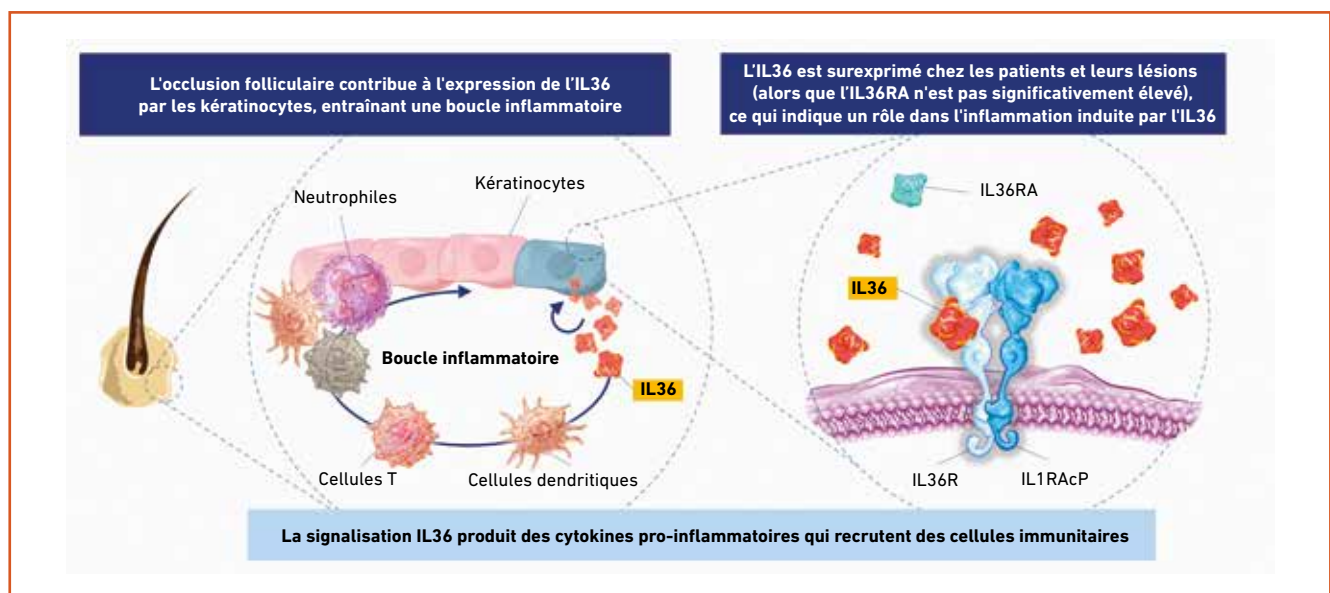


Fig. 7 : Voie de signalisation IL36 au cours de la maladie de Verneuil. L'IL36 est synthétisée par les cellules dendritiques mais aussi directement par les kératinocytes du champ inflammatoire, à l'origine d'une boucle entretenant l'activation immunitaire au sein des lésions [11].

I L'Année thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

1. KIMBALL AB, GEMEC GBE, ALAVI A *et al.* Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *The Lancet*, 2023;401:747-761.
2. GLATT S, GEMEC GBE, FORMAN S *et al.* Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:1279-1288.
3. BECHARA FG, PODDA M, PRENS EP *et al.* Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction with Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 2021;156:1001-1009.
4. PORTER M, SALLAN P, ROSALES SANTILLAN M *et al.* An Open-Label, Prospective, Pilot Study of Hypertonic Saline for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Surgery*, 2022;48:954-960.
5. ALAVI A, HAMZAVI I, BROWN K *et al.* Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies*. *Br J Dermatol*, 2022;186:803-813.
6. KOZERA E, FLORA A, FREW JW. Real-world safety and clinical response of janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1440-1442.
7. KIRSTEN N, OHM F, GEHRDAU K *et al.* Switching from Adalimumab Originator to Biosimilar in Patients with Hidradenitis Suppurativa Results in Losses of Response-Data from the German HS Registry HSBest. *Life (Basel)*, 2022;12:1518.
8. Boehringer Ingelheim Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Spesolimab in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. [(accessed on 16 February 2022)];2022 Clinical Trial Registration NCT04762277, ClinicalTrials.gov. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04762277>
9. AnaptysBio, Inc. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Subjects with Hidradenitis Suppurativa. [(accessed on 16 February 2022)];2021 Clinical Trial Registration NCT04856930, ClinicalTrials.gov. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856930>
10. AARTS P, DUDINK K, VOSSEN ARJV *et al.* Clinical Implementation of Biologics and Small Molecules in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Drugs*, 2021;81:1397-1410.
11. HAYRAN Y *et al.* IL-36 pathway and hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res*, 2020;312:187-196.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.