

**16^e Journée
Scientifique conjointe
du Groupe de Recherche
sur le PSORIASIS
et du Groupe HS France**

Vendredi 7 octobre 2022

Espace du Centenaire
Maison de la RATP – Paris

Actualités sur le Verneuil

Axel Villani

Hôpital Edouard Herriot, Service de Dermatologie
Université Claude Bernard Lyon 1 – Faculté de médecine Lyon-Est
Centre International de Recherche en Infectiologie – *Team Epidermal Immunity and Allergy*



Liens d'intérêt

- Consultant pour Abbvie, Amirall, BMS, Janssen, Leo Pharma, MSD, Novartis, UCB

Epidémiologie – Comorbidités

HS & syndrome de l'intestin irritable

The relationship between hidradenitis suppurativa and irritable bowel syndrome: a cross-sectional study bowel syndrome: a cross-sectional study

- 80 patients HS vs 80 contrôles
- Diagnostic de SII selon les critères de Rome IV
- Prévalence SII chez les HS = 67,50% vs 28,75% ($p < 0,01$)

New insights in hidradenitis suppurativa from a population-based Dutch cohort: prevalence, smoking behaviour, socioeconomic status and comorbidities

- >56 000 répondants – questionnaire -> prévalence HS = 2,1% (auto-diagnostic/questionnaire)
- 448 diagnostiqués précédemment – 708 diagnostiqués *via* questionnaire
 - 0,8% HS diagnostiqués et 1,3% d'HS non diagnostiqués
- HS significativement associé à :
 - Obésité – Diabète de type 2 – Maladie de Crohn – Syndrome de l'intestin irritable
 - Polyarthrite rhumatoïde, Psoriasis, Pelade, Acné
 - BPCO, Asthme
 - Anxiété, Syndrome dépressif, Syndrome de fatigue chronique, Fibromyalgie
 - Analyse multivariée : Acné, Syndrome de fatigue chronique, Fibromyalgie
- Arthrite chez les patients HS :
 - OA (5,6%), polyarthrite rhumatoïde (1,1%), PsA (0,4%), SpA (0,4%)

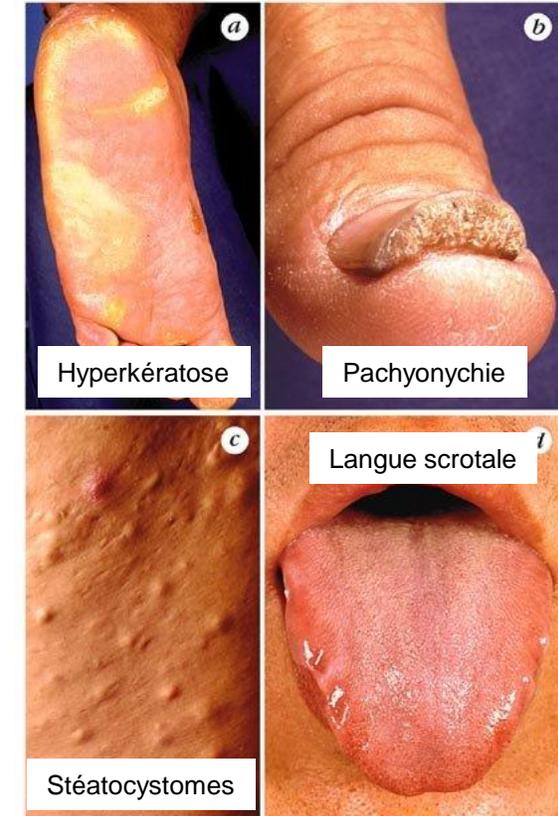
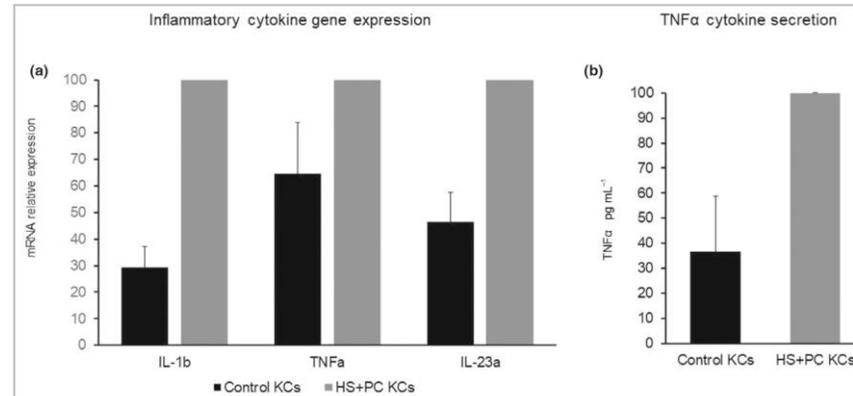
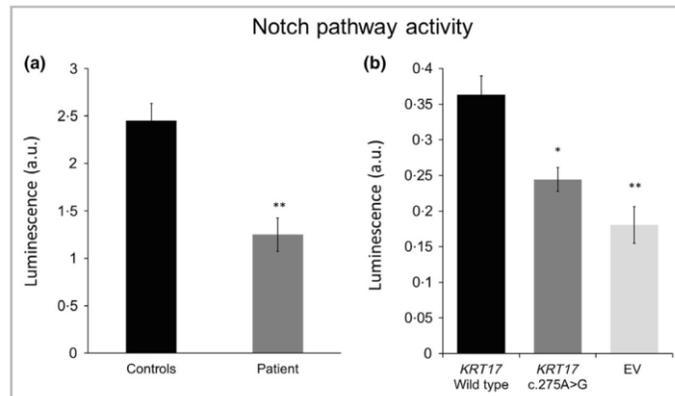
Dermibas et al. Turk J Med Sci. 2022

Prens et al. Brit J Dermatol. 2022

Jorgensen et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022

HS & pachyonychie congénitale

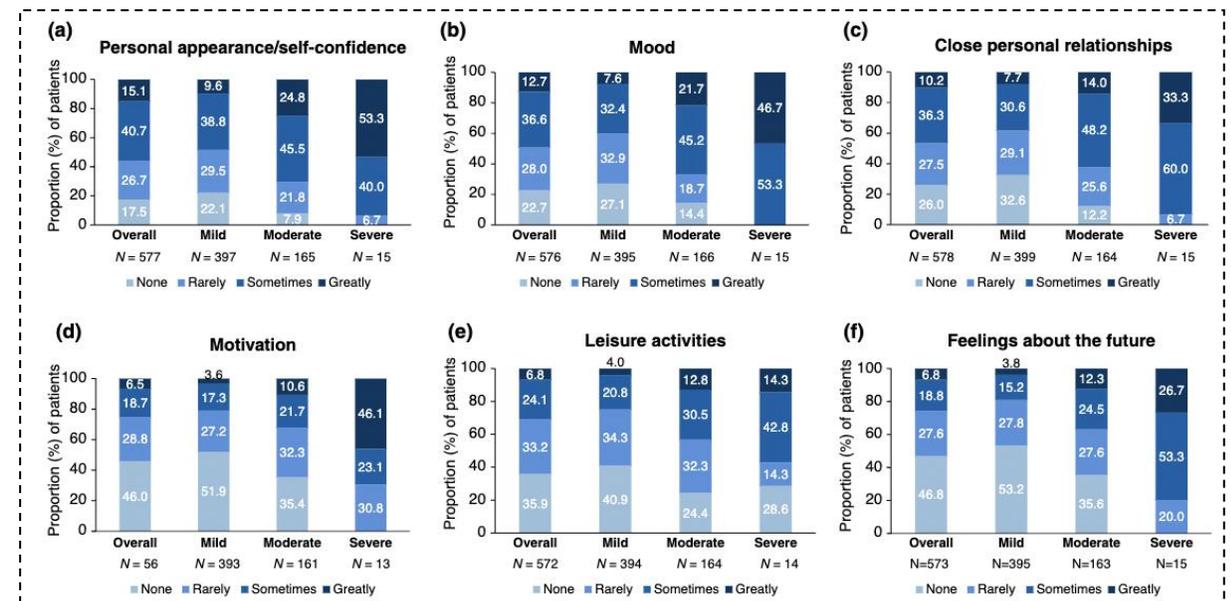
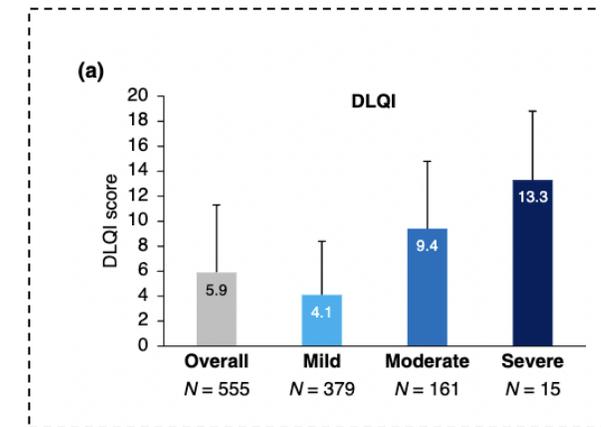
- Pachyonychia congenita – association à HS
- 72/278 HS & PC -> prévalence 25,9%
- Mutation gène
 - *KRT17* (43%)
 - *KRT6A* (29%)
 - *KRT6B* (19%)
- Transfection de KC avec *KRT17* muté ou sauvage
 - ↘ de l'activité voie de NOTCH (activité luciférase)
 - ↗ mRNA cytokines pro-inflammatoires (IL-1b, TNFα, IL-23)



Smith et al. Human Molecular Genetics. 1998
Pavlosky et al. Brit J Dermatol. 2022

HS – besoins manquants dans l'HS et sévérité

- 1787 patients HS – questionnaires remplis par dermatologues et patients
- EU5 & US
- Sévérité : 66% léger – 29,3% modéré – 4,7% sévère
- Patients HS non stables/dégradation de l'état sur les 12 derniers mois
 - Médecins : 17,1%
 - Patients : 12,6%
- Chez les patients traités, symptômes résiduels avec altération qualité de vie :
 - Douleurs : 49,5%
 - Inflammation/erythème : 46,1%
 - Prurit : 29,9%

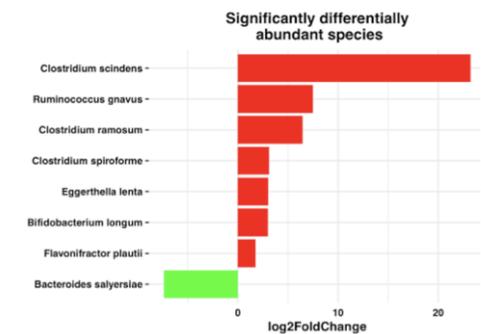
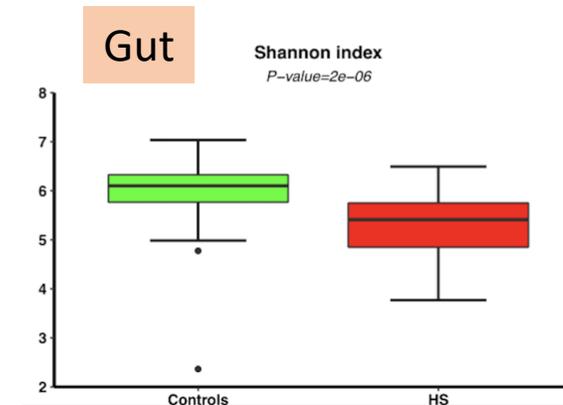
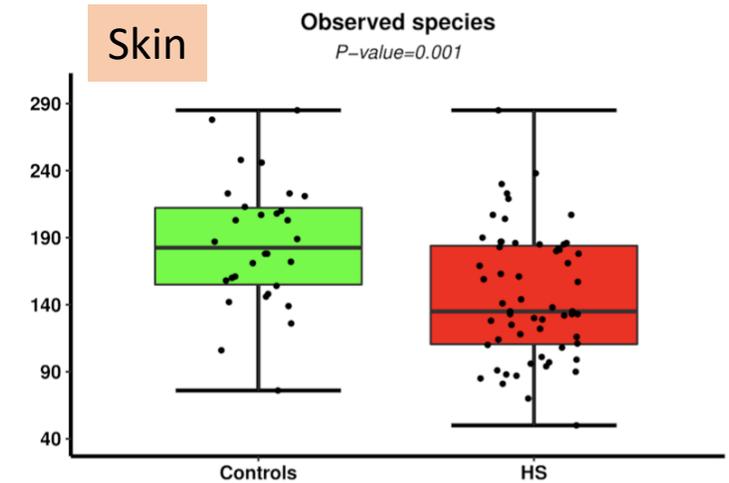


Physiopathologie

Axe peau – intestin dans l'HS ?

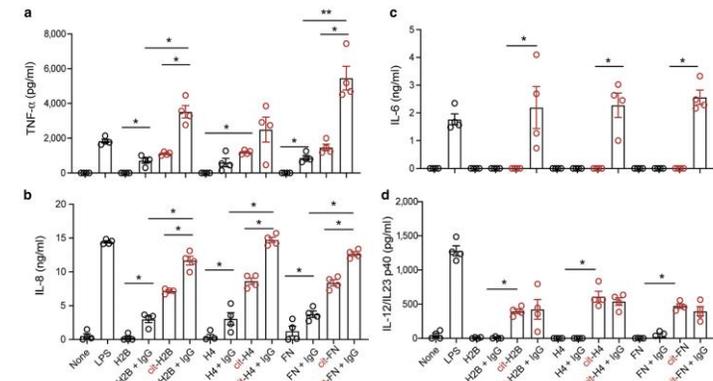
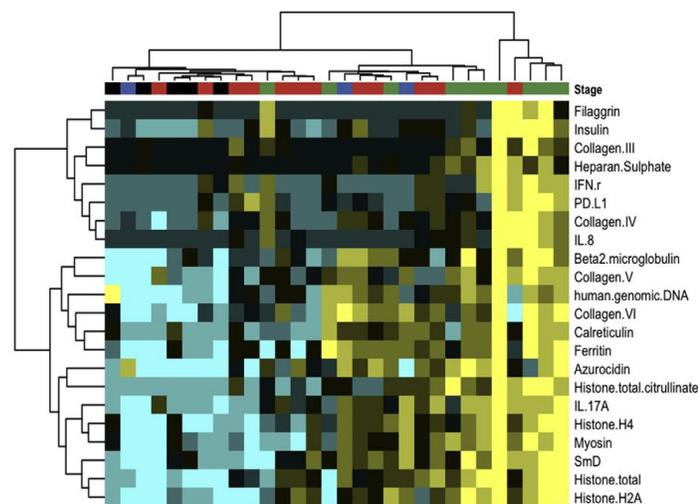
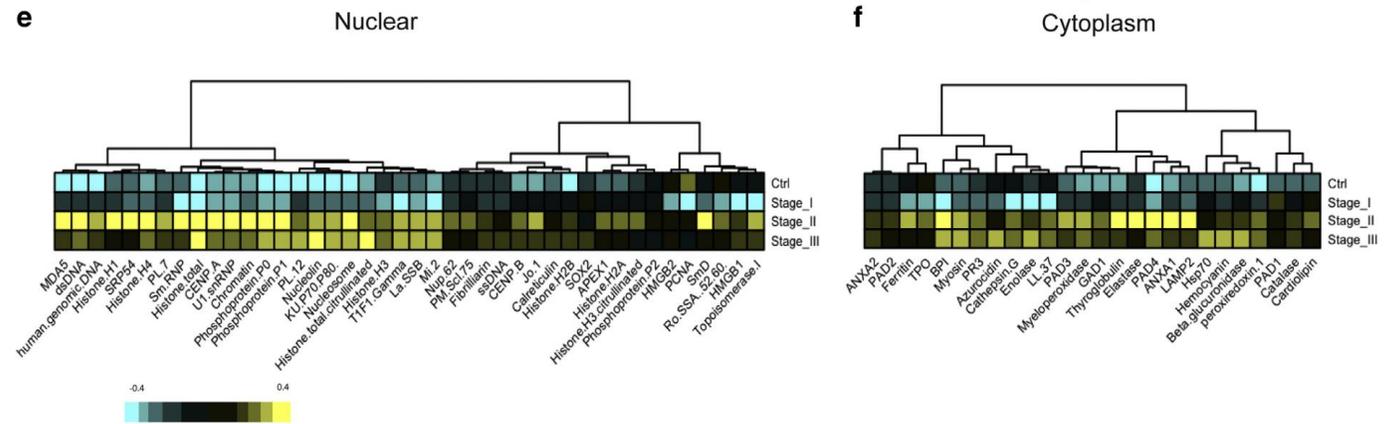
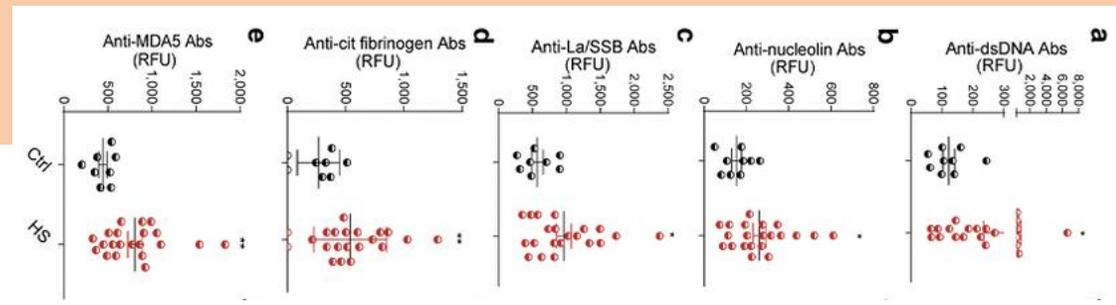
- Perte de diversité du microbiote cutané
 - Abondance relative de *Fingoldia magna*
 - Rôle dans l'inflammation cutanée de l'HS
 - Chémotraction PNNs – formation des NETs ?

- Perte de diversité du microbiote digestif
 - Abondance relative de *Ruminococcus gnavus*
 - *Similaire à la maladie de Crohn*
 - Suggère mécanismes communs HS/CD avec dysbiose intestinale qui pourrait déclencher une réaction systémique

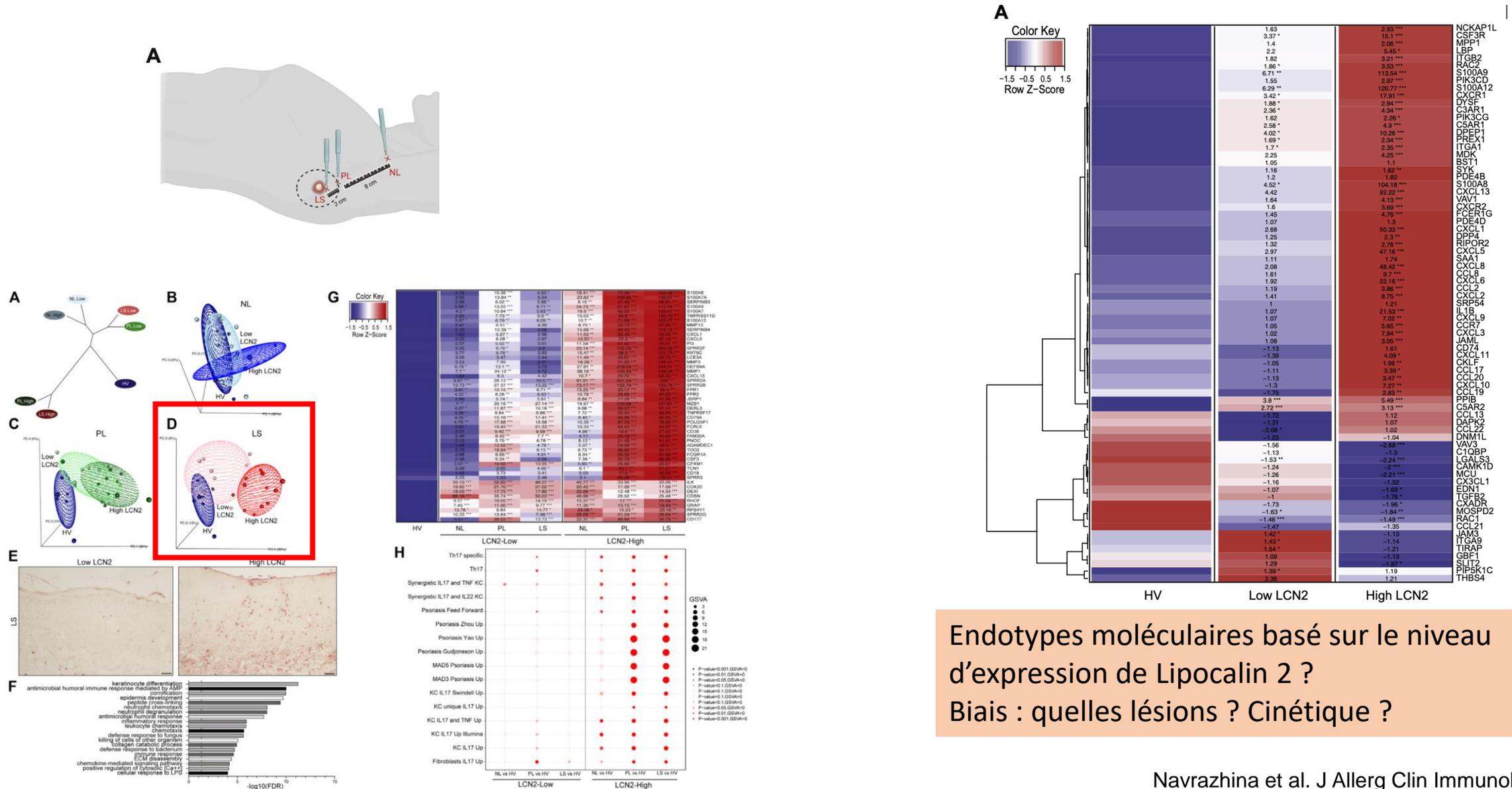


Auto-immunité et HS

- Auto-anticorps plus fréquents dans le sérum des patients HS vs CTRL sains
- Ac anti dsDNA, IL-17A,...
- ↗ avec stade II et III Hurley
- Activation in vitro des macrophages M1 et M2 qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8, TNF α , p40



Endotypes moléculaires et HS ?



Endotypes moléculaires basé sur le niveau d'expression de Lipocalin 2 ?
 Biais : quelles lésions ? Cinétique ?

Thérapeutique

Nouveau score de sévérité dans l'HS

- HS-IGA - HS Investigator Global Assessment
- Nombre de zones atteintes – type de lésions
- Nombre maximal de lésions dans les régions du haut ou du bas du corps avec un score de 0 (0-1 lésion), 1 (2-5), 2(6-10), 3 (11-15), 4 (16-20) et 5 (≥20 lésions)
- Score 0-6 – réponse thérapeutique positive si amélioration ≥2
- Ré-analyse des études PIONEER – moins de répondeurs que HiScr50 – limitation de l'effet placebo ?

Development and initial validation of the HS-IGA: a novel hidradenitis suppurativa-specific investigator global assessment for use in interventional trials*

Amit Garg ¹, Carla Zema, ² Katherine Kim, ³ Weihua Gao, ³ Naijun Chen, ³ Gregor B.E. Jemec ⁴, Joslyn Kirby ⁵, Linnea Thorlacius, ⁴ Bente Villumsen ⁶ and John R. Ingram ⁷

¹Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, 1991 Marcus Avenue, Suite 300, New Hyde Park, NY, 11042, USA

²Zema Consulting, Madison, AL, 35757, USA

³AbbVie, Inc., 1 North Waukegan St, North Chicago, IL, 60064, USA

⁴Department of Dermatology, Zealand University Hospital, Sygehusvej 10, Roskilde, DK-4000, Denmark

⁵Penn State Health, 500 University Drive, Hershey, PA, 17033, USA

⁶Patients' Association HS Denmark, Copenhagen, Denmark

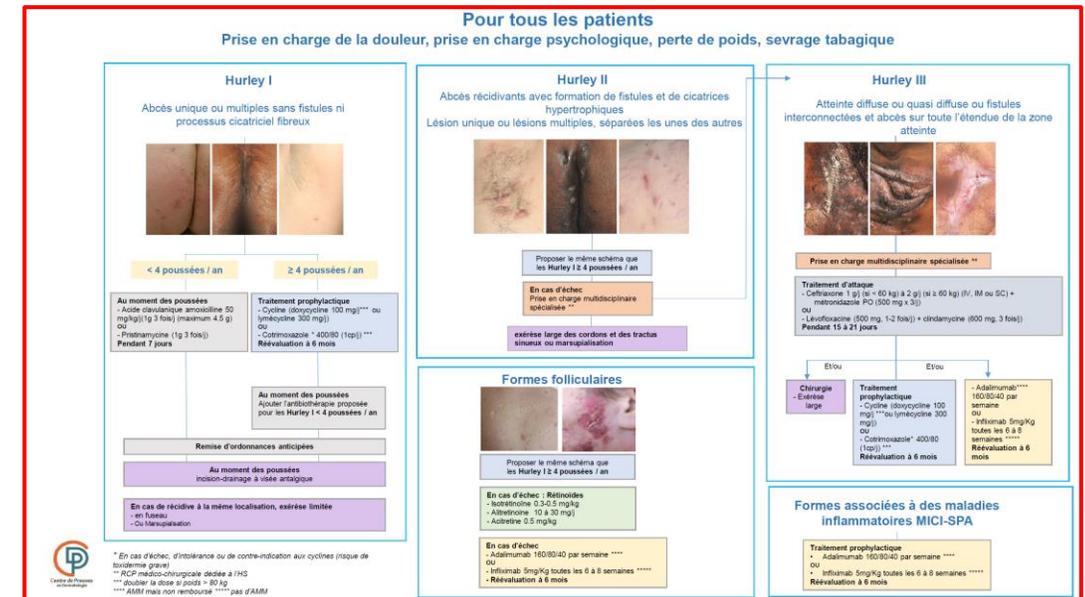
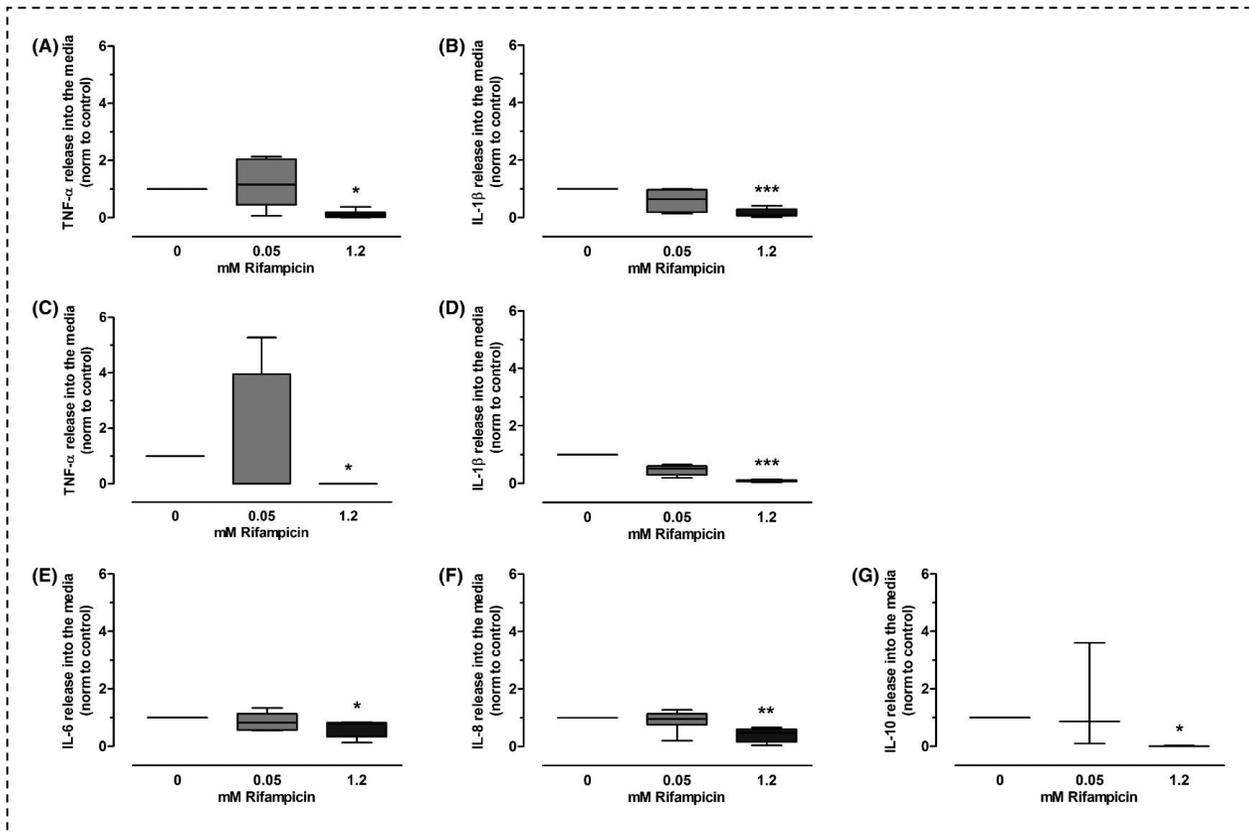
⁷Division of Infection and Immunity, Cardiff University, Cardiff, UK

HS-IGA score	Lesion count ^a	Total patients		Patients meeting endpoints for both HiSCR ^b and HS-IGA ^c		Patients meeting endpoint for HiSCR alone		Patients meeting endpoint for HS-IGA alone		Patients not meeting endpoints for either HiSCR or HS-IGA	
		Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
0	0–1	0	9	0	5	0	4	0	0	0	0
1	2–5	22	53	0	16	8	17	0	2	14	18
2	6–10	49	62	3	11	18	23	0	4	28	24
3	11–15	68	40	13	5	20	2	2	2	33	31
4	16–20	38	33	8	0	0	8	4	0	26	25
5	> 20	111	91	13	0	21	13	2	0	75	78
Total		288		37 (13%)		67 (23%)		8 (3%)		176 (61%)	

^aSum of abscesses, nodules (inflammatory or noninflammatory) and fistulas (draining or nondraining) in either the upper body regions or the lower body regions, whichever is greater. ^bHiSCR response is defined as ≥50% reduction in the total abscess and nodule count with no increase in abscess count and no increase in draining fistula count relative to baseline. ^cHS-IGA response is defined as ≥2-point improvement in HS-IGA score from baseline.

Rifampicine dans l'HS – action anti-inflammatoire

- Activité anti-inflammatoire de la rifampicine (explants *ex vivo* HS)
 - ↘ ↘ production TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8
 - ↘ ↘ expression TLR2



Anti-IL23 & HS ?

Risankizumab effectiveness in a recalcitrant case of hidradenitis suppurativa after anti-TNF and anti-interleukin-17 failures

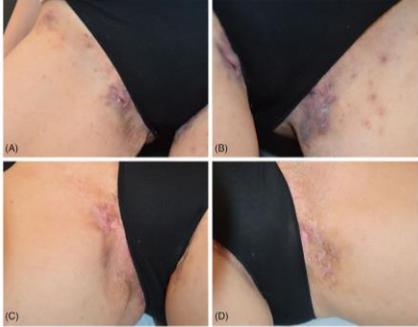


FIGURE 1 (A) Right groin in January 2021 (Week 0), (B) Left groin in January 2021 (Week 0), (C) Right groin in May 2021 (Week 16), (D) Left groin in May 2021 (Week 16)

Guselkumab effectiveness, and posology in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A retrospective bicentric experience

Francisco Javier Melgosa Ramos ✉, Ramón García Ruiz, Almudena Mateu Puchades ... See all authors ▾

First published: 05 May 2022 | <https://doi.org/10.1111/dth.15558>

Research Letter

Dear Editor,

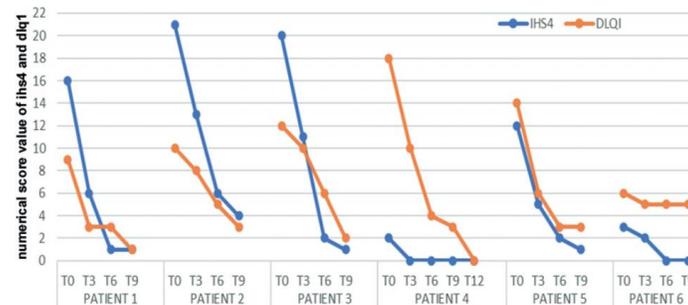
Tildrakizumab as a potential long-term therapeutic agent for severe Hidradenitis Suppurativa: A 15 months experience of an Australian institution

> *Dermatol Ther.* 2022 Oct;35(10):e15743. doi: 10.1111/dth.15743. Epub 2022 Aug 12.

Successful treatment of hidradenitis suppurativa and Crohn's disease with combined guselkumab and apremilast

Manuel Agud-Dios ¹, Jorge Arroyo-Andrés ¹, Carmen Rubio-Muñiz ¹, Concepción Postigo-Lorente ¹

- 6 patients
- Amélioration IHS4/DLQI



- Biais de publication ?
- Sous-groupe de patients répondeurs ?

- 11 patients – 7/11 « répondeurs »
- Mais nécessité d'augmenter la posologie (fréquence d'injection pour maintenir la réponse)

Caro et al. *Dermatol Ther.* 2021
Kok et al. *Australas J Dermatol.* 2022
Melgosa et al. *Dermatol Ther.* 2022
Repetto et al. *Acta Derm venereol.* 2022
Melgosa Ramos et al. *Dermatol Ther.* 2022

Tacrolimus topique + adalimumab

Tacrolimus ointment may improve the effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: a novel promising treatment

doi: 10.1111/ced.15299

- 5 patients
- Réponse partielle sous adalimumab 40mg/sem
- Adjonction d'un traitement par tacrolimus topique 1 application/jour pendant 2 mois puis 3/sem au long cours

- Pas d'évaluation claire de la sévérité et de l'amélioration clinique des patients – 2/5 rapportés avec « réponse complète »

- Niveau de preuve très très faible...

Combiothérapies ? JAKi ?

PERSPECTIVES

BJD
British Journal of Dermatology

Raising the bar for efficacy in hidradenitis suppurativa: a rationale for combination targeted therapies

Tofacitinib shows benefit in conjunction with other therapies in recalcitrant hidradenitis suppurativa patients



Kevin T. Savage, BA,^a Monica Rosales Santillan, MD,^b Kelsey S. Flood, MD,^b Alexandra Charrow, MD, MBE,^{b,c} Martina L. Porter, MD,^b and Alexa B. Kimball, MD, MPH^b
Philadelphia, Pennsylvania and Boston, Massachusetts

Key words: hidradenitis suppurativa; phenotype; treatment; tofacitinib; ulceration.



Fig 1. Improvement in axillary and abdominal HS lesions in case 1 from baseline (A and C) to 11 months of treatment (B and D).

- Femme – 36 ans
- Stage IIC
- 4 poussées/mois sur les 3 dernières années
- Maladie de Crohn (non active)
- Réfractaire: adalimumab, guselkumab, risankizumab, ustekinumab, levofloxacin/clindamycin, ceftriaxone/metronidazole
- Tofacitinib 4 mois -> 1 seule poussée

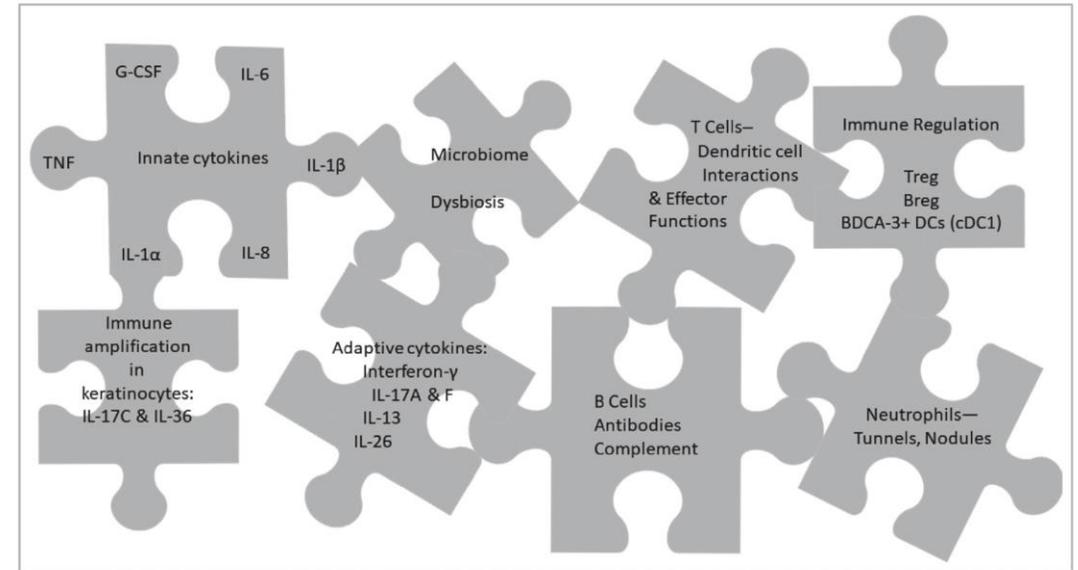


Figure 1 Pathogenic elements and potential treatment targets in hidradenitis suppurativa.

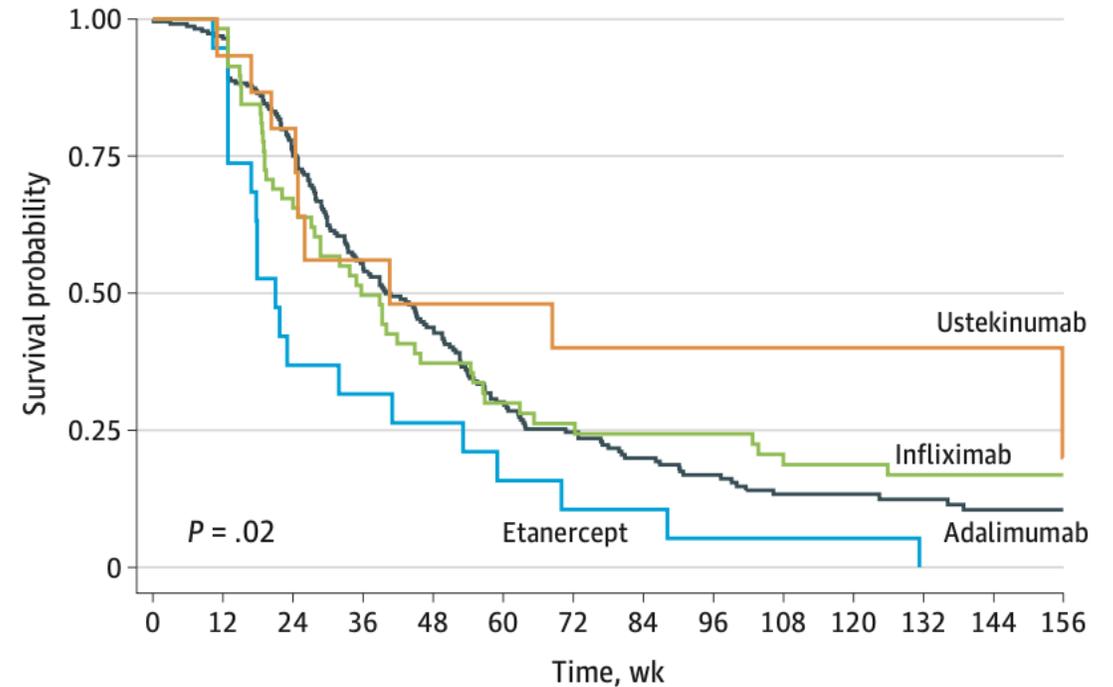
Hors AMM



Survie médicamenteuse des biothérapies dans l'HS

- 241 patients danois
- Pas de différence significative entre adalimumab/infliximab et ustekinumab – meilleure survie *versus* étanercept
- Risque significativement augmenté d'arrêt de l'infliximab en cas de CRP élevée ou traitement antibiotique concomitant -> cf. patients les plus sévères

Figure 1. Overall Drug Survival Through 156 Weeks



Nouveaux traitements dans l'HS ?

Efficacy and safety of 3 different kinase inhibitors: brepocitinib (TYK2/JAK1 inhibitor), IL-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) inhibitor, and Tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa in a Phase 2a umbrella study

- Phase 2a - 3 molécules testées
- brepocitinib (TYK2/JAK1 inhibitor), IL-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) inhibitor, Tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor
- HiSCR50 à S16 vs CTRL sains
 - Brepocitinib : 18,7% (p<0.05) – en ITT : 51,9% répondeurs HiScr50 vs 33,3% (effet placebo important)
 - IRAK4i : 0,7 (ns)
 - TYK2i : 3,5 (ns)

Sécukinumab et HS

Secukinumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Primary endpoint analysis from the SUNSHINE and SUNRISE Phase 3 trials

- 1084 patients randomisés
- Efficacité statistiquement significative sur la base du HiScr50 à S16 (critère de jugement principal)
- Effet placebo très important (classique dans les études HS)
- Pas de hiérarchisation possible des biothérapies dans l'HS
- Difficile de conclure sur la posologie optimale

Table 1. Primary outcome results in the SUNSHINE and SUNRISE trials.

Outcome	SECQ2W		SECQ4W		Placebo	
	SUNSHINE	SUNRISE	SUNSHINE	SUNRISE	SUNSHINE	SUNRISE
Proportion (%) of patients achieving HiSCR	45.0%*	42.3%*	41.8% ^{NS}	46.1%*	33.7%	31.2%

*=Significantly different from placebo based on the pre-defined testing hierarchy. NS=Not significant.

HiSCR, hidradenitis suppurativa clinical response; Q2W, every two weeks; Q4W, every four weeks; SEC, secukinumab.

Take Home Message

- **Problème de l'évaluation de l'efficacité dans les études de phase II/III de l'HS**
 - Effet placebo majeur
 - Besoin de développement/validation de nouveaux scores dans l'HS
- **Nombreuses nouvelles molécules – secukinumab la plus avancée dans le développement**
- **Intérêt de cibler plusieurs voies inflammatoires dans le traitement de l'HS ?**

Merci de votre attention

Actualités sur le Verneuil

Hôpital Edouard Herriot, Service de Dermatologie
Université Claude Bernard Lyon 1 – Faculté de médecine Lyon-Est
Centre International de Recherche en Infectiologie – *Team Epidermal Immunity and Allergy*

