

32^e congrès de l'European Academy of Dermatology and Venerology

EADV 2023

Psoriasis et dermatite atopique

Rédaction : A.-C. FOUGEROSSE et I. ZARAA



Ce document est un compte rendu et/ou résumé des communications de réunions scientifiques dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien des Laboratoires LEO Pharma et UCB



Inspired by patients.
Driven by science.

Inspirés par les patients. Guidés par la science.



P.-A. BÉCHEREL
Hôpital privé, ANTONY.

Éditorial

Bonjour à tous,

L'EADV vient de s'achever à Berlin, et nous avons tous pensé à un moment "*ich bin ein Berliner*", tellement ce congrès européen fut riche, bien loin de l'ambiance pessimiste des *Ailes du désir*. Plus riche, comme souvent, que le congrès américain, et plus intense car plus condensé dans le temps. Et en même temps très frustrant : il était impossible en effet d'assister à toutes ces sessions remplies de nouveautés, et souvent simultanées. La rédaction était donc très mobilisée pour couvrir et se répartir l'ensemble des thématiques.

En effet, la dermatologie inflammatoire était au rendez-vous une fois encore, avec plus d'innovations que l'onco-dermatologie. Et presque plus de dynamisme désormais que la rhumatologie ou la gastro-entérologie inflammatoire. C'est une belle revanche des Dermatologues, après des années de stagnation au cours desquelles nous étions caricaturés comme pratiquant une discipline contemplative. Ces temps ont bien changé et nous avons gagné beaucoup de respect, avec les progrès pour nos "*Fab Four*" (psoriasis, DA, HS et urticaire chronique).

Le psoriasis tout d'abord bouge encore, et a montré que la reine des dermatoses inflammatoires a toujours de belles pépites sur sa couronne à nous faire admirer. C'est sans doute conceptuellement à partir du psoriasis qu'est en train d'émerger le concept d'intervention sur l'histoire naturelle d'une maladie auto-inflammatoire, le *disease modification* des Anglo-Saxons. Avec un traitement précoce qui, appliqué à des profils particuliers en cours d'identification, pourrait permettre des rémanences très prolongées voire renverser la maladie.

Des profils moléculaires notamment commencent à se dessiner (étude GUIDE avec le guselkumab). La dermatologie moléculaire commence ainsi à se profiler, et la maladie de Verneuil pourrait être la prochaine candidate, avec cette urgence dans ce cas à définir une fenêtre d'opportunité et éviter les évolutions délabrantes.

La dermatite atopique met carrément le turbo, très en phase avec le pays des grosses cylindrées. Confirmation des anti-OX-40, études de long terme confirmant l'efficacité et la bonne tolérance des Jak-inhibiteurs, arrivée pour la première fois depuis plus de 20 ans d'un nouveau traitement topique, le tapinarof. Sans parler de l'arrivée du lébrikizumab (nouvel anti-IL13), d'un anti-IL31 très prometteur (némolizumab), également très impressionnant au cours du prurigo nodulaire, autre pathologie extrêmement pénible pour nos patients. Le prurit est souvent spectaculairement amélioré.

Enfin, les anciens parents pauvres de la dermatologie, le vitiligo et la pelade, entrent en pleine lumière. Longtemps cantonnés aux corticoïdes locaux ou systémiques avec des résultats très décevants, les Jak-inhibiteurs ont là encore changé la donne. Que ce soit par voie topique et/ou systémique pour le vitiligo, ou systémique pour la pelade, ces molécules sont de vrais "*game changers*". Les résultats permettent enfin à ces malades d'espérer une récupération de leur image corporelle.

Pour l'hidradénite suppurée, l'évolution est toujours moins spectaculaire que pour les autres dermatoses auto-inflammatoires. C'est une maladie d'une complexité extrême, dont la physiopathologie est bien moins connue que pour les autres, oscillant toujours entre les hypothèses infectieuses ou immunologiques prédominantes. De nouveaux acteurs apparaissent néanmoins, dont le bimélikizumab, soulignant un peu plus l'importance de la voie IL17 dans cette maladie.

Vous découvrirez un certain nombre de ces avancées dans ce numéro EADV, et j'espère que vous réaliserez combien la dermatologie est devenue actuellement l'une des disciplines les plus dynamiques.

*Dann viel Spass beim Lesen und Lernen mit diesen spannenden Artikeln...*¹

¹ Alors amusez-vous à lire et à apprendre avec ces articles passionnants...



PSORIASIS

A.-C. Fougereuse (service de Dermatologie, HIA Begin, SAINT-MANDÉ)

Nouveaux traitements pour le psoriasis

1. Traitements oraux

Un nouvel inhibiteur de TYK2 (TAK-279) a été évalué pour le psoriasis modéré à sévère avec escalade de dose dans une étude de phase 2b. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients atteignant un PASI75 à la semaine 12. 259 patients étaient randomisés pour recevoir TAK-279 2 mg, 5 mg, 15 mg, 30 mg ou un placebo. À la semaine 12, significativement plus de patients recevant une dose de TAK-279 ≥ 5 mg atteignaient le PASI75 comparé au bras placebo avec respectivement 44,68 et 67 % de PASI75 pour les doses de 5, 15 et 30 mg, *versus* 6 % pour le placebo ($p < 0,001$), et respectivement 10, 15 et 33 % un PASI 100 *versus* 0 % pour le bras placebo ($p < 0,001$). Les effets secondaires n'étaient pas dose-dépendants et les plus fréquents étaient les infections, les éruptions acnéiformes et les diarrhées [1].

ME3183, un nouvel inhibiteur puissant de la phosphodiesterase 4 avec un faible passage hémato-encéphalique, a été évalué par une étude de phase 2a dans le psoriasis modéré à sévère aux doses de 5 mg x2/j, 10 mg/j, 7,5 mg x2/j, 15 mg/j *versus* placebo. Le critère d'évaluation principal était le PASI75 à la semaine 16. 132 patients étaient inclus. Significativement plus de patients des bras ME3183 5 mg x2/j, 7,5 mg x2/j et 15 mg/j atteignaient un PASI75 à la semaine 16 en comparaison au placebo (58,3, 61,5 et 52 % *vs* 14,8 % ; $p < 0,001$). Plus de patients des bras traitement atteignaient un PASI90, PASI100 ou IGA0/1 comparé au bras placebo. Les effets secondaires les plus fréquents

étaient les diarrhées, les nausées et les céphalées [2].

L'orismilast est inhibiteur des isoformes B et D de la phosphodiesterase 4 ayant déjà montré une efficacité significative dans une première étude de phase 2a. Cette nouvelle étude a évalué des comprimés d'orismilast à libération modifiée aux doses de 20, 30, 40 mg x2/j *versus* placebo. Le critère d'évaluation principal était la variation du PASI à la semaine 16. Les patients des bras 20, 30, 40 mg présentaient une amélioration significative du PASI à la semaine 16 (respectivement de 52,62 et 64 %) *versus* placebo (17 %), $p < 0,001$. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les diarrhées, nausées et céphalées, observées principalement le premier mois, de sévérité légère, avec un effet dose dépendant [3].

2. Biothérapies

Le vunakizumab est un anticorps humanisé IgG1/k ciblant l'IL17A ayant eu des résultats prometteurs en phase 2. L'étude de phase 3 était randomisée 2:1 vunakizumab 240 mg aux semaines 0,2,4 8 ou placebo pendant 12 semaines. À la semaine 12, les patients des bras vunakizumab poursuivaient le traitement toutes les 4 semaines et ceux du bras placebo recevaient du vunakizumab aux semaines 12, 14, 16 puis toutes les 4 semaines. Le co-critère primaire d'évaluation était le score PASI90 et IGA0/1 à la semaine 12. 690 patients étaient inclus. À la semaine 12, 76,8 % des patients du bras vunakizumab *versus* 0,9 % de ceux du bras placebo atteignaient un PASI90 et 71,8 % *versus* 0,4 % un IGA0/1, $p < 0,001$. Le résultat était maintenu jusqu'à la semaine 52. Les effets secondaires étaient comparables entre les deux bras, majoritairement légers [4].

Études de stratégie thérapeutique avec étude mécanistique

1. GUIDE

Les premières données de l'étude GUIDE ont révélé que l'administration de guselkumab toutes les 16 semaines était aussi efficace que toutes les 8 semaines à partir de la semaine 20 chez les super-répondeurs (PASI = 0 à S20 et S28), et qu'un traitement à moins de 2 ans d'évolution du psoriasis, ainsi que le fait d'être bio-naïf, favorisait la condition de super-répondeur. Que se passe-t-il quand on arrête le guselkumab chez les super-répondeurs ayant un PASI < 3 à la semaine 68 ?

L'évaluation du maintien de la réponse dans le temps (jusqu'à la semaine 220) après arrêt du traitement est l'objectif de la 3^e partie de l'étude GUIDE. La perte de réponse est définie par un PASI > 5 lors d'une visite ; les patients reprenaient alors le traitement par guselkumab.

273 patients super-répondeurs (138 psoriasis anciens et 135 récents, 136 venant du groupe guselkumab/8 semaines et 137 du groupe guselkumab/16 semaines) étaient inclus, la durée d'évolution médiane du psoriasis était de 2,1 ans, leur PASI médian à baseline était de 16,5 et 92,3 % étaient bio-naïfs. Au moment d'arrêter le traitement à la semaine 68, 20,9 % des patients avaient un PASI < 3 , 13,2 % ≤ 1 et 8,4 % avaient un PASI = 0.

La médiane de temps sans traitement était de 302 jours, significativement plus longue dans le groupe psoriasis récent (378 *vs* 259, $p < 0,001$). Les PASI à la semaine 116 étaient meilleurs chez les patients du groupe précoce (PASI < 3 : 30,4 % *vs*

11,1 %, $p < 0,001$; PASI ≤ 1 : 21,7 % vs 4,4 %, $p < 0,001$; PASI = 0 : 13,8 % vs 3,0 %, $p = 0,001$, respectivement).

Chez les 74 patients (soit 27,1 %) qui n'avaient pas récidivé à la semaine 116, 79,7 % avaient un PASI < 3, 48,6 % un PASI ≤ 1 et 31,1 % un PASI = 0. Les 49 patients avec psoriasis récent avaient à nouveau un meilleur maintien d'efficacité que les 25 patients avec psoriasis ancien (PASI < 3 : 87,8 % vs 64,0 % ; PASI ≤ 1 : 61,2 % vs 24,0 % ; PASI = 0 : 38,8 % vs 16,0 %, respectivement) [5].

Par ailleurs, les résultats mécanistiques de GUIDE ont été présentés lors de sessions sur la modification de la maladie psoriasique, la densité des lymphocytes T résidents mémoire diminue au niveau cutané sous traitement sans cependant atteindre le niveau de la peau non lésionnelle [6].

2. STEPIn

Cette étude a comparé le secukinumab et la photothérapie UVB chez des patients avec un psoriasis modéré à sévère évoluant depuis moins d'un an, les patients avec un psoriasis depuis plus de 5 ans recevaient tous du secukinumab. Des analyses transcriptomiques étaient similaires dans les deux cohortes à la baseline. La normalisation de l'expression génique était induite par le secukinumab dans les deux cohortes, avec une normalisation plus rapide de la signature IL17 chez les patients avec un psoriasis de moins d'un an.

Les données sur les patterns de méthylation de l'ADN au niveau cutané jusqu'à la semaine 52 sont présentées lors de ce congrès. Le nombre de prélèvements biopsiques analysés variait de 14 à 24 selon les cohortes (psoriasis récent et ancien) et les temps d'évaluation. À l'inclusion, les patterns de méthylation de l'ADN étaient comparables dans les cohortes de psoriasis récent et ancien. La **figure 1** illustre l'évolution de la méthylation de l'ADN avec une normalisation obtenue uniquement dans la cohorte

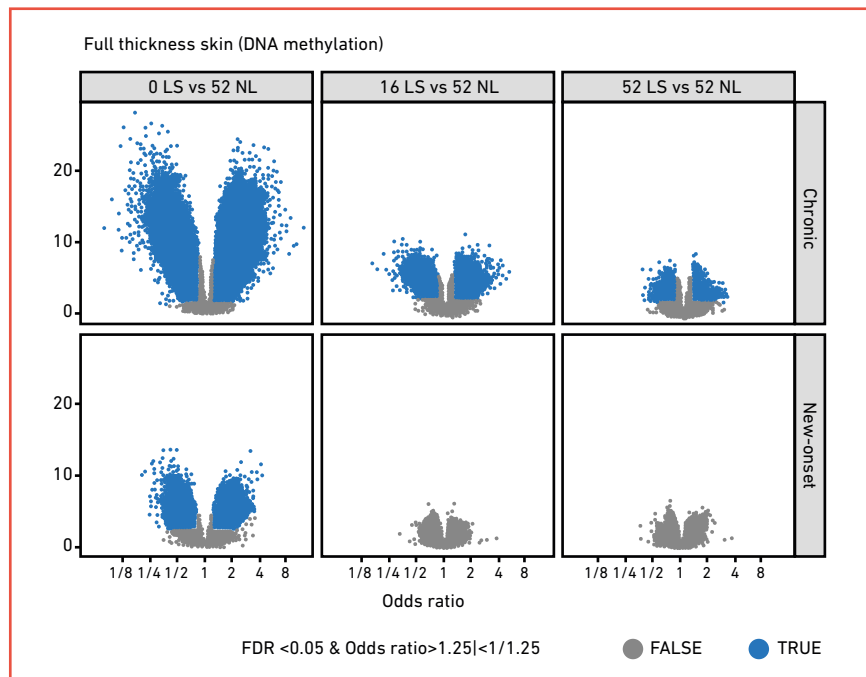


Fig. 1 : Évolution de la méthylation de l'ADN dans les cohortes de psoriasis ancien et récent jusqu'à la semaine 52.

psoriasis récent. Ceci illustre qu'il existe une fenêtre d'opportunité de traitement pour éviter la survenue d'une cicatrice épigénétique [7].

Données à long terme des traitements récents du psoriasis

1. Le deucravacitinib

Le deucravacitinib, inhibiteur allostérique sélectif oral de TYK 2, approuvé pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte, a prouvé sa supériorité au placebo et à l'apremilast dans ses études de phase 3 POETYK PSO 1 et 2. L'étude d'extension POETYK LTE est encore en cours. Les données de tolérance et d'efficacité à 3 ans sont présentées lors de ce congrès.

1 519 patients ont reçu au moins une dose de deucravacitinib et 513 un traitement continu depuis l'inclusion. L'exposition cumulative au traitement était de 3 294,3 patients/année pour l'analyse de tolérance. Le taux d'évé-

nements indésirables diminuait au cours du temps entre 2 et 3 ans, avec respectivement 154,4 et 144,8 effets secondaires/100 PA, 6,1 et 5,5 événements secondaires graves/100 PA, 2,8 et 2,4 arrêts pour événement indésirable/100 PA. Le taux des événements secondaires d'intérêt particulier étaient respectivement les suivants à 2 et 3 ans : zona 0,7 et 0,6/100 PA, cancers 0,9 et 0,9/100 PA, MACE 0,4 et 0,3/100 PA, MVTE 0,1 et 0,1/100 PA, décès 0,4 et 0,3/100 PA. Les effets secondaires les plus fréquents à 3 ans étaient les nasopharyngites (11,4/100 PA), les infections à COVID-19 (8/100 PA) et les infections des voies aériennes supérieures (6,2/100 PA). Le taux de répondeurs PASI75, PASI90 et PGA 0/1 se maintenait jusqu'à la semaine 148 avec respectivement 73,2 %, 48,1 % et 54,1 % [8].

2. Le bimekizumab

Le bimekizumab est un anticorps anti-IL17A et F approuvé dans le traitement du psoriasis en plaques, ayant prouvé sa supériorité par rapport au placebo, à l'ustekinumab et au secukinumab. Les

données de tolérance poolées à 3 ans issues des essais de phase 3/3b BE SURE, BE VIVID, BE READY, BE BRIGHT, et BE RADIANT sont présentées lors de ce congrès. Les effets secondaires sont rapportés sur 3 ans, avec des taux d'incidence exprimés pour 100 patients/année pour tous les patients ayant reçu au moins une dose de bimekizumab.

L'exposition totale était de 5461,4 PA (année 1 : 2 104,6 PA ; année 2 : 2 186 PA, année 3 : 1 316,9 PA). Le taux d'effets secondaires était de 174,4/100 PA, celui des effets secondaires graves de 5,6/100 PA et le taux d'arrêt de traitement pour effet secondaire était de 3,1/100 PA. La fréquence des effets secondaires n'augmentait pas avec l'exposition au bimekizumab. 21 décès survenaient dès 3 ans, aucun n'était rapporté comme en lien avec le traitement. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nasopharyngites (14,1/100 PA), les candidoses orales (10/100 PA) et les infections des voies aériennes supérieures (6,2/100 PA). Les candidoses orales étaient légères à modérées (99,1 %), seuls 1,7 % des patients qui en ont présenté ont interrompu le traitement. L'infection sévère la plus fréquente était l'infection à Coronavirus (0,3/100 PA). Le taux de maladies inflammatoires chroniques intestinales jugées en lien avec le traitement était de 0,1/100 PA, celui des MACE de 0,5/100 PA. Aucun nouveau signal de tolérance n'était identifié à 3 ans [9].

Un poster a évalué l'impact des interruptions de traitements par bimekizumab sur le contrôle à long terme de la maladie. Dans l'étude de phase 3 BE READY évaluant l'efficacité du bimekizumab dans le psoriasis modéré à sévère, les patients répondeurs PASI90 à la semaine 16 dans le bras bimekizumab/4 semaines interrompaient le traitement et en cas de perte de la réponse PASI75 entre les semaines 20 et 56 étaient retraités par bimekizumab/4 semaines. À la semaine 56, tous les patients reprenaient un traitement par bimekizumab/4 semaines, sauf ceux ayant rechuté entre S16 et S56 et répon-

deurs PASI90 à la semaine 56 qui étaient randomisés 4:1 pour bimekizumab/4 ou 8 semaines jusqu'à la semaine 152.

Après 16 semaines de traitement par bimekizumab/4 semaines, 105 patients atteignant un PASI90 étaient re-randomisés pour recevoir un placebo. 31,4 % (33/105) maintenaient un PASI75 sous placebo jusqu'à la semaine 56, dont 51,5 % maintenaient un PASI90 et 33,3 % un PASI100. Après reprise du bimekizumab, respectivement 96,9 % et 81,3 % des patients atteignaient un PASI90 et 100 à la semaine 104. Entre les semaines 16 et 56, 62,9 % (66/105) des patients re-randomisés dans le bras placebo rechutaient (perte de la réponse PASI75) et recevaient le traitement de sauvetage par bimekizumab/4 semaines. Parmi eux, respectivement 90,8 et 63,1 % retrouvaient une réponse PASI90, et 100 après 12 semaines de reprise du bimekizumab [10].

■ Rhumatisme psoriasique

Une comparaison indirecte ajustée (méthode permettant de comparer les effets absolus des traitements en l'absence d'étude *head to head*) a été menée entre le bimekizumab 160 mg/4 semaines et le guselkumab 100 mg/4 semaines et/8 semaines chez les patients avec un rhumatisme psoriasique bio-naïfs et ayant déjà reçu un anti-TNF. Pour les patients bio-naïfs, les données des patients de BE OPTIMAL (n = 431) ont été comparées à celles de DISCOVER 24 (n = 246 : guselkumab/4 semaines, n = 189 : guselkumab/8 semaines). Pour les patients ayant déjà reçu un anti-TNF, les données des patients de BE COMPLETE (n = 260) ont été comparées à celles de COSMOS 5 (n = 189). Les résultats du bimekizumab à 52 semaines pour l'ACR20, 50 et 70 et le score minimal *disease activity* ont été comparés à ces mêmes critères d'évaluation pour le guselkumab *via* des comparaisons non ajustées avec le placebo. La **figure 2** illustre ces résultats. Le bimekizumab était supérieur au guselkumab

(/4 et 8 semaines) pour tous les critères d'évaluation, avec une différence d'efficacité plus importante pour les critères les plus stringents [11].

■ Études ouvertes ou en vraie vie

Les données de survie des traitements en vraie vie sont un reflet de leur efficacité et de leur tolérance. Cette étude de cohorte menée à partir du registre de pharmacovigilance britannique et irlandais BADBIR (comportant 167 centres), avec des données collectées entre novembre 2007 et juin 2023, a évalué la survie à 1 an (pour efficacité et tolérance) des traitements par adalimumab, brodalumab, ixekizumab, secukinumab, guselkumab et risankizumab, en comparaison à l'ustekinumab. 19 034 séquences de traitement pour 11 877 patients étaient incluses, avec une durée médiane de suivi de 2,3 ans (0,9-4,4), dont adalimumab n = 6815, ustekinumab n = 5 639, brodalumab n = 1 072, ixekizumab n = 3 051, secukinumab n = 1 258, guselkumab n = 1 258, risankizumab n = 832. La survie à 1 an pour efficacité est présentée dans la **figure 3**. Les anti-IL23p19 ont la survie pour efficacité et pour tolérance la plus élevée à 1 an [12].

La prévention du rhumatisme psoriasique par l'utilisation des biothérapies chez les patients avec un psoriasis cutané est un enjeu important. Une étude a été menée à partir de la database Optum comprenant les patients adultes inclus entre janvier 2014 et décembre 2022 avec un diagnostic de psoriasis cutané et qui initiaient une biothérapie. Les patients étaient assignés à une des 4 cohortes selon le type de biothérapie reçue en 1^{re} ligne : anti-IL23, anti-IL17, anti-IL12-23 ou anti-TNF. Étaient exclus les patients avec des antécédents de visites en rhumatologie, ceux avec un diagnostic connu de rhumatisme psoriasique, ayant déjà reçu du méthotrexate ou une biothérapie. Ils étaient suivis 3 ans, jusqu'à l'apparition d'un rhumatisme psoriasique, jusqu'à l'arrêt ou la modification de la biothérapie, ou jusqu'à la perte de vue. 7 144 patients

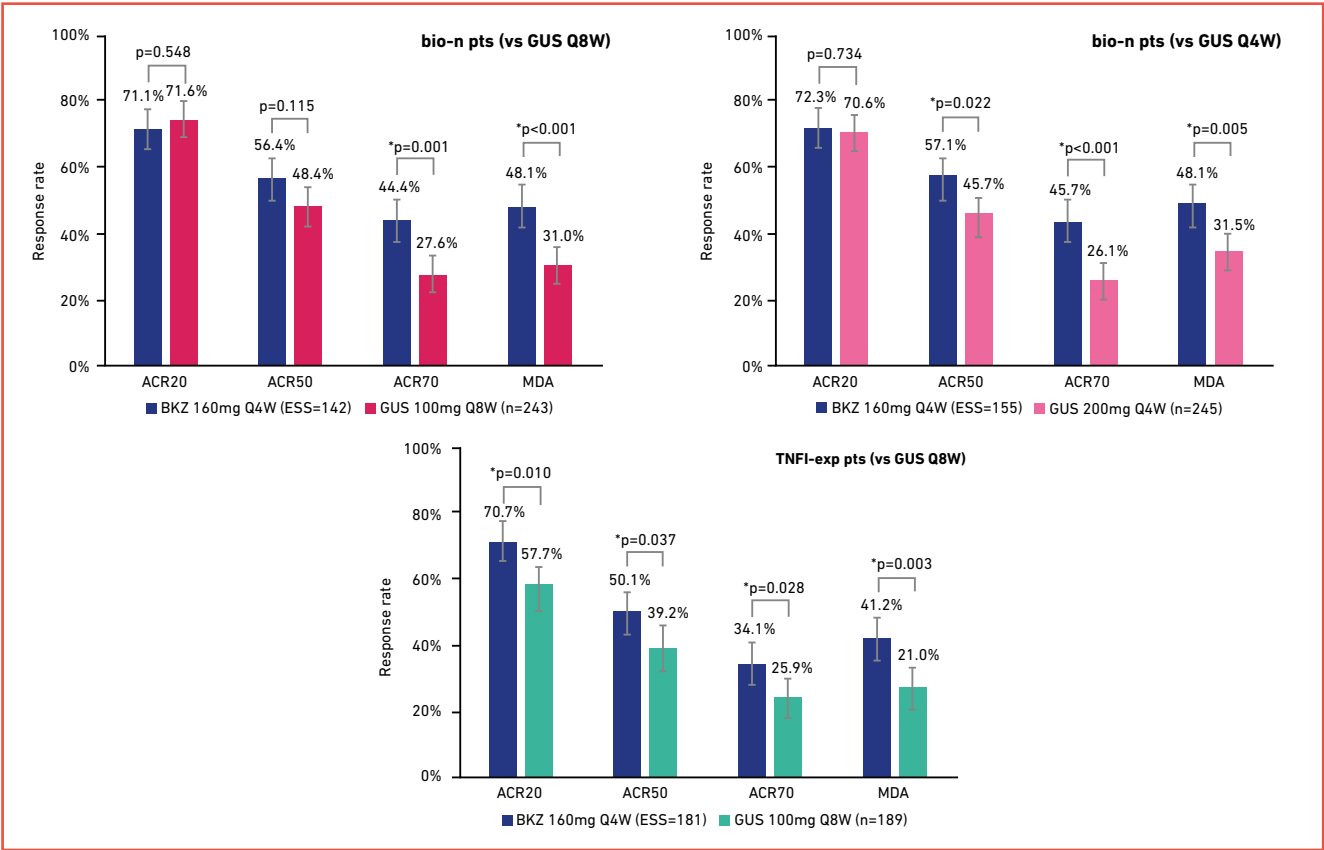


Fig. 2 : Taux de réponse ajusté pour l'ACR 20, 50, 70 et le MDA du bimekizumab et du guselkumab à la semaine 52 chez les patients bio-naïfs et ayant déjà reçu un anti-TNF.

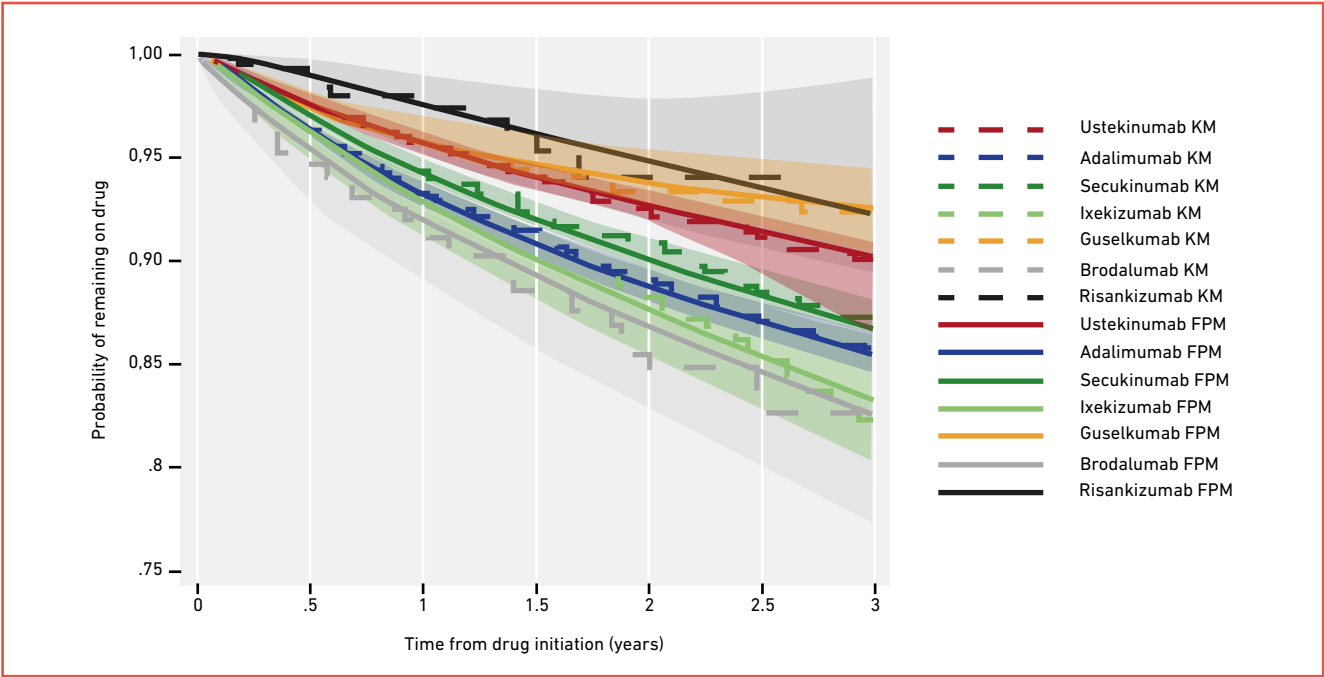


Fig. 3 : Courbe de survie pour efficacité.

naïfs de biothérapie étaient inclus, dont 2 712 dans la cohorte anti-IL23p19, 1 078 dans la cohorte anti-IL12/23, 811 dans la cohorte anti-IL17 et 2 744 dans la cohorte anti-TNF. Les patients sous anti-IL23p19 avaient un risque relatif de développer un rhumatisme psoriasique inférieur à ceux des autres cohortes [13].

La stigmatisation est un élément impactant de façon importante la qualité de vie des patients psoriasiques. L'étude LIBERO VISIBLE, ouverte multicentrique non interventionnelle, a évalué l'impact du brodalumab chez les patients avec un psoriasis stigmatisant et/ou visible. 490 patients étaient inclus (61,4 % d'hommes, âge moyen $47 \pm 15,3$ ans, durée d'évolution du psoriasis $15,6 \pm 13,3$ ans, PASI moyen $15,9 \pm 10,9$, DLQI moyen $13,3 \pm 7,7$ dont 18,7 % des patients avec un DLQI > 10). 79,4 % des patients avaient une atteinte du cuir chevelu, 46,9 % du visage, 46,7 % de la zone génitale, 40,2 % des ongles des mains, 24,3 % des paumes et 17,4 % des plantes. Une atteinte simultanée de plusieurs localisations visibles ou stigmatisantes était fréquente [14]. À la semaine 12, le PASI moyen était de 3,1 avec une réponse rapide dès la 2^e semaine. Il existait également une amélioration rapide des scores spécifiques d'atteinte au niveau du cuir chevelu, du visage, de la zone génitale et palmoplantaire. L'amélioration au niveau unguéal était plus lente, comme attendue [15].

■ Psoriasis pustuleux généralisé

Le spesolimab (anti-IL36R) a prouvé son efficacité dans le traitement des poussées de PPG. Dans l'étude présentée lors de ce congrès, il est évalué dans le cadre de la prévention des poussées. Les patients de 12 à 75 ans avec diagnostic documenté de PPG, ayant déjà eu au moins 2 poussées avec un GPPGA à baseline de 0/1 étaient randomisés 1:1:1:1 pour recevoir une des 3 doses de spesolimab SC (dose élevée: 600 mg puis 300 mg/4 semaines) ou un placebo pendant 48 semaines. Dans cette analyse, les effets de la dose élevée de spesolimab étaient comparés au placebo

concernant le score GPPGA au cours de la période de traitement. La poussée était définie par un score de pustulation ≥ 2 et une augmentation ≥ 2 du GPPGA.

61 patients recevaient la dose élevée de spesolimab et 60 le placebo; leur âge moyen était de 40 ans et 60 % étaient des femmes. La proportion de patients ayant un score GPPGA à 0 à l'inclusion était comparable dans les deux groupes (10 dans le bras spesolimab vs 12,9 % dans le bras placebo), mais moins de patients dans le bras spesolimab avaient un sous-score d'érythème à 0 que dans le bras placebo. 23 % des patients avaient des mutations dans IL36RN.

À la semaine 4, la proportion de patients avec un GPPGA à 0 avait augmenté dans le bras spesolimab (26,7 %), mais pas dans le bras placebo (16,1 %), et celle des patients avec une poussée de PPG était plus faible dans le bras spesolimab (10 %) que dans le bras placebo (35,5 %).

Cette proportion plus élevée de score GPPGA = 0 était maintenue à S24 (33,3 % vs 19,4 % placebo) et à S48 (36,7 vs 22,6 %). Il n'y avait aucune poussée rapportée après la semaine 4 pour les patients du bras spesolimab, mais cette proportion augmentait dans le bras placebo: 45,2 % à S24 et 51,6 % à S48 [16].

BIBLIOGRAPHIE

1. AMSTRONG A *et al.* "Efficacy and safety results from the randomized, double blind, placebo-controlled phase 2b trial of the oral TYK 2 inhibitor TAK-279 in moderate to severe psoriasis". Abstract 2505. EADV 2023.
2. PAPP K *et al.* "Efficacy and safety of ME3183 administered orally in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 2a study". Abstract 6624. EADV 2023.
3. JEMEC G *et al.* "Significant improvements in signs and symptoms with orismilast in moderate to severe psoriasis: efficacy, safety and subanalyses from the phase IIb IASOS trial."
4. JINHUA X *et al.* "Efficacy and safety of vunakizumab in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial." Abstract 115. EADV 2023.
5. SCHÄKEL K *et al.* "Treatment-free period of more than 1 year in guselkumab super responders with short disease duration of psoriasis: withdrawal data from the GUIDE trial". Abstract 2042. EADV 2023.
6. CONRAD C. "Long term remissions through disease modification: are we there yet?" Abstract ID D1T04.1D. EADV 2023.
7. CONRAD C *et al.* "Early intervention with secukinumab may affect the establishment of tissue memory in psoriasis: results from a DNA methylation analysis". Abstract 1737. EADV 2023.
8. AMSTRONG A. "Deucravacitinib in plaque psoriasis: 3-year safety and efficacy results from the phase 3 POETKY PSO-1 et PSO-2 trials". Abstract 2646. EADV 2023.
9. LEBWOHL M *et al.* "Bimekizumab 3-year safety and tolerability in moderate to severe plaque psoriasis: long-term pooled analysis from five phase 3 trials". Abstract 242. EADV 2023.
10. COSTANZO A *et al.* "Bimekizumab response through 3 years in patients with plaque psoriasis who stopped and re-started treatment". Abstract 3592. EADV 2023.
11. WARREN R *et al.* "A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of bimekizumab and guselkumab at 52 weeks for the treatment of psoriatic arthritis". Abstract 07547. EADV 2023.
12. YIU Z *et al.* "Drug survival of interleukin-23 p19 inhibitors compared to other biologics for psoriasis: a cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR)". Abstract 6532. EADV 2023.
13. STROBER B *et al.* "Risk of Developing Inflammatory Arthritis in Psoriasis Patients Initiating Treatment with Biologics: A Population Based Analysis". Abstract 3289. EADV 2023.
14. VON KIEDROWSKI R *et al.* "LIBERO VISIBLE: Disease characteristic of patients with visible and/or stigmatizing psoriasis lesions and impact on quality of life". Abstract 3567. EADV 2023.
15. AUGUSTIN M *et al.* "LIBERO VISIBLE: 12 weeks effectiveness of brodalumab in patients with visible and/or stigmatizing psoriasis lesions". Abstract 3584. EADV 2023.
16. Augustin M *et al.* "Effect of high-dose subcutaneous spesolimab on skin manifestations: Results from the pivotal Effisayil 2 trial of flare prevention in generalized pustular psoriasis". Abstract 1732. EADV 2023.



Dermatite atopique

I. Zarea (service de Dermatologie, Hôpital Saint-Joseph, PARIS)

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique. Sa prise en charge est complexe et peut nécessiter la prescription de traitements systémiques voire biologiques, dans les formes modérées à sévères. Depuis l'arrivée du dupilumab, un anticorps (Ac) monoclonal (anti-IL13/IL4), nous assistons à une révolution thérapeutique avec l'arrivée de nouvelles biothérapies et des Jak-inhibiteurs dans la DA.

Ce dernier congrès de l'EADV a été riche en nouveautés dans la prise en charge de la DA. Nous avons sélectionné les études les plus pertinentes, avec des molécules déjà commercialisées et d'autres qui ne vont pas tarder à enrichir notre arsenal thérapeutique.

Les biothérapies

Plusieurs biothérapies ont montré leur efficacité et innocuité dans les DA. Nous rapportons ici des études avec le némolizumab, le tralokinumab et le lebrikizumab.

1. Le némolizumab

Le némolizumab a montré son efficacité dans la prise en charge de la DA, d'après la présentation intitulée "Le némolizumab améliore les lésions cutanées, le prurit et le sommeil au cours de la dermatite atopique modérée à sévère" de Jonathan Silverberg *et al.* (présentation ID D1T01.1C) [1]. Le némolizumab est un antagoniste du récepteur alpha de l'interleukine 31, qui a démontré son efficacité dans des études de phase 2 chez des adultes atteints de DA. Deux études mondiales de phase 3 conçues de manière identique ont évalué l'efficacité et la sécurité du némolizumab après une période de traitement de 16 semaines chez des patients atteints de DA modérée à sévère insuffisamment contrôlée par des traitements topiques. Il s'agit d'études de phase 3 randomisées, contrôlées par placebo, en double aveugle, ARCADIA 1 (NCT03985943) (n = 941) et ARCADIA 2 (NCT03989349) (n = 787), avec une période initiale de traitement de 16 semaines, suivie d'une période d'entretien de 32 semaines (fig. 1). Les

co-critères principaux étaient le succès de l'évaluation globale de l'investigateur (IGA) (score IGA de 0/1 (peau claire/presque claire) avec une réduction ≥ 2 points par rapport à BL) à la semaine (S) 16 et une amélioration de 75 % de l'eczéma *via* l'indice de superficie et de gravité (EASI75) à la semaine 16. La sécurité a été évaluée tout au long de l'étude.

En termes de résultats, à S16, une proportion significativement plus élevée de patients traités par némolizumab par rapport au placebo a rapporté une amélioration cliniquement significative des lésions cutanées (IGA0/1: 35,6 % vs 24,6 % (p < 0,0006) dans ARCADIA 1 et 37,7 % vs 26,0 % (p = 0,001) dans ARCADIA 2, et EASI75: 43,5 % vs 29,0 % (p < 0,0001) dans ARCADIA 1 et 42,1 % vs 30,2 % (p = 0,0011) dans ARCADIA 2) (fig. 2).

Une proportion significativement plus élevée de patients traités par némolizumab par rapport au placebo a montré une amélioration précoce et durable du prurit (réponse PPNRS: 27,4 % vs 6,5 %

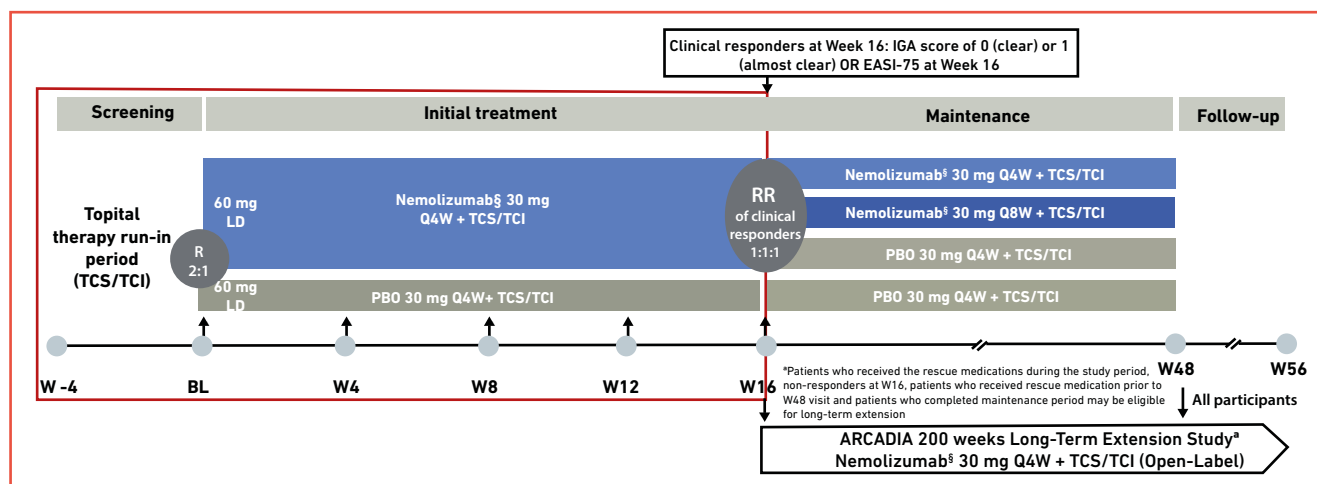


Fig. 1 : Design de l'étude.

($p < 0,0001$) dans l'étude ARCADIA 1 et 26,1 % vs 5,3 % ($p < 0,0001$) dans l'étude ARCADIA 2 à S4 ; et 42,7 % vs 17,8 % dans ARCADIA 1 ($p < 0,0001$) et 41,0 % vs 18,1 % dans ARCADIA 2 ($p < 0,0001$) à S16) (fig. 3).

La variation en pourcentage du PPNRS par rapport au début de l'étude était de -17,8 % contre -7,2 % dans ARCADIA 1 ($p < 0,0001$) et de -18,7 % versus -6,1 % dans ARCADIA 2 ($p < 0,0001$) à S1, qui a augmenté jusqu'à S16 (ARCADIA 1 : -56,1 % vs -30,6 % ; $p < 0,0001$ et ARCADIA 2 : -55,6 % vs 30,3 % ;

$p < 0,0001$ à S16) (fig. 4). Une amélioration des troubles du sommeil a été observée chez une proportion significativement plus élevée de patients du groupe némolizumab versus placebo à S16 : 37,9 % versus 19,9 % ; $p < 0,0001$ dans ARCADIA 1 et 33,5 % versus 16,2 % ; $p < 0,0001$ dans l'étude ARCADIA 2 (fig. 5). Le profil d'innocuité était comparable entre les deux groupes, la plupart des événements indésirables survenus pendant le traitement était de gravité légère ou modérée.

Dans ce travail, le némolizumab toutes les 4 semaines a été bien toléré, avec une

bonne efficacité chez les adultes et les adolescents atteints d'une DA modérée à sévère. La résolution du prurit et des troubles du sommeil a été rapide et soutenue jusqu'à S16.

2. Le tralokinumab

Ont également été présentés les résultats d'efficacité et de tolérance d'un autre traitement biologique, le tralokinumab (TRA), anticorps monoclonal qui neutralise spécifiquement l'interleukine-13. Le tralokinumab a l'AMM dans le traitement des patients atteints de DA

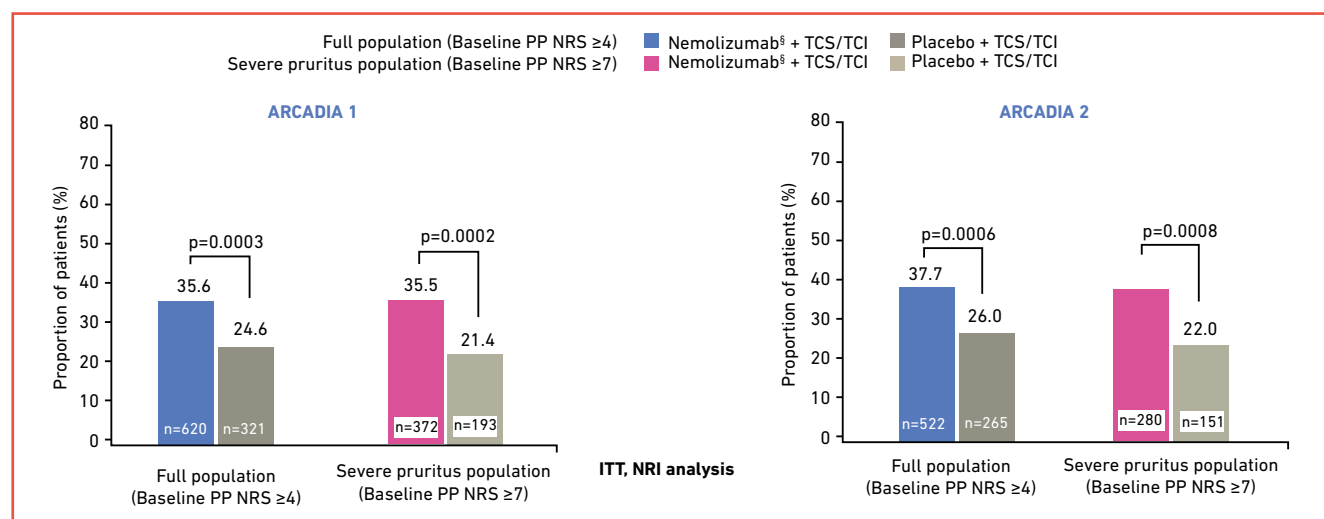


Fig. 2 : Efficacité à la semaine 16-IGA.

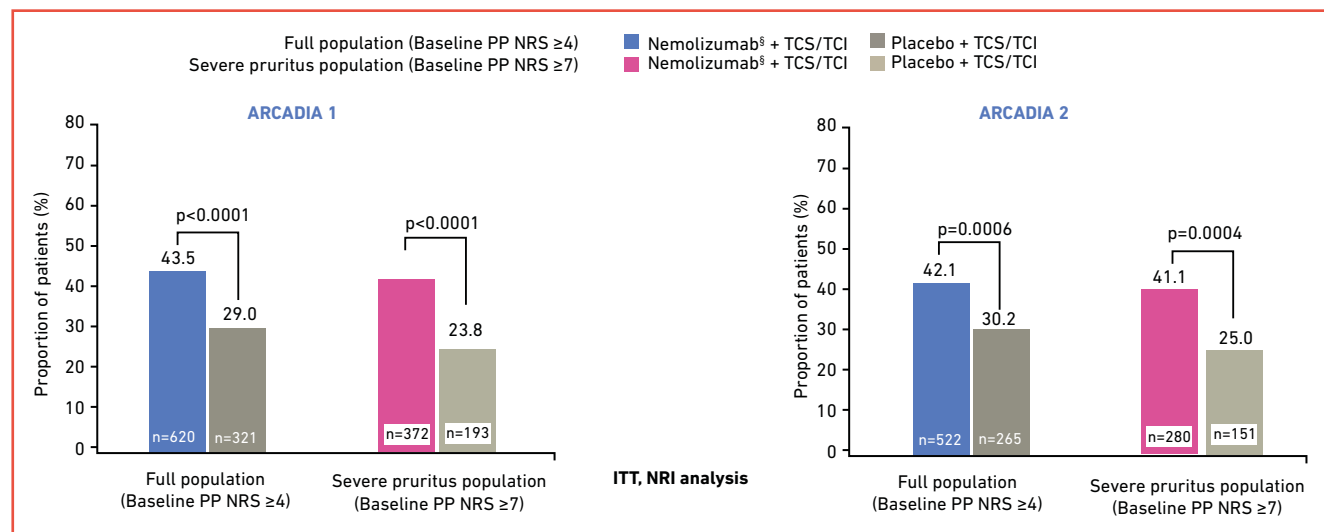


Fig. 3 : Efficacité à la semaine 16-EASI75.

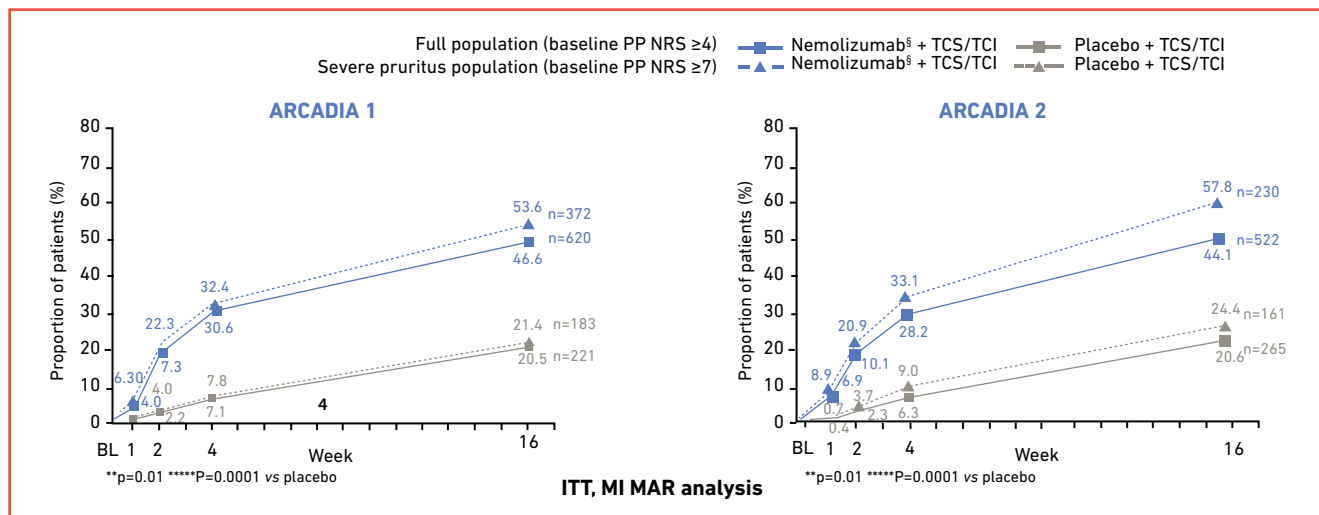


Fig. 4 : Critère secondaire : une amélioration ≥ 4 points du PP NRS.

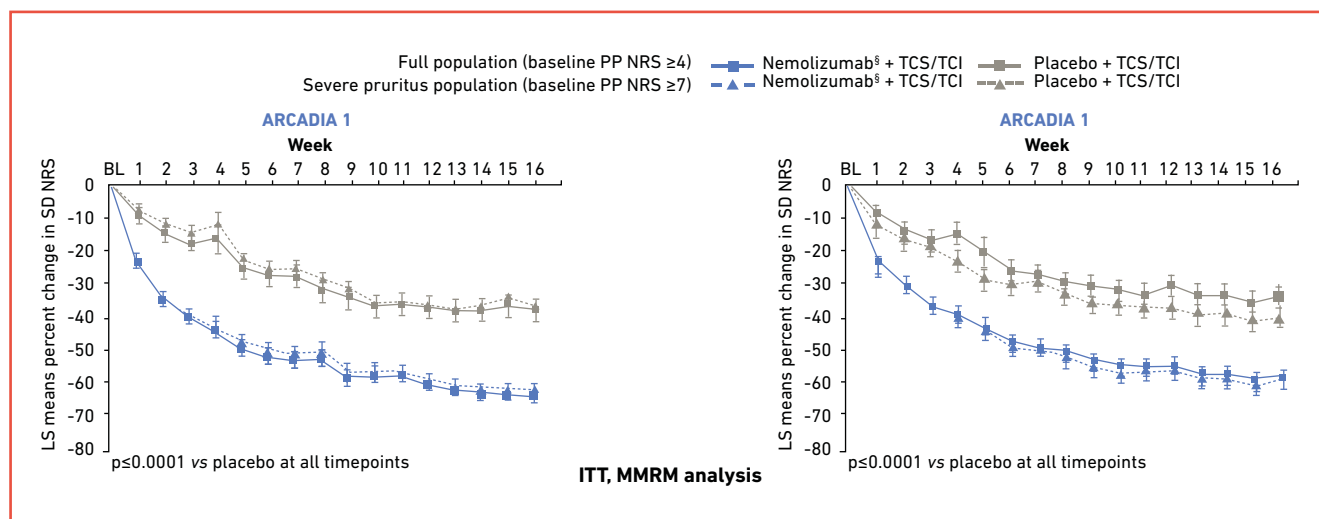


Fig. 5 : Critère secondaire : pourcentage d'amélioration des troubles du sommeil (SD).

modérée à sévère. Des études cliniques précédentes allant jusqu'à 52 semaines de traitement avaient montré que le TRA était efficace et bien toléré en monothérapie et en association avec un traitement topique.

Le TRA a montré un maintien d'efficacité à 4 ans de traitement d'après la communication de Gooderham M *et al.*, (Présentation ID FC06.2) [2]. Dans ce travail et pour évaluer l'efficacité du tralokinumab à long terme dans la DA modérée à sévère, les auteurs ont réalisé une analyse *post hoc*, limitée à la popu-

lation de patients la plus large et la plus homogène, avec la durée de traitement la plus longue dans les essais parentaux de phase III ECZTRA-1 ou ECZTRA-2 et jusqu'à 152 semaines dans l'étude de suivi à long terme ECZTEND au 30 avril 2022, date de clôture des données. Au total, 347 patients adultes avec un âge moyen (DS) de 42,2 (14,5) ans et un EASI moyen (DS) de 30,8 (13,7) à l'inclusion dans l'essai parental ont été inclus dans cette analyse. Après 4 ans de traitement total par TRA (à S152 dans ECZTEND), un score IGA0/1 [% (n/N)] a été observé chez 52,6 % (92/175) des patients, un

score EASI75 chez 84,5 % (147/174) et un score EASI90 chez 64,4 % (112/174) des patients (**fig. 6**).

De plus, un score EASI ≤ 7 (correspondant à une maladie légère) a été observé chez 84,5 % (147/174) des patients, un prurit hebdomadaire NRS ≤ 4 (pas ou peu de démangeaisons) chez 68,0 % (119/175) et un DLQI ≤ 5 (pas ou peu d'effet de la DA sur la qualité de vie) chez 79,0 % (128/174) des patients. Des analyses de sensibilité pour IGA0/1 et EASI75 ont également été réalisées. Le profil de sécurité était favorable et cohérent avec

les analyses précédentes, aucun nouveau signal de sécurité n'étant apparu avec la poursuite de l'utilisation du TRA. Ces résultats confirment donc le bon contrôle de la maladie sous TRA ± corticostéroïdes topiques pendant 4 ans chez des patients présentant une DA modérée à sévère.

Dans un second travail de Reich *K et al.*, (présentation ID FC05.9), il a été discuté les données de tolérance jusqu'à 4,5 ans pour le TRA dans la DA à travers 8 études cliniques [3]. Dans ce travail, le but était d'évaluer la sécurité à long terme du TRA dans le cadre d'une analyse intégrée de 7 essais cliniques de phase III (NCT03131648, NCT03160885, NCT03363854, NCT03562377, NCT03526861, NCT03761537, NCT04587453) d'une durée maximale de 52 semaines et de l'étude de prolongation en cours, jusqu'à 5 ans (ECZTEND; NCT03587805). Les données ont été analysées en deux sous-groupes : 1 ensemble de données contrôlées *versus* placebo (PC) issues de la période initiale de 16 semaines et 1 ensemble de données "tout tralokinumab" (TTRA) combinant plusieurs essais, incluant les patients depuis la première dose de TRA jusqu'à la fin de l'exposition au TRA ou la date de clôture des données (30 avril 2022). Tous

les événements indésirables (EI) survenus au cours du traitement ont été enregistrés. Les EI d'intérêt particulier (EIIP) ont été prédéfinis. Les proportions de patients présentant des événements et les ratios d'incidence (IR) pour 100 patients/années d'exposition (PAE) ont été calculés.

Au total, 2 693 patients (≥ 12 ans) ont reçu du TRA pendant 238,5 semaines (environ 4,5 ans), avec une durée médiane d'exposition de 76,5 semaines dans l'ensemble de données TTRA. La durée totale d'exposition était de 5 320,2 PA. L'âge médian à l'inclusion était de 33 ans (12-92 ans). 10,4 % des patients étaient âgés de moins de 17 ans. 2 307 patients ont présenté un EI (IR = 202,0), dont la plupart (97,3 %) étaient légers à modérés. Des EI graves ont été rapportés chez 226 patients (IR = 4,5) : ils ont été considérés comme possible-ment ou probablement liés au traitement par l'investigateur chez 50 patients (IR = 0,9). Les interruptions du traitement en raison de la survenue d'EI étaient rares (IR = 2,8). Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement avec un IR > 0,1 étaient la DA (IR = 0,5) et la réaction au site d'injection (RSI) (IR = 0,2). Les EI les plus fréquemment signalés (**tableau 1**) dans l'ensemble de données TTRA correspondaient à ceux de l'ensemble de données PC, notamment

les rhinopharyngites (IR = 18,4), les infections des voies respiratoires supérieures (IR = 6,9), les conjonctivites (IR = 5,0), les RSI (IR = 3,6), les conjonctivites allergiques (IR = 2,7) et les douleurs au point d'injection (IR = 1,5). Les EIIP, notamment les troubles oculaires, les infections cutanées nécessitant un traitement systémique et les tumeurs malignes, ont été observés dans l'ensemble de données ATRA à des taux similaires ou inférieurs à ceux rapportés dans l'ensemble de données PC.

Toutes ces données sont rassurantes concernant la tolérance du TRA avec une durée de suivi de plus de 4 ans et sans aucun nouveau signal de tolérance.

3. Le lebrikizumab

Le lebrikizumab, un autre anticorps monoclonal anti-IL13, a également démontré son efficacité dans la DA. Jonathan Silverberg *et al.* ont présenté un travail montrant le maintien de la stabilité de la réponse au cours du traitement par lebrikizumab jusqu'à la semaine 52 (Poster 0461) [4].

En effet, dans les études ADvocate1 (ADv1) et ADvocate2 (ADv2), à la semaine 16, le lebrikizumab 250 mg toutes les deux semaines (Q2W) a mon-

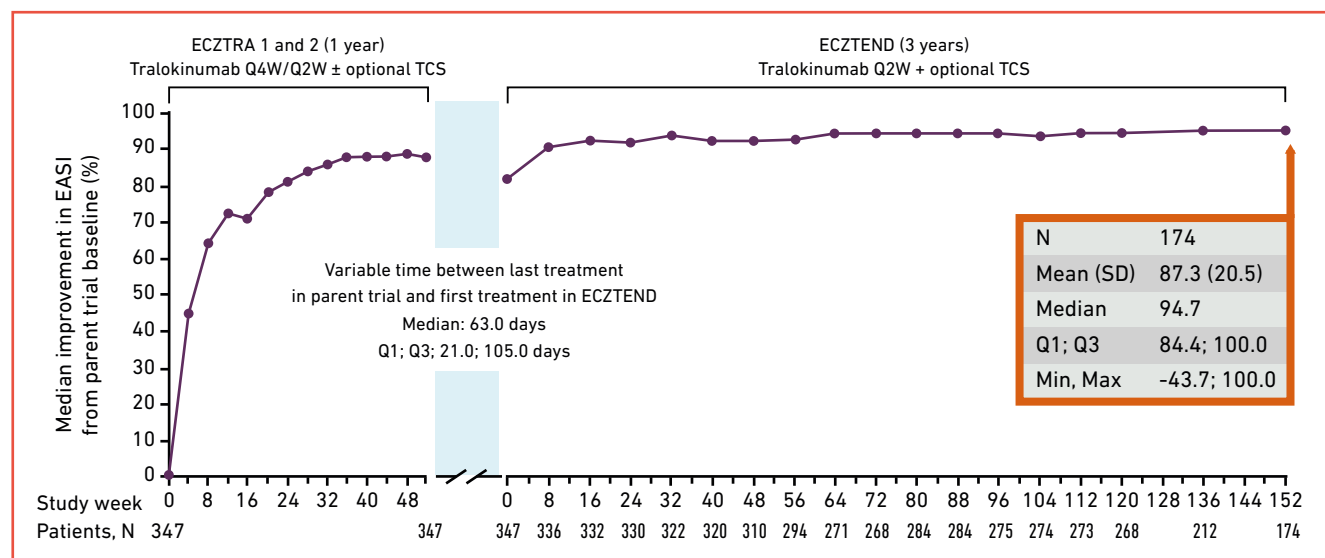


Fig. 6 : ECZTRA 1 et 2 (1 an) – ECZTEND (3 ans) – EASI.

	PBO-CTRL Safety Set (Week 0-16)				ALL-TRALO Safety Set	
	Tralokinumab (N=1939; PYE=587.2)		Placebo (N=913; PYE=271.3)		Tralokinumab (N=2693; PYE=5320.2)	
	n (adj%)	adj IR	n (adj%)	adj IR	n (%)	IR
Adverse events (AEs)	1325 (67.5)	424.8	616 (68.1)	475.3	2307 (85.7)	202.2
Severity:						
– Mild	1087 (55.4)	295.2	471 (51.6)	278.5	2051 (76.2)	126.1
– Moderate	617 (30.5)	125.5	326 (37.0)	174.7	1472 (54.7)	52.4
– Severe	90 (4.3)	14.7	55 (6.4)	22.6	259 (9.6)	5.2
Serious AEs	43 (2.0)	6.7	29 (3.3)	11.1	226 (8.4)	4.5
AEs leading to drug withdrawal	42 (2.0)	6.8	18 (2.0)	7.0	147 (5.5)	2.8
Death	1 (0.1)	0.3	0.0	0.0	1 (<0.1%)	0.0

Tableau 1: Effets indésirables.

tré une efficacité statistiquement significative *versus* placebo dans la DA. Dans ce travail, ont été inclus les patients qui ont répondu au lebrikizumab à la fin de la période d'induction de 16 semaines. Ils ont été re-randomisés selon un rapport 2:2:1 pour recevoir lebrikizumab toutes les 2 semaines (Q2W), lebrikizumab toutes les 4 semaines (Q4W) ou le placebo (retrait), toutes les 2 semaines, pendant 36 semaines supplémentaires. Les répondeurs S16 étaient ceux obtenant un EASI75 ou un IGA0/1 avec une amélioration ≥ 2 points et sans utilisation de médicaments de secours. L'absence de fluctuations ou des fluctuations minimales était définie comme le maintien de l'EASI75 pendant au

moins 80 % des visites d'étude de S16 à S52. L'EASI90 a été analysé de la même manière. Les analyses ont été effectuées sur la population regroupée modifiée de ADv1 et ADv2. L'objectif de cette analyse est de déterminer la proportion et la trajectoire d'efficacité individuelle des patients dermatite atopique traités par lebrikizumab qui ont présenté une réponse stable avec des fluctuations d'efficacité nulles ou minimales de S16 à S52 chez les répondeurs à S16.

Dans ADv1 et 2, 291 patients répondaient aux critères de réponse à S16 (EASI75 ou IGA0/1 avec une amélioration ≥ 2 points et sans utilisation de médicaments de secours) et ont été

re-randomisés pour recevoir lebrikizumab toutes les 2 semaines (n = 113), ou toutes les 4 semaines (n = 118), ou retrait (n = 60) de S16 à S52. Les proportions de patients ayant maintenu EASI75 pendant au moins 80 % de la période d'entretien étaient de 71 % (lebrikizumab Q2W et Q4W chacun) et de 60 % (retrait). Les proportions de patients ayant maintenu EASI75 lors de toutes les visites d'étude étaient de 53 % (lebrikizumab Q2W), 55 % (lebrikizumab Q4W) et 38 % (retrait). Les proportions de patients ayant atteint et maintenu l'EASI90 pendant au moins 80 % des visites d'étude étaient de 45 % (lebrikizumab Q2W), 51 % (lebrikizumab Q4W) et 35 % (retrait) (**fig. 7**).

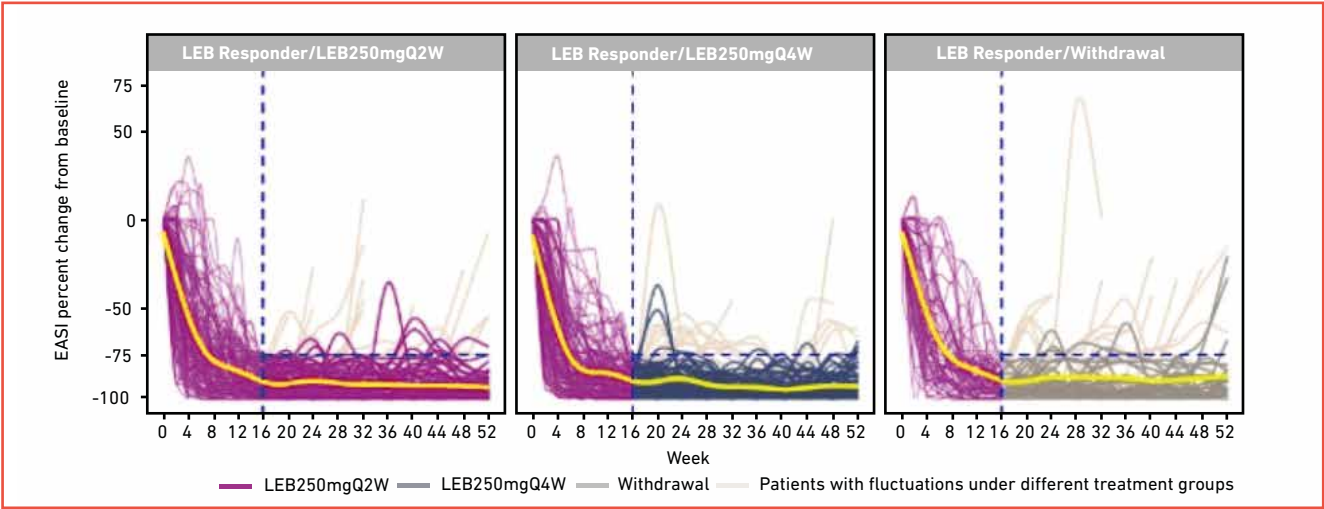


Fig. 7: EASI: Variation en pourcentage depuis l'inclusion.

Au total, dans ADv1 et 2, environ 7 patients sur 10 ayant poursuivi le traitement par lebrikizumab ont maintenu au moins une réponse EASI75 avec des fluctuations minimales ou nulles. Les données montrent que la plupart des patients traités par lebrikizumab en monothérapie Q2W et Q4W maintiennent une réponse stable avec des fluctuations d'efficacité nulles ou minimales jusqu'à S52.

Les Jak-inhibiteurs

Les Jak-inhibiteurs sont récemment venus enrichir l'arsenal thérapeutique dans la DA. D'après la communication intitulée "Efficacité et innocuité de l'upadacitinib à 140 semaines chez l'adolescent et l'adulte avec une dermatite atopique modérée à sévère (étude de phase 3)", Jonathan Silverberg *et al.* (Présentation ID D1T01.1B) ont étudié l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib (UPA), qui est un inhibiteur oral de la Janus kinase 1 (JAK1) administré sur 140 semaines. Il s'agit d'une étude de phase 3, en double aveugle et multicentrique (Measure Up 1, NCT03569293). Ont été inclus des patients âgés de 12 à 75 ans et atteints de DA modérée à sévère. Ces patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir 15 mg d'UPA (UPA15), 30 mg d'UPA (UPA30) ou un placebo (PBO) une fois par jour (fig. 8). Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients obtenant une réponse EASI75 et un vIGA-AD 0/1 avec un score de ≥ 2 de réduction par rapport à la valeur initiale du vIGA-AD 0/1 à la semaine 16. Une amélioration significative du prurit, définie comme une réduction ≥ 4 points sur l'échelle d'évaluation numérique du prurit le plus intense (Δ WP-NRS ≥ 4), a été évaluée chez les patients présentant un WP-NRS ≥ 4 au départ [5].

L'efficacité de l'UPA a été maintenue jusqu'à la semaine 140 depuis la semaine 16. Les proportions de patients dans les groupes UPA15 (205), UPA30 (206), PBO/UPA15 (91) et PBO/UPA30 (94) atteignant EASI75 à la semaine 140

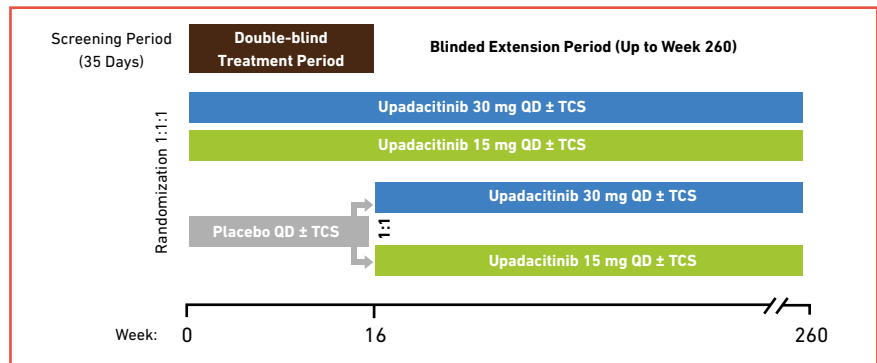


Fig. 8 : Design de l'étude.

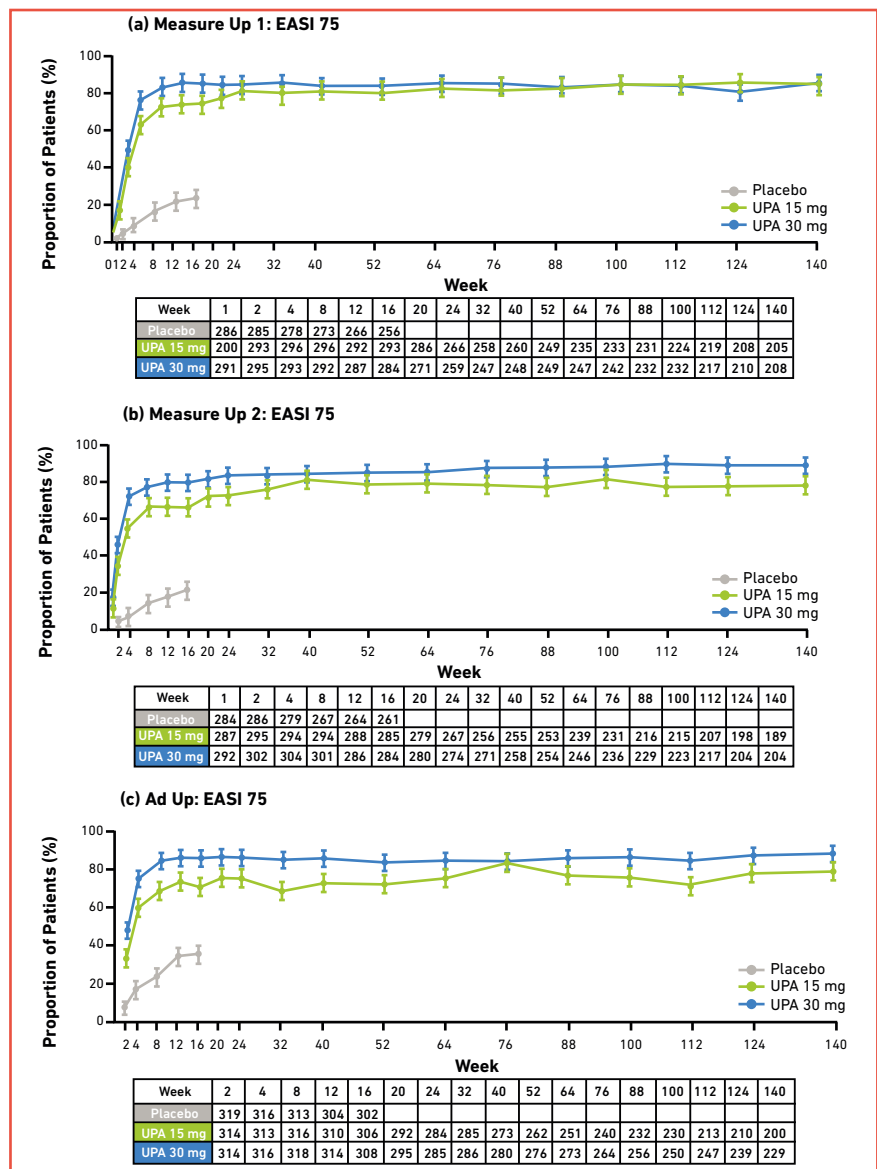


Fig. 9 : EASI75 durant 140 semaines.

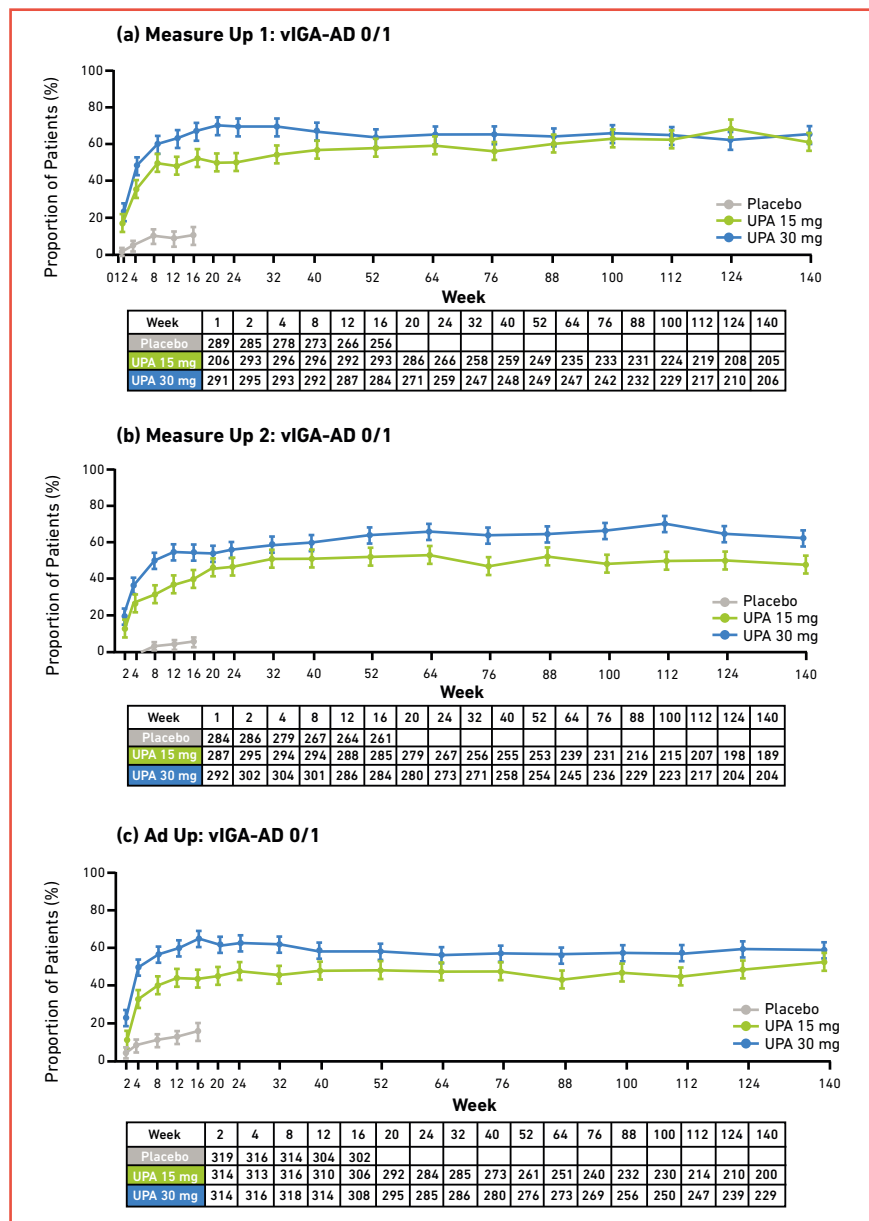


Fig. 10 : vIGA-AD durant 140 semaines.

étaient de 88,8 % (182), 90,3 % (186), 83,5 % (76) et 89,4 % (84), respectivement (**fig. 9**), et pour vIGA-AD 0/1 étaient de 63,4 % (130), 65,5 % (135), 60,4 % (55) et 75,5 % (71) (**fig. 10**), respectivement.

Les proportions de patients obtenant une amélioration (réduction) du WP-NRS ≥ 4 par rapport à la valeur initiale à la semaine 140 étaient respectivement de 68,0 % (136), 70,5 % (146), 71,3 % (62)

et 81,3 % (74). Dans l'ensemble, les taux d'effets secondaires sévères étaient similaires dans tous les groupes de traitement et aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé par rapport au profil d'innocuité connu de l'UPA.

Au total, dans cette analyse intermédiaire, une réduction des lésions de DA et du prurit maintenue jusqu'à 140 semaines, ainsi qu'un profil d'in-

nocuité constant ont été observés avec l'UPA 15 mg et l'UPA 30 mg chez des patients adolescents et adultes atteints de DA modéré à sévère.

■ Les nouvelles molécules

1. L'amlitélímab

De nouvelles molécules avec des mécanismes d'action intéressants ont également été présentées au cours de ce dernier congrès européen, comme l'amlitélímab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-OX40L, premier de sa classe, entièrement humain et non déplétant, qui bloque les interactions OX40L-OX40 et qui a démontré son efficacité et un profil de sécurité acceptable dans un essai de phase 2a chez des adultes atteints de DA modérée à sévère.

D'après ce travail intitulé "Efficacité et tolérance de l'amlitélímab (anticorps anti-OX-40L) chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère : résultats à 24 semaines d'une étude de phase 2b (STREAM-AD)", Stephan Weidinger *et al.* (Présentation ID D3T01.3G) ont présenté les résultats d'efficacité et de sécurité à 24 semaines de l'amlitélímab. [6] Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle contrôlé par placebo. Cette étude en double aveugle est conçue en 2 parties : une période de traitement de 24 semaines (partie 1, complétée et présentée ici) et une période de maintien/retrait de 36 semaines en cours. Les patients adultes atteints de DA modérée à sévère étaient randomisés selon un schéma 1:1:1:1:1 pour recevoir l'amlitélímab toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée selon les dosages suivants : 250 mg avec une dose de charge de 500 mg, 250 mg, 125 mg et 62,5 mg sans dose de charge ou le placebo. Le critère d'évaluation principal était la variation en pourcentage du score EASI à S16. Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation de l'EASI à S24 et l'EASI75 à S16 et S24.

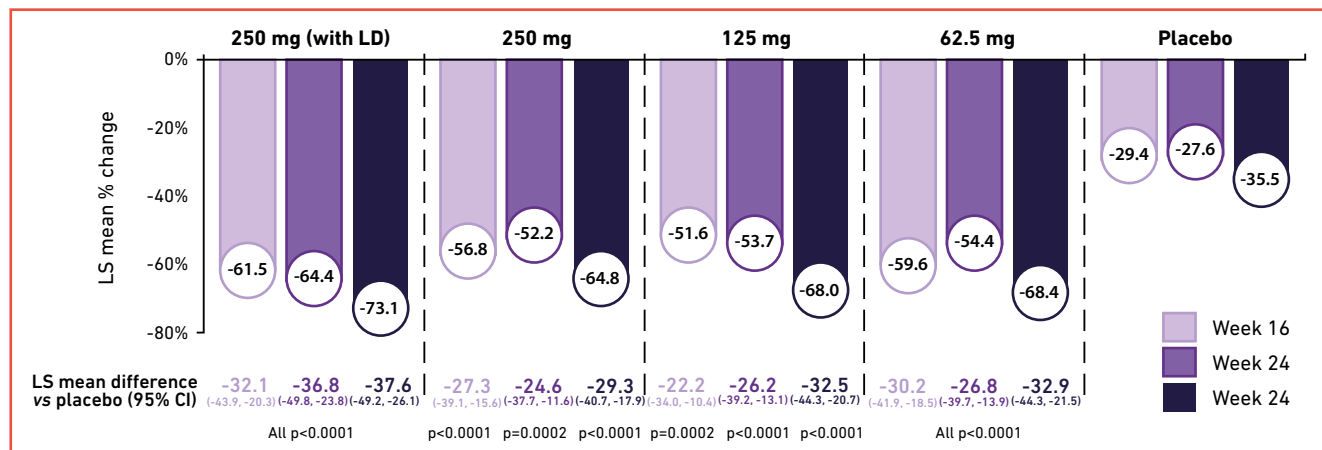


Fig. 11: Variation en pourcentage de l'EASI depuis l'inclusion jusqu'aux semaines 16 et 24.

Le traitement par amlitélimalib a induit une réponse à S26 significativement supérieure à celle du placebo. Le groupe traité par 250 mg avec dose de charge a obtenu la réponse la plus élevée à S16 avec une diminution de l'EASI de 32,1. Les autres groupes sans dose de charge ont obtenu les réponses suivantes : 250 mg, -27,3 ; 125 mg, -22,2 et 62,5 mg, -30,2.

Tous les groupes de doses d'amlitélimalib ont démontré une efficacité significative par rapport au placebo pour l'EASI75, l'IGA et le PP-NRS ≥ 4 , excepté pour la dose de 250 mg pour 0/1 à S16 (fig. 11). Une poursuite de l'amélioration était observée à S24. Le traitement était bien toléré.

Au total, l'amlitélimalib a démontré sa supériorité par rapport au placebo à S16 concernant la variation du score EASI. L'efficacité la plus importante était obtenue avec la dose de 250 mg précédée d'une dose de charge de 500 mg. Le traitement était bien toléré. La phase d'extension jusqu'à 52 semaines est en cours.

2. Le delgocitinib

L'eczéma chronique des mains (ECM) est une maladie inflammatoire chronique dont l'origine est multifactorielle, irritative, allergique... Il peut être observé également au cours de la DA. L'ECM impacte fortement la qualité de vie. Le

delgocitinib est un inhibiteur topique pan-Janus kinase (JAK) qui a démontré son efficacité avec une bonne tolérance dans l'essai pivot de phase 3 DELTA 1 (NCT04871711).

Une nouvelle étude, "Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema: results of the Phase 3 DELTA 2 trial" de S. Schliemann, a été présentée. Le but était de confirmer l'efficacité, l'innocuité et l'effet sur la qualité de vie du delgocitinib [7].

Il s'agit de l'étude DELTA 2 de phase 3 (NCT04872101), essai randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* véhicule, chez des adultes atteints d'ECM modéré à sévère. Les patients ont été randomisés

selon un rapport 2:1 pour recevoir une crème de delgocitinib à 20 mg/g deux fois par jour (n = 314) ou un véhicule de crème (n = 159) pendant 16 semaines, avec un suivi de 2 semaines et une extension de l'étude en ouvert sur 36 semaines (NCT04949841). Le critère d'évaluation principal était l'obtention d'un score IGA-ECM de 0/1 avec une amélioration ≥ 2 par rapport au score initial à S16. Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient une amélioration $\geq 75\%$ / $\geq 90\%$ du "Hand Eczema Severity Index: HECSI-75/90" et une amélioration ≥ 4 points du score de la qualité de vie (DLQI).

À la semaine 16, une proportion significativement plus élevée de patients traités par le delgocitinib a obtenu un IGA-ECM 0/1 (29,1 % vs 6,9 % ; p < 0,001),

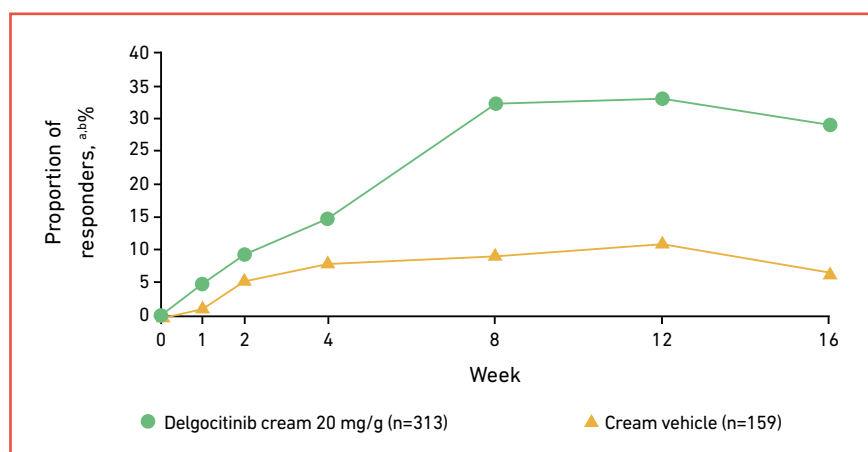


Fig. 12: Proportion de patients ayant obtenu un IGA-ECM 0/1 à la semaine 16.

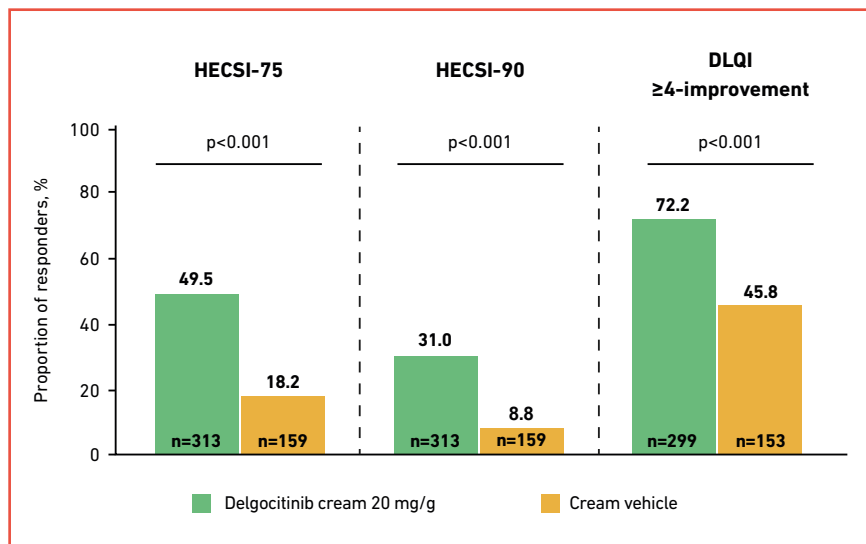


Fig. 13 : Proportion de patients ayant obtenu un HECSI-75, HECSI-90 et une amélioration ≥ 4 points du DLQI à la semaine 16.

HECSI-75 (49,5 % vs 18,2 % ; $p < 0,001$), HECSI-90 (31,0 % vs 8,8 % ; $p < 0,001$) et une amélioration d'au moins 4 points du DLQI (72,2 % vs 45,8 % ; $p < 0,001$) (**fig. 12 et 13**). Il n'y avait aucune différence entre le delgocitinib et le véhicule en termes de proportion de patients ayant signalé des événements indésirables (EI ; 45,7 % vs 44,7 %) et des EI graves (1,6 % vs 1,9 %). Les taux d'EI évalués comme étant probablement ou éventuellement liés au médicament à l'étude étaient similaires entre le delgocitinib (31,29 pour 100 années-patients d'observation [PYO]) et l'excipient crème (30,87 pour 100 PYO). Les taux d'EI conduisant à l'arrêt du médicament à l'étude étaient numériquement plus élevés avec le véhicule (11,02 pour 100 PYO) qu'avec le delgocitinib (1,04 pour 100 PYO).

Au total, la crème de delgocitinib a démontré son efficacité dans l'ECM avec une bonne tolérance. Ces résultats étaient cohérents avec ceux précédemment rapportés dans l'étude DELTA 1.

Conclusion

Ce dernier congrès européen de dermatologie a été riche en nouvelles données concernant la prise en charge de la DA, avec des résultats d'efficacité et d'innocuité qui se confirment pour certaines molécules comme le tralokinumab et le lebrikizumab. De nouvelles molécules montrent leur efficacité dans la DA comme le némolizumab et l'amlitelimab. Le tapinarof en topique a également montré son efficacité avec un bon profil de tolérance.

BIBLIOGRAPHIE

1. SILVERBERG J, THAÇI D, KIM A *et al.* "Nemolizumab improves skin lesions, itch and sleep disturbance in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two identical phase 3 multinational studies (ARCADIA 1 and ARCADIA 2)". Abstract 6614. EADV 2023.
2. BLAUVELT A, LANGLEY R, PERIS K *et al.* "Continuous tralokinumab treatment over 4 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis provides long-term disease control". Abstract 4551. EADV 2023.
3. REICH K, LANGLEY R, SILVESTRE JF *et al.* "Safety of tralokinumab for the treatment of atopic dermatitis in patients with up to 4.5 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials". Abstract 4553. EADV 2023.
4. SILVERBERG J, WOLLENBERG A, STEIN GOLD L *et al.* "Patients maintain stable response with no or minimal fluctuations during treatment with lebrikizumab up to week 52". Abstract 3387. EADV 2023.
5. SILVERBERG J, GUTTMAN-YASSKY E, SIMPSON E *et al.* "Efficacy and safety of upadacitinib through 140 weeks in adolescents and adults with moderate-to severe atopic dermatitis: phase 3 randomized clinical trial results". Abstract 4392. EADV 2023.
6. Weidinger S, Blauvelt A, Papp K. "Efficacy and safety of amlitelimab (an anti-OX40 ligand antibody) in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: 24-week results from a Phase 2b trial (STREAM-AD)". Abstract 6744. EADV 2023.
7. SCHLIEMANN S *et al.* "Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema: results of the Phase". DELTA 2 trial. Abstract 1620. EADV 2023.