

Biothérapies dans les dermatoses inflammatoires : une révolution thérapeutique

Vincent DESCAMPS

Service de dermatologie, Bichat, APHP

Liens d'intérêt

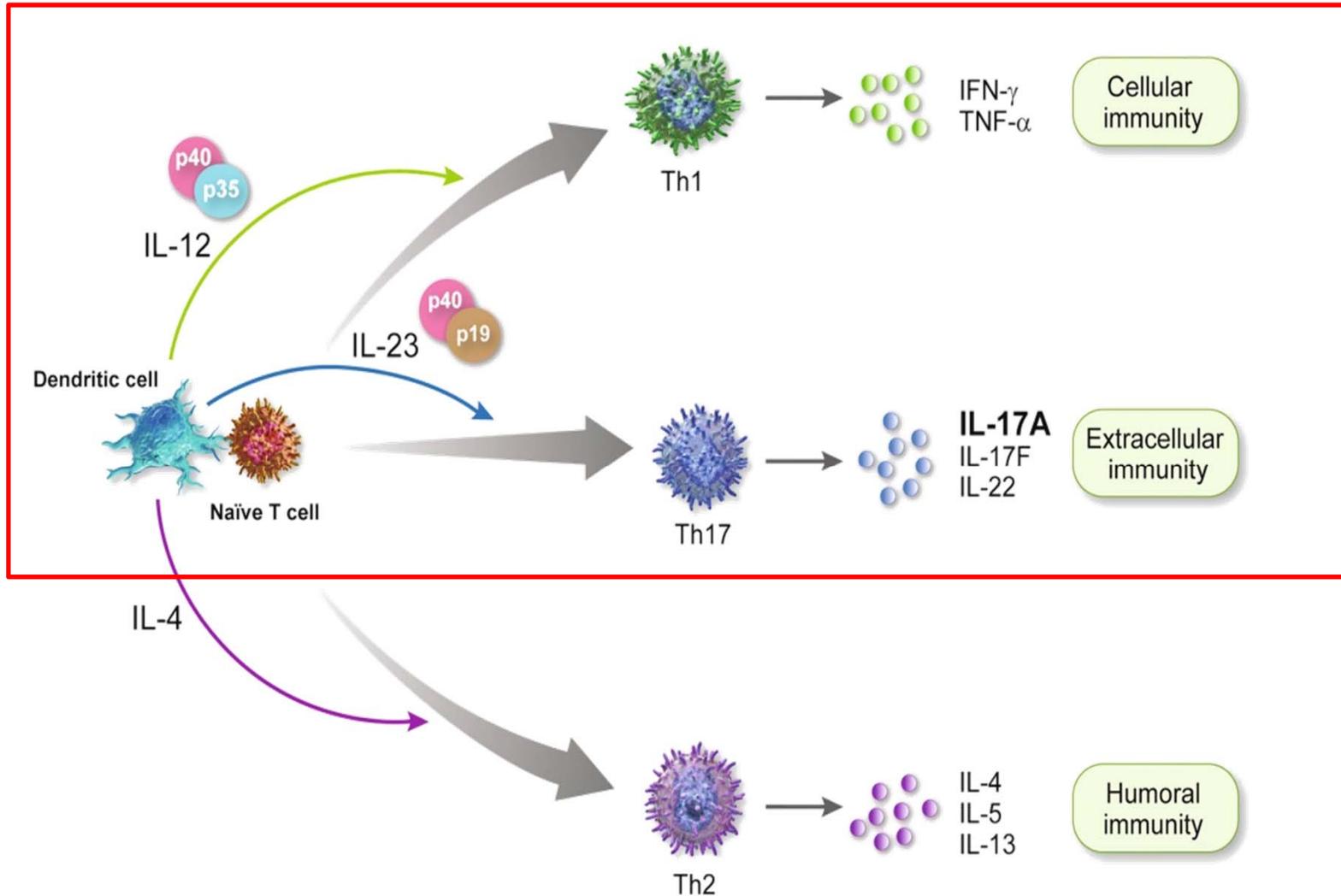
- Laboratoires Abbvie, Celgene, Janssen, Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, UCB.



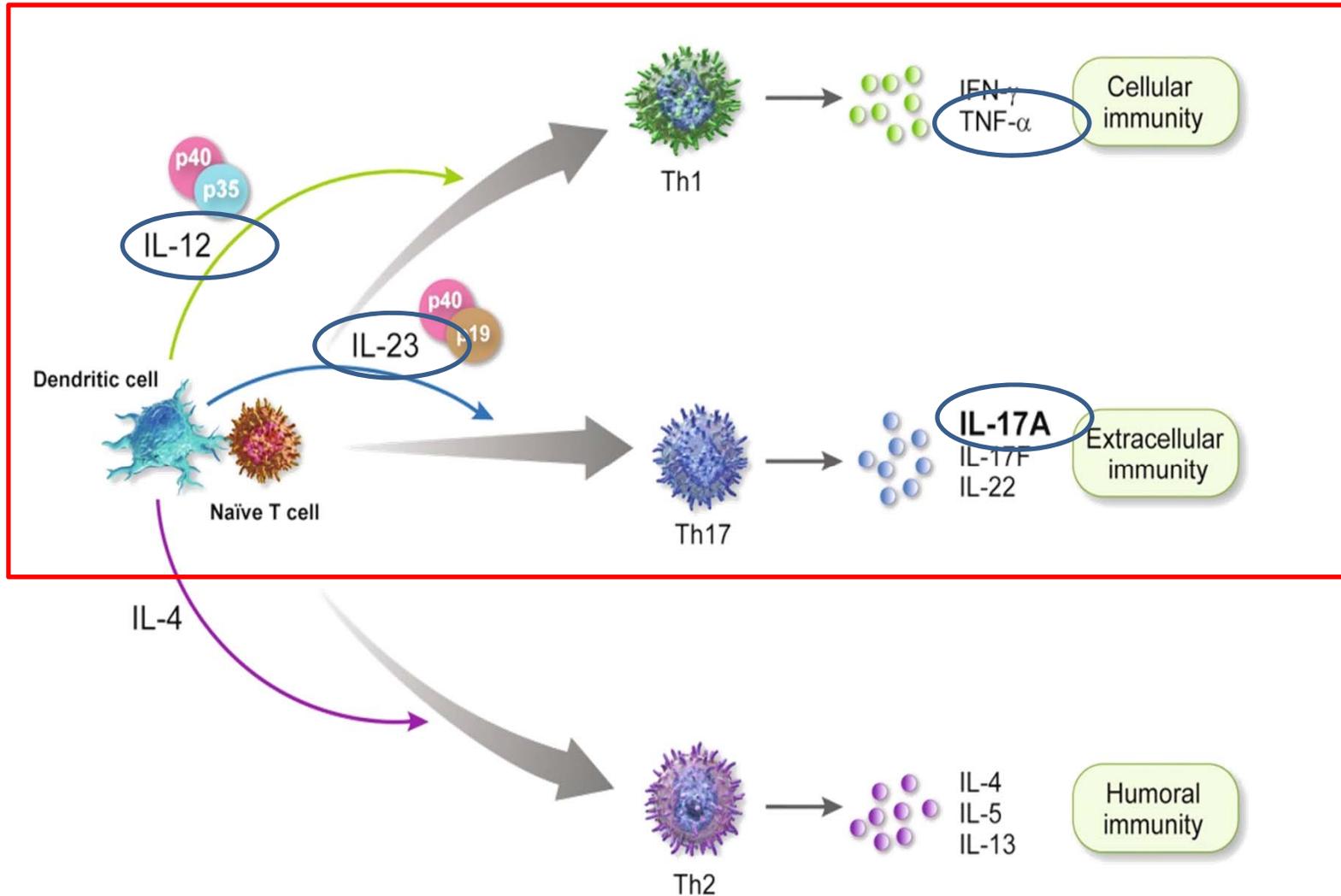
Traitements du psoriasis (hors biologiques)

- Traitements locaux :
 - Émollients
 - Réducteurs
 - Dérivés de la vitamine A
 - Dérivés de la vitamine D
 - Topiques corticoïdes
 - (tacrolimus)
- Photothérapie :
 - Puvathérapie
 - UVB TL01
- Traitements systémiques conventionnels :
 - Rétinoïdes (Soriatane)
 - Méthotrexate
 - Ciclosporine (Neoral)
 - Apremilast (Otezla)

Physiopathologie du psoriasis



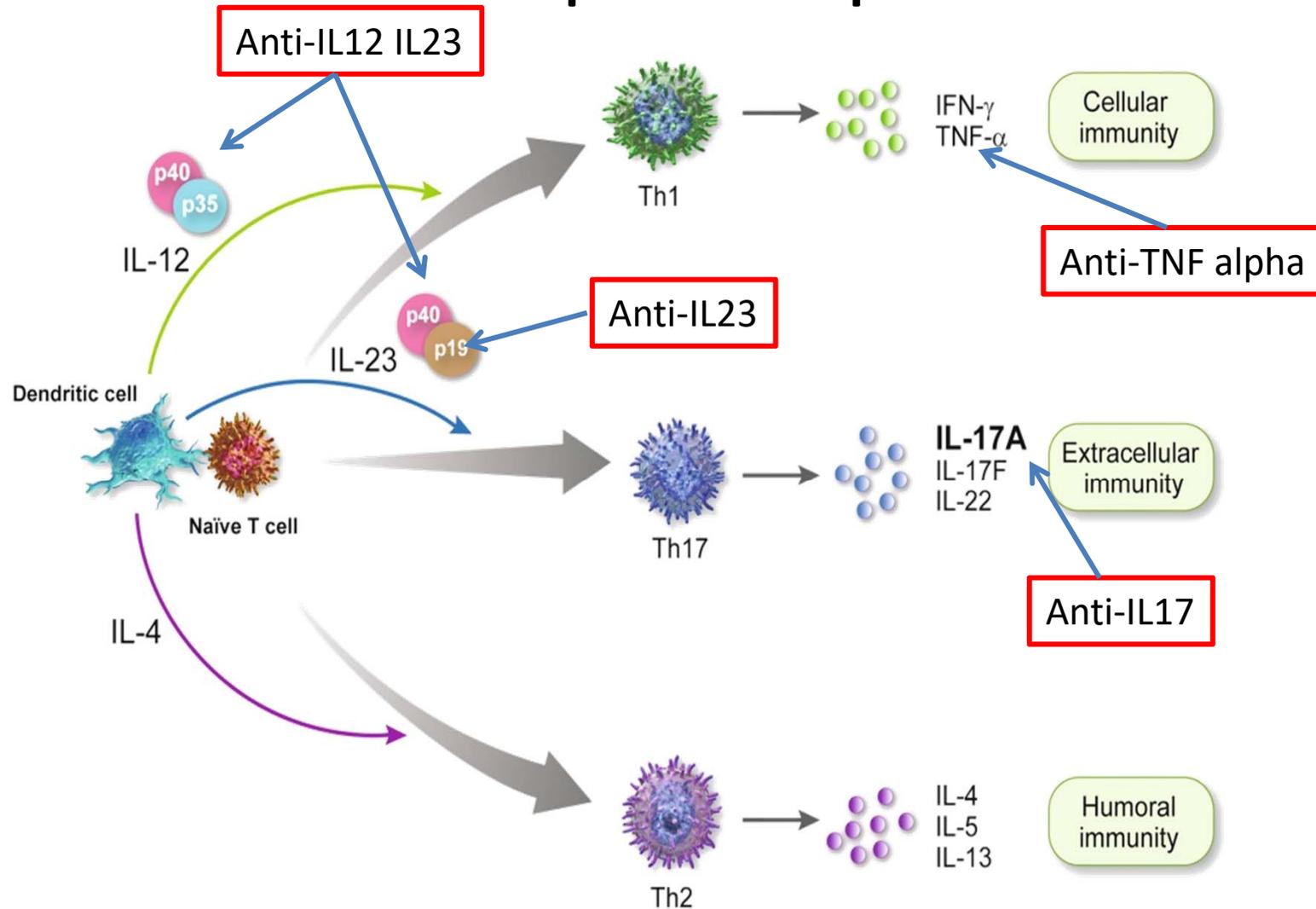
Physiopathologie du psoriasis



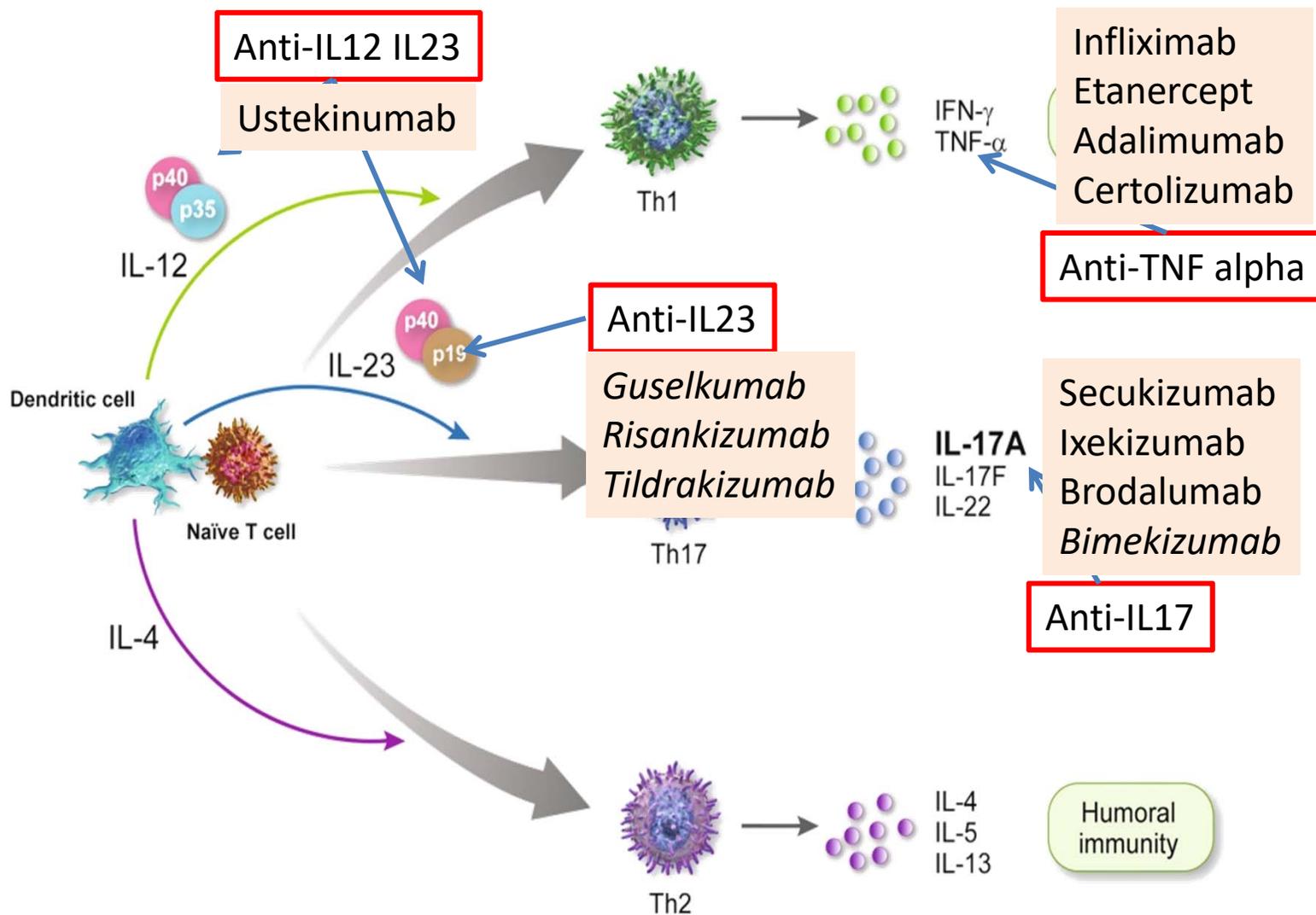
Th, T helper cells.

Lynde CW, et al. J Am Acad Dermatol. 2014; 71: 141-50.

Cibles thérapeutiques des biothérapies du psoriasis



Cibles thérapeutiques des biothérapies du psoriasis



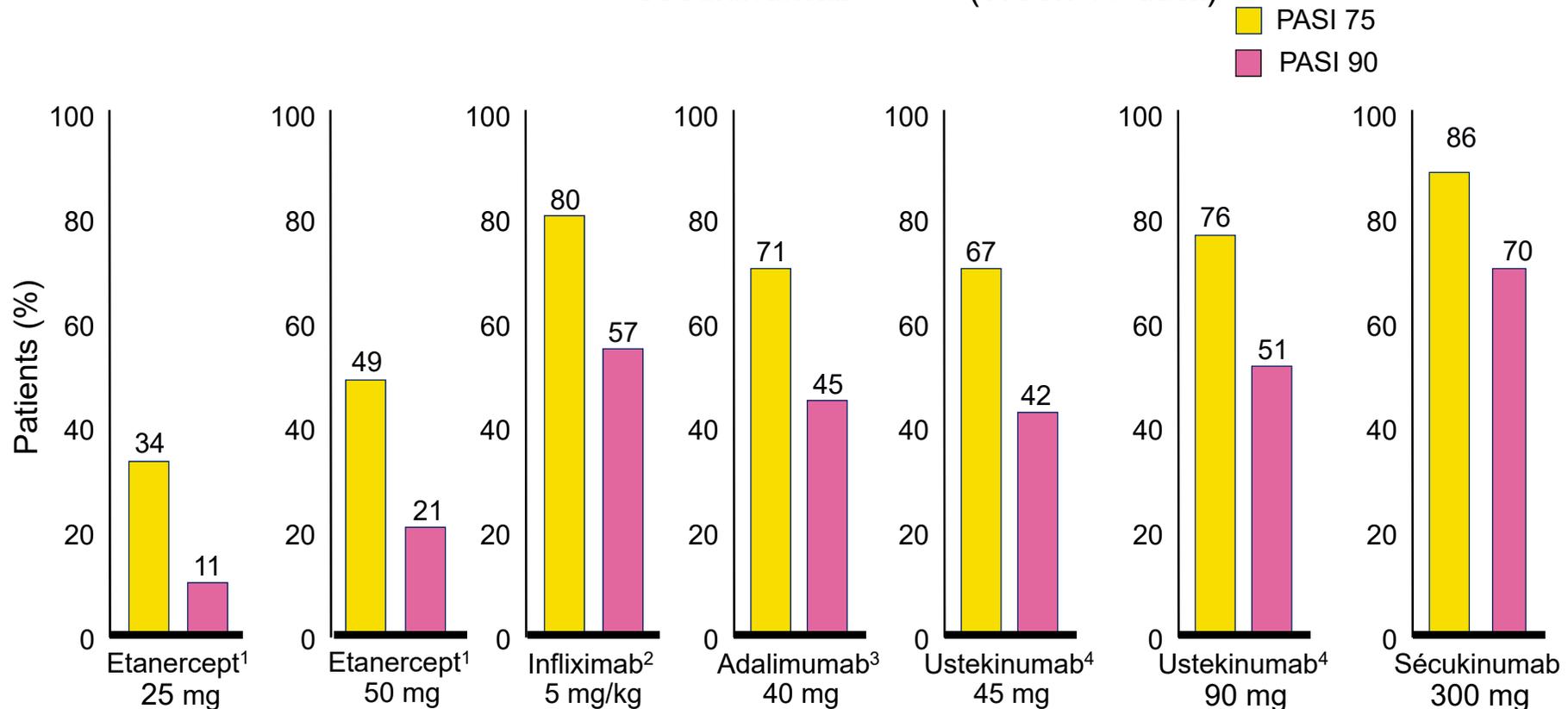
Biothérapies et biosimilaires

Classe	Produit	Nom commercial	Biosimilaire
Ant TNF alpha	Etanercept	Enbrel (Pfizer)	Benepali Erelzi, Lifmior
Anti TNF alpha	Infliximab	Remicade (MSD)	Inflectra, Flixabi Remsima, Zessly
Anti TNF alpha	Adalimumab	Humira (AbbVie)	Amgevita, Cyltezo Imraldi, Solymbic, Hulio
Anti TNF alpha (pégylé)	Certolizumab	Cimzia (UCB)	
Anti IL12 / IL23	Ustekinumab	Stelara (Janssen)	
Anti IL17	Ixekinumab	Taltz (Lilly)	
Anti IL17	Secukinumab	Cosentyx (Novartis)	
Anti IL17 (anti récepteur A IL17)	Brodalumab	Kyntheum (Leo Pharma)	
Anti IL17 (anti IL 17A / IL17F)	Bimekizumab	(UCB)	
Anti IL23	Guselkumab	Tremfya (Janssen)	
Anti IL23	Risankizumab	(AbbVie)	
Anti IL23	Tildrakizumab	Ilumetri (Sun Pharma)	

Agents biologiques

PASI 75 et PASI 90 aux semaines 10 à 16

- Réponses PASI 75 PASI 90 :
 - infliximab (Week 10 data)
 - etanercept (Week 12 data)
 - ustekinumab (Week 12 data)
 - adalimumab (Week 16 data)
 - sécukinumab (Week 16 data)



1. Papp KA, et al. Br J Dermatol. 2005; 152:1304-12. 2. Reich K, et al. Lancet. 2005; 366:1367-1374.
3. Menter A, et al. J Am Acad Dermatol. 2008; 58:106-115. 4. Papp K, et al. Lancet. 2008;371:1675-84.

Biothérapies et biosimilaires : efficacité à S12

Classe	Produit	Etudes	PASI 75	PASI 90
Ant TNF alpha	Etanercept	reSURFACE 2 UNCOVER -2/3 FIXTURE CIMPACT	36-53,3	18,7-39,2
Anti TNF alpha	Infliximab	EXPRESS (à S10)	80	57
Anti TNF alpha	Adalimumab	VOYAGE 1/2	68,5-73,1	46,8-49,7
Anti TNF alpha (pégylé)	Certolizumab	CIMPACT	66,7	34
Anti IL12 / IL23	Ustekinumab	PHOENIX -1/2 CLEAR AMAGINE -2/3 ultIMMa-1/2	67,1-79,1	41,6-53,4
Anti IL17	Ixekinumab	UNCOVER -1/2/3	77,5-82,6	59,7-64,6
Anti IL17	Secukinumab	CLEAR ERASURE FIXTURE	77,1-91	54,2-72,8
Anti IL17 (anti récepteur A IL17)	Brodalumab	AMAGINE -1/2/3	83,3-86,3	69-70,3
Anti IL23	Guselkumab	VOYAGE -1/2	86,3-91,2	70-73,3
Anti IL23	Risankizumab	ultIMMa-1/2	86,8-88,8	62-68
Anti IL23	Tildrakizumab	reSURFACE -1/2	62-66	35-37



4 semaines après initiation d'un traitement par anti-IL17

Patiente de 76 ans avec psoriasis cutané et articulaire

Echec ou intolérance : anti TNF alpha (étanercept, rémicade, adalimumab) + MTX (pneumopathie interstitielle) et anti IL12 anti IL-23



Evaluation à 3 mois après secukinumab



THERAPEUTICS

Silencing psoriasis

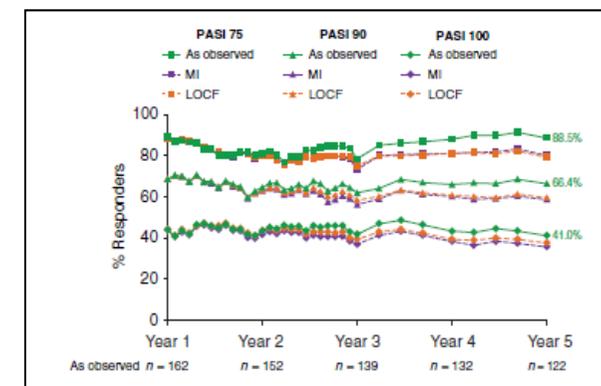
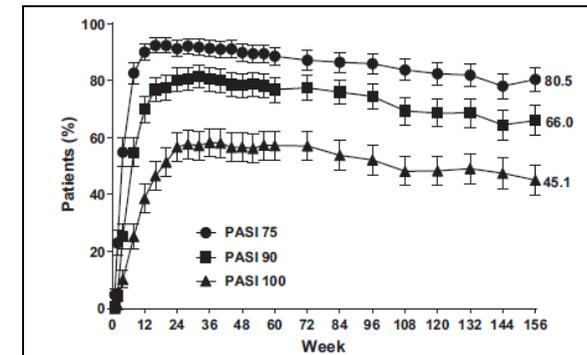
The latest drugs hold fantastic promise for people with severe psoriasis. But where are the treatment options for the far larger number with less serious cases?

Quel traitement pour les formes moins sévères de psoriasis = la majorité ?

- Classes thérapeutiques :
 - Anti-TNF alpha
 - Anti-IL12 –IL23
 - Anti-IL17
 - Anti-IL23

Biothérapies du psoriasis

- Etudes cliniques :
 - Très grand nombre d'études
 - Etudes Face/ Face avec comparateurs forts :
 - Ustekinumab et adalimumab ont remplacé l'étanercept
 - Efficacité :
 - Etudes dans les différentes localisations du psoriasis :
 - Génital / unguéal / cuir chevelu / palmoplantaire
 - Rhumatisme psoriasique
 - AMM : anti TNF alpha / anti IL12-IL 23 / anti IL 17
 - *Guselkumab : non efficace dans la spondylarthrite*
 - Maintien d'efficacité :
 - 3 ans pour l'ixekizumab
 - 5 ans pour le secukinumab
 - Bonne tolérance : pas de nouveaux signaux
 - Candidoses « gérables » sous anti IL17
 - Eviter la prescription d'anti IL17 en cas de maladie de Crohn
- Guselkumab (anti IL23) : efficacité dans la maladie de Crohn*



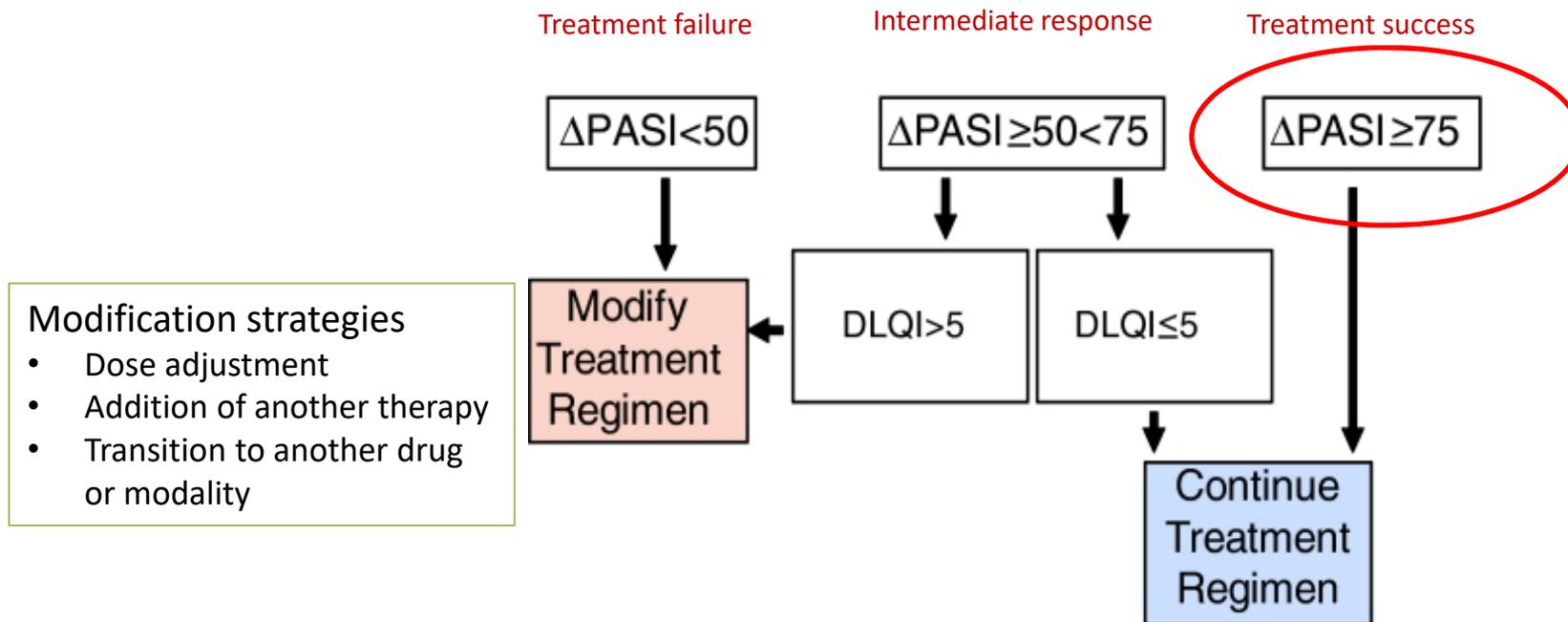
Leonardi C et al. JAAD 2018
Bissonnette R, et al. JEADV 2018
Baeten D et al. Ann Rheum Dis 2018

Psoriasis

- Biothérapies : une révolution thérapeutique !
- Vers un nouveau paradigme :
 - Du Δ PASI au PASI absolu
- Comment choisir ?
 - Registres
 - Méta-analyses en réseau
 - Recommandations
- Psoriasis pustuleux généralisé :
 - anti récepteur IL36

Prise en charge du psoriasis : objectifs thérapeutiques en 2011

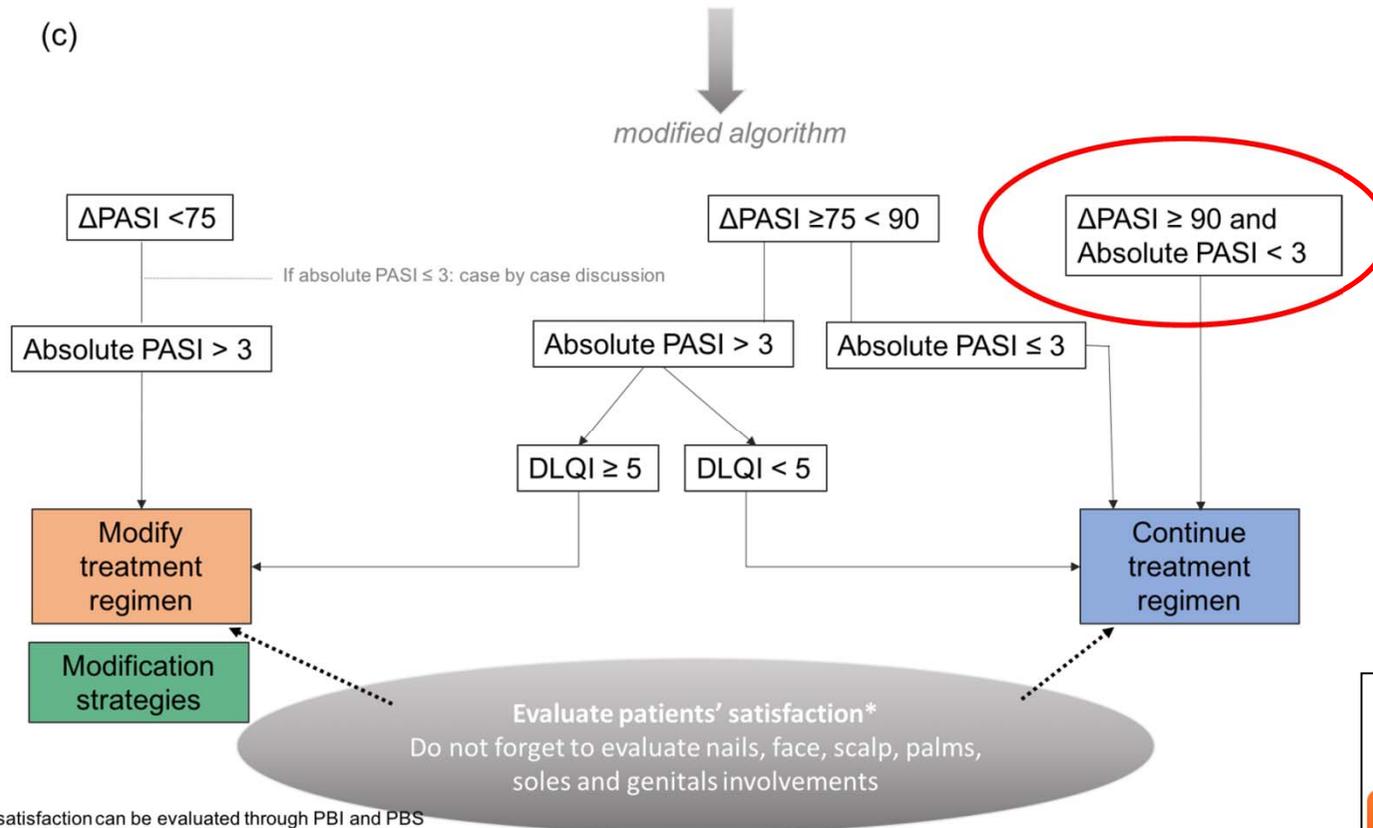
Définition de l'efficacité ou non d'un traitement systémique et critères de choix de modification du traitement



Prise en charge du psoriasis : objectifs thérapeutiques en 2018

Définition de l'efficacité ou non d'un traitement systémique et critères de choix de modification du traitement

(c)



*patients' satisfaction can be evaluated through PBI and PBS



Quelle biothérapie choisir ?

- Données d'efficacité et tolérance :
 - études pivots / études Face-Face
 - Méta-analyses en réseau
 - Données des registres
 - PsoBioteq (en France)
- Recommandation des experts
 - Recommandation du « groupe pso »
- Médecine personnalisée :
 - Patient
 - Type de psoriasis
 - Rhumatisme associé
 - Comorbidités associées (entéropathie, syndrome métabolique, cardiopathie, pathologie neurodégénérative, état dépressif, infection VIH, cancer)
 - Grossesse



ORIGINAL ARTICLE

Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response

L.M. Sawyer,^{1,*} L. Cornic,¹ L.Å. Levin,² C. Gibbons,³ A.H. Møller,³ G.B. Jemec⁴

J Dermatolog Treat. 2018 Mar 13:1-37. doi: 10.1080/09546634.2017.1422591. [Epub ahead of print]

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of the Interleukin (IL)-12/23 and IL-17 Inhibitors Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab, Guselkumab, and Tildrakizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis.

Bilal J¹, Berlinberg A¹, Bhattacharjee S², Trost J¹, Riaz IB³, Kurtzman DJB⁴.

Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis

Anne M. Loos, MA,^a Shanshan Liu, MS, MPH,^b Celia Segel, MPP,^c Daniel A. Ollendorf, PhD,^c Steven D. Pearson, MD, MSc,^c and Jeffrey A. Linder, MD, MPH^d
Boston, Massachusetts, and Chicago, Illinois

ORIGINAL ARTICLE

Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis



Zarif K. Jabbar-Lopez¹, Zenas Z.N. Yiu², Victoria Ward³, Lesley S. Exton⁴, M. Firouz Mohd Mustapa⁴, Eleanor Samarasekera⁵, A. David Burden⁶, Ruth Murphy⁷, Caroline M. Owen⁸, Richard Parslew⁹, Vanessa Venning¹⁰, Richard B. Warren² and Catherine H. Smith¹¹

Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review)

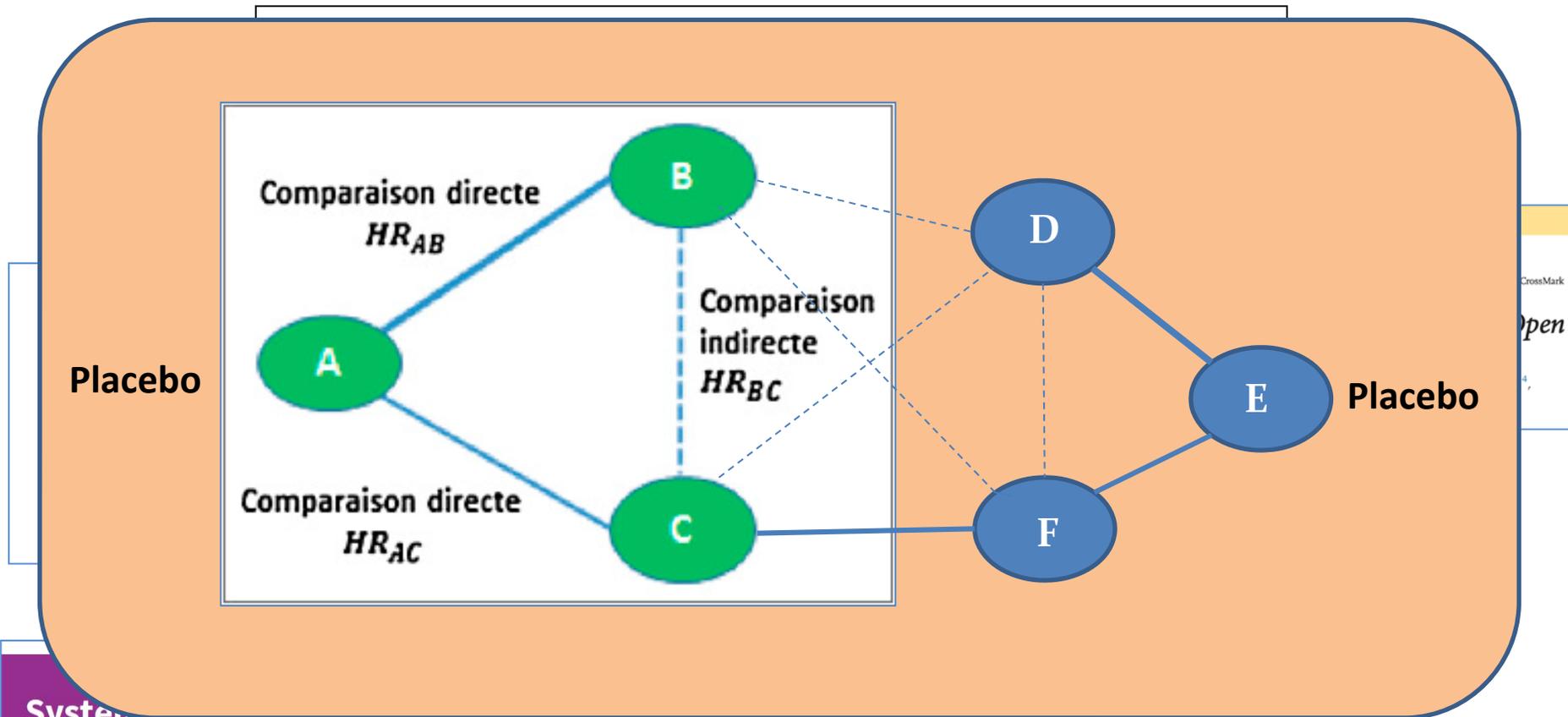
Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L



Cochrane Database of Systematic Reviews

Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response

L.M. Sawyer,^{1*} L. Cornic,¹ L.Á. Levin,² C. Gibbons,³ A.H. Møller,³ G.B. Jemec⁴



CrossMark
Open

Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review)

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L



Cochrane Database of Systematic Reviews

ZK Jabbar-Lopez et al.

Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis

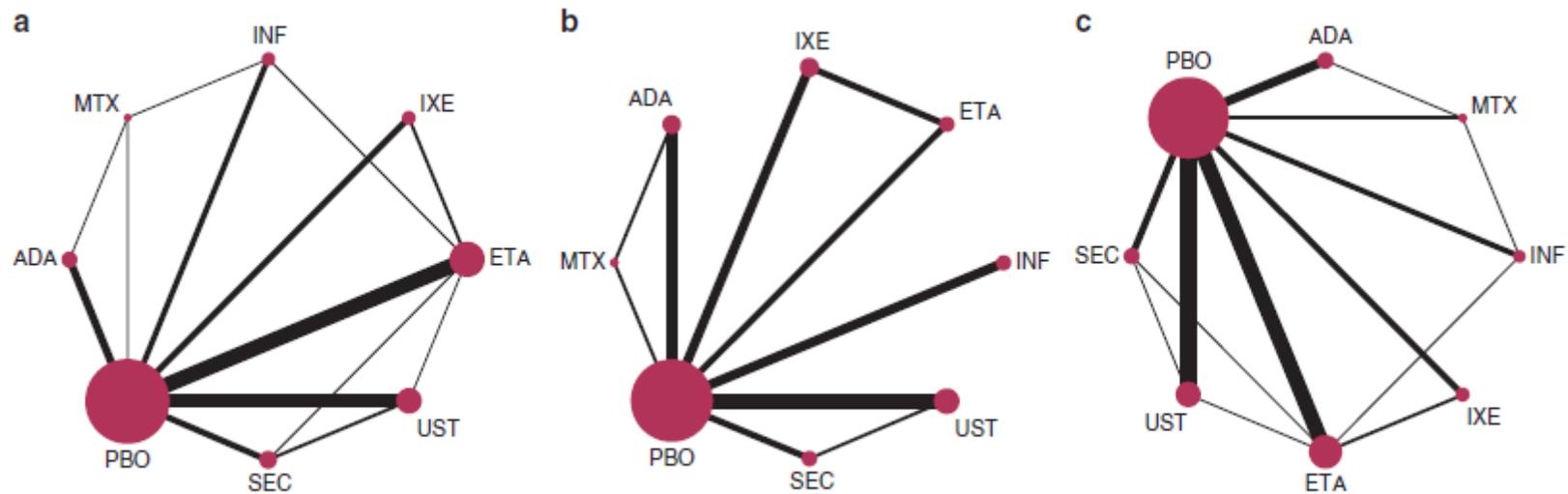


Figure 2. Network maps for the main outcomes considered in the review. (a) Clear/nearly clear (minimal residual activity/PASI > 90/0 or 1 on PGA). **(b)** Mean change in the dermatology life quality index. **(c)** Withdrawal due to adverse events, all at 12 to 16 weeks. Nodes and edges are weighted according to number of studies including that treatment or comparison. ADA, adalimumab; ETA, etanercept; INF, infliximab; IXE, ixekizumab; MTX, methotrexate; PASI, psoriasis area and severity index; PBO, placebo; PGA, physician's global assessment; SEC, secukinumab; UST, ustekinumab.



Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 22;12:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.

Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis.

Sbidian E¹, Chaimani A, Garcia-Doval J, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L.

109 essais, 40 000 patients PASI90 à S12-S16

IXE > SECU > BRD > GSK > CTZ > UST > anti-TNF

J Am Acad Dermatol. 2018 Jul;79(1):135-144.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.027. Epub 2018 Feb 10.

Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis.

Loos AM¹, Liu S², Segel C³, Ollendorf DA³, Pearson SD³, Linder JA⁴.

34 études contrôlées (26 PBO et 8 *head-to-head*)

PASI75 à 10-16 semaines : IXE > BRD > IFX > SECU > UST > ADA > ETN > APR

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Oct 5. doi: 10.1111/jdv.15277. [Epub ahead of print]

Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response.

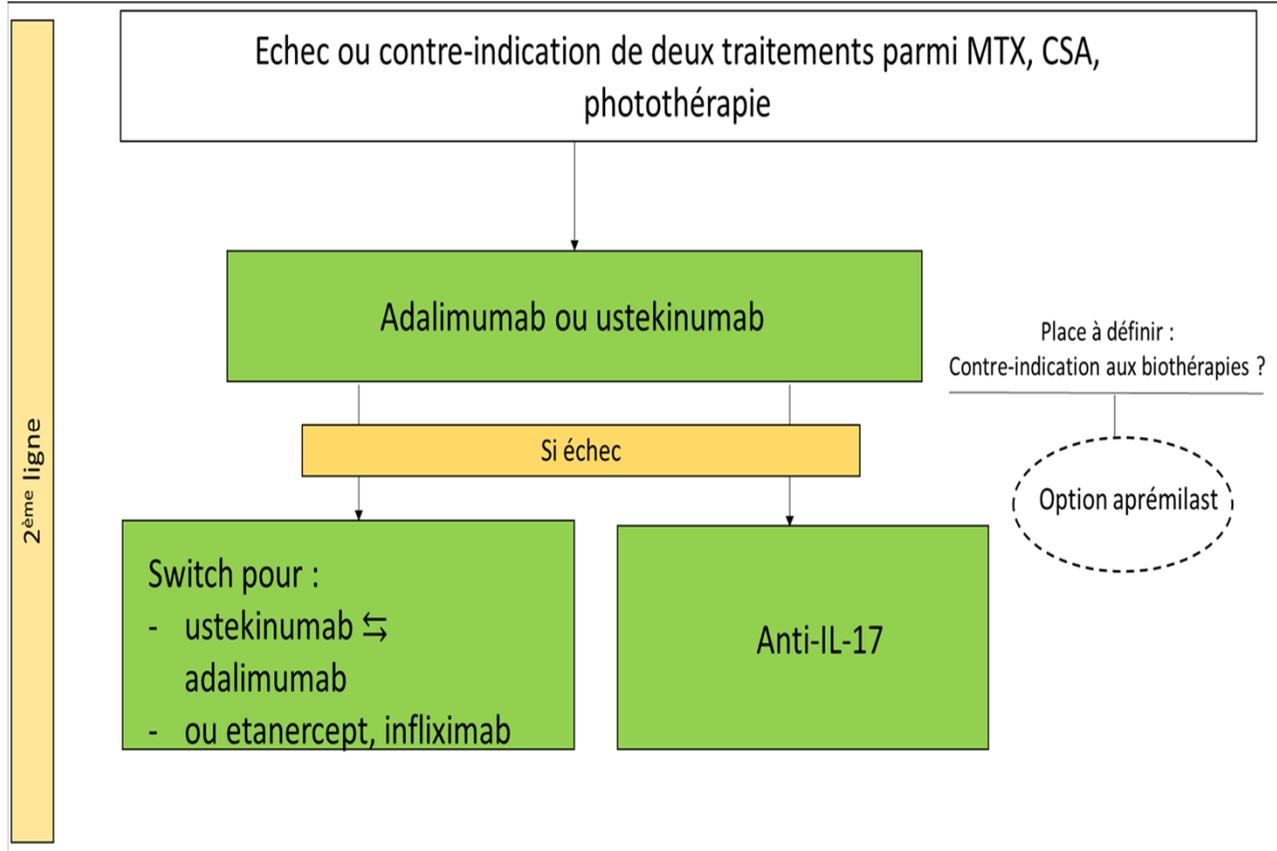
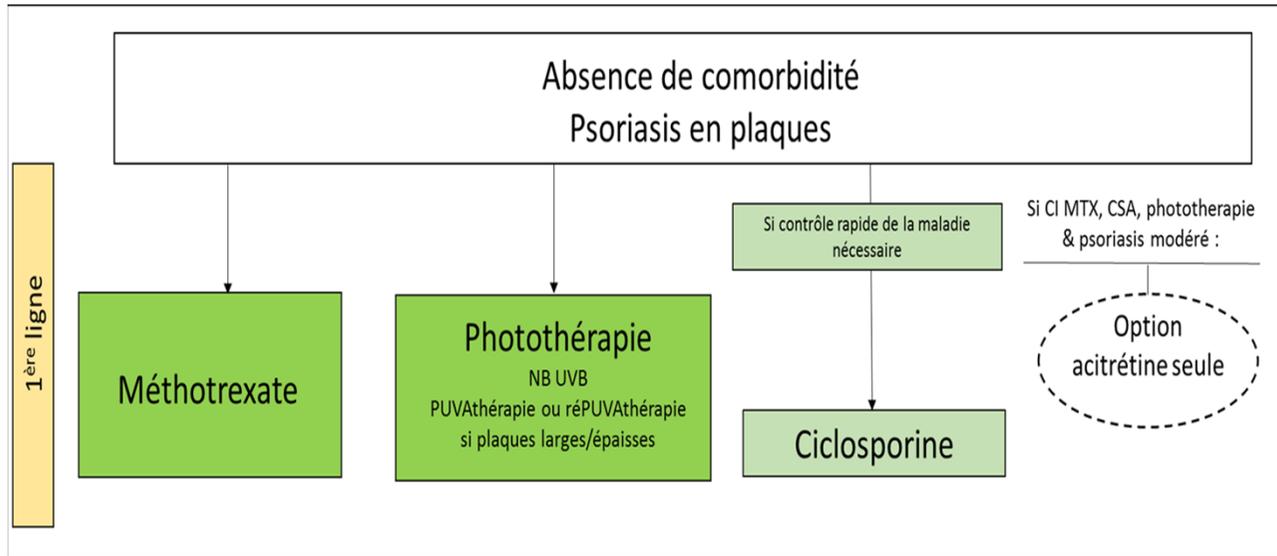
Sawyer LM¹, Cornic L¹, Levin LA², Gibbons C³, Møller AH³, Jemec GB⁴.

17 études contrôlées > 40 semaines (PASI 75, PASI 90, PASI 100)

4 RCT à 52 semaines : BRD > SECU > UST > ETN

13 RCT à 40-64 semaines : BRD > IXE > SECU > UST > IFX > ADA > APR = ETN

Données « mouvantes » à réévaluer avec nouvelles études, nouvelles molécules (anti IL23)



ALGORITHME DU CHOIX THERAPEUTIQUE EN CAS DE SITUATIONS PARTICULIERES

SPECIAL SITUATIONS		
A to Z	First step systemic treatments Phototherapy, MTX, CSA, acitretin	Second step systemic treatments TNFi (ETA, ADA or INFLI) , USTK, anti-IL17 (IXE or SECU), apremilast

SUBMITTED

PREFER > **CONSIDER** > **AVOID** > **ABSOLUTE CONTRAINDICATION**

OU

NO AVAILABLE DATA

ALGORITHME DU CHOIX THERAPEUTIQUE EN CAS DE SITUATIONS PARTICULIERES

SPECIAL SITUATIONS		
A to Z	First step systemic treatments Phototherapy, MTX, CSA, acitretin	Second step systemic treatments TNFi (ETA, ADA or INFLI) , USTK, anti-IL17 (IXE or SECU), apremilast
k)	Involve a consultant cardiologist	
Major risk cardiovascular risk	<ul style="list-style-type: none"> • Prefer <u>MTX</u> (Grade B) • Consider phototherapy or acitretin (Expert opinion) • <u>Avoid CSA</u> because of increased blood pressure (Grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prefer <u>TNFi</u> (grade A) • Consider <u>USTK (Grade A) or anti-IL17 (Grade B)</u> in case of TNFi failure and control of risk factors • No data are available for apremilast

PREFER

>

CONSIDER

>

AVOID

>

ABSOLUTE CONTRAINDICATION

OU

NO AVAILABLE DATA

Psoriasis pustuleux généralisé : anti récepteur de l'IL36

- PPG : maladie monogénique
 - mutations principalement du gène de l'antagoniste du récepteur de l'IL36 (avec perte de fonction), de CARD 14 et de AP1S3
 - Évolution par poussées avec un syndrome inflammatoire majeur
 - IL36 fortement exprimée au sein des lésions
- BI 655130 :
 - anticorps anti récepteur de l'IL36
- Etude preuve de concept
 - 7 patients (avec au moins 10% d'atteinte de la surface corporelle)
 - une seule administration IV de 10 mg/kg
 - efficacité jugée aux semaines 1, 2, 4, 12 et 20 sur un score spécifique
- Résultats :
 - Bonne tolérance
 - Efficacité quel que soit le statut mutationnel
- Discussion :
 - Confirmation du rôle majeur de la voie IL36
 - Efficacité et tolérance de cet anticorps à confirmer

Interleukin-36–Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis

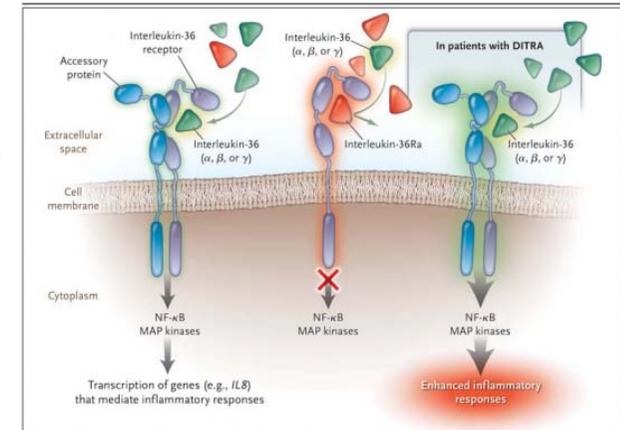


Figure 4. Disinhibition of the Signaling Pathway Activated by Interleukin-1 Family Proteins in Generalized Pustular Psoriasis. Interleukin-36 α , interleukin-36 β , and interleukin-36 γ exert their actions by binding to the interleukin-36 receptor, interleukin-1 receptor–like 2. Ligand binding to this receptor enables the recruitment of the interleukin-1–receptor accessory protein, leading to signal transduction involving activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and mitogen-activated protein (MAP) kinases. The interleukin-36–receptor antagonist (interleukin-36Ra) also binds to the interleukin-36 receptor, which blocks binding by the agonist ligands but fails to recruit accessory protein and therefore does not lead to biologic activity. Interleukin-36Ra antagonizes their action and inhibits downstream inflammatory signaling (NF- κ B and MAP kinases), avoiding exacerbated inflammatory responses. DITRA denotes deficiency of interleukin-36–receptor antagonist.





Dermatite atopique (hors biologiques)

- Traitements locaux :
 - Émollients
 - Topiques corticoïdes
 - Tacrolimus
- Photothérapie :
 - Puvathérapie
 - UVB TL01
- Traitements systémiques conventionnels :
 - Ciclosporine (Neoral)
 - Méthotrexate (Hors AMM)
 - Autres immunosuppresseurs

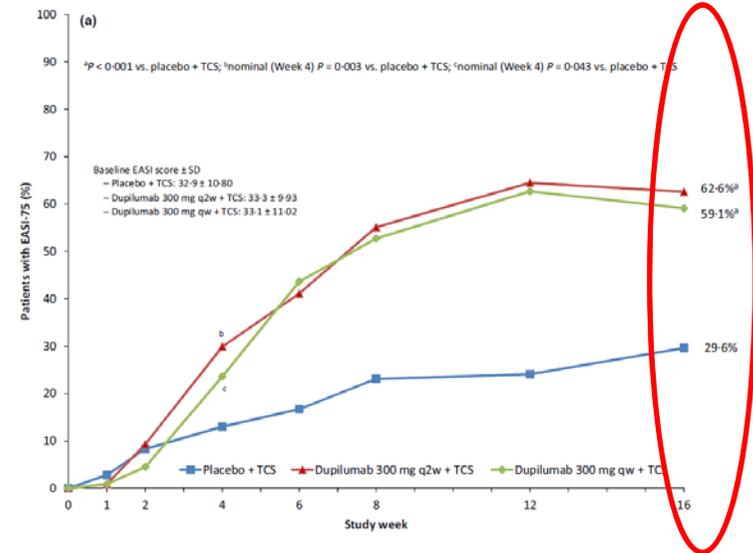
Dermatite atopique

- Biothérapies :
 - Anti IL4-IL13
 - *Anti IL13*
 - *Anti IL22*
 - *Anti IL31 (prurit)*

- *Anti JAK*

Dupilumab (Dupixent) : dermatite atopique

- Dermatite atopique :
 - la plus fréquente des dermatoses chroniques inflammatoires (prévalence de 13% dans le monde)
- Dupilumab :
 - anti récepteur de l'IL4 avec activité anti IL4 et anti IL13
- Etude multicentrique internationale randomisée contre placebo
 - (LIBERTY AD CAFE)
 - 390 patients adultes avec dermatite atopique en échec/intolérance/contre-indication à la ciclosporine
 - Efficacité et tolérance à S16
 - 3 groupes : + émoullissants / dermocorticoïdes
 - 300 mg / 2 semaines (sous-cutané)
 - 300 mg / semaine (sous-cutané)
 - Placebo
- Résultats :
 - Efficacité comparable des deux groupes dupilumab : EASI 75, Échelle de prurit, DLQI
 - un score EASI75 à S16 chez 62,6% (/2 semaines), 59,1% (/semaine) contre 29,6% pour le placebo
 - Moindre consommation des dermocorticoïdes
 - Bonne tolérance
 - Conjonctivite plus fréquente dans les bras dupilumab : 16 et 28% contre 11% pour le groupe placebo
- Bon profil efficacité / tolérance chez des patients avec dermatite atopique de prise en charge difficile

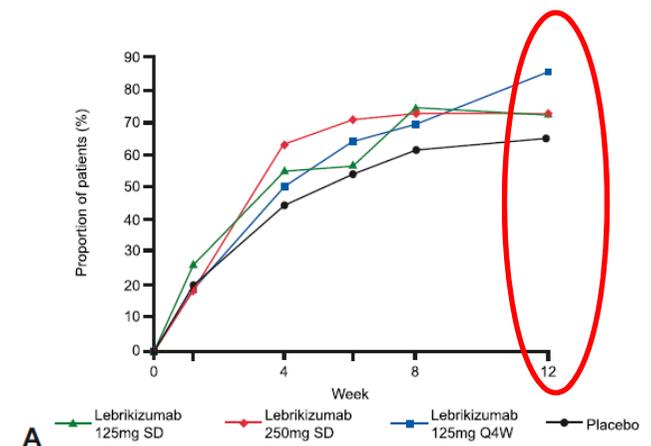
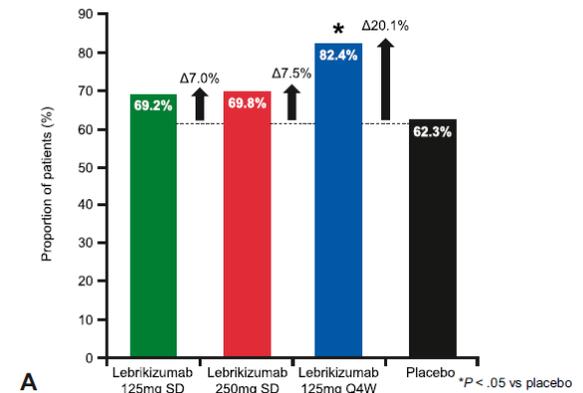


	Placebo + TCS (n = 108)	Dupilumab q2w + TCS (n = 107)	Dupilumab qw + TCS (n = 110)
Patients requiring ≥ 1 rescue medication	19 (17.6)	4 (3.7)	5 (4.5)
TCS	16 (14.8)	3 (2.8)	4 (3.6)
Potent (group III)	11 (10.2)	3 (2.8)	2 (1.8)
Very potent (group IV)	7 (6.5)	0	2 (1.8)
Immunosuppressants	3 (2.8)	0	1 (0.9)
Oral ciclosporin A	3 (2.8)	0	0
Selective immunosuppressants	0	0	1 (0.9)
Non-TCS topical preparations (e.g. TCI)	0	1 (0.9)	0
Systemic glucocorticoids	2 (1.9)	0	0

Data are n (%). TCS, topical corticosteroids; q2w, every 2 weeks; qw, weekly; TCI, topical calcineurin inhibitors.

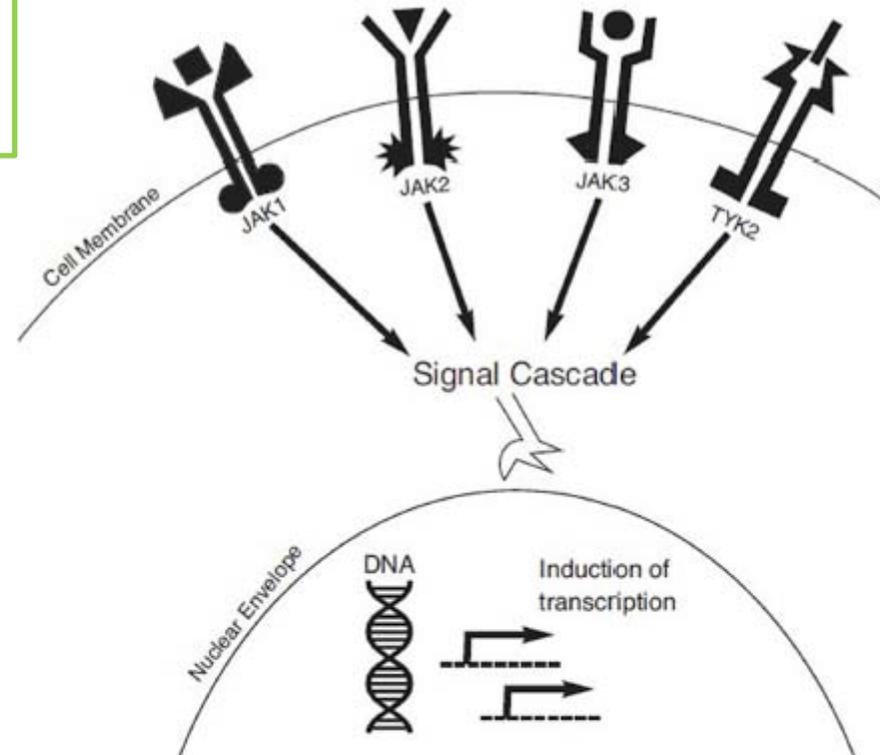
Anti IL13 et dermatite atopique

- IL13 :
 - produite par les lymphocytes TH2, les polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages
 - cible thérapeutique déjà évaluée au cours de l'asthme.
- Lebrikizumab, tralokizumab :
 - Anticorps monoclonaux anti IL13
 - Deux études de phase 2
- Etude de phase 2 de preuve de concept randomisée contre placebo (étude TREBLE)
 - 209 adultes
 - efficacité et la tolérance à S12 du lebrikizumab en association aux dermocorticoïdes (2x/j)
 - différentes doses (125 mg ou 250 mg en dose unique, 125 mg/4 semaines)
- Résultats :
 - efficacité du schéma d'administration 125 mg /4 semaines :
 - score EASI 50 chez 82,4% des patients (p=0,026) contre 62,3% avec le placebo.
- Discussion :
 - Niveau d'efficacité « masqué » par les dermocorticoïdes associés
 - Les doses choisies étaient celles utilisées dans l'asthme.
 - La DA requiert des doses supérieures et/ou une dose d'attaque.



Janus Kinases : une cible idéale

- JAK
- Kinases :
 - Transduction intracellulaire du signal induit par différentes cytokines
 - Phosphorylation STAT
 - Induction de la transcription de gènes cibles
- JAK2 en cas de gain de fonction :
 - syndrome myéloprolifératif
- JAK3 perte de fonction :
 - syndrome d'immunodéficience combinée sévère
- JAK / STAT :
 - Dysrégulation au cours de nombreuses maladies inflammatoires cutanées : psoriasis, lichen, dermatite atopique, lupus cutané, pelade, pyoderma, syndrome hyper IgE
- 4 groupes



A

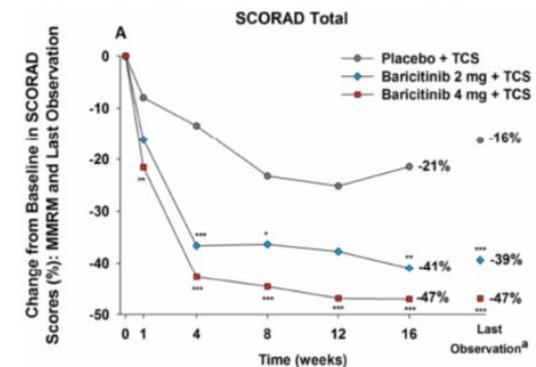
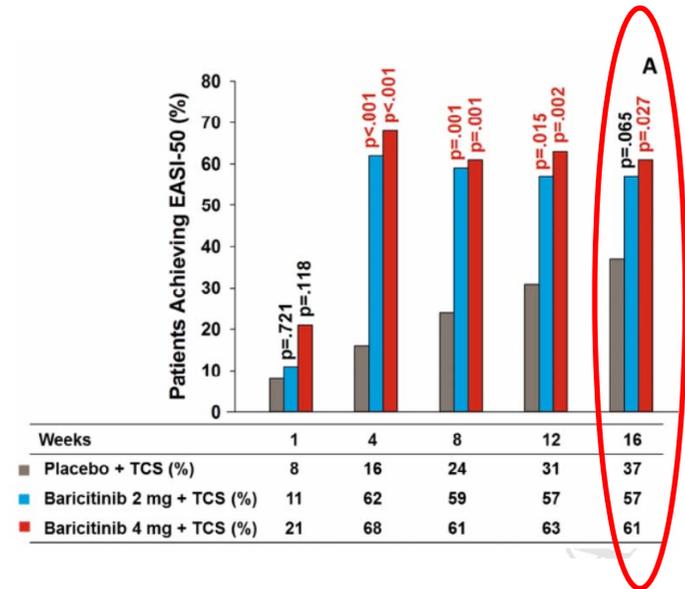
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
yc family: IL-2, IL-4*, IL-7, IL-9, IL-15	✓		✓	
gp130 family: IL-6*, IL-11, OSM, LIF	✓	✓		✓
IL-12**/IL-23*		✓		✓
Others:	IFN α / β , IFN γ *, IL-10*	EPO, TPO, IFN γ * βc family: IL-3, IL-5*, GM-CSF*		IFN α / β

*Associated with acute lesions of atopic dermatitis

** Associated with chronic lesions of atopic dermatitis

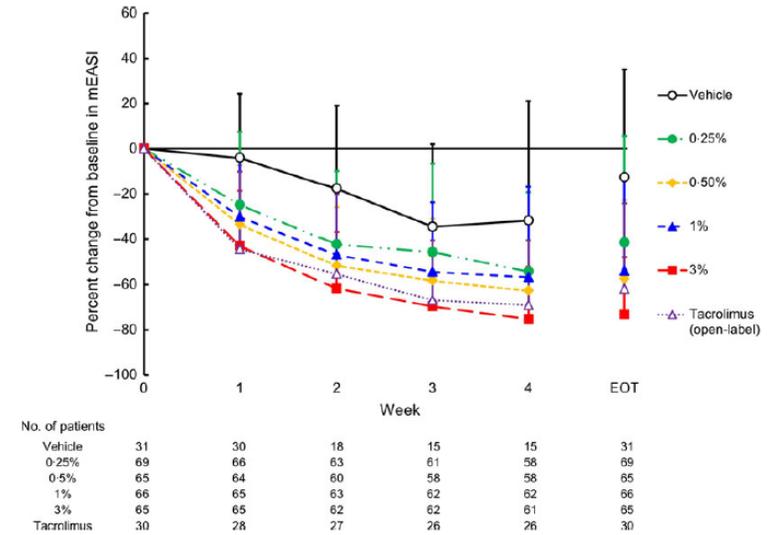
Anti JAK et dermatite atopique

- La majorité des cytokines impliquées dans la DA :
 - voies TH2 (IL4, IL13, IL31), Th22 (IL22), ou TH1 (IFN γ) dépendent des signaux de transduction intracellulaire médiés par les JAK
- Baricitinib :
 - inhibiteur de JAK1 et JAK2 (AMM pour la polyarthrite rhumatoïde)
- Etude randomisée de phase 2 contre placebo :
 - 124 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère (EASI > ou = 12) et >10% de la surface corporelle.
 - baricitinib : 2 et 4 mg contre un placebo + triamcinolone topique
 - Efficacité à S16 sur l'EASI 50
- Résultats :
 - Efficacité significative sur l'EASI 50 avec 4 mg pour une quantité moindre de dermocorticoïdes de 30%.
 - Réduction rapide du prurit dès la première semaine
 - Tolérance :
 - Leucopénie chez 13% des patients sous 4 mg de baricitinib
 - pas d'augmentation du taux d'infection chez les patients traités par anti JAK (en particulier de zona, rapporté dans les autres indications).
 - élévation modérée des CPK non symptomatique et des céphalées étaient observées plus fréquemment sous anti JAK. était notée.
- Discussion :
 - Avantage majeur de ce traitement est la voie d'administration orale.
- Autres anti JAK sont en cours de développement dans la DA :
 - anti JAK1 per os (Pf-04965842, upadacitinib)
 - anti JAK1 / JAK2 topiques (ruxolitinib, JTE-052/LEO124249).



Anti JAK topique et dermatite atopique

- JTE-052 : anti JAK1/JAK2
- Etude japonaise
 - 327 patients
 - JTE-052 à 0,25%, 0,5%, 1%, 3% contre un émoullient (excipient) et le tacrolimus à 0,1% (en ouvert)
 - deux applications par jour.
 - évolution de l'EASI et du score du prurit NRS) à 4 semaines
- Résultats :
 - amélioration du score de - 72,9%, -62% et - 12,2% respectivement pour JTE-052 3%, le tacrolimus et l'excipient.
 - efficacité sur le prurit dès la première semaine de façon significative.
 - bonne tolérance : irritation locale rare
- Discussion :
 - Intérêt de la voie topique



	JTE-052						Tacrolimus (n = 30)
	Vehicle (n = 32)	0.25% (n = 69)	0.5% (n = 65)	1% (n = 66)	3% (n = 65)	Total (n = 265)	
Adverse events	5 (16)	13 (19)	12 (18)	14 (21)	12 (18)	51 (19.2)	13 (43)
Severe adverse events	0	0	0	0	0	0	0
Adverse drug reactions	0	3 (4)	4 (6)	6 (9)	3 (5)	16 (6.0)	5 (17)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0
Serious adverse events	0	0	0	0	0	0	0
Serious adverse drug reactions	0	0	0	0	0	0	0
Discontinued due to adverse events	0	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	3 (1.1)	1 (3)

Data are displayed as the number of patients (%).

Anti-IL31 et prurit

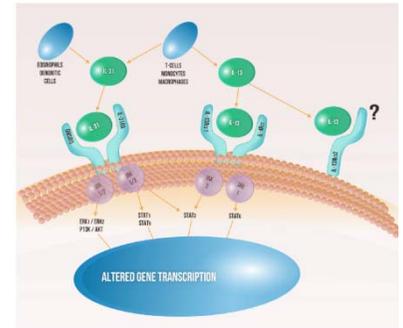


Fig 1. Interleukin 31 (IL-31) and IL-13 signaling pathways. ACP, Protein kinase B; ERK, extracellular regulated kinase; JAK, Janus kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription.

- IL31 :
 - impliquée dans la physiopathologie du prurit et dans l'altération de la barrière cutanée favorisant le passage des allergènes et pathogènes.
- Nemolizumab :
 - anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur alpha (une des sous-unités) de l'IL31
 - évalué favorablement sur une étude de phase II randomisée contre placebo de 12 semaines (partie A) ne permettant pas d'évaluer la tolérance à long terme.
- Etude d'extension de phase 2 :
 - 52 semaines (partie B)
 - 131 patients sur les 264 patients initiaux atteints de DA avec prurit important (non contrôlé par topique seul) de la partie A,
 - posologies (identiques à la première période de 12 semaines) de 0,1, 0,5 ou 2 mg/kg par voie sous cutanée /4 ou 8 semaines sans groupe placebo.
- Résultats :
 - Efficacité observée à la 12^{ème} semaine maintenue voire majorée à la S64
 - réduction de 68,5 à 78,9 du score de prurit de l'EASI (*Eczema Area and Severity Index*)
 - réduction d'utilisation des dermocorticoïdes (temps, dose cumulée et puissance du dermocorticoïde).
 - 2 mg/kg toutes les 4 ou 8 semaines non supérieure à 0,5 mg/kg toutes les 4 semaines.
 - tolérance satisfaisante (rhinopharyngites, exacerbation de la DA).
- Discussion :
 - Nemolizumab apparait comme une nouvelle option dans la prise en charge de la DA.
 - L'absence de bras placebo : risque d'un biais favorable au traitement actif dans le jugement des investigateurs.

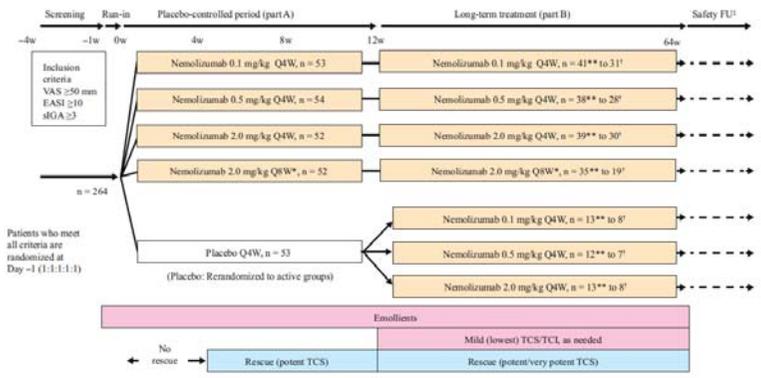
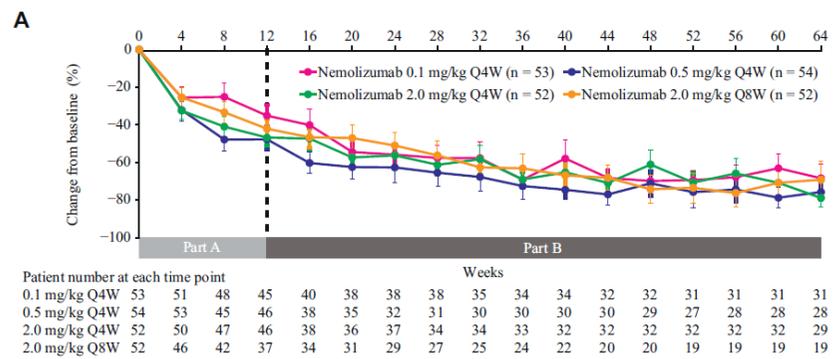


FIG 1. Study design. *Patients in the nemolizumab 2.0 mg/kg Q8W group received placebo at week 4 during part A; during part B, patients received placebo at week 12, nemolizumab at week 16, and then alternating doses of placebo and nemolizumab. **Number of patients who randomized to part B. †Number of patients at week 64. ‡Safety follow-up was performed 12 weeks after the last dose of study drug. FU, Follow-up; TCI, topical calcineurin inhibitor; TCS, topical glucocorticosteroid; w, week.





Pemphigus

- Traitement :
 - Corticothérapie générale (fortes doses)
 - Immunosuppresseurs
 - *IGIV*

Rituximab et Pemphigus

- Rituximab :
 - anti CD20 (AMM dans la polyarthrite rhumatoïde)
 - Efficace en 2^{ème} ligne dans le pemphigus
- Etude prospective (Groupe bulle) du rituximab en première ligne
 - 90 patients avec pemphigus vulgaire et superficiels
 - Randomisés :
 - Rituximab J0 2g, M12 500 mg M18 500mg et corticoïde à faibles doses
 - Corticoïdes 1 à 1,5 mg/kg/j pendant 12 à 18 mois
 - Efficacité, tolérance, épargne cortisonique et rechute
- Résultats :
 - Supériorité du rituximab en 1^{ère} ligne :
 - 96% de réponse à 1 mois
 - A 24 mois :
 - Arrêt de la corticothérapie chez 89% des patients depuis plus de 2 mois
 - Versus 34%
 - Taux de rechute 2 fois plus faible (25% versus 48%)
 - Épargne cortisonique 7 fois supérieure
 - 2 fois moins d'effets secondaires

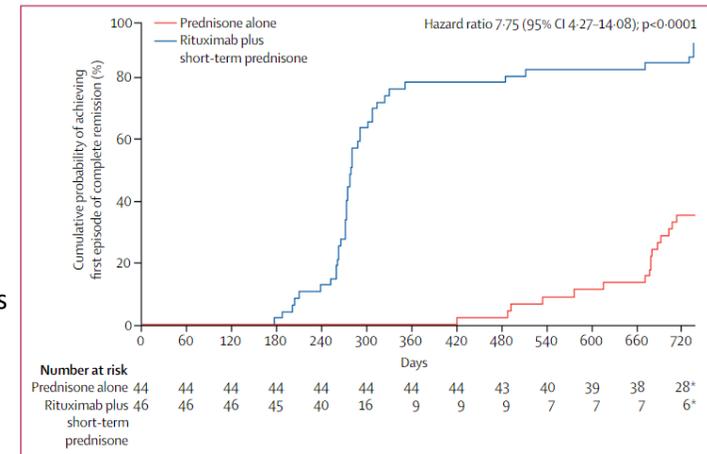


Figure 2: Cumulative probability of achieving complete remission off-therapy.

FDA Approves Rituximab for Pemphigus Vulgaris

JUNE 07, 2018

- Autorisation par la FDA en 1^{ère} intention dans le pemphigus

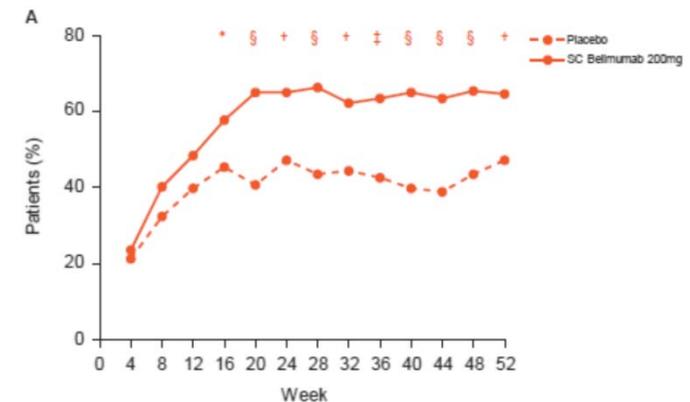


Traitement du lupus cutané

- Photoprotection
- Traitement topique :
 - Corticothérapie locale
 - Tacrolimus topique
- Traitement systémique :
 - Antipaludéens de synthèse
 - Thalidomide
 - Méthotrexate
 - *Lénalidomide*
 - Disulone
 - Corticothérapie générale
 - Autres immunosuppresseurs

Belimumab et Lupus

- Multiples voies thérapeutiques :
 - Nombreuses études en cours
- Belimumab :
 - anticorps spécifique dirigé contre une protéine soluble activant le lymphocyte B (BLyS).
 - 2 études de phase 3 avaient déjà montré l'efficacité de ce traitement par voie intraveineuse (10 mg/kg) et permis l'obtention de l'AMM dans cette indication.
 - patients concernés : lupus systémique avec anticorps anti DNA natif et hypocomplémentémie.
- Etude de phase 3 randomisée contre placebo :
 - efficacité à S52 (score SRI-4) et tolérance
 - par voie sous cutanée de façon hebdomadaire à 200 mg
 - 356 patients atteints de lupus systémique avec anticorps anti DNA natif et hypocomplémentémie (score SLEDAI > ou = 8).
- Résultats :
 - Bonne efficacité :
 - Obtention du score SRI-4: 64,6% contre 47,2% p=0,0014
 - diminution du nombre de poussées lupiques : 14,1% versus 31,5%
 - épargne cortisonique : 11,4% contre 20,7% (p= 0,0084).
 - Effets secondaires était équivalent dans les deux groupes.
- Discussion :
 - Penser à cette biothérapie plus accessible par la mise à disposition de la voie sous-cutanée
 - A noter : effet négatif du tabac sur le contrôle des manifestations cutanéomuqueuses sous béliumab



Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4 (SRI-4) response
Réduction de 4 points du score



Biothérapies et dermatoses inflammatoires

- Une révolution en marche...
 - Psoriasis, dermatite atopique, pemphigus, lupus
- Par ailleurs :
 - Urticaire chronique : AMM pour omalizumab
 - Hidradénite suppurée : AMM pour adalimumab
 - ...
- Et hors AMM :
 - Pyoderma gangrenosum
 - ...

