

Adalimumab dans la maladie de Verneuil : résultats de deux essais de phase III

F. CHASSET

Hôpital Tenon, Paris

Kimball AB. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* 2016 Aug 4 ; 375(5) : 422-34.

L'hidradénite suppurée (HS) ou maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique, responsable de nodules inflammatoires, de fistules et d'abcès récurrents prédominant dans les plis axillaires, inguinaux et la région ano-génitale. C'est une maladie fréquente, touchant jusqu'à 1 % de la population d'Europe de l'Ouest, avec une prédominance féminine (sexe ratio 2 à 5 F/1 H). Il existe souvent un important retard diagnostique avec un délai moyen de 7,2 entre les premiers symptômes et le diagnostic de la maladie. Les lésions cutanées sont responsables de douleurs et d'une altération de la qualité de vie importante. La prise en charge des patients repose sur des règles hygiéno-diététiques en favorisant la perte pondérale et l'hygiène des plis, un traitement des poussées par antibiothérapie à visée antistaphylococcique. Une antibiothérapie prolongée par doxycycline ou l'association rifampicine/dalacine est souvent prescrite dans les formes sévères. Même si un rôle des surinfections bactériennes est possible comme le montre une certaine efficacité des traitements antibiotiques, avec des

publications récentes sur l'efficacité de l'ertapénème, l'HS est actuellement considérée comme une maladie inflammatoire systémique avec une dérégulation du système immunitaire impliquant une augmentation du taux de cytokines inflammatoires en particulier du TNF α . Cet article, publié dans le 4 août 2016 dans le *N Engl J Med* rapporte l'efficacité de l'adalimumab (Humira®) dans 2 essais multicentriques de phase III dont les résultats ont été responsables d'une approbation par l'agence européenne du médicament en juillet 2015 et par la FDA en septembre 2015.

RÉSULTATS

Au total, 633 patients, 307 dans l'étude PIONEER I et 326 dans l'étude PIONEER II ont été inclus dans ces deux essais de phase III, multicentriques, contrôlés, randomisés contre placebo. Les deux essais avaient des méthodologies similaires comportant une première phase de 12 semaines et une phase d'entretien (phase II) de 24 semaines. La principale différence entre les deux était la possibilité d'utiliser une dose stable de cyclines dans PIONEER II. Le critère de jugement principal était

la diminution du score Hi-SCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) à S12, défini comme la réduction d'au moins 50 % du nombre de lésions inflammatoires sans nouvelle lésion. Les groupes étaient globalement comparables avec une prédominance de femmes jeunes à nette prédominance caucasienne, avec environ 50 % de formes graves (Hurley III). Les patients de PIONEER I avaient des formes plus sévères que ceux de PIONEER II. Au total, à 12 semaines, dans PIONEER I, 41,8 % des patients traités par adalimumab étaient répondeurs sur le critère de jugement principal contre 26 % dans le groupe placebo ($p = 0,003$) et respectivement 58,9 % versus 27,6 % ($p < 0,001$) dans PIONEER II. Une amélioration significative du nombre de lésions, de la douleur et du score de Sartorius était notée dans PIONEER II mais pas dans PIONEER I. Dans la phase d'entretien, il existait une diminution de la réponse aussi bien dans le groupe placebo que dans le groupe adalimumab, avec une efficacité globale à S36 entre 27,3 % et 35 % pour le placebo et entre 43,8 % et 52,4 % pour l'adalimumab sans différence entre un schéma

hebdomadaire ou tous les 15 jours. Il est à noter que les patients traités par placebo dans la phase I recevant l'adalimumab dans la phase II avaient une amélioration du taux de réponses passant de 20 % à S12 à 41,4 % de façon stable à S36. Il n'y avait pas de différence en termes d'effets indésirables infectieux ou oncologiques entre l'adalimumab et le placebo.

DISCUSSION

Les deux essais sont positifs. Ils montrent tous les deux une supériorité de l'adalimumab comparativement au placebo pour une amélioration de plus de 50 % du score Hi-SCR à S12. Ce score avait été préalablement validé dans l'essai de phase II précédant ces études. Cependant, plusieurs limites viennent nuancer les résultats. Premièrement, même si aucun traitement n'est validé dans l'HS, la supériorité comparativement au placebo est discutable et aurait pu être démontrée contre les antibiotiques au long cours qui n'étaient autorisés qu'à dose stable uniquement dans PIONEER II. De plus, les données de la phase d'entretien montrent que l'efficacité de l'adalimumab

semble transitoire et qu'environ 50 % des patients répondeurs à S12, ne le sont plus à S36, avec des différences modestes entre les patients recevant le placebo ou continuant l'adalimumab pendant cette phase. La supériorité sur le nombre de nodules ou la douleur n'a été montrée par rapport au placebo que dans PIONEER II où les patients semblaient globalement atteints de forme moins sévère que dans PIONEER I.

Par ailleurs, si les résultats confirment la bonne tolérance des anti-TNF α avec un taux d'effets indésirables graves similaire entre le placebo et l'adalimumab, la faible durée de suivi ne permet pas de juger de la tolérance de l'adalimumab au long cours dans l'HS. Au total, malgré deux essais positifs, l'efficacité de l'adalimumab dans les formes modérées à sévères semble modérée et transitoire. Au vu de ces données, la commission de transparence de la HAS a jugé en mars 2016 que le service médical rendu était insuffisant pour justifier d'un remboursement dans l'HS modérée à sévère. L'adalimumab reste cependant une alternative thérapeutique dans les formes sévères et résistantes. ■