

# Compte rendu de la journée biothérapie du 14 novembre 2024 – Deuxième partie

## Reports from the Biotherapy Day, 14 November 2024 – Part Two

---

Christian Derancourt

---

Tallard  
Dr.c.derancourt@gmail.com



### Urticaire chronique

#### À partir du résumé du Pr Angèle Soria

L'oratrice nous fait une présentation très intéressante sur l'urticaire chronique spontanée.

Elle rappelait que l'urticaire chronique (UC) comprend principalement l'urticaire chronique spontanée (UCS) correspondant à l'apparition quotidienne de plaques d'urticaire et/ou d'angioœdèmes spontanés pendant plus de six semaines. Dans 40 % à 50 % des cas, les plaques et les angioœdèmes coexistent. Une autre forme d'UC est l'urticaire chronique inducible (UCI), pour laquelle les plaques et/ou les œdèmes sont provoqués généralement par un facteur physique en contact avec la peau (le froid, la pression...). Pour les urticaires inducibles, des tests de provocation peuvent être effectués pour déterminer le seuil de l'induction.

Des recommandations nationales [1-3] et internationales [4, 5] sur la prise en charge de l'UC sont publiées. Les traitements utilisés dans l'UC, l'UCS ou l'UCI sont uniquement suspensifs ; actuellement, aucun traitement curatif n'a fait la preuve de son efficacité dans cette pathologie.

En cas d'échec des antihistaminiques anti-H1 de deuxième génération administrés en continu, seuls, à quatre fois la posologie d'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'omalizumab peut être prescrit en association.

## Tout savoir sur les biothérapies

### Everything you need to know about biotherapy

L'omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé IgG1 kappa anti-IgE. Il est commercialisé en France et a l'AMM pour le traitement de l'UCS en cas de réponse insuffisante au traitement antihistaminique anti-H1 chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans depuis novembre 2015. L'omalizumab n'a pas l'AMM dans les UCI. Il est cependant reconnu plus efficace dans les urticaires solaires et moins efficace dans les dermographismes symptomatiques et les urticaires au froid.

Son mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé dans l'UCS. Sa seule contre-indication est l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Il n'y a pas de bilan particulier spécifique à réaliser avant de l'initier. Le bilan classique de l'UC doit être réalisé, comportant une numération formule sanguine et une *C-reactive-proteine* et un examen clinique minutieux. D'autres examens complémentaires peuvent être réalisés en fonction de points d'appel ou d'éventuelles atypies cliniques.

L'omalizumab s'administre par voie sous-cutanée à la dose de 300 mg, toutes les quatre semaines. Il s'agit, comme les antihistaminiques, d'un traitement symptomatique suspensif et non curatif, dont la durée n'est actuellement pas définie. L'initiation de l'omalizumab dans l'UCS est réservée aux spécialistes en dermatologie, pédiatrie, allergologie ou médecine interne. Les trois premières injections doivent être réalisées par un professionnel de santé ; à partir de la quatrième injection, l'auto-injection par le patient peut être réalisée. La posologie n'est pas adaptée au poids, et il n'y pas de dose de charge à réaliser.

L'objectif du traitement est la rémission complète des symptômes d'urticaire. La réponse au traitement peut être évaluée par le score UCT (*urticaria control test*) qui est un score simple à réaliser en pratique au cours d'une consultation (quatre questions) et qui va guider la poursuite de la prise en charge thérapeutique.

Une méta-analyse récente de l'efficacité de l'omalizumab en association aux anti-H1 en vie réelle retrouvait un taux de réponse complète de 72,2 % et un taux de réponse partielle de 17,8 % [6]. Cependant, chez certains patients non-répondeurs, il a été montré que l'augmentation des doses d'omalizumab administrées et/ou le rapprochement des administrations pouvaient permettre l'obtention de la rémission de l'UCS. Ces augmentations de posologie de l'omalizumab sont hors AMM. On peut augmenter les doses hors AMM jusqu'à 600 mg toutes les deux semaines mais il est bien sûr recommandé que cette augmentation de dose soit pilotée par un centre expert.

Il est réellement recommandé que la prise d'anti-H1 de seconde génération soit poursuivie pendant la période d'administration d'omalizumab.

La durée de prescription de l'omalizumab n'est pas codifiée ; il doit être poursuivi tant que l'UC est invalidante pour le patient. Une réévaluation régulière de la nécessité de poursuivre le traitement est importante. Une rémission complète d'au moins six mois est nécessaire pour essayer d'espacer ou d'arrêter l'omalizumab. On recommande un espacement progressif des administrations en privilégiant un schéma d'administration personnalisé en fonction des poussées de la maladie. La durée du traitement doit être la plus courte possible mais avec une efficacité complète.

Après l'arrêt de l'omalizumab, l'urticaire récidive dans 30 à 40 % des cas.

#### Références

1- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé & Société française de dermatologie. [Management of chronic urticaria. Recommendations (long text). French Society of Dermatology. National Agency for Health Accreditation and Evaluation]. *Ann Dermatol Vénérol* 2003 ; 130 : 1S182-192.

## Tout savoir sur les biothérapies

### Everything you need to know about biotherapy

- 2- Hacard F, Giraudeau B, d'Acremont G, *et al.* Guidelines for the management of chronic spontaneous urticaria: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol* 2021 ; 185 : 658-60.
- 3- Amsler E, Du Thanh A, Soria A; GUS members. Management of urticaria by French specialists compared to international guideline recommendations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 ; 8 : 1761-3.e2.
- 4- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, *et al.* The international EAACI/GA<sup>3</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022 ; 77 : 734-66.
- 5- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, *et al.* The EAACI/GA<sup>3</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018 ; 73 : 1393-414.
- 6- Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, *et al.* Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol* 2019 ; 155 : 29-38.

### Biothérapies du futur

#### Pr Jean Daniel Bouaziz

L'orateur nous a fait un exposé particulièrement intéressant sur l'avenir et le futur des biothérapies un peu en continuité avec l'historique des biothérapies présentées par le Pr Manuelle Viguié.

Nous nous concentrerons sur les CAR T et les anti OX40.

OX40 (CD134) est un récepteur de la superfamille des TNF exprimé principalement sur les lymphocytes T activés. Son activation par son ligand (OX40L) prolonge la survie et la fonction des cellules T effectrices et mémoire. Les anti-OX40 sont des anticorps monoclonaux qui bloquent cette interaction, réduisant ainsi l'activité excessive des lymphocytes T dans les maladies inflammatoires et auto-immunes. En bloquant l'activation prolongée des lymphocytes T, ces anticorps monoclonaux pourraient limiter l'inflammation chronique dans les maladies auto-immunes.

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité des anti-OX40 dans la dermatite atopique modérée à sévère. En bloquant la signalisation OX40/OX40L, ils pourraient limiter l'expansion des cellules T mémoire responsables des rechutes.

Les CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cells*) sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique capable de reconnaître spécifiquement un antigène cible (*figure 1*). Ce récepteur combine une partie extracellulaire dérivée d'un anticorps monoclonal (permettant la reconnaissance de l'antigène) et une partie intracellulaire activatrice des lymphocytes T.

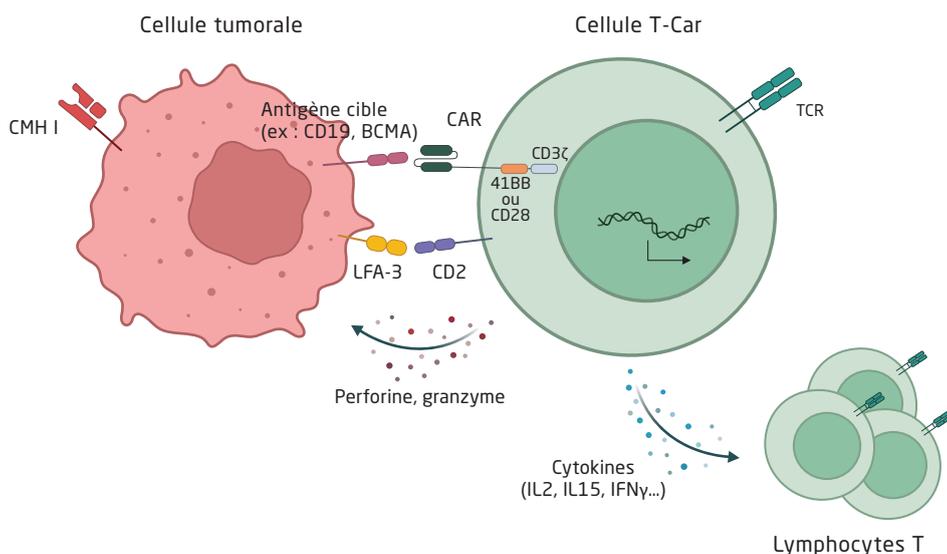


Figure 1. Principes de fonctionnement des car T cells.

## Tout savoir sur les biothérapies

### Everything you need to know about biotherapy

Les principales étapes sont :

- Prélèvement des lymphocytes T du patient.
- Modification génétique *ex vivo* pour exprimer le CAR.
- Expansion des cellules modifiées et réinjection au patient.
- Reconnaissance et destruction des cellules exprimant l'antigène cible.

Initialement développés pour traiter les cancers hématologiques, les CAR-T commencent à être explorés dans les maladies auto-immunes, notamment le lupus et la sclérose en plaques.

Il existe cependant des effets secondaires potentiellement importants comme le *cytokine release syndrome* (CRS), et le *immune cell-associated neurologic syndrome* (ICANS), avec troubles hémodynamiques neurologiques et possible défaillance viscérale.

Les CAR-T et les anti-OX40 représentent des approches innovantes en dermatologie, notamment pour les maladies auto-immunes et inflammatoires résistantes aux traitements classiques. Leur développement clinique pourrait transformer la prise en charge de pathologies comme le lupus cutané ou la dermatite atopique sévère. Toutefois, des défis subsistent en termes de sécurité, de coûts et d'accessibilité de ces thérapies avancées.

#### Les biothérapies dans l'hidrosadénite suppurative

**Pr Marie-Aleth Richard**

Le Pr Marie-Aleth Richard (past-présidente du groupe HS France de la Société française de dermatologie) nous a présenté une mise au point actualisée des biothérapies dans la maladie de Verneuil.

La forte concentration en cytokines inflammatoires au sein des lésions d'hidradénite suppurée (HS) ainsi que l'amélioration clinique des lésions de HS constatée chez des patients traités par anti-TNF-alpha pour une pathologie concomitante de type psoriasis ou maladie inflammatoire digestive justifient bien la prescription de biothérapies dans la maladie HS, et deux molécules ont obtenu une AMM avec remboursement dans cette indication : l'adalimumab pour les anti-TNF-alpha et le sécukinumab pour les anti-IL-17 ; le dossier concernant le bimékizumab étant toujours en cours d'évaluation au 14 novembre 2024.

La dose recommandée dans l'HS est supérieure à celle prescrite dans le psoriasis du fait de la charge inflammatoire des lésions ; sous traitement, il a été mesuré une amélioration à la fois des scores de sévérité et d'activité de la maladie, mais aussi des échelles de douleurs et de qualité de vie.

Les biothérapies seront prescrites après échec d'un traitement antibiotique bien conduit chez les patients ayant les formes les plus sévères de la maladie (*figure 2 [1]*).

Pour l'adalimumab, la dose de charge est de 160 mg puis administration de 80 mg à la deuxième semaine puis 40 mg/semaine ou 80 mg toutes les deux semaines.

Pour le sécukinumab, 300 mg chaque semaine pendant les cinq premières semaines puis 300 mg toutes les quatre semaines. Dans la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg tous les 15 jours.

La tolérance du traitement est bonne, aucun surrisque infectieux n'a été démontré dans la littérature. Les biothérapies pourront être prescrites en association avec une antibiothérapie et/ou à de la chirurgie et ce parfois dès les stades précoces de la maladie lorsque celle-ci se traduit par nombreuses poussées inflammatoires avec abcès et ou nodules fistulisés. Il existe en effet une fenêtre d'opportunité qui suggère que la prescription des biothérapies dans l'HS doit être précoce, ce qui peut limiter son évolution vers un stade plus sévère et plus avancé de la maladie et donc modifier son cours évolutif et réduire le développement de lésions cicatricielles, scléreuses, fibrosantes et rétractiles qui ne répondront plus aux traitements médicaux.

# Tout savoir sur les biothérapies Everything you need to know about biotherapy

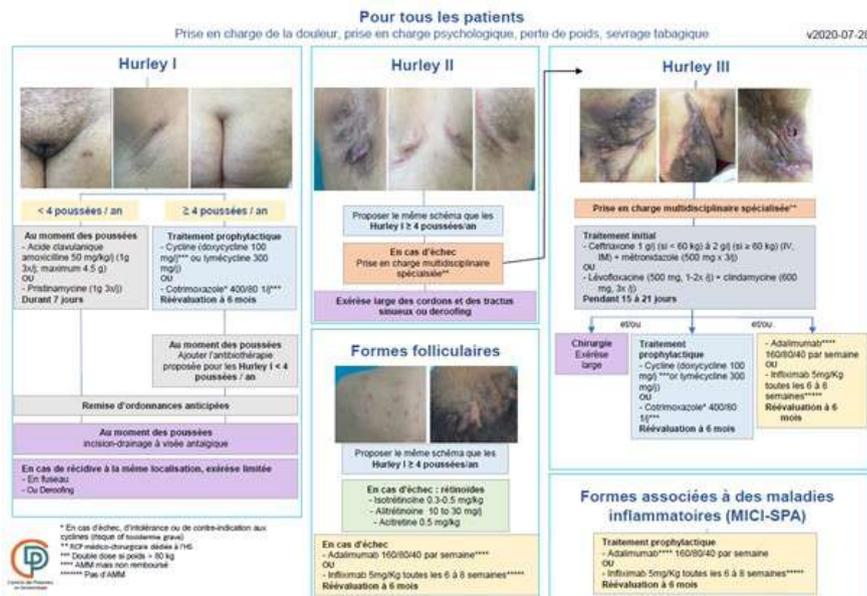


Figure 2. Prise en charge de l'hidradénite suppurée à ses différents stades.

La question du maintien thérapeutique, de l'optimisation des biothérapies semble devoir se poser comme c'est le cas dans le psoriasis, mais les études sont encore peu nombreuses dans l'HS.

De nombreuses autres molécules sont encore en cours d'évaluation dans des essais cliniques du fait de l'hétérogénéité de la maladie et de réponses thérapeutiques parfois encore insuffisantes et de la complexité des voies inflammatoires impliquées dans la dermatose.

La publication de recommandations guide le clinicien dans sa stratégie de prescription, dans une maladie qui reste complexe et qui nécessite souvent aux stades les plus sévères des combinaisons de traitements dont les antibiotiques et de la chirurgie au-delà de ce seul traitement anti inflammatoire.

### Référence

1- Bertolotti A, Shidian E, Join-Lambert O, *et al.*; HS working group; Chosidow O, Beylot-Barry M; Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol* 2021 ; 184 : 963-5.

### Le coût social des biothérapies

Rédigé par le Pr Marie-Aleth Richard

Le coût social des biothérapies en France est un enjeu complexe, touchant à la fois l'économie de la santé, l'accès aux soins et la pérennité du système de protection sociale. Les biothérapies, qui incluent des traitements innovants comme les anticorps monoclonaux, la thérapie génique, ou encore la thérapie cellulaire, représentent des avancées majeures dans le traitement de maladies graves, comme le cancer, les maladies auto-immunes ou les maladies rares. Toutefois, ces traitements sont souvent très onéreux, posant des défis importants sur le plan économique et social.

### Impact économique

Le coût des biothérapies est élevé, en raison des processus complexes de recherche, de développement et de production. En France, certains traitements peuvent coûter plusieurs dizaines de milliers d'euros par patient et par an. Cette situation a un impact direct sur les dépenses de santé publiques,

## Tout savoir sur les biothérapies

### Everything you need to know about biotherapy

particulièrement dans un contexte de vieillissement de la population et d'augmentation de la prévalence des maladies chroniques. Le remboursement par la sécurité sociale représente une part significative des dépenses de santé. Cela pose la question de la soutenabilité du financement de ces innovations à long terme, surtout si leur usage devient plus courant.

#### Inégalités d'accès aux soins

Le coût élevé des biothérapies risque de creuser les inégalités en matière d'accès aux soins. Bien que le système français de sécurité sociale couvre une grande partie des frais médicaux, des tensions peuvent apparaître lorsque le remboursement est limité ou que l'accès à ces traitements est conditionné par des critères stricts. Certaines thérapies sont, par exemple, réservées à des patients en échec thérapeutique sur d'autres traitements plus conventionnels, ce qui limite leur accès à un nombre restreint de personnes. De plus, les problèmes actuels de démographie en dermatologie sont aussi un frein pour certains patients pour l'accès à ces molécules.

#### Défis pour les patients et leurs familles

Pour les patients et leurs familles, le coût social des biothérapies ne se limite pas aux frais médicaux. Ces traitements, bien que souvent très efficaces, peuvent entraîner des effets secondaires nécessitant un suivi médical régulier, des hospitalisations, voire des absences prolongées du travail pour les patients ou les aidants familiaux. Le coût indirect de la maladie et du traitement peut donc peser lourdement sur les ménages, en termes de perte de revenus ou de qualité de vie.

#### Répercussions sur le système de santé

L'introduction des biothérapies a également des conséquences sur la gestion des hôpitaux et des professionnels de santé. Ces traitements nécessitent des infrastructures spécifiques, une expertise médicale pointue et un suivi rapproché des patients. Le système de santé doit donc adapter ses moyens pour faire face à ces nouveaux défis, ce qui peut entraîner des coûts supplémentaires en termes de formation, de mise en place de nouveaux protocoles ou d'équipements adaptés.

#### Solutions envisagées

Pour maîtriser le coût social des biothérapies, plusieurs stratégies sont envisagées :

- *Négociations sur les prix.* Les autorités sanitaires françaises, via le Comité économique des produits de santé (CEPS), négocient avec les laboratoires pour fixer le prix des biothérapies, cherchant à obtenir des tarifs plus avantageux pour les patients et le système de santé.
- *Modèles de remboursement innovants.* Des modèles de paiement basés sur la performance (paiement en fonction des résultats cliniques obtenus) ou des remboursements progressifs en fonction de l'efficacité des traitements sont également en discussion.
- *Génériques et biosimilaires.* L'arrivée de biosimilaires, versions moins coûteuses des biothérapies, est une piste importante pour réduire les coûts. Toutefois, leur développement est complexe et leur pénétration sur le marché reste limitée.

#### Conclusion

Le coût social des biothérapies en France soulève des enjeux de financement, d'équité dans l'accès aux soins et de soutien aux patients. Si ces traitements révolutionnaires offrent des perspectives thérapeutiques remarquables, leur coût élevé nécessite une adaptation continue du système de santé pour en assurer l'accès à tous tout en préservant la soutenabilité économique.

#### Mise au point sur les inhibiteurs de Janus kinase

Pr Thierry Passeron, Dr Ziad Reguai

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAKi) constituent une avancée thérapeutique majeure en dermatologie, modulant la signalisation inflammatoire impliquée dans plusieurs maladies cutanées chroniques. Certaines molécules ont obtenu une AMM pour des indications spécifiques, tandis que d'autres montrent une efficacité prometteuse mais restent utilisées hors AMM (et les choses évoluent très vite comme le rappelait Ziad Reguai – entre la soumission de son résumé quelques semaines auparavant et ce 14 novembre 2024).

#### Mécanisme d'action des JAKi et rationnel thérapeutique

Les JAKi bloquent l'activité des Janus kinases (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), enzymes intracellulaires essentielles à la signalisation de nombreuses cytokines impliquées dans l'inflammation et l'auto-immunité. Ils agissent en inhibant la phosphorylation des protéines STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), ce qui empêche la transcription des gènes pro-inflammatoires et réduit l'activation des cellules immunitaires.

Quelques pathologies en sont une excellente cible en dermatologie.

Comme bilan préthérapeutique, un examen clinique complet est recommandé dont le poids, la taille, une liste des antécédents, notamment immunodépression, cancer événement thromboembolique, tabagisme, sédentarité, insuffisance rénale ou hépatique, vaccination, désir de grossesse et nécessité de mise à jour vaccinale avec un délai d'au moins quatre semaines avant le début du traitement en cas de vaccins vivants atténués. Comme bilan paraclinique NFS, ASAT, ALAT, gGT, urée, créatinémie, cholestérol total, HDL et TG, électrophorèse des protéines sériques, radiographie thoracique (TDM thoracique si facteur de risque), quantiféron ou T-spot, Sérologies hépatites B, C et VIH.

Aucun bilan n'est nécessaire pour les JAKs inhibiteurs topiques.

#### Dermatite atopique

La dermatite atopique est caractérisée par une activation excessive des voies inflammatoires Th2, Th22 et parfois Th1. Les cytokines impliquées (IL-4, IL-13, IL-31, IL-22, IFN- $\gamma$ ) utilisent la signalisation JAK/STAT. En inhibant JAK1 (principalement), les JAKi réduisent l'inflammation, le prurit et améliorent la barrière cutanée (*figure 3*).

#### Molécules avec AMM

- Upadacitinib (Rinvoq®) :
  - AMM pour la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte et l'adolescent (> 12 ans).
  - Posologie : 15 mg/jour (modérée) ou 30 mg/jour (sévere).
- Abrocitinib (Cibinqo®) :
  - AMM pour la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte.
  - Posologie : 100 mg/jour (modérée) ou 200 mg/jour (sévere).
- Baricitinib (Olmiant®) :
  - AMM pour la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte.
  - Posologie : 2 mg/jour ou 4 mg/jour en fonction de la gravité.

#### Molécules hors AMM

- Tofacitinib : Certaines études suggèrent une efficacité, mais pas d'AMM en dermatite atopique.

#### Pelade (*Alopecia Areata*)

La pelade est médiée par des lymphocytes T CD8+ qui attaquent les follicules pileux. La signalisation IFN- $\gamma$  via JAK1/2 est un élément clé de cette attaque immunitaire. En inhibant JAK1/JAK2, les JAKi réduisent la destruction des follicules et favorisent la repousse des cheveux.

## Tout savoir sur les biothérapies

### Everything you need to know about biotherapy

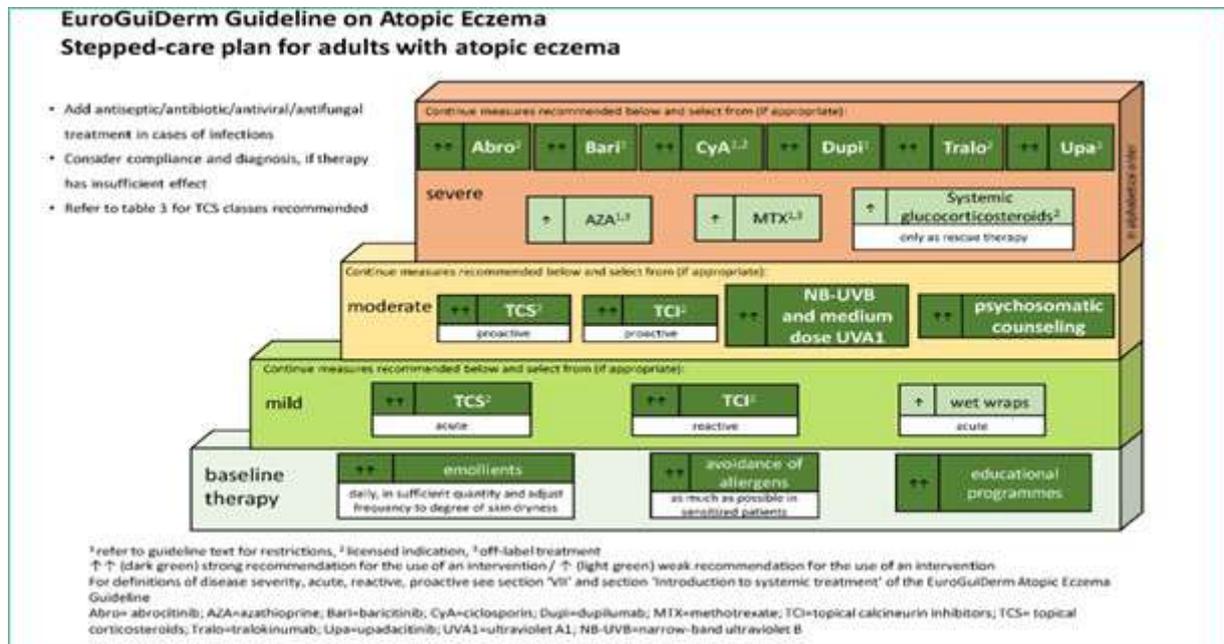


Figure 3. Recommendations Euroguiderm Guideline on atopic Eczema 2023.

#### Molécules avec AMM

- Baricitinib (Olumiant<sup>®</sup>) :
  - AMM pour la pelade sévère chez l'adulte.
  - Posologie : 2 mg ou 4 mg/jour en fonction de la réponse (PIH).
- Ritlecitinib (Litfulo<sup>®</sup>) :
  - AMM pour la pelade sévère chez l'adulte et l'adolescent (> 12 ans).
  - Posologie : 50 mg/jour (pas de PIH).

#### Molécules hors AMM

- Tofacitinib et upadacitinib ont montré une efficacité dans certaines études, mais ne disposent pas d'AMM pour la pelade en 2025.

En moyenne, on peut retenir que l'efficacité des JAKi se majore jusqu'à deux ans avec un bon profil de tolérance et un maintien de l'efficacité dans la très grande majorité des cas. La sévérité initiale la durée de la pelade et la durée de l'épisode actuel sont les principaux facteurs pronostiques de réponse. Cependant, il y a une récurrence quasi constante à l'arrêt. Pour le baricitinib, il y a une perte de l'efficacité dans environ la moitié des cas lorsque l'on réduit la dose.

Quelques questions restent en suspens, notamment chez les personnes avec facteurs de risque sur les posologies et sur l'intérêt des traitements combinés...

#### Vitiligo

##### Molécules avec AMM

- Ruxolitinib (Opzelura<sup>®</sup>) :
  - AMM en crème pour le vitiligo non segmentaire chez l'adulte et l'adolescent (> 12 ans).
  - Posologie : Application biquotidienne.

Son efficacité est clairement démontrée en monothérapie, plus importante sur le visage que sur le reste du corps et certaines zones restent très difficiles comme les mains et les pieds. Plusieurs mois de traitement sont nécessaires pour obtenir une repigmentation satisfaisante. Ce traitement sera probablement plus efficace avec le soleil associé ou l'exposition aux UV. Les modali-

## Tout savoir sur les biothérapies

### Everything you need to know about biotherapy

tés d'application doivent être clairement explicitées. Il faut bien appliquer la crème 2 fois par jour en couche fine (à titre d'exemple, un tube doit pouvoir traiter 1 % de la surface corporelle pendant six mois), et il faut attendre 2 heures avant de se laver les mains et avoir des rapports sexuels en cas d'atteinte des organes génitaux externes, ou de se maquiller. Le traitement combiné avec les UVB et les antioxydants de dernière génération amène sans doute une efficacité optimale. En cas d'atteinte de la surface corporelle > 10 %, il faut proposer un autre traitement topique pour les autres zones ou bien l'inclusion dans un essai thérapeutique systémique.

Des études évaluent actuellement l'efficacité de l'upadacitinib (phase III) mais aussi l'anifrolumab, le deucravacitinib le povorcitinib...

#### Conclusion

En 2025, les JAKi sont désormais des options thérapeutiques majeures pour la dermatite atopique, la pelade et le vitiligo. Si certaines molécules bénéficient d'une AMM et d'un cadre réglementaire clair, d'autres restent en évaluation ou utilisées hors AMM. L'optimisation du rapport bénéfice/risque et la surveillance des effets indésirables à long terme restent des enjeux cruciaux. Ils sont également en cours d'évaluation dans le psoriasis. 

**Liens d'intérêts :** L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.