

À PROPOS DE L'AUTEURE

Annie Langley, M.D., M.Sc., FRCPC, DABD

La D^{re} Annie Langley a terminé sa résidence en dermatologie à l'Université d'Ottawa et est une dermatologue certifiée au Canada et aux États-Unis. Elle a terminé une formation médicale et obtenu une maîtrise en épidémiologie à l'Université Queen's et a suivi des études de premier cycle en biologie cellulaire à l'Université McGill. Elle exerce la dermatologie médicale en milieu hospitalier et communautaire à Ottawa. Ses intérêts cliniques sont multiples et comprennent les réactions cutanées aux médicaments, la dermatite atopique, le psoriasis et l'hidradénite suppurée.



Affiliations de l'auteure : Chargée de cours, Division de dermatologie, Université d'Ottawa

Faits saillants du 33^e congrès de l'European academy of dermatology and venereology (EADV)

Annie Langley, M.D., M.Sc., FRCPC, DABD

Introduction

Le 33^e congrès de l'European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) s'est tenu à Amsterdam, aux Pays-Bas, du 24 au 28 septembre 2024. Avec plus de 17 000 participantes et participants, cette réunion a connu la plus forte participation de tous les congrès de l'EADV à ce jour. La réunion a compté plus de 160 symposiums et 20 séances de sous-spécialité et a fourni des mises à jour et des données sur les thérapies nouvelles et émergentes pour un certain nombre d'affections cutanées. Cet article présente des observations intéressantes concernant la dermatite atopique, le psoriasis et l'hidradénite suppurée (HS).

Réduction du risque de comorbidité associé au psoriasis et à la dermatite atopique grâce aux biothérapies

Un thème intéressant abordé lors de plusieurs séances de dernière heure a été la possibilité de réduire le risque de comorbidités dans la dermatite atopique et le psoriasis grâce à des biothérapies. Ci-

dessous, je passerai en revue les présentations des docteurs. Armstrong et Irvine, qui ont présenté des données examinant l'association entre le traitement biologique du psoriasis et le risque de développement ultérieur d'arthrite psoriasique,¹ ainsi que de données sur les effets des biothérapies utilisées dans le cadre du traitement de la dermatite atopique et le risque d'arrêt de la croissance.²

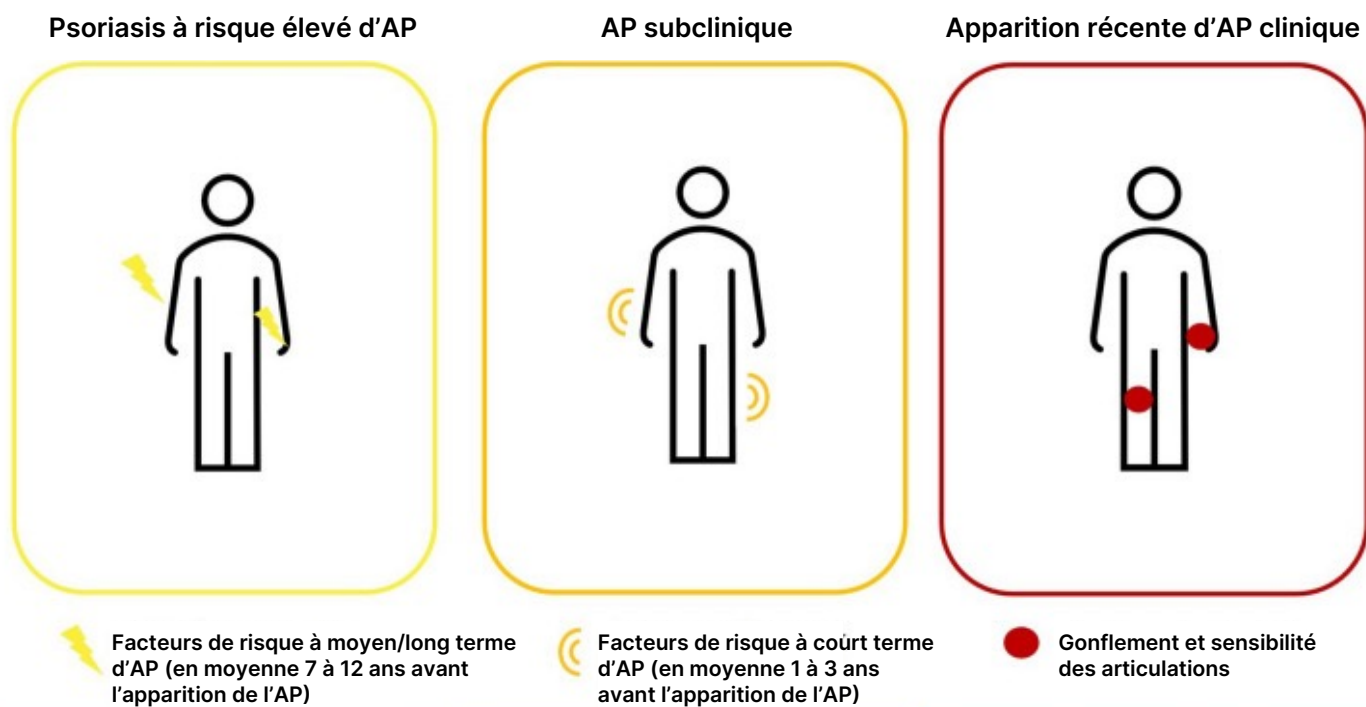
Les médicaments biologiques utilisés dans le cadre du traitement du psoriasis et le risque de développement ultérieur d'arthrite psoriasique

Des études observationnelles suggèrent qu'environ un tiers des patients touchés par le psoriasis développent de l'arthrite psoriasique, les altérations articulaires survenant généralement après le développement du psoriasis.¹ Cette progression temporelle de l'atteinte cutanée à l'atteinte articulaire a été initialement décrite dans la nomenclature proposée par le groupe de travail de l'Alliance européenne des associations de rhumatologie (EULAR),³ qui a été révisée par Errichetti et Zabotti en 2023⁴ dans la **figure 1** ci-dessous :

Compte tenu de cette progression temporelle et des médiateurs inflammatoires communs dans la physiopathologie du psoriasis et de l'arthrite psoriasique, il est biologiquement plausible que l'utilisation précoce d'agents biologiques dans ce laps de temps puisse retarder ou prévenir l'évolution vers l'arthrite psoriasique.

Cependant, la littérature n'est pas claire à ce jour sur ce sujet. Alors que de nombreuses études montrent une réduction de l'arthrite psoriasique chez les patients atteints de psoriasis et traités par des médicaments biologiques,⁵⁻⁸ d'autres études montrent une augmentation du risque.⁹ Dans sa présentation, le Dr Armstrong a expliqué comment des biais importants peuvent avoir un impact sur ces derniers résultats, à savoir 1) le biais protopathique et 2) le biais lié à la durée de la survie. Par exemple, dans le cas d'un

patient typique touché par un psoriasis sévère et présentant des problèmes articulaires, il est concevable d'être plus enclin à prescrire un agent biologique qui traite également l'arthrite psoriasique, ce qui pourrait donner l'impression que l'agent biologique augmente le risque d'arthrite psoriasique. C'est ce que l'on appelle le biais protopathique, qui est un type de confusion par indication. Ce biais est probablement aussi impliqué lors de la comparaison de différentes classes de médicaments biologiques. Des études rétrospectives montrent que les agents ciblant l'interleukine (IL)-23 présentent le risque le plus faible d'évolution vers l'arthrite psoriasique.⁹ Toutefois, une explication plus probable est que cette classe de médicaments a été choisie pour ces patients en raison d'un risque perçu comme plus faible d'arthrite psoriasique. Enfin, le biais lié à la durée de survie peut expliquer



Psoriasis à risque élevé d'AP	AP subclinique	Apparition récente d'AP clinique
Atteinte multiple de la peau	Arthralgie	Forme périphérique
Psoriasis unguéal	Données probantes provenant d'imageries de synovite/d'enthésite	Forme d'oligoarthrite
Obésité		Forme d'érosions articulaires
Antécédents familiaux d'AP		

Figure 1. Produits biologiques pour le psoriasis et le risque d'arthrite psoriasique

Légende : Le passage du psoriasis à l'arthrite psoriasique (AP) clinique s'effectue en deux étapes : (1) le « psoriasis à risque élevé de AP », qui concerne les patients présentant un risque à moyen et long terme (7 à 12 ans en moyenne) de développer un AP (c'est-à-dire ceux qui présentent une atteinte cutanée sévère, un psoriasis des ongles, une obésité et/ou des antécédents familiaux de AP); (2) l'« AP subclinique », qui concerne les patients présentant un risque à court terme (1 à 3 ans en moyenne) de développer une AP (c'est-à-dire ceux qui présentent des arthralgies et/ou des signes d'inflammation synovio-enthésienne à l'imagerie). Ces phases précèdent « l'AP clinique », qui peut se présenter sous trois formes principales, une forme « périphérique », « d'oligoarthrite » et « d'érosions articulaires ».

Source : Errichetti and Zabotti, 2023⁴

Licence : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

pourquoi l'arthrite psoriasique apparaît plus tôt chez les patients touchés par un psoriasis et qui prennent des médicaments biologiques.⁹ Habituellement, les médicaments biologiques sont prescrits aux patients les plus gravement atteints, qui ont « survécu » plus longtemps à leur psoriasis et qui sont plus avancés dans la progression temporelle de l'atteinte cutanée à l'atteinte articulaire que les patients qui reçoivent d'autres traitements.²

Dans l'ensemble, bien que les données disponibles à ce jour ne soient pas concluantes, il est plausible, d'un point de vue biologique, que les médicaments biologiques utilisés dans le traitement du psoriasis puissent réduire le risque d'évolution vers l'arthrite psoriasique. Idéalement, des études prospectives contrôlées sont nécessaires pour mieux élucider cette association potentielle.

Les médicaments biologiques utilisés dans le cadre du traitement de la dermatite atopique et le risque d'arrêt de la croissance

Il est bien connu que les patients atteints de dermatite atopique sévère sont prédisposés à un arrêt de la croissance.¹⁰ Les mécanismes potentiels de ce phénomène comprennent l'inflammation chronique, le stress, la perturbation du sommeil et les effets des corticostéroïdes topiques absorbés par voie systémique. Le Dr Irvine, venant d'Irlande, a présenté une analyse a posteriori de l'essai de phase 3 Liberty-AD PEDS portant sur le rôle du dupilumab sur la croissance des enfants atteints de dermatite atopique sévère.² Des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'une forme sévère de la maladie ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir un placebo ou du dupilumab à 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines (les deux groupes ont également reçu des corticostéroïdes topiques d'intensité légère à modérée). La taille a été mesurée au début de l'étude et après 16 semaines de traitement. Bien qu'une croissance soit attendue dans ce laps de temps chez les enfants de cette tranche d'âge, la proportion de patients présentant une augmentation de taille d'au moins cinq percentiles était systématiquement et statistiquement plus élevée dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo, et ce pour tous les percentiles de taille initiaux (allant d'en deçà le 25^e percentile de taille à en deçà le 50^e percentile). Il est intéressant de noter que la différence dans la proportion de patients atteignant cette augmentation de taille de cinq percentiles était assez frappante, certains groupes atteignant une différence de plus de 25 % sur une période de 16 semaines seulement.²

Dans l'ensemble, ces données rigoureuses et contrôlées fournissent des preuves convaincantes

que le traitement précoce par dupilumab de la dermatite atopique sévère chez l'enfant peut avoir un impact rapide et significatif sur l'amélioration de la croissance, ce qui peut offrir des avantages à vie pour ces (Figure 2).

Actualisation du traitement de l'hidradénite suppurée

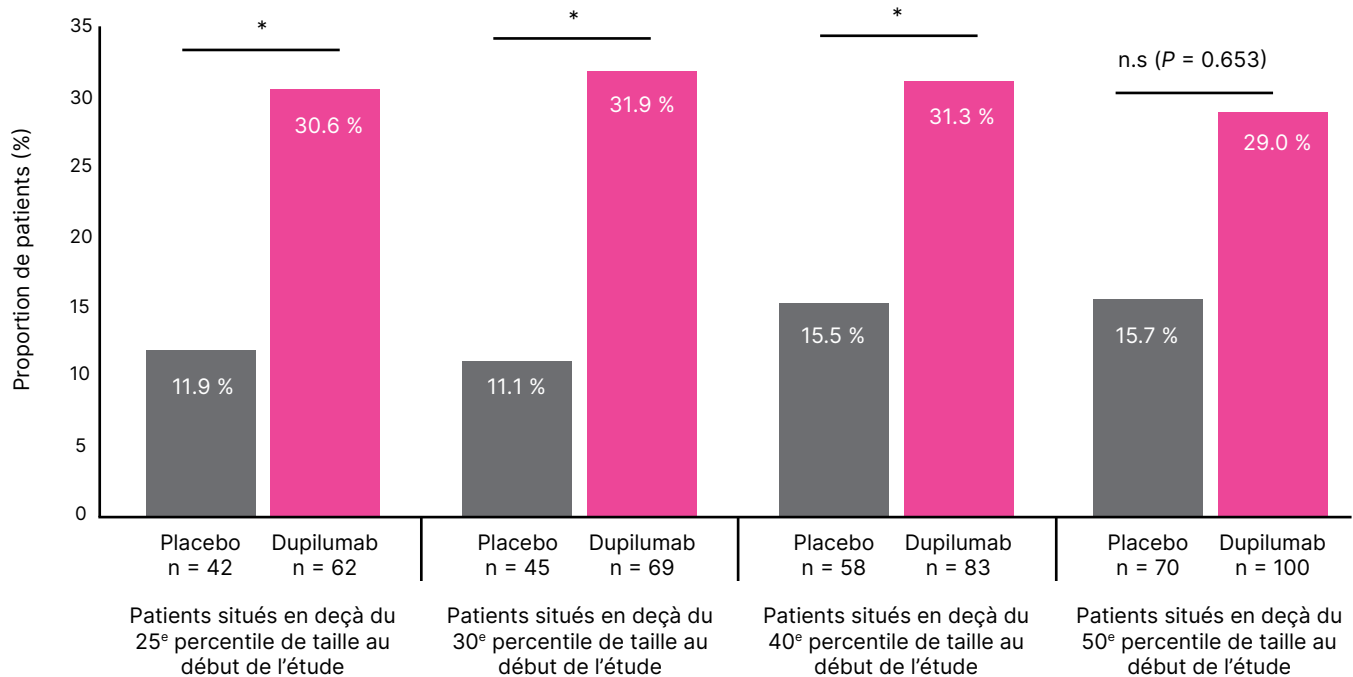
Les médicaments biologiques et les petites molécules

Un certain nombre de nouveaux médicaments biologiques et de petites molécules destinés au traitement de l'HS ont été passés en revue, notamment les inhibiteurs de l'IL-17, de l'IL-1, de la tyrosine kinase et de la Janus kinase (JAK).

Izokibep est une nouvelle thérapie à base de petites molécules inhibitrices de l'IL-17A, conçue pour surmonter les limites des anticorps monoclonaux traditionnels. Izokibep est environ dix fois plus petit que les anticorps monoclonaux, ce qui permet d'atteindre des concentrations du médicament plus élevées qui ne sont généralement possibles qu'en cas d'administration intraveineuse. Le Dr Papp a présenté les données d'un essai de phase III démontrant une amélioration de 33 % de la réponse HiSCR75 (réponse clinique de l'HS de 75 %), contre 21 % dans le bras placebo, après seulement 12 semaines de traitement.¹¹

Le Dr Hunger a présenté une revue de plusieurs médicaments biologiques et petites molécules nouveaux et émergents pour le traitement de l'HS, notamment le sonélokimab, le lutikizumab, le rémibrutinib et l'upadacitinib.¹² Le sonélokimab est un nanocorps inhibiteur de l'IL-17A et de l'IL-17F composé de trois domaines, deux ayant une grande affinité pour l'IL-17A et l'IL-17F, et un troisième qui se lie à l'albumine humaine, ce qui permet d'atteindre des concentrations de médicament plus élevées au niveau des sites d'œdème inflammatoire. Dans un essai de phase II avec 24 semaines de suivi,¹³ une réponse HiSCR75 a été obtenue chez 56,9 % des patients (les données sur le placebo à 24 semaines n'ont pas été rapportées, mais les données à 12 semaines publiées précédemment montrent une différence de réponse HiSCR75 de 29 % par rapport au placebo).¹⁴ Le lutikizumab, premier inhibiteur de l'IL-1 étudié pour l'HS, est un antagoniste de l'IL-1 alpha et de IL-1 bêta présentant deux domaines variables. Dans les études de phase II, une réponse HiSCR75 a été obtenue chez 45,9 % des patients du groupe lutikizumab contre 17,5 % de ceux du groupe placebo.¹⁵ Le rémibrutinib, premier agent étudié pour l'HS qui cible spécifiquement les lymphocytes B, est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton administré par voie orale qui empêche la conversion des lymphocytes B en

Proportion de patients âgés de 6 à 11 ans de petite taille au début de l'étude et présentant une amélioration de la taille d'au moins 5 percentiles après 16 semaines de traitement par dupilumab



*P < 0,05 vs placebo BL, baseline; DUPI, dupilumab; PBO; placebo

Figure 2. Dupilumab pr/au placebo et croissance

Légende : étude de phase III Liberty-AD PEDS sur le dupilumab à 300mg administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pr/au placebo chez des patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère et présentant une petite taille au début de l'étude. Au cours des 16 semaines d'observation, le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration de la taille d'au moins 5 percentiles était systématiquement et statistiquement plus élevé dans le groupe traité par dupilumab. Ce résultat a été observé pour tous les percentiles de taille initiaux.

Source : Irvine 2024 2

Licence : aucune

plasmocytes. Dans les études de phase II, une réponse HiSCR75 a été obtenue chez 42,4 % des patients du groupe rémibrutinib contre 18,4 % de ceux du groupe placebo.¹⁶ Enfin, les données d'une étude de cohorte rétrospective sur l'upadacitinib ont été examinées, montrant un taux de réponse HiSCR75 de plus de 90 % après 12 semaines de traitement. Des essais prospectifs et contrôlés sont nécessaires pour vérifier cette réponse impressionnante.¹⁷

Les agents de soutien pour la perte de poids

Plusieurs séances ont été consacrées aux nouvelles thérapies de soutien pour l'HS, y compris les nouveaux agents qui contribuent à l'amélioration des symptômes par la perte de poids. Hughes et al.¹⁸ ont présenté les premières données publiées sur l'utilisation du sémaglutide dans l'HS lors d'une présentation d'affiches. Dans cette étude rétrospective, non contrôlée, trente patients atteints d'HS de toutes sévérités et suivant divers traitements conventionnels de l'HS ont été traités en concomitance avec le sémaglutide en vue d'une perte de poids sur une

période moyenne de 8,2 mois. La perte de poids moyenne était de 6,1 kg, un tiers des patients ayant perdu au moins 10 kg. Les poussées d'HS signalées par les patients sont passées d'une moyenne d'une fois toutes les 8,5 semaines à une fois toutes les 12 semaines, et un tiers des patients ont connu une réduction d'au moins quatre points de l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI). Il convient de noter que la dose moyenne de sémaglutide utilisée dans cette étude (0,8 mg par semaine) est bien inférieure à la dose de 2,4 mg par semaine autorisée pour la perte de poids (les auteurs ont fait état de problèmes d'approvisionnement).

Dans la séance du Dr Hunger décrite ci-dessus,¹² l'utilisation du roflumilast par voie orale a été examinée dans le cadre d'une étude prospective monocentrique.¹⁹ Bien que la perte de poids n'ait pas été l'objectif de ce traitement, il s'agit d'un effet indésirable courant du roflumilast qui a probablement contribué à l'amélioration des scores de l'indice de masse corporelle. La perte de poids observée était tout à fait frappante et bien plus importante que l'étude sur le

sémaglutide décrite ci-dessus sur une période de suivi plus courte (médiane < 4 mois). Seize patients atteints d'HS et ne répondant pas suffisamment au traitement topique et aux antibiotiques oraux ont été traités avec du roflumilast oral à 500 µg une fois par jour. Ils ont obtenu une perte de poids médiane de 9 kg et une amélioration médiane correspondante de l'indice DLQI de 12 points. Bien que ces études portent sur des populations et des modèles d'étude différents et ne sont pas directement comparables, les données suggèrent que le sémaglutide et le roflumilast par voie orale peuvent tous deux être considérés comme des agents de perte de poids dans le traitement de l'HS, avec une perte de poids potentielle plus importante pour le roflumilast.

Coordonnées

Annie Langley, M.D., M.Sc., FRCPC, DABD
Courriel : alangley@toh.ca

Divulcation de renseignements financiers

Honoraires : Abbvie, Arcutis, Bausch, Biojamp, Boehringer Ingelheim, Ceravae, Galderma, Janssen, Kenvue, Leo, L'Oreal, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, SUN Pharma, UCB, Vichy

Références

- Armstrong A. Does psoriasis treatment prevent the development of psoriatic arthritis? In: Proceedings of the 33rd EADV 2024 Congress, 2024 Sept 24-28. Amsterdam, Netherlands
- Irvine, A. Growth analysis in children aged 6 to 11 years with severe atopic dermatitis and impact of 16 weeks of dupilumab treatment on height. In: Proceedings of the 33rd EADV 2024 Congress, 2024 Sept 24-28. Amsterdam, Netherlands
- De Marco G, Zabotti A, Baraliakos X, Iagnocco A, Aletaha D, Gisondi P, et al. Characterisation of prodromal and very early psoriatic arthritis: a systematic literature review informing a EULAR taskforce. *RMD Open*. 2023;9(2):e003143. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003143.
- Errichetti E, Zabotti A. Biologics in prevention of psoriasis to psoriatic arthritis transition: the need of prospective analyses and stratification according to time-related risk factors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(1):1-3. doi: 10.1007/s13555-023-01072-1.
- Watad A, Zabotti A, Patt YS, Gendelman O, Dotan A, Ben-Shabat N, et al. From psoriasis to psoriatic arthritis: decoding the impact of treatment modalities on the prevention of psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther*. 2024;11(4):963-976. doi: 10.1007/s40744-024-00680-3.
- Acosta Felquer ML, LoGiudice L, Galimberti ML, Rosa J, Mazzuocolo L, Soriano ER. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):74-79. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220865.
- Gisondi P, Bellinato F, Targher G, Idolazzi L, Girolomoni G. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):68-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219961.
- Singla S, Putman M, Liew J, Gordon K. Association between biological immunotherapy for psoriasis and time to incident inflammatory arthritis: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(4):e200-e207. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00034-6.
- Meer E, Merola JF, Fitzsimmons R, Love TJ, Wang S, Shin D, et al. Does biologic therapy impact the development of PsA among patients with psoriasis? *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):80-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220761.
- Paller A, Geng B, Irvine A, Adams B, Ardeleanu M, Zhang A, et al. Growth analysis in children aged less than 12 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;91(3), AB1. doi:10.1016/j.jaad.2024.07.015.
- Papp K, Bachara FG, Porter ML, Forman S, Sofen H, Szepletowski J, et al. Efficacy and safety of izokibep, a novel IL-17A inhibitor, in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Week 12 results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase 3 study. In: Proceedings of the 33rd EADV 2024 Congress, 2024 Sept 24-28. Amsterdam, Netherlands.
- Hunger R. Focus on hidradenitis suppurativa- new and emerging treatments. In: Proceedings of the 33rd EADV 2024 Congress, 2024 Sept 24-28. Amsterdam, Netherlands
- Kimball A, Ackerman L, Lima H, et al. A phase 2 multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of lutikizumab in adult patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa who have failed anti-TNF therapy. In: American Academy of Dermatology Annual Meeting. 2024 Mar 8-12. San Diego, CA.
- MoonLake Immunotherapeutics. MoonLake Immunotherapeutics achieves landmark milestone with positive Phase 2 results for Nanobody® sonelokimab in hidradenitis suppurativa. 2023 June 25 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://ir.moonlaketx.com/news-releases/news-release-details/moonlake-immunotherapeutics-achieves-landmark-milestone-positive>
- Kimball AM, Kirby B, Bechara GF, et al. Efficacy and safety of the IL-17A- and IL-17F-inhibiting Nanobody® sonelokimab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (HS): Week 24 results from the Phase 2 MIRA trial. In: American Academy of Dermatology Annual Meeting, 2024 Mar 8-12. San Diego, CA.
- Kimball AB, Prens EP, Bechara FG, et al. Efficacy and safety of the oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, remibrutinib, in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa in a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled platform study. In: American Academy of Dermatology Annual Meeting, 2024 Mar 8-12. San Diego, CA.
- 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(6):1440-1442. doi:10.1016/j.jaad.2022.07.047.
- Hughes R et al. Semaglutide for weight loss in obese patient as an adjunctive treatment for hidradenitis suppurativa: its impact on disease control and quality of life. Proceedings of the 33rd EADV 2024 Congress. 2024 Sept 24-28. Amsterdam, Netherlands.
- Nielsen, VW, Holgersen NK, Ring HC, Thyssen JP, Gyldenløve M, Thomsen SF, et al. Effectiveness and safety of oral roflumilast in patients with hidradenitis suppurativa: a prospective single-center study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;91(3), AB192. doi:10.1016/j.jaad.2024.07.765.