

Biothérapie : actualités et perspectives

D'après la communication du Dr Pierre-André Béchereuil (dermatologue, Hôpital Privé Anthony).

La première biothérapie à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Verneuil est un anti-TNF α : l'adalimumab. Plusieurs essais sur des molécules ciblant d'autres médiateurs de la cascade inflammatoire sont prévus. L'avenir est probablement aux associations des différentes ressources thérapeutiques : antibiothérapie, chirurgie et biothérapie.

1. L'adalimumab : une AMM dans la MV, mais pas de remboursement

L'intérêt de l'adalimumab a été démontré par deux essais contrôlés, randomisés, versus placebo : PIONEER I et II. Pour ces études, un nouveau critère principal d'efficacité était utilisé : la diminution de 50 % des abcès et des nodules inflammatoires, nommé score HISCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*). La molécule s'est montrée, à raison d'une injection hebdomadaire, significativement supérieure au placebo, avec l'obtention de taux de réponse à 3 mois chez 41 % des patients dans PIONEER I et 58 % dans PIONEER II. Les meilleurs résultats de l'étude PIONEER II pourraient s'expliquer en partie par l'usage autorisé d'une antibiothérapie en association. Par ailleurs, l'étude d'extension en ouvert a montré le maintien de la réponse au traitement poursuivi 1 an.

Les résultats de PIONEER I et II ont valu à l'adalimumab une AMM européenne en 2015 dans l'indication "MV active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel".

Cependant, contrairement aux autres pays européens où la molécule est commercialisée, la Haute Autorité de Santé n'a pas accordé son remboursement en France. Elle est actuellement prescrite à l'occasion de comorbidités, notamment rhumatismales, de la MV.

2. Un recours aux biothérapies justifié par une inflammation importante

La MV tend à être comprise aujourd'hui comme le résultat d'interactions entre une flore commensale anormale et une réponse immunitaire innée inadaptée, avec une composante génétique et l'influence de facteurs favorisants. La maladie semble prendre diverses formes entre un pôle infectieux et un pôle inflammatoire. En plus de l'existence d'une dysbiose en surface, les études montrent une augmentation des concentrations de cytokines pro-inflammatoires dans les lésions, parfois supérieures à celles notées dans le psoriasis, mais aussi en peu péri-lésionnelle et dans le sang des patients atteints de MV. Les cascades inflammatoires en jeu sont celles impliquées dans le psoriasis, d'où l'étude des mêmes biothérapies.

3. Les autres biothérapies déjà étudiées

Plusieurs essais ont montré l'intérêt de l'infliximab, un autre anti-TNF α dans le traitement de la MV. La molécule, sans AMM dans cette indication, est actuellement utilisée en milieu hospitalier. En revanche, d'autres biothérapies n'ont pas fait la preuve de leur utilité : l'étanercept

(anti-TNF α) l'anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1), l'ustékinumab (inhibiteur de l'IL-12 et de l'IL-23) et le tocilizumab (anti-IL-6).

4. Les essais en préparation ou en cours

Des essais utilisant un anti-IL17 et un anti-IL23 vont débiter prochainement.

D'autres travaux s'intéressent à la voie du complément. Un essai de phase 2 est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité d'un anti-C5a versus placebo. Le C5 est la première molécule de la voie finale commune du complément résultant du clivage de C3 par activation classique (complexe Ag-Ac) ou alterne (bactérie ou virus). Elle guide les neutrophiles sur le champ inflammatoire et stimule de nombreuses cellules résidentes du derme, avec une importante sécrétion de TNF à la clé.

On peut rapprocher l'aprémilast des biothérapies. Cet inhibiteur de la phosphodiesterase agit en bloquant les cytokines pro-inflammatoires. La molécule va aussi faire prochainement l'objet d'études dans la MV.

L'ère des biothérapies débute dans la MV, mais il semble peu probable qu'une molécule unique permette un jour proche le traitement de toutes les formes. La solution pourrait être l'association des différentes approches thérapeutiques, de façon concomitante ou séquentielle. Une étude portant sur l'association chirurgie et biothérapie, intitulée SHARP, est déjà en cours.