

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

**J. PARIER¹, A.-C. FOUGEROUSSE²,
M. JEANMOUGIN³, P.-A. BECHEREL⁴,
E. BEGON⁵**

¹ Cabinet de Dermatologie,
SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS.
Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis,
PARIS.

Membre de l'association RESOPSO.

² Service de Dermatologie, Hôpital Béglin,
SAINT-MANDÉ.

³ Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis,
PARIS.

⁴ Unité de Dermatologie et Immunologie clinique,
Hôpital privé, ANTONY.

⁵ Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos,
PONTOISE.

Secrétaire général de l'association RESOPSO.



Les recherches dans le psoriasis continuent très activement et la compréhension de cette pathologie a fait grandement avancer notre connaissance sur les maladies inflammatoires et leurs intrications avec la découverte de toutes les comorbidités qui sont régies par les mêmes mécanismes biologiques intimes.

Cette compréhension a permis de décrypter les étapes biologiques et de trouver des parades de plus en plus efficaces pour chacune d'elles, d'où l'apparition de biothérapies de plus en plus performantes pour traiter les psoriasis modérés à sévères. Le recul sur ces molécules ne fait désormais plus de nous des apprentis sorciers et la tolérance à long terme est de plus en plus rassurante. Les psoriasis légers sont un peu à la traîne dans ces révolutions thérapeutiques mais une nouvelle forme galénique d'un produit bien connu devrait apporter un progrès.



→ **A.-C. FOUGEROUSSE**

Les comorbidités

La littérature concernant les comorbidités du psoriasis est très vaste. Au-delà du rhumatisme psoriasique, des pathologies cardiovasculaires, métaboliques, digestives, rénales, psychiatriques... ont été rapportées. Leur pathogénie est incomplètement élucidée, mais des

voies inflammatoires, des facteurs génétiques et des facteurs de risque communs y contribuent.

Psoriasis et maladies ostéo-articulaires

1. Prévalence et incidence du rhumatisme psoriasique

Une méta-analyse [1] a évalué la prévalence du rhumatisme psoriasique à 133/100 000 sujets et son incidence à 8,3/100 000 sujets. Une variabilité géographique importante était notée par les auteurs : prévalence de 200/100 000 sujets en Asie, 172/100 000 en Europe du Nord, 138/100 000 en Amérique du Nord et 99/100 000 en Europe du Sud. Limites de cette étude : les critères diagnostiques du rhumatisme psoriasique utilisés étaient différents selon les études (existence d'une arthrite et de psoriasis, critères CASPAR, critères ESSG...).

2. Psoriasis et ostéoporose

Les rhumatismes inflammatoires chroniques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont associés à un risque d'ostéoporose augmenté [2, 3]. Qu'en est-il pour nos patients atteints de psoriasis ?

Une étude basée sur les registres de population norvégienne (48 194 sujets, dont 2 804 atteints de psoriasis sans rhumatisme psoriasique) [4] n'a pas retrouvé de surrisque de fracture du poignet et du col fémoral chez les patients psoriasiques, et ce après ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation, la consommation de tabac, l'utilisation de corticoïdes par voie générale, l'indice de masse corporelle, la sévérité du psoriasis. Chez les hommes, le psoriasis serait associé à une diminution du risque de fracture du poignet et du col fémoral (HR : 0,55 ; IC 95 % : 0,30-1,00). De même, il n'existait pas de surrisque de densité minérale

I L'Année thérapeutique

osseuse basse ou d'ostéoporose chez les patients psoriasiques. Les auteurs ne recommandent donc pas de dépistage particulier de l'ostéoporose dans la population des patients psoriasiques.

■ Psoriasis et alexithymie

L'alexithymie est un concept de fonctionnement de la personnalité défini comme une inhibition des capacités de régulation des émotions (difficulté à identifier et distinguer les états émotionnels, difficulté à décrire et verbaliser ses émotions, vie fantasmatique réduite, mode de pensée tourné vers l'extérieur en rapport avec une pensée opératoire) [5].

Une étude observationnelle multicentrique [6] a évalué la prévalence de l'alexithymie chez les patients psoriasiques (psoriasis en plaques évoluant depuis moins de 10 ans, patients éligibles à la photothérapie ou à un traitement systémique) à l'aide de l'échelle d'alexithymie de Toronto à 20 items ; 670 patients étaient inclus. La prévalence de l'alexithymie était de 24,8 %, contre environ 10 % en population générale. Les patients avec alexithymie avaient des scores DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), d'anxiété et de dépression plus élevés, une consommation d'alcool plus importante. Les auteurs suggèrent de les identifier à l'aide de l'échelle d'alexithymie de Toronto à 20 items afin de mieux les prendre en charge.

■ Psoriasis et suicide

Une méta-analyse [7] a mis en évidence un surrisque d'idées suicidaires (OR : 2,05 ; IC 95 % : 1,54-2,74), de tentatives de suicide (OR : 1,32 ; IC 95 % : 1,14-1,54) et de suicides (OR : 1,20 ; IC 95 % : 1,04-1,3) chez les patients psoriasiques. Les sujets jeunes (20-29 ans) sont plus à risque de comportement suicidaire que les plus âgés (> 60 ans), de même que les patients atteints de psoriasis sévère. Une association entre un niveau élevé de

cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL1, IL17, TNF α) et la dépression est rapportée dans nombreuses études. Les auteurs soulignent la nécessité de rechercher des éléments suicidaires chez les patients psoriasiques, en particulier les patients jeunes et atteints de psoriasis sévère.

■ Psoriasis et maladies cardiovasculaires

Il est maintenant prouvé que le psoriasis est associé à un surrisque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès d'origine cardiovasculaire, d'autant plus que le psoriasis est sévère, et ce indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire [8].

1. Tabac et psoriasis

Une étude de cohorte coréenne [9] a démontré que le risque d'être atteint de psoriasis est plus élevé chez les tabagiques (IR : 1,14 ; IC 95 % : 1,13-1,15) et les tabagiques sevrés (IR : 1,11 ; IC 95 % : 1,10-1,12). Celui-ci est d'autant plus élevé que l'intoxication est importante et prolongée. Les auteurs soulignent qu'il ne s'agit que d'une association, le lien causal entre le tabagisme et la survenue du psoriasis ne pouvant pas être prouvé par cette étude.

2. ECG

Cette étude transversale en population danoise [10] n'a pas montré de différence entre les variables ECG des patients psoriasiques par rapport aux témoins.

3. Psoriasis et fibrillation auriculaire

Dans cette étude de cohorte coréenne [11], le psoriasis sévère (défini comme nécessitant un recours à un traitement systémique, ou par l'existence d'un rhumatisme psoriasique) était associé à un surrisque de fibrillation auriculaire (HR : 1,44 [1,14-1,82] ; $p = 0,002$) et d'événement thromboembolique (HR : 1,26 [1,07-1,47] ; $p = 0,005$) contrairement au

psoriasis léger. Ce risque était cumulatif au cours du temps (suivi de 10 ans dans cette étude). Le psoriasis sévère a cependant un poids moins important que les facteurs de risque classiques (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral)

■ Parodontite et psoriasis

Des études de cohorte [12, 13] ont montré un risque de parodontite chronique supérieur chez les patients psoriasiques par rapport à la population générale, ce risque semblant supérieur chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique par rapport à ceux ayant un psoriasis cutané. Cette donnée est retrouvée dans d'autres maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde. Les auteurs recommandent un suivi dentaire régulier chez les patients psoriasiques.

Une étude rétrospective menée sur 209 sujets psoriasiques [14] a quant à elle montré que seule la forme inversée était associée à la parodontite chronique (OR : 5,11 ; IC 95 % : 1,36-20,38 ; $p = 0,006$).

■ Psoriasis et diabète

Une étude de cohorte britannique prospective [15] a retrouvé une incidence du diabète de type 2 plus élevée chez les patients psoriasiques en comparaison avec la population générale, et ce d'autant plus que le psoriasis était sévère (défini par un BSA > 10 %). Le surrisque de diabète incident est évalué à 3/1 000 patients-années chez les patients psoriasiques et de 6,25/1 000 patients-années pour les psoriasis sévères.

Une étude de cohorte américaine [16] a démontré que les patients psoriasiques et diabétiques de type 2 avaient 13 % de risques en plus de développer des complications micro-angiopathiques et macro-angiopathiques que les patients diabétiques de type 2. Les auteurs recom-



Otezla[®]
(aprémilast)^{30 mg}
comprimés



Celgene a été récompensé par le
prix Pharmapack 2017
pour l'étui d'initiation Otezla[®]
(Prix décerné par le jury Pharmapack
le 01/02/2017)

OTEZLA[®] : un traitement efficace et maniable dans le Psoriasis en plaques et le Rhumatisme psoriasique

- ◆ Inhibiteur de la PDE4 par voie orale ⁽¹⁾
- ◆ Profil de tolérance évalué chez plus de 4000 patients ^(1,2)
- ◆ Absence de bilan pré-thérapeutique et de surveillance clinique ou biologique particulière ⁽¹⁾

OTZ18005 - Visa N°18/01/60418716/PM/010 - Janvier 2018

Psoriasis en plaques

OTEZLA[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Rhumatisme psoriasique

OTEZLA[®], seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

Avant de prescrire, consultez la place d'OTEZLA[®] dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour une information complète sur OTEZLA[®], veuillez consulter le site de l'EMA : <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OTEZLA[®].

2. CHMP. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à OTEZLA[®] - 20 novembre 2014. EMA/CHMP/476353/2014. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf (dernière consultation le 02/10/17).



L'Année thérapeutique

mandent une surveillance plus étroite des complications du diabète chez les patients psoriasiques.

De nouvelles comorbidités émergent : pathologie pulmonaire obstructive chronique, ulcère gastroduodénal, syndrome d'apnée obstructive du sommeil, dysfonction sexuelle... [17].

Comorbidités et psoriasis : le rôle du dermatologue

Le psoriasis est associé à une prévalence augmentée de nombreuses pathologies. Cependant, la part relative au psoriasis doit être analysée avec précaution. Le dépistage de ces pathologies n'est utile que s'il existe des tests fiables (conséquences éventuelles de faux positifs) et que leur détection précoce a un impact sur la morbi-mortalité [18].

BIBLIOGRAPHIE

- SCOTTI L, FRANCHI M, MARCHESONI A *et al.* Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 2018. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.003
- ALI T, LAM D, BRONZE MS *et al.* Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*, 2009;122:599-604.
- LODDER MC, HAUGEBOG G, LEMS WF *et al.* Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum*, 2003;49:209-215.
- MODALSLI EH, ASVOLD BO, ROMUNSTAD PR *et al.* Psoriasis, fracture risk and bone mineral density: the HUNT Study, Norway. *Br J Dermatol*, 2017;176:1162-1169.
- TAYLOR GJ, BAGBY RM, PARKER JDA. Disorders of affect regulation: alexithymia in medical and psychiatric illness. Cambridge University Press, 1997.
- SAMPOGNA F, PUIG L, SPULS P *et al.* Prevalence of alexithymia in patients with psoriasis and its association with disease burden: a multicenter observational study. *Br J Dermatol*, 2017;176:1195-1203.
- SINGH S, TAYLOR C, KORNMEHL H *et al.* Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:425-440.
- GELFAND JM, NEIMANN AL, SHIN DB *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006;296:1735-1741.
- LEE EJ, HAN HD, HAN JH *et al.* Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:573-575.
- HANSEN PR, JUHL CR, ISAKSEN JL *et al.* Frequency of Electrocardiographic Abnormalities in Patients with Psoriasis. *Am J Cardiol*, 2018. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.045 [Epub ahead of print]
- RHEE TM, LEE JH, CHOI EK *et al.* Increased Risk of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients with Severe Psoriasis: a Nationwide Population-based. *Study Sci Rep*, 2017;7:9973.
- SU NY, HUANG JY, HU CJ *et al.* Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Peer J*, 2017;5:e4064.
- ECEBERG A, MALLBRIS L, GISLASON G *et al.* Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:288-293.
- PAINSI C, HIRTENFELDER A, LANGE-ASSCHENFELDT B *et al.* The Prevalence of Periodontitis Is Increased in Psoriasis and Linked to Its Inverse Subtype. *Skin Pharmacol Physiol*, 2017;30:324-328.
- WAN MT, SHIN DB, HUBBARD RA *et al.* Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:315-322.
- ARMSTRONG AW, GUÉRIN A, SUNDARAM M *et al.* Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:968-977.
- TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN SM *et al.* Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:377-390.
- SALEEM MD, FELDMAN SR. Comorbidities in patients with psoriasis: The role of the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:191-192.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



→ J. PARIER

Les traitements locaux et systémiques conventionnels

Le groupe psoriasis de la Société Française de Dermatologie (SFD) a publié des recommandations françaises sur les traitements du psoriasis en se basant sur une analyse de la littérature anglaise publiée de janvier 2014 à octobre 2017 et sur les recommandations publiées de 2012 à 2016 selon une méthode rigoureuse et dirigée par 3 dermatologues sans lien d'intérêt avec les laboratoires pharmaceutiques. Sur les points non suffisamment documentés par la littérature, il y a eu recours à des avis d'experts puis relecture des recommandations par un panel d'experts.

Le travail de ce groupe répond à des questions précises (notamment "Quand initier un traitement systémique?") et propose un nouvel algorithme pour les objectifs thérapeutiques.

>>> Quand initier un traitement systémique?

Quand la maladie :

- est considérée comme modérée à sévère (définie par un BSA > 10 % ou un PASI > 10 % ou un DLQI > 10 %);
- ou bien a un impact physique, psychique ou sur le bien-être social;
- ou bien est localisée mais ne peut être contrôlée par un traitement local et est

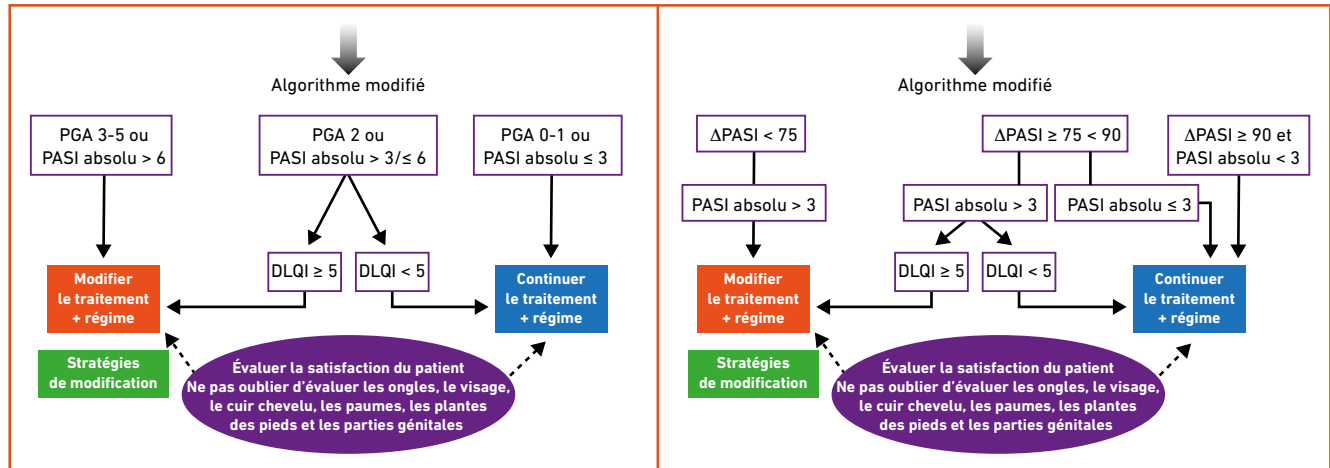


Fig. 1 : Objectifs thérapeutiques. Proposition d'un nouvel algorithme.

associée à une gêne fonctionnelle significative ou un niveau élevé de mal-être.

Cela permet de répondre parfaitement à toutes les situations durant lesquelles on ressent le besoin de proposer un traitement systémique aux patients en toute quiétude.

>>> Le nouvel algorithme proposé portant sur les objectifs thérapeutiques est plus exigeant que le précédent sur la qualité du résultat avant de modifier la thérapeutique et sa stratégie (fig. 1).

En sachant que le PGA (*Physician global assessment*) est coté de 0 à 5 (0-1 correspondant à blanchiment ou psoriasis léger, 2 à psoriasis modéré et 4-5 à psoriasis sévère), le PASI absolu est le PASI calculé pour le patient et le ΔPASI est le pourcentage d'amélioration du PASI/PASI initial.

■ Les traitements locaux

1. Les dermocorticoïdes

Cette année encore, on note plusieurs publications sur l'halobétasol [1], ce nouveau corticoïde de forte puissance qui se présente en crème légère ressemblant plutôt à une lotion, apparemment bien accepté au niveau galénique. L'année dernière, en comparaison avec le clo-

bétasol, il était légèrement supérieur et moins atrophiant. Cette année, une étude a été publiée testant l'halobétasol contre son véhicule pour juger de sa tolérance et de son efficacité à raison de 2 applications par jour pendant 2 semaines sur les plaques de psoriasis modéré à sévère de 443 adultes. Un succès (psoriasis blanchi ou presque blanchi et amélioration d'au moins 2 grades des scores d'érythème, d'infiltration et de desquamation) a été obtenu dans 44,5 % des cas contre 6,3 % pour le véhicule. Les effets secondaires locaux ou généraux étaient identiques dans les 2 groupes.

2. Poursuite des recherches sur le méthotrexate

Les recherches se poursuivent sur le méthotrexate (MTX) pour trouver une formulation locale lui permettant d'être efficace et de ne pas être absorbé en systémique en quantité notable. Un excipient le liant à la chitine en nanogel donne des résultats intéressants mais pour le moment chez la souris sur des plaques psoriasiformes créées par l'application d'imiquimod.

3. L'observance des traitements locaux continue de poser problème

Bien sûr, tout gain en qualité galénique et efficacité ne peut qu'augmenter l'obser-

vance. Mais, à l'heure d'internet, certains ont réalisé des études [2] qui ouvrent des perspectives. 40 patients appliquaient un traitement par dermocorticoïde sur des psoriasis en plaques légers à modérés et l'étude a porté sur 12 mois, ce qui est rare. 20 patients randomisés ont suivi le traitement standard (groupe 1) pratiqué dans ce centre avec des consultations à 1, 3 et 12 mois et 20 autres (groupe 2) ont bénéficié en plus de ces consultations de rappels par internet pour penser à se traiter. À 1 an, 50 % des patients suivis par internet continuent un traitement d'entretien et seulement 35 % dans la procédure standard. L'amélioration du PASI est à 1 mois respectivement de 0,12/1,61, à 3 mois de 0,79/2,5 et à 12 mois de 0,34/3,32. La mise au point de ce type de programme ne doit pas être très difficile. Peut-être y viendrons-nous avec bénéfice pour nos patients ?

4. Traitement local du cuir chevelu

Le traitement local du cuir chevelu – qui est atteint chez 79 % des patients porteurs de psoriasis et constitue souvent le point de départ de la maladie – est souvent problématique et a donné lieu à deux articles de revue de type *Cochrane* dans l'*Acta Médica Portuguesa* et dans le *British Journal of Dermatology* en mars 2017. L'étude a réuni 11 561 cas de patients atteints de psoriasis du cuir

I L'Année thérapeutique

chevelu avec 59 études dont 15 comparatives produits actifs/véhicule. La conclusion des deux articles est que les dermocorticoïdes forts ou très forts représentent le meilleur traitement sur le plan de l'efficacité et de l'adhésion au traitement. Ils sont nettement plus efficaces que les dérivés de la vitamine D seuls et légèrement plus efficaces que l'association bétaméthasone propionate-calcipotriol, mais surtout beaucoup plus pratiques donc générant une meilleure observance.

5. Les associations de molécules connues

>>> Le calcipotriol/bétaméthasone dipropionate en mousse a reçu son AMM et a obtenu son remboursement récemment. S'il est à la même concentration que dans le gel et la pommade déjà commercialisés en produits actifs, il a montré sa supériorité dans de nombreux essais randomisés portant au total sur 1 024 patients, en double aveugle, multicentriques contre son véhicule, le gel et la pommade. Le PASI sur les plaques traitées diminue dans les meilleurs résultats des essais de 38,2 % à 1 semaine et 71,9 % à 4 semaines avec un PGA à 4 semaines à 0 ou 1 (c'est-à-dire blanchi ou presque blanchi) dans 53,3 % des cas pour une application quotidienne. Le prurit (pour les patients qui en souffrent) diminue de 70 % dès le 3^e jour d'application. Il est globalement bien toléré avec de peu fréquents cas de folliculite (entre 1/1 000 et 1/100), d'hypersensibilité, d'hypercalcémie, d'hypopigmentation cutanée, de prurit et d'irritation au site d'application et effet rebond. La mise au point de cette nouvelle galénique semble avoir été un tour de force pharmacologique car avec un produit non gras, non occlusif, la concentration cutanée augmente.

Il s'agit bien sûr, comme pour les autres produits ayant la même composition en produits actifs, d'un traitement ne s'appliquant pas sur tout le corps et pour lequel on ne doit pas dépasser 30 % de la surface corporelle. Une pulvérisation

de 2 secondes fournit 0,5 g de produit destiné à couvrir la surface d'une main (1 % de la surface corporelle). Il convient de ne pas dépasser 15 g par jour, soit pas plus d'un flacon de 60 g tous les 4 jours. Au-delà, non seulement cela ne constitue plus du tout une indication d'un traitement purement local, mais les risques d'hypercalcémie et d'effets généraux des dermocorticoïdes augmentent. Ce n'est pas une nouveauté thérapeutique sur les produits mais sur la galénique et celle-ci devrait réellement apporter un bénéfice aux patients souffrant de psoriasis localisé, patients pour lesquels nous manquons cruellement de produits locaux innovants.

>>> Une étude sur le risque d'atrophie de l'association bétaméthasone propionate/calcipotriol [3] : il est dit régulièrement que le risque d'atrophie cutanée est moins important avec l'association bétaméthasone propionate/calcipotriol qu'avec le dermocorticoïde seul. Les essais cliniques allaient dans ce sens mais peinaient à le prouver car ce critère n'était pas bien individualisé. De plus, l'atrophie clinique n'apparaît visuellement qu'après plusieurs mois, or les essais sont souvent trop courts. Une étude menée sur 10 patients porteurs de plaques de psoriasis sur l'hémicorps droit/hémicorps gauche avec application de l'association/bétaméthasone seule a montré à 4 semaines, sur des biopsies cutanées, une diminution de l'épaisseur dermique et épidermique significativement supérieure du côté dermocorticoïde seul.

>>> Une nouvelle association de molécules : l'halobétasol (HB), mais dosé à 0,01 %, et le tazarotène (TAZ) à 0,045 % (commercialisé à 0,05 % et 0,1 %) [4]. L'essai de phase II est multicentrique, en double aveugle, randomisé. Il est testé contre le véhicule et ses 2 composants séparément dans le même véhicule et porte sur 212 patients pendant une durée de 8 semaines. Les succès sont jugés comme dans l'essai précédent. À 2 semaines, le mélange est déjà nette-

mentsupérieur au véhicule. À 8 semaines, les succès représentent 52,5 % pour l'association, 33,5 % pour l'HB, 18,6 % pour le TAZ et 9,7 % pour le véhicule. Au niveau du TAZ, on constate plus d'irritation et quelques rares cas d'atrophie cutanée pour l'HB. Il s'agit donc peut-être d'un futur traitement intéressant. L'association semble très acceptable au niveau cosmétique et permettrait de renouveler l'intérêt pour le tazarotène, peu utilisé seul.

■ Le méthotrexate

1. Les recommandations de la SFD

>>> La dose initiale de méthotrexate (MTX) dans l'AMM est de 2,5 à 5 mg la 1^{re} semaine pour dépister d'éventuels effets toxiques inhabituels. Beaucoup d'experts ne pratiquaient plus ainsi depuis longtemps et attaquaient directement à la dose thérapeutique. Les recommandations ne conseillent plus de commencer à cette dose faible qui fait perdre 1 semaine pour l'instauration d'une dose efficace.

>>> Les doses recommandées sont de 17,5 à 22,5 mg par semaine si insuffisant à 8 semaines avec possibilité d'aller jusqu'à 25 mg. La prise orale est privilégiée et la forme injectable réservée aux patients présentant des troubles digestifs avec les comprimés. L'acide folique est recommandé à 5 mg, 24 heures plus tard.

>>> La surveillance conseillée est la NFS et un bilan hépatique régulièrement avant traitement puis aux semaines 2 (S2), S4 puis tous les 2 à 3 mois. Avant traitement, créatinémie, albuminémie, test de grossesse, sérologies hépatites B et C, HIV (les deux premières étant répétées tous les 3 mois). Le procollagène III tous les 6 à 12 mois ou le fibroScan tous les 1 à 2 ans.

>>> L'efficacité sur les différentes études colligées est à S16 de 45 % à PASI 75 et 18 % à PASI 90 mais à S52 de 73 % à



METO 50 mg/ml
ject® Stylo
méthotrexate

*Intensément METO,
Résolument PATIENT*

1 déclenchement
d'injection
sécurisé*

Plus de
20 millions
de stylos vendus
dans le monde**



- METOJECT® solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25ml; 15mg/0,30ml; 17,5mg/0,35ml; 20mg/0,40ml; 22,5mg/0,45ml; 25mg/0,50ml; 27,5mg/0,55ml; 30 mg/0,60 ml) ; est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte ; des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; des formes sévères et invalidantes de psoriasis récalcitrant, en cas de réponse inadéquate à d'autres types de traitements tels que la photothérapie, la puvathérapie ou les rétinoïdes ; et des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte.

* Notice d'information de l'utilisateur du produit
METOJECT® solution injectable en stylo prérempli

** Données internes en janvier 2018

medac

raison santé 17/04/69472195/PW/004 – DP 18 13

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.
Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

I L'Année thérapeutique

PASI 75. La poursuite du traitement est de 30,1 % à 3 ans et 15,1 % à 5 ans.

2. Modèle de prédiction d'efficacité

À partir des études CHAMPION (comparant le MTX avec l'adalimumab), un modèle de prédiction de l'obtention du PASI 75 a été élaboré [5]. Si à 4 semaines le PASI 30 n'est pas atteint, le PASI 75 à 16 semaines ne sera obtenu que dans 22,1 % des cas, alors que si le PASI 30 est réalisé à 16 semaines, le PASI 75 sera obtenu dans 65,8 % des cas.

Cette étude est intéressante car il est vrai que les délais d'obtention des résultats à 3 ou 4 mois, si le patient est en échec thérapeutique, sont longs et décourageants pour le patient. Mais qui peut revoir sans problème d'agenda à 1 mois ces patients pour une consultation qui ne sera pas courte (évaluation du PASI, de la tolérance et, si pas assez efficace, passage à un autre traitement) ?

3. L'utilisation sous-dosée du MTX

En Argentine [6], une étude de pratique médicale a porté sur 221 dermatologues confirmés pratiquant notre spécialité en moyenne depuis 10 ans. 52 % prescrivait le MTX en dose initiale à 2,5-7,5 mg, 41 % à 10-15 mg et 7 % à 20-30 mg. Globalement, 76 % prescrivait le MTX à dose sous-optimale ; 30 % jugeaient ce traitement peu efficace mais c'était également ceux qui le prescrivait à une dose particulièrement sous-optimale.

4. Risque de pancytopenie sous MTX

>>> Une publication [7] réalisée en Inde par un service d'hématologie porte sur 46 cas de pancytopenies dues au MTX, colligées entre 1996 et 2015, dont 16 sévères avec 13 décès. La dose moyenne était peu élevée (10 mg/semaine pendant 11 mois), 33 cas étaient des prescriptions pour des polyarthrites et le reste pour du psoriasis. Les premiers signes sont des érosions muqueuses, de

la fièvre et des diarrhées. Les facteurs de risque retrouvés sont l'hypoalbuminémie (23 cas), l'insuffisance rénale (14 cas), une erreur de dose (13 cas) et l'absence de prise de folates (7 cas).

>>> En Europe, les registres montrent des cas plus rares mais régulièrement les pays émergents présentent de telles publications. Il est probable qu'une couverture sociale moins protectrice entraîne une moins bonne observance pour les biologies de contrôle. Mais il ne faut pas oublier cette complication car nos patients, même s'ils sont bien couverts socialement, sont volontiers négligents pour pratiquer les biologies et nous trop parfois tolérants vis-à-vis de ce relâchement.

■ L'acitrétine

Une obligation nouvelle est apparue dans les règles de prescription de ce médicament dont l'AMM date de 1988. Non seulement il faut suivre les mêmes obligations que pour l'isotrétinoïne, mais ce pendant la durée du traitement et les 3 ans – au lieu des 2 ans – qui suivent son arrêt chez la femme en état de procréer. En effet, la femme ne doit pas consommer d'alcool du tout (boisson, médicament et aliment) pendant la prise et les 2 mois qui suivent son arrêt pour s'abstenir de suivre cette consigne drastique. L'acitrétine s'élimine en 2 mois mais, sous l'effet de l'alcool, elle se transforme en étrétinate dont le délai d'élimination est passé à 3 ans. L'étrétinate est, comme chacun sait, très tératogène à l'instar de tous les rétinoïdes.

Cela rend à mon avis quasiment impossible la prescription de ce traitement chez une femme en âge de procréer, et ce d'autant plus que nous disposons maintenant de beaucoup d'autres traitements systémiques utilisables pour toutes les formes de psoriasis. Les publications sur ce traitement en 2017 sont peu nombreuses et portent surtout sur son utilisation en pédiatrie (publications chinoises,

turques et italiennes) où il reste très intéressant car il semble plus efficace et mieux toléré que chez l'adulte.

Une étude multicentrique de cohorte en Turquie [8] portant sur 289 enfants a montré un PASI 75 atteint dans 48,5 % des cas contre 34 % et 40 % respectivement pour le MTX et la ciclosporine avec une poursuite du traitement à 1 an de respectivement 36,9 %, 21 % et 15 % (le faible taux de poursuite de prescription n'était, selon les auteurs, pas en rapport avec des effets secondaires mais avec la prudence des thérapeutes due au jeune âge des patients).

■ Autres traitements

1. La nutrition

On essaye depuis longtemps de trouver une relation entre psoriasis et alimentation. Tout ce qui réduit l'inflammation peut diminuer le psoriasis, qui est une maladie inflammatoire chronique.

L'étude SU.VI.MAX 2 a suivi 8 315 personnes depuis 1994 afin de trouver d'éventuelles relations entre la nutrition et différentes pathologies, notamment inflammatoires. Le psoriasis a été identifié chez 835 patients (fort pourcentage mais il s'agit de patients de plus de 60 ans et le psoriasis a une incidence globale de 2 à 3 % mais apparaît tout au long de la vie). Les patients qui suivent un régime méditerranéen semblent avoir un psoriasis moins virulent que ceux qui n'adoptent pas ce type d'alimentation.

Un article paru dans *Science* [9] rapporte une recherche sur le flavonoïde cyanidine A18 contenu principalement dans les fruits et les légumes. Ce flavonoïde est capable d'inhiber la fixation de l'IL17A sur son récepteur, améliorant ainsi les conséquences d'une injection d'IL17 sur les kératinocytes.

Comme on le sait, une bonne hygiène de vie influe sur le psoriasis. Rien d'éton-

nant à ce que, peu à peu, se dégagent des preuves que l'hygiène alimentaire participe à ce processus.

2. Les lasers

On recense toujours beaucoup de publications sur laser et psoriasis mais aussi toujours les mêmes défauts de faibles séries, le plus souvent monocentriques et non randomisées.

Une étude [10] menée sur 20 patients porteurs de psoriasis sur moins de 10 % de la surface corporelle a été randomisée droite/gauche avec le laser Excimer 308 nm. D'un côté a été appliqué un protocole de départ à 70 % de la dose érythémale minimale (DEM) et une augmentation de 20 % par séance, et de l'autre 200 % de la DEM et 25 % d'augmentation. Les résultats sont décevants : 6 patients blanchis, 12 significativement améliorés et 2 en échec. Maintien moyen du résultat : 4 mois. Pas d'avantage pour le protocole plus puissant et seulement des brûlures allant jusqu'aux bulles.

Cette étude me rappelle une publication quasiment similaire datant du début de l'utilisation du laser Excimer il y a déjà de nombreuses années avec presque les mêmes résultats. Donc un traitement cher et peu intéressant et pour lequel je n'ai jamais lu une publication sur le long terme, ces brûlures et érythèmes n'étant certainement pas sans conséquences s'ils se répètent. Parfois, les patients peuvent voir sur internet des propositions vantant des résultats excellents au prix de séances onéreuses pratiquées dans des centres souvent éloignés de chez eux. S'ils nous en parlent, je pense qu'il ne faut pas les encourager dans cette démarche.

Pour les ongles [11, 12], il existe également des publications avec des résultats qui semblent intéressants sur de petites séries non randomisées. Ces traitements sont proposés à des patients ayant des psoriasis localisés purement aux ongles ou accompagnés de psoriasis légers par

ailleurs pour lesquels on hésite à passer à des traitements systémiques. Le principe est de jouer sur l'hypervascularisation de la matrice avec des lasers vasculaires (en sachant que bien des ongles atteints sont gênants avec une atteinte purement du lit).

Une étude [10] avec le laser Nd:YAG sur 16 patients pratiquant 1 séance par mois pendant 3 mois ont vu le NAPS de base à $26 \pm 7,2$ passer à $5,7 \pm 4,3$. Une autre étude compare les lasers à colorant pulsé (LCP) et le Nd:YAG associés pendant 1 semaine après les séances à l'application du mélange calcipotriol-bétaméthasone gel avec 4 séances sur 4 mois [5]. Le NAPS baisse de 15,46 en moyenne avec les mêmes résultats pour les 2 mais moins de douleurs pour le LCP. Les deux études ne suivent pas sur le long terme et on ne sait pas combien de mois le bénéfice perdure. Les essais de laser à colorant pulsé sur des plaques étaient suivis d'améliorations très durables dans un bon nombre de cas. En cas de psoriasis des ongles isolés résistants aux traitements classiques (le traitement local de référence dans les recommandations du groupe de la SFD psoriasis reste les injections périunguérales de corticoïdes) et pour lesquels on hésite à donner un traitement systémique chez un patient pouvant déboursier le prix des séances, pourquoi ne pas essayer ?

3. Les corticoïdes systémiques

Tous les ans, un pays sort une étude basée sur les prescriptions relevées dans les organismes sociaux de remboursements médicaux où l'on met tristement en évidence que les corticoïdes systémiques sont largement prescrits pour le psoriasis alors qu'ils sont contre-indiqués dans les recommandations internationales.

C'est le cas en 2017 de la Corée [13] qui a étudié ses registres de prescription de 2010 à 2014. Il apparaît ainsi que 26,4 % des patients psoriasiques ont reçu ce traitement pour leur maladie surtout en prescription hospitalière. En ce qui concerne les patients âgés vivant à la

campagne et bénéficiant de l'aide médicale, le traitement était prescrit par le généraliste.

BIBLIOGRAPHIE

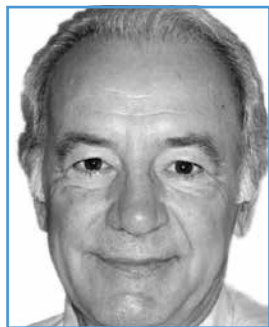
1. PARISER D, BUKHALO M, GUENTHNER S *et al.* Two multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison studies of a novel enhanced lotion formulation of halobetasol propionate, 0.05%, versus its vehicle in adult subjects with plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:234-240.
2. ALINIA H, MORADI TUCHAYI S, SMITH JA *et al.* Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence. *Br J Dermatol*, 2017;176:759-764.
3. HASHIM PW, NIA JK, TERRANO D *et al.* A Comparative Study to Evaluate Epidermal Barrier Integrity of Psoriasis Patients Treated With Calcipotriene/Betamethasone Topical Suspension Versus Betamethasone Dipropionate 0.05 % Lotion. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:747-752.
4. SUGARMAN JL, GOLD LS, LEBWOHL MG *et al.* A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, vehicle controlled clinical study to assess the safety and efficacy of a halobetasol/tazarotene fixed combination in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:197-204.
5. GORDON KB, BETTS KA, SUNDARAM M *et al.* Poor early response to methotrexate portends inadequate long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis. Evidence from 2 phase 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:1030-1037.
6. MAZZUOCOLO LD, LUNA PC, MARCIANO S *et al.* Real world prescription trends of methotrexate for psoriasis in Argentina: result of a national survey. *J Dermatol Treatment*, 2017;28:631-634.
7. AJMANI S, PREET SINGH Y, PRASAD S *et al.* Methotrexate-induced pancytopenia: a cases series of 46 patients. *Int J Rheum Dis*, 2017;20:846-851.
8. ERGUN T, SECKIN GENCOSMANOGLU D, ALPSOY E *et al.* Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: a multicenter cohort study. *J Dermatol*, 2017;44:630-634.
9. LIU C, ZHU L, FUKUDA K *et al.* The flavonoid cyanidin blocks binding of the cytokine interleukin-17A to the

I L'Année thérapeutique

IL-17RA subunit to alleviate inflammation immunologic. *Sci Signal*, 2017;10. pii: eaaf8823. doi: 10.1126/scisignal.aaf8823.

10. HIGGINS E, RALPH N, RYAN S *et al.* A randomized half body prospective study of low and medium dose regimens using the 308 nm excimer laser in the treatment of localised psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2017;28:8-13.
11. KARTAL SP, CANPOLAT F, GONUL M *et al.* Long pulsed Nd:Yag laser treatment for nail psoriasis. *Dermatol Surg*, 2018;44:227-233.
12. ARANGO-DUQUE LC, RONCERO-RIESCO M, USERO BÁRCENA T *et al.* Treatment of nail psoriasis with Pulse Dye Laser plus calcipotriol betamethasone gel vs. Nd:YAG plus calcipotriol betamethasone gel: an inpatient left-to-right controlled study. *Actas Dermosifiliogr*, 2017;108:140-144.
13. EUN SJ, SIHYEOK J, LEE JY *et al.* High rate of systemic corticosteroid prescription among outpatient visits for psoriasis: A population-based epidemiological study using the Korean Health Insurance database. *J Dermatol*, 2017;44:1027-1032.

L'auteure a déclaré être conférencière pour les laboratoires Novartis, Janssen, Celgène et LEO Pharma.



→ M. JEANMOUGIN

■ Actualités en photothérapie

En 2016, peu de publications innovantes ont été consacrées aux photothérapies. Elles rappellent surtout le très bon rapport coût/efficacité des UVB à spectre étroit (UVB-SE), permettant d'économiser les traitements topiques ou les biothérapies.

Traitements associés à la photothérapie UVB-SE

>>> Les dermatologues écossais ont réalisé une étude observationnelle de cohorte chez 1 749 psoriasiques ayant bénéficié d'une cure de photothérapie UVB-SE, en comparant l'utilisation de traitements topiques avant et après la photothérapie [1]. Pendant les 12 mois suivant l'arrêt des UVB-SE (obtention de patients blanchis ou quasi blanchis dans 75 % des cas), 71 % des sujets avaient fortement réduit leurs traitements locaux : 30 % n'utilisaient plus d'analogues de la vitamine D et 25 % plus de dermocorticoïdes. Cette réduction de l'utilisation des traitements topiques constitue un autre paramètre pour objectiver l'efficacité à long terme de la photothérapie UVB-SE.

>>> Il est reconnu que l'association de dérivés de la vitamine D par voie topique à la photothérapie UVB-SE est synergique. Des dermatologues indiens ont entrepris une étude prospective ouverte, chez 30 patients atteints de psoriasis disséminé traités par photothérapie TL01, 3 fois par semaine pendant 12 semaines, en comparant sur 2 plaques cibles symétriques (droite/gauche) l'efficacité du tacalcitol émulsion 1 fois par jour au calcipotriol pommade 2 fois par jour, ces topiques étant appliqués après l'irradiation UVB [2]. Les plaques ciblées ont été blanchies plus rapidement avec le calcipotriol, dès la 3^e semaine de photothérapie, en 22,3 séances contre 25,3 séances avec le tacalcitol.

En pratique, lors d'une photothérapie UVB-SE, les plaques rebelles peuvent bénéficier du calcipotriol topique.

>>> Pour optimiser l'efficacité des biothérapies, plusieurs équipes leur avaient associé une cure de photothérapie UVB-SE, ce qui avait bien sûr amélioré le résultat sans que l'on puisse conclure à un effet synergique car il manquait toujours un bras comparatif UVB-SE en monothérapie... (cf. *Année thérapeutique de 2012*).

Cette critique fondamentale doit être de nouveau appliquée à une étude ouverte américaine sur l'**association aprémilast-photothérapie UVB-SE** [3] ! 29 patients atteints de psoriasis modéré à sévère (PASI > 12, DLQI > 11, PGA > 3) sous aprémilast à 30 mg 2 fois par jour ont bénéficié d'une photothérapie UVB-SE à 3 séances par semaine (incrément de 10 à 15 %) pendant 12 semaines. Au terme de cette association, chez les 22 patients ayant terminé l'étude, 73 % avaient atteint le PASI 75 et 45 % le PASI 90, avec une amélioration du PASI de 77 %, du DLQI de 68 % et du PGA de 55 %.

Ces résultats sont largement supérieurs à ceux observés après 16 semaines d'aprémilast en monothérapie : obtention du PASI 75 dans 30 % des cas, réduction moyenne du PASI de 51 %.

Parmi les effets secondaires, il faut retenir un érythème modéré dans 38 % des cas et une brûlure du second degré chez un sujet, imputable certes à la photothérapie mais soulevant une éventuelle photosensibilité à l'aprémilast (non connue antérieurement).

En conclusion, avant d'utiliser cette association thérapeutique, des études plus rigoureuses sont indispensables avec révision du protocole de photothérapie et surtout inclusion d'un groupe contrôle photothérapie seule.

>>> Lors d'une cure de photothérapie ou d'un traitement systémique, quelques plaques psoriasiques localisées s'avèrent résistantes. Elles peuvent bénéficier d'irradiations "ciblées" à haute dose de laser Excimer 308 nm. Leur blanchiment permet alors de réduire les doses d'UVB ou de médicaments [4].

■ En vrac

>>> Le psoriasis des jambes est notamment résistant à la photothérapie, chacun ayant pu constater à la fin de la

APSO LUMENT STELARA®



1^{ère} anti-interleukines indiquée dans le :

Psoriasis en plaques de l'adulte :

STELARA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (adolescent) :

STELARA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Chez l'adulte et chez l'adolescent à partir de 12 ans, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.



Stelara®
(ustekinumab)

Complice au fil des saisons

Médicaments d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.

PIH à 1 an : initiation et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.

ACCÉDER AUX MENTIONS LÉGALES DU PRODUIT EN FLASHANT LE QR CODE CI-CONTRE OU EN CONSULTANT LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)



1. Ustekinumab Periodic Benefit Risk Evaluation Report /Periodic Safety Update Report - 1 January 2016 to 31 December 2016 – p4 • 2. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C *et al.* A human interleukine-12/23 monoclonal antibody for the treatment of Psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580-92.

I L'Année thérapeutique

cure une réponse partielle des plaques des extrémités inférieures alors que le reste du corps est blanchi. Cette réponse partielle peut s'expliquer par une résistance innée du psoriasis sur les jambes, par une tolérance naturelle plus élevée aux UV que sur le tronc, et surtout par une réduction de 20 % de l'émission des tubes fluorescents à leurs extrémités. Une stratégie en 2 étapes est rappelée par des dermatologues californiens [5] :
– première étape : faire monter le patient sur un marchepied (si le plancher de la cabine est assez dur pour le permettre...);
– seconde étape : à la fin de la séance corps entier, le visage et le tronc sont couverts, les jambes peuvent alors bénéficier d'un supplément d'irradiation. Cette astuce est tout à fait réalisable en pratique quotidienne, notamment par les photothérapeutes dépourvus de modules pour l'irradiation localisée des jambes.

>>> D'autres dermatologues californiens ont étudié l'impact de la photothérapie à domicile dans une cohorte rétrospective (de mars 2015 à février 2016) de psoriasis traités par une biothérapie ou par l'aprémilast en comparant 2 groupes :
– 173 patients ayant bénéficié de 150 jours de photothérapie à domicile;
– 1 024 patients sous biothérapie ou aprémilast pendant au moins 6 mois mais n'ayant pas débuté une photothérapie.

L'arrêt des biothérapies et de l'aprémilast a été observé chez 24,9 % des patients ayant reçu la photothérapie à domicile *versus* seulement 10 % dans le groupe n'ayant pas eu la photothérapie [6].

Cette étude relance l'intérêt de la photothérapie à domicile, notamment pour son excellent rapport coût/efficacité, les biothérapies coûtant sur une année 10 à 30 fois plus cher qu'une cure de photothérapie à domicile.

>>> Le traitement des pustuloses palmo-plantaire est souvent difficile. En 2016, une équipe chinoise avait rapporté l'efficacité de la photothérapie UVA1 à fortes doses (cf. *Année thérapeutique de 2016*).

La même équipe, dans une étude contrôlée (randomisation droite/gauche) chez 64 patients, a constaté une réduction du score PPPASI nettement plus importante avec les UVA1 qu'avec les UVB-SE (irradiation 3 fois par semaine sur 30 séances) sans effet secondaire phototoxique [7].

BIBLIOGRAPHIE

1. FOERSTER J, BOSWELL K, WEST J *et al.* Narrowband UVB treatment is highly effective and causes a strong reduction in the use of steroid and other creams in psoriasis patients in clinical practice. *PLoS One*, 2017;12:e0181813.
2. DUA I, AGGARWAL K, JAIN VK. Comparative evaluation of efficacy and safety of calcipotriol *versus* tacalcitol ointment, both in combination with NB-UVB phototherapy in the treatment of stable plaque psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2017;33:275-281.
3. BAGEL J, NELSON E, KEEGAN BR. Apremilast and Narrowband ultraviolet-B combination therapy for treating moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:957-962.
4. FRITZ K, SALAVASTRU C. The 308 nm Excimer laser for the treatment of psoriasis and inflammatory skin diseases. *Hautarzt*, 2018;69:35-43.
5. JEON C, NAKAMURA M. "Two-step phototherapy" for treatment-resistant psoriasis on the lower extremities. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:e101.
6. CLICK J, ALABASTER A, POSTLETHWAITE D *et al.* Effect of availability of at-home phototherapy on the use of systemic medications for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2017;33:345-346.
7. SU LN, REN J, CHENG SM *et al.* UVA1 vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of palmoplantar psoriasis: a pilot randomized controlled study. *Lasers Med Sci*, 2017;32:1819-1823.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



P.-A. BECHEREL, E. BEGON

Quoi de neuf dans les biothérapies et l'aprémilast ?

L'innovation thérapeutique se poursuit dans le domaine des biothérapies du psoriasis modéré à sévère. Nous disposons actuellement de 6 agents biologiques ciblant 3 cytokines clé de la physiopathologie du psoriasis : les anti-TNF (étanercept, adalimumab et infliximab), l'ustekinumab ciblant les cytokines IL12 et 23 et les nouveaux agents anti-IL17 (secukinumab et ixékizumab). Une nouvelle biothérapie anti-IL17 (brodalumab) sera commercialisée en 2018. Mais c'est l'arrivée prochaine de biologiques ciblant spécifiquement l'interleukine 23 qui signe l'innovation pharmaceutique de cette année et des prochaines. Ces molécules ont pour avantage leur efficacité, le faible nombre d'injections et surtout leur haute capacité de rémanence de blanchiment à l'arrêt des injections.

À côté de ces biothérapies, l'aprémilast, molécule peu toxique, s'administrant *per os* et ne nécessitant pas de bilan, fait également depuis peu partie de notre arsenal thérapeutique.

1. L'aprémilast

On rappelle que l'aprémilast (Otezla®), seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARDs), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une

réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. Il est également indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique, modéré à sévère, chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques (dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAthérapie).

● Données d'efficacité

>>> Nouvelles études d'efficacité de l'aprémilast

L'étude LIBERATE a évalué l'efficacité comparée de l'aprémilast et de l'éta nercept dans une étude prospective randomisée *versus* placebo ayant inclus 215 patients en 3 bras [1]. L'éta nercept s'est révélé très légèrement supérieur à l'aprémilast avec un score PASI 75 atteint par 40 % sous aprémilast et 48 % sous éta nercept. L'extension de cette étude jusqu'à presque 2 ans a confirmé le maintien d'une réponse PASI 75 chez environ la moitié des patients traités [2]. Ces bons résultats sont néanmoins à tempérer puisque seuls 60 % des patients ont poursuivi le traitement jusqu'à S104 et l'analyse a été réalisée avec la méthode statistique la plus "indulgente" (LOCF ou *Last Observation Carrier Forward*).

Dans le psoriasis palmoplantaire, une étude randomisée *versus* placebo a inclus 100 patients répartis en 2 bras [3]. Le principal critère d'évaluation était un quasi blanchiment/blanchiment (PPGA 0 à 1) à la semaine 16. Sur ce critère dur, à 4 mois, les résultats sont de 14 % *versus* 4 % en faveur de l'aprémilast, mais la différence n'est pas significative. À partir de la 16^e semaine, tous les patients recevaient de l'aprémilast et, à 32 semaines, 24 % étaient significativement améliorés.

>>> Que nous apprennent les études en vie réelle?

Une étude prospective britannique, monocentrique, a permis d'inclure 59 patients âgés en moyenne de 50 ans

et suivis pendant 9 mois [4]. Il s'agissait de patients psoriasiques, modérés à sévères, comme en atteste leur score PASI moyen qui était de 16 avant traitement. La majorité des patients (87 %) étaient naïfs de biologiques. Le premier enseignement de cette série est que l'efficacité PASI est supérieure en vie réelle comparativement à celle rapportée dans les études puisque, à 16 semaines, 47 % des patients atteignaient la réponse PASI 75 et 25 % un quasi-blanchiment/blanchiment (PASI 90-100).

Dans une autre étude vie réelle autrichienne [5] ayant porté sur 48 patients, la durée de maintien thérapeutique (*drug survival*) est de 12 semaines et seuls 6 % des patients ont atteint la réponse PASI 90. Les résultats n'étaient pas différents chez les patients obèses de cette courte série.

Une étude canadienne rétrospective [6] portant sur 208 patients traités par aprémilast montre un arrêt pour intolérance chez 19 % des patients, bien plus que le taux observé dans les études randomisées (5 %).

Une étude en vie réelle grecque [7] conduite chez 51 patients rapporte une réponse variant entre PASI 50 et 75 chez 70 % des patients et un blanchiment chez 18 % d'entre eux. Il est à noter dans cette série que 4 patients sur 10 ont arrêté le traitement avant 4 mois, principalement pour effets secondaires ou inefficacité.

Une étude canadienne portant sur 34 patients a montré un résultat PASI 75 chez 56 % des patients mais 2/3 ont présenté un effet secondaire (céphalées, diarrhée, perte de poids...) amenant à un arrêt prématuré de la molécule chez 15 % d'entre eux avant 4 mois [8].

Enfin, la plus grande base de données en vie réelle est issue des données d'assurance américaine ayant analysé l'efficacité rétrospective chez 7 517 patients ayant reçu au moins une dose d'aprémilast entre octobre 2015 et janvier 2016.

L'étude a interrogé une large base de données abondée par plus de 5 000 dermatologues nord-américains [9]. 3/4 de ces patients n'avaient reçu que des topiques auparavant. Un PGA 0 à 1 (blanchi à quasi blanchi) est observé chez 26 % des patients.

>>> Aprémilast et psoriasis modéré?

C'est à cette question que s'est attaquée l'étude UNVEIL [10] qui a comparé l'efficacité de l'aprémilast (148 patients) *versus* placebo (73 patients) chez des patients naïfs de tout traitement systémique/biologique et présentant un psoriasis léger à modéré (surface cutanée atteinte entre 5 et 10 % ; maximum PGA 3). À 16 semaines, un PGA 0/1, à savoir blanchiment/quasi-blanchiment, est observé chez 30 % des patients sous aprémilast, chiffre inférieur à celui observé dans les études princeps ESTEEM 1 et 2.

>>> Les associations thérapeutiques

Des stratégies d'association ont été rapportées, bien sûr hors AMM en France. Par exemple, la combinaison d'aprémilast avec UVB à spectre étroit (NB-UVB) s'est montrée efficace sans aucun effet secondaire inattendu [11]. L'association avec le MTX est utilisée surtout par les rhumatologues.

● La tolérance

>>> Effets secondaires les plus fréquents

Les 3 principaux effets secondaires de l'aprémilast sont la diarrhée, les nausées et les céphalées. La diarrhée est évaluée à 15 % des cas dans les études randomisées. La diarrhée induite par l'aprémilast est de type sécrétoire, liée à son mécanisme d'action [12]. L'élévation du taux d'AMP cyclique entraîne une sécrétion tubulaire accrue par action sur les canaux chlores des cryptes épithéliales. Des mécanismes compensateurs de cette hypersécrétion expliqueraient que ce symptôme soit résolutif après les

I L'Année thérapeutique

premières semaines de traitement chez un grand nombre de patients. Outre les conseils hygiéno-diététiques d'usage (régime alimentaire riche en légumes cuits pauvres en fibres, boisson abondante mais pas lactée, peu de lipides), un anti-diarrhéique de type anti-sécrétoire peut être prescrit.

>>> Le risque suicidaire

Des données internationales (études cliniques et données post-commercialisation) semblent indiquer un lien de causalité entre les idées et comportements suicidaires et l'utilisation de l'aprémilast. Bien que peu fréquent (1/1 000 à 1/100), ce risque doit être pris en compte lors de la prescription de cet inhibiteur des PDE4 [12]. Il est cependant important de souligner que les comportements suicidaires et la dépression sont plus fréquents chez les patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique que dans la population générale.

Dans les études cliniques contrôlées, il a été observé que l'incidence d'idées et de comportements suicidaires était légèrement plus importante chez les patients traités par l'aprémilast par rapport au placebo. Depuis la commercialisation jusqu'au 20 mars 2016, environ 105 000 patients ont été exposés à l'aprémilast. Les données de post-commercialisation allant jusqu'au 20 mars 2016 ont identifié 65 cas : 5 suicides, 4 tentatives de suicide, 50 cas d'idées suicidaires, 5 cas de dépression suicidaire et 1 cas de comportement suicidaire. Dans les 32 cas sur 65 pour lesquels des informations étaient disponibles, les patients mentionnaient une amélioration après l'arrêt du traitement.

Sur la base de ces données, il est recommandé d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque de l'instauration ou de la poursuite du traitement par l'aprémilast chez les patients présentant ou ayant présenté antérieurement des symptômes psychiatriques ou encore lorsqu'un traitement concomitant par

d'autres médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables psychiatriques est utilisé ou envisagé. De plus, il est recommandé d'arrêter le traitement par aprémilast en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes psychiatriques ou si des idées ou tentatives de suicide sont identifiées [12].

2. Les anti-TNF

Ces molécules sont historiquement les premiers traitements biologiques utilisés dans la prise en charge des psoriasis modérés à sévères. Ils sont donc bien connus désormais et les nouveautés concernent essentiellement l'arrivée des biosimilaires.

● Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

Selon la définition de l'ANSM, "*c'est un médicament similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant, ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe*". Les médicaments biosimilaires sont évalués par l'agence européenne des médicaments (EMA). Ils doivent avoir des propriétés physicochimiques et biologiques similaires, la même substance et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Enfin, l'efficacité et la sécurité d'emploi doivent être équivalentes au médicament de référence.

La production des médicaments biologiques est complexe. Elle repose sur des organismes vivants qui ont une variabilité intrinsèque pouvant entraîner des différences de fabrication (parfois entre des lots de produits de la même marque) et par conséquent de propriétés cliniques. Si bien que le principe de substitution, valable pour les génériques, ne s'applique pas aux biosimilaires. C'est pourquoi l'EMA a délivré une autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques et pas seulement sur la bioéquivalence comme c'est le cas pour les génériques.

Les biosimilaires de l'infliximab (Inflectra®, Remsima®, Flixabi®) ont une structure moléculaire très proche de celle du Remicade®. Des différences de fucosylation entre les deux molécules ont été mises en évidence, pouvant diminuer l'affinité du biosimilaire pour le récepteur. Cependant, les propriétés physicochimiques, l'activité biologique, la pharmacocinétique, la toxicité chez l'animal et chez le volontaire sain sont similaires entre le Remicade® et les biosimilaires de l'infliximab [13].

● Efficacité et sécurité d'utilisation des biosimilaires

Deux essais de phase III, dénommés PLANETRA et PLANETAS, ont démontré une efficacité similaire du Remicade® et de son biosimilaire dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, respectivement [13, 14]. Il faut en effet rappeler que pour obtenir leur agrément, les biosimilaires doivent démontrer une efficacité comparable à la molécule princeps dans une seule indication, en l'occurrence ici dans une indication rhumatologique. Les résultats de la phase d'extension de 48 semaines, pendant laquelle les patients recevant le Remicade® au cours de la phase initiale ont reçu son biosimilaire ensuite, ont été communiqués. Les deux produits ont une efficacité et une tolérance en tout point semblables, qu'il s'agisse de la réponse clinique, biologique ou radiologique.

Les anticorps monoclonaux comme l'infliximab induisent une réaction immunitaire, notamment la formation d'anticorps (appelés ADA, pour *Anti Drug Antibody*) dirigés contre ces médicaments. Les ADA diminuent l'efficacité et la tolérance des médicaments biologiques. Dans les deux essais susmentionnés, l'incidence des ADA était identique chez les patients ayant reçu le biosimilaire et le produit de référence. Le taux d'immunisation était similaire chez les patients qui sont passés du Remicade® au biosimilaire et chez ceux qui ont reçu le biosimilaire pendant

toute la durée de l'essai. Ainsi donc, les biosimilaires de l'infliximab ont un profil d'immunogénicité semblable à celui de l'anticorps de référence dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Dans les essais PLANETRA et PLANETAS, l'incidence et la sévérité des effets indésirables étaient similaires selon que les patients recevaient le Remicade® ou son biosimilaire. Cependant, les essais de phase III avaient une puissance insuffisante pour détecter des différences de tolérance entre les deux produits. C'est pourquoi un plan de pharmacovigilance a été mis en place pour le suivi des biosimilaires de l'infliximab.

● **Comment prescrire un biosimilaire pour un anti-TNF en 2018 ?**

Seul le médecin autorisé à prescrire le médicament biologique de référence peut prescrire le biosimilaire correspondant, tout au long du parcours du patient. Comme pour toute prescription, il convient de prescrire dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin et son patient. Selon la réglementation, la prescription d'un médicament biologique s'effectue en dénomination commune et en nom de marque. Elle doit respecter les règles habituelles de bonne prescription que sont :

- l'information du patient, qui doit savoir ce qu'il reçoit ;
- la surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- la traçabilité du médicament prescrit, dans le dossier médical du patient.

Le médecin en charge du suivi peut proposer, tout au long du parcours du patient, de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM, ce qui définit l'interchangeabilité. La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2017 a modifié les règles en vigueur relatives au recours aux médicaments biosimilaires, il est désormais possible de remplacer à tout

moment du traitement un médicament biologique par un médicament biologique similaire (article L. 5125-23-2 du Code de la santé publique). Cette modification de la législation s'est notamment appuyée sur un rapport de l'ANSM, qui fait état de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité relatives à ces médicaments au sein de l'Union européenne, et sur l'évolution des connaissances [15]. Néanmoins, contrairement à une idée reçue, la substitution systématique par le pharmacien, lors de la délivrance d'un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM, n'est pas possible à ce jour, en l'absence de décret d'application (ce qui ne correspond pas à ce qui est fait le plus souvent en pharmacie hospitalière pour des raisons d'économies budgétaires évidentes). Ainsi, la prescription d'un médicament biosimilaire n'induit aucune obligation supplémentaire d'information du patient ou de traçabilité pour le prescripteur.

● **Concernant l'adalimumab**

Pas moins de 4 biosimilaires vont être disponibles en 2018 : Amgevita®, Solymbic®, Imraldi® et Cyltezo®. La fin du brevet pour ce "blockbuster" des biothérapies (médicament le plus vendu au monde en 2016) aiguise bien des appétits chez les industriels. Et cette liste va encore s'allonger en 2019... Comme le veulent les obligations médico-légales (*cf. supra*), ils sont totalement superposables et interchangeables avec l'Humira® princeps.

● **Ultime mise au point sur les complications infectieuses des anti-TNF**

Le risque infectieux est toujours au premier plan des préoccupations d'un praticien lorsqu'il prescrit un traitement anti-TNF. Le risque tuberculeux est par exemple prévenu par des tests tuberculiniques systématiques et par la mise en place d'une prophylaxie. Pour vérifier le risque infectieux global, les données

de 2 cohortes de l'association des dermatologues britanniques, l'une sur les patients traités par biologique (BADBIR), l'autre sur les patients traités par des systémiques non biologiques, ont été comparées [16].

Aucun surrisque n'a été observé pour aucune des 3 molécules testées (étanercept, adalimumab et ustekinumab) par rapport aux traitements conventionnels. Le risque infectieux ne devrait donc pas être un facteur déterminant dans la décision thérapeutique d'instaurer un traitement biologique au cours du psoriasis, aussi bien pour le médecin que pour son patient. Ce résultat ne concerne pas les anti-IL17 désormais disponibles en France (*cf. infra*) ni bien sûr les anti-IL23 à venir. Les données sur l'infliximab ne sont pas non plus abordées, le surrisque infectieux étant en l'occurrence connu et déjà publié et abordé dans cette revue en 2016.

Les études avec résultats négatifs ne sont pas souvent citées ou mises en exergue, alors que leur apport dans la pratique peut être fondamental. L'étude présentée ici porte sur des effectifs conséquents et rarement atteints dans la littérature (plus de 5 000 malades) ; elle est de plus prospective, ce qui conforte la solidité des conclusions. Ainsi donc, les infections sévères ne sont pas plus fréquentes et, si elles doivent être prévenues comme pour tout immunosuppresseur, elles ne constituent donc pas un frein à la prescription des biologiques, au moins pour les 3 molécules considérées ici.

● **Anti-TNF et comorbidités**

L'effet des médicaments biologiques sur les comorbidités suscite un intérêt croissant. Des études antérieures réalisées dans le cadre de l'arthrite rhumatoïde ont révélé que les inhibiteurs du TNF pourraient réduire le risque d'infarctus du myocarde. Des études conduites avec des patients atteints de psoriasis ont, par la suite, montré que les inhibiteurs du TNF ralentissaient la progression de



taltz[®]
(ixékizumab)
injectable

**REDÉCOUVRIR ma peau
RETROUVER le geste**

1 injection/mois après la phase d'induction

Psoriasis en plaques modéré à sévère &

Rhumatisme psoriasique avec psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant

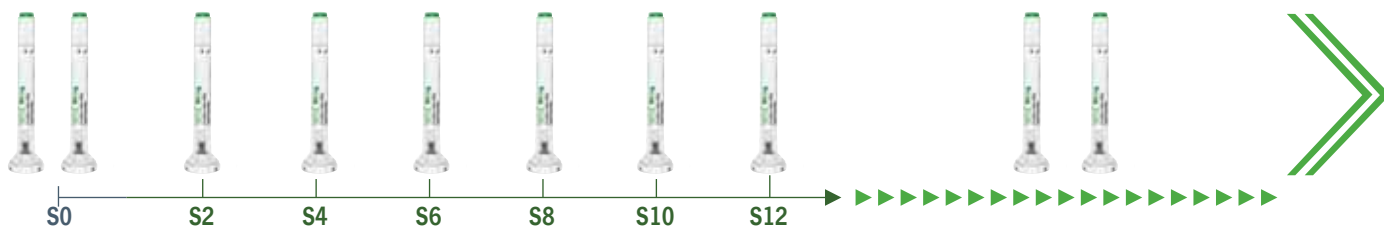
INITIATION

INDUCTION

(toutes les 2 semaines)

ENTRETIEN

(toutes les 4 semaines)

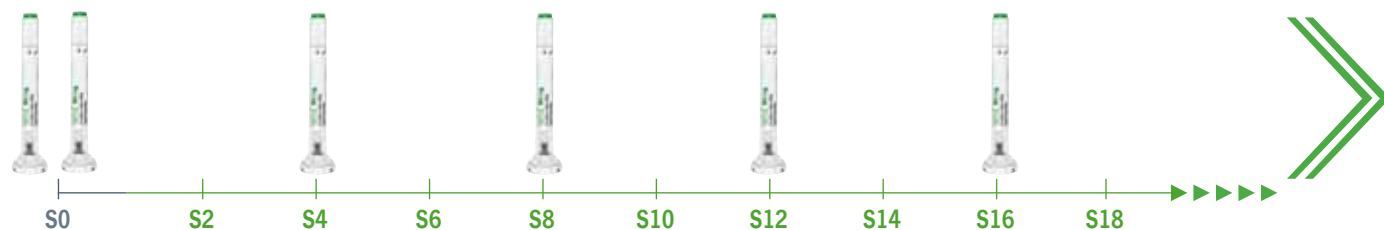


1 injection/mois après l'initiation

Rhumatisme psoriasique

INITIATION

TOUTES LES 4 SEMAINES



En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines

- Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. ⁽¹⁾

PSORIASIS - A réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
– un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. ⁽²⁾

NOUVELLE INDICATION - NON REMBOURSÉE À CE JOUR

- Taltz®, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1). ⁽¹⁾

RHUMATISME PSORIASIQUE - Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 26 janvier 2018 (demande d'admission à l'étude).

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire Lilly (www.lilly.fr).

TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} alinéa du code de la sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. ⁽¹⁾

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ®. (2) TALTZ® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016.

Lilly

I L'Année thérapeutique

l'athérosclérose et réduisaient la rigidité aortique ainsi que le risque d'infarctus du myocarde. Outre les inhibiteurs du TNF, le méthotrexate et les photothérapies ont également été associés à une réduction du risque de MACE (*Major cardiovascular effects*). Il est probable que la réduction de l'inflammation systémique par un traitement efficace chez les patients atteints de psoriasis sévère soit généralement associée à une réduction du risque cardiovasculaire.

Bien que les inhibiteurs du TNF (et sans doute aussi d'autres médicaments biologiques) pourraient réduire le risque de maladies cardiovasculaires, il n'est pas recommandé de prescrire un tel traitement explicitement dans cette optique. Les données relatives à l'effet cardioprotecteur de ces médicaments proviennent d'études observationnelles et des données supplémentaires sont nécessaires pour prouver l'existence d'un lien de causalité. Des études actuellement en cours évaluent les répercussions de substances anti-inflammatoires sur le processus inflammatoire vasculaire et le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de psoriasis. En plus de leur effet potentiel sur les maladies cardiovasculaires, les inhibiteurs du TNF ont également été associés à une réduction du risque de diabète. Mais rien encore de formel, la démonstration *in vivo* reste à établir.

3. Ustekinumab (Stelara®)

Les nouveautés concernent surtout les stratégies d'optimisation d'une molécule ancienne, elle aussi bien connue quant à ses effets secondaires.

● Ustekinumab et immunogénicité : conséquences sur les modalités d'administration et d'espacement des doses

Il apparaît notamment de plus en plus que, comme pour les anti-TNF, il existe des anticorps neutralisants bloquant l'activité thérapeutique de la molécule, contrairement aux anti-IL17 qui n'en

gènèrent que très peu. Dans les études cliniques, l'incidence des anticorps anti-ustekinumab était plus élevée chez les patients de plus 100 kg recevant 45 mg en comparaison de ceux recevant 90 mg (18,4 % vs 2,2 % dans PHOENIX 1 et 13,6 % vs 6,7 % dans PHOENIX 2). De faibles concentrations sériques semblent donc exposer à un surrisque d'immunisation. En moyenne, 8 % des patients traités par ustekinumab développent des anticorps anti-médicaments qui sont, en majorité, neutralisants. Chez ces patients, la réponse tend à être plus faible [17]. Une stratégie de réduction de dose est donc *a priori* à éviter au moins chez des patients qui se seraient au préalable immunisés contre d'autres agents biologiques. De plus, compte tenu des données actuellement disponibles, devant une réponse partielle sous ustekinumab 45 mg à S28, il semble préférable de proposer une majoration de la dose à 90 mg plutôt qu'un rapprochement de doses.

L'adjonction d'un traitement systémique de type méthotrexate est également une alternative [18]. La combinaison de l'ustekinumab aux anti-TNF a été utilisée avec succès chez de rares patients présentant des réponses insuffisantes, mais au prix d'une tolérance, notamment infectieuse, parfois dégradée [19].

L'espacement des injections d'ustekinumab si elle est envisagée devrait être limitée aux patients ayant obtenu une réponse complète de manière rapide (PGA = 0 à S28). Cet aspect n'a pas été évalué spécifiquement dans le rhumatisme psoriasique.

● Ustekinumab et risque cardiovasculaire

L'ustekinumab, indiqué dans la prise en charge du psoriasis cutané et/ou articulaire, ne semble pas favoriser l'apparition d'événements cardiovasculaires. Papp *et al.* ont démontré, dans l'étude PSOLAR [20], que les patients traités par ustekinumab ne présentaient pas

plus de risques cardiovasculaires que le reste de la population. Ces données rassurantes ont été largement confirmées. Cependant, il convient de rester prudent avec cette classe thérapeutique. De précédents essais thérapeutiques concernant le briakinumab, un autre anti-IL12/23, ont montré un surrisque cardiovasculaire chez les patients traités, nécessitant l'interruption de l'étude. Malgré des résultats non significatifs, on constate dans le travail de Ryan *et al.* que 10 patients sur 3 179 recevant de l'ustekinumab ont présenté un effet indésirable d'origine cardiovasculaire [21]. Aucun patient du groupe placebo n'en a, en revanche, présenté. Ces données doivent nous inciter à rester prudent même si de nombreuses données de la littérature s'avèrent rassurantes.

4. Les anti-IL17 (secukinumab et ixékizumab)

Désormais 2 molécules sont disponibles en France, l'arrivée de l'ixékizumab (Taltz®) ayant complété celle du secukinumab (Cosentyx®). **Aucune étude n'a comparé l'efficacité face à face des deux anti-IL17. Par des comparaisons indirectes à la méthodologie statistique complexe, une méta-analyse des résultats des deux molécules montrent une petite supériorité de l'ixékizumab face à au secukinumab** [22]. Il semble également que, dans le rhumatisme psoriasique, l'ixékizumab montre une amélioration des dégâts structuraux, ce qui n'a jamais été mis en évidence pour le secukinumab.

● L'efficacité

>>> Le secukinumab

Le secukinumab est le biologique anti-IL17 ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études. Son efficacité est supérieure aux anti-TNF avec un quasi-blanchiment/blanchiment observé chez 60 % des patients. Des extensions des études *princeps* nous renseignent sur le maintien d'efficacité

au long cours. Une étude d'efficacité a été poursuivie jusqu'à 3 ans incluant au total 340 patients soit traités en continu par secukinumab 300 mg/mois, soit à la demande selon l'évolution. Au terme de 3 ans, les données montraient un maintien de la réponse PASI 90 chez 63 % des patients traités en continu et une absence de retentissement sur la qualité de vie (DLQI 0 à 1) chez 2/3 d'entre eux [23]. Dans cette autre étude sur 5 ans, à la posologie de secukinumab 300 mg mensuel, un bon maintien de réponse est observé. La première année, 168 patients ont été inclus et 126 ont poursuivi le traitement jusqu'à 5 ans avec un bon maintien d'efficacité, quelle que soit l'analyse statistique choisie pour interpréter les données [24]. Pour autant, plusieurs études en vie réelle semblent montrer une perte d'efficacité chez environ 1 patient sur 5 initialement bons répondeurs.

Le registre danois DERMBIO est un vaste registre national incluant exhaustivement tous les patients traités par biothérapies pour psoriasis depuis 2007 [25]. Il est riche d'enseignements, notamment en termes d'efficacité au long cours des différentes molécules et de leur profil de tolérance. Les données de cette cohorte publiées annuellement ont maintenant inclus le secukinumab. L'étude portait sur 3 495 séries de traitements chez 2 161 patients psoriatiques inclus entre 2007 et 2017 (adalimumab, n = 1 332 ; étanercept, n = 579 ; infliximab, n = 333 ; ustekinumab, n = 1 055 ; secukinumab, n = 196). Il s'agit donc des premières données vie réelle sur 2 ans concernant une biothérapie anti-IL17. Comparativement aux autres molécules, le secukinumab permettait le meilleur taux de blanchiment PASI 100 mais se révélait inférieur aux autres biothérapies en termes de maintien d'efficacité. Le taux d'infections sous secukinumab était plus élevé : 19 infections pour 100 patients-années contre 12 à 13/100 patients-années pour les autres molécules. Malheureusement, l'étude ne décrit pas plus précisément le type d'infection en cause. L'incidence

des événements cardiovasculaires (2 % ; 4 événements/196 patients) était plus élevée sous secukinumab en comparaison des autres molécules. Les résultats de ce registre sont surprenants et vont à rebours des données issues des études randomisées. Plusieurs explications peuvent être soulevées pour expliquer ces données mitigées, notamment en termes de maintien d'efficacité et de tolérance : une dose plus faible que celle préconisée en France était utilisée au Danemark (150 mg plutôt que 300 mg) sans optimisation possible de la posologie, une incidence accrue d'infections est usuellement observée la première année d'utilisation d'une biothérapie et le secukinumab est le tout dernier arrivé, le profil des patients sous secukinumab était différent, l'anti-IL17 étant plus souvent choisi en 2^e ou 3^e ligne de biothérapie chez des patients plus réfractaires et davantage affectés d'un rhumatisme psoriasique.

D'autres études de vie réelle se rapprochent du registre danois. Une étude néerlandaise a inclus 196 patients, dont la majorité (83 %) avait déjà reçu une biothérapie antérieurement. À 12 et 18 mois, le taux de maintien thérapeutique était respectivement de 76 % et 67 %, principalement dû à une inefficacité. La tolérance en vie réelle faisait état de 13 % d'infections fongiques, incidence supérieure à celle habituellement décrite [26]. En vie réelle, d'autres auteurs chinois ont observé une perte d'efficacité chez 18 % de leurs patients entre les semaines 24 et 32, patients pourtant excellents répondeurs initialement [27]. Cette perte d'efficacité ne semble pas être due à une immunogénicité anti-médicament puisque des anticorps anti-médicament ne sont observés que dans 0,4 % des cas sous secukinumab. Elle semble plutôt refléter le choix d'utiliser le secukinumab en 2^e ou 3^e ligne chez des patients présentant un psoriasis réfractaire. Nous devons donc réfléchir aux méthodes d'optimisation de cette molécule en cas de perte d'efficacité secondaire tel qu'il est possible de le faire pour les anti-TNF ou l'ustekinumab en rapprochant les doses.

>>> L'ixékizumab

L'ixékizumab est l'autre biologique anti-IL17 dont l'efficacité est globalement similaire au secukinumab. Il est plus récemment commercialisé et nous ne disposons pas encore de données en vie réelle. L'analyse poolée des trois études randomisées majeures [28], ayant comparé l'ixékizumab au placebo et à l'étanercept, montre une nette supériorité de celui-ci. Les données d'efficacité sur 12 semaines à la posologie de l'AMM montrent que la réponse PASI 75/90/100 est environ de 90 %/70 %/40 % et, comme le secukinumab, il s'est montré supérieur aux résultats obtenus avec l'ustekinumab.

L'ixékizumab a montré son efficacité jusqu'à 2 ans de traitement en continu (108 semaines) dans une extension de l'étude UNCOVER-3 ayant inclus 385 patients traités selon la posologie recommandée. À 2 ans, une réponse PASI 75 était maintenue chez 83 % des patients [29].

Une analyse des études randomisées UNCOVER ayant inclus 2 327 patients concernant la réponse à l'ixékizumab selon le profil de poids (inférieur à 80 kg, entre 80 et 100 kg et supérieur à 100 kg) a été conduite. L'efficacité de l'ixékizumab était inchangée, quel que soit le poids [30].

L'étude IXORA-P a évalué le bénéfice de rapprocher les injections d'ixékizumab toutes les 2 semaines au lieu du rythme mensuel préconisé dans l'AMM au-delà de 12 semaines. Un total de 1 227 patients a été inclus en 3 bras : rythme mensuel habituel (310 pts), dose ajustée selon réponse toutes les 2 à 4 semaines (306 patients) ou dose renforcée toutes les 2 semaines (611 patients). Comme on pouvait s'y attendre, un taux un peu supérieur de patients à dose renforcée bimensuelle ont atteint le score PASI 75 (85 % *versus* 79 %) comparativement au schéma mensuel, mais ce faible gain ne paraît pas cliniquement pertinent [31].

I L'Année thérapeutique

>>> Tout comme avec les anti-TNF, le changement d'anti-IL17 est possible

Forts de l'expérience des anti-TNF, nous savons que changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique peut s'avérer bénéfique. C'est ce que démontre cette petite étude rétrospective sur 17 patients qui a prouvé une efficacité de l'ixékizumab chez des patients ayant échappé au secukinumab [32].

● La tolérance

Une méta-analyse des données de tolérance issues de 19 études de phase II/III, ayant inclus 4674 patients, dont plus des 2/3 traités au-delà d'un an par le secukinumab, fait état d'une bonne tolérance globale similaire la 1^{re} année aux comparateurs placebo, étanercept ou ustekinumab. Une analyse sur 5 ans montre un fléchissement progressif du taux d'effets secondaires [33].

>>> Les risques infectieux

Une grande revue générale vient de paraître sur le sujet concernant toutes les données disponibles sur l'ixékizumab. Une cohorte importante puisque 4 209 patients ont ainsi été colligés. Pendant l'induction (S 0 à 12), les taux d'infection globaux étaient plus élevés chez les patients traités avec ixékizumab (27 %) contre placebo (23 %, $p = 0,05$); cependant, les taux d'infection spécifique étaient comparables. Le taux d'infection n'a pas augmenté avec l'exposition à plus long terme. Dans les 7 essais repris, l'incidence d'infections sérieuses était basse (2 %, IC 95 % : 1-3). Les infections à *Candida*, y compris 8 cas de candidose œsophagienne, ont été facilement gérées par des antimycotiques et n'ont entraîné aucun arrêt. Toutes ces données sont donc très rassurantes.

>>> Les risques de colite inflammatoire

Contrairement à ce qui était attendu, les biothérapies anti-IL17 se sont montrées défavorables dans les colites inflamma-

toires qu'elles peuvent aggraver, voire induire. L'incidence d'apparition d'une colite *de novo* reste toutefois faible. C'est ce que révèle cette analyse ayant compilé les données de 7 études randomisées ou non contrôlées concernant les patients psoriasiques traités par ixékizumab [34]. Sur un total de 4 209 patients (6 480 patients/années exposés), 29 cas de maladie de Crohn/rectocolite hémorragique ont été observés. Le taux d'incidence est donc de 1,1 à 1,9 pour 1 000 patients/années.

>>> La question du rôle des anti-IL17 dans l'athérosclérose ?

Un sujet très en vogue concerne les liens entre athérosclérose, psoriasis et IL17, mais surtout sur le rôle protecteur (ou parfois aggravant) que pourraient présenter ces traitements biologiques. De nombreuses études cliniques ont, en effet, mis en évidence un lien épidémiologique fort entre psoriasis et athérosclérose. 6 % des patients atteints de psoriasis présenteront un événement cardiovasculaire dans les 10 ans, en raison d'un risque plus important de cardiopathies ischémiques ou d'AVC [35]. Un patient jeune, atteint de psoriasis modère ou sévère, aura respectivement un risque relatif égal à 1,29 ou 3,10 de présenter un infarctus du myocarde au cours de sa vie. Un patient souffrant d'un psoriasis sévère mourra significativement plus jeune d'une maladie cardiovasculaire qu'un sujet indemne de psoriasis [36].

Dans l'athérosclérose, le rôle de l'IL17 est controversé. Certains la considèrent comme un facteur protecteur, d'autres comme un des mécanismes majeurs de l'athérosclérose. L'accumulation d'IL17 et de cellules Th17 a été observée chez la souris et chez l'homme au sein des plaques d'athérosclérose. Les premières études de phase III concernant le secukinumab n'ont pas mis en évidence de surmortalité ou de surrisque cardiovasculaire significatif. Dans l'étude CLEAR, comparant l'efficacité du secukinumab à celle de l'ustekinumab,

seuls 3 événements cardiovasculaires ont été observés chez les patients traités par secukinumab (1 AVC, 1 angor instable et 1 infarctus du myocarde). Dans les études ERASURE et FIXTURE comparant l'efficacité du secukinumab *versus* le placebo ou l'étanercept, aucun événement cardiovasculaire majeur n'a été constaté. Dans l'étude AMAGINE-2 comparant l'efficacité du brodalumab (autre anti-IL17 non encore disponible) *versus* l'ustekinumab, 3 patients traités par brodalumab sont décédés respectivement des suites d'un AVC ischémique, d'un arrêt cardiorespiratoire et d'une cardiomyopathie; 1 patient traité par ustekinumab est décédé d'un arrêt cardiorespiratoire. Compte tenu du rôle controversé de l'IL17 dans l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires, une surveillance rapprochée devra être recommandée pour tout patient traité par les anti-IL17. Cela dit, les données cliniques restent tout de même pour l'instant rassurantes et on ne note pas jusqu'à présent de surreprésentation des MACE, les chiffres rapportés restent dans les limites de ce que l'épidémiologie pouvait laisser prévoir, en dépit de certains modèles animaux.

L'IL17 apparaît ainsi actuellement comme une cytokine clé, impliquée aussi bien dans le psoriasis que l'athérosclérose, le diabète de type 2, l'obésité, l'HTA et la stéatose hépatique non alcoolique. Son rôle reste cependant encore à déterminer. La prudence est donc à recommander en 2018 en l'absence de données définitives sur les liens entre IL17 et morbidité cardiovasculaire.

Ces résultats discordants confirment que le lien entre psoriasis et maladies métaboliques n'est pas encore complètement élucidé et que le rôle de nombreuses voies inflammatoires reste toujours à déterminer. Cependant, l'ensemble de ces données confirment que les patients atteints de psoriasis sont des patients à haut risque cardiovasculaire qui nécessitent une prise en charge globale et multidisciplinaire.

	Critère diagnostique	Fréquence de réévaluation
HTA	• TAS $\geq$ 140 mmHG et/ou • TAD $\geq$ 90 mmHg au cours de 3 consultations sur une période de 6 mois	• Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère: tous les 6 mois
Dyslipidémie	• Cholestérol total > 240 mg/dL ou • LDL cholestérol > 100 mg/dL (HRCV*); > 130 mg/dL (MRCV*); > 160 mg/dL (FRCV*) - ou • HDL cholestérol < 40 mg/dL - ou • Triglycérides > 200 mg/dL	• Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère (même si traitement): tous les 6 mois • Psoriasis sévère traité par rétinoïdes: tous les 2 mois
Obésité	• BMI $\geq$ 30 kg/m² ou • Circonférence abdominale > 80 cm chez les femmes, > 94 cm chez les hommes	• Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère: tous les 6 mois
Diabète de type 2	• HBA1c $\geq$ 6,5 % et/ou • Glycémie non à jeun $\geq$ 200 mg/dL et/ou • Glycémie à jeun $\geq$ 126 mg/dL	• Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère (même si traitement): tous les 6 mois
Tabac/alcool	• Consommation quotidienne • Test de dépendance (test de Fagerström)	• Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère (même si traitement): tous les 6 mois
Stéatose hépatique non alcoolique	• TGO/TGP > 2N sur 2 prélèvements effectués à distance	• Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère (même si traitement): tous les 6 mois

Tableau I : Prise en charge adaptée des comorbidités fréquemment associées au psoriasis (336). *HRCV (haut risque cardiovasculaire): antécédent d'angor, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'AOMI, de sténose artérielle > 50 %, ou de diabète de type 2; *MRCV (risque cardiovasculaire modéré): $\geq$ 2 facteurs de risque cardiovasculaire; *FRCV (faible risque cardiovasculaire): $\leq$ 1 facteur de risque cardiovasculaire. Repris et modifié depuis: RADTKE MA, MROWIEZ U, FEUERHAHN J *et al.* Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*, 2017;13:674-690.

Compte tenu du risque cardiovasculaire élevé des patients atteints de psoriasis et de l'association significative du psoriasis à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, une surveillance rapprochée et une prise en charge globale de cette population s'avèrent indispensables. C'est en 2017 que Radtke *et al.* ont émis des recommandations quant à la surveillance des patients atteints de psoriasis qui tiennent compte de ce surrisque. Ces recommandations sont résumées dans le **tableau I**.

5. Les nouvelles biothérapies en développement

● Le brodalumab, nouvel anti-IL17

Le brodalumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur A de l'IL17 (IL17 RA). Il bloque non seulement l'IL17 A, comme les deux autres molécules, mais également l'IL17 F et C.

Les autres agents anti-IL17 bloquent uniquement l'IL17 A. Il inhibe donc plus puissamment la voie IL17. Le brodalumab a fait l'objet de 3 études pivots de phase III (AMAGINE-1 à 3) ayant inclus au total 4 373 patients psoriasiques. Sa capacité de blanchiment (PASI 100) est de l'ordre de 40 % à S12. À ce jour, le brodalumab est le traitement le plus puissant et le plus rapidement efficace ayant obtenu son AMM (juillet 2017). Une des façons de mesurer la rapidité d'action est de chiffrer le temps moyen en semaines pour obtenir une réponse PASI 75 chez 25 % des patients traités par une molécule. Le brodalumab se révèle plus rapide avec un temps moyen de 2,1 semaines *versus* 2,4 pour l'ixéki-zumab et 3 pour le secukinumab [37]. On ne peut que s'en réjouir mais est-on réellement à 1 semaine près ?

Le brodalumab sera bientôt commercialisé sous le nom de Kyntheum®.

>>> Le brodalumab est supérieur en efficacité à l'ustekinumab

Deux études de phase III (AMAGINE-2 et 3), ayant inclus 3 712 patients, ont comparé l'efficacité du brodalumab (210 mg et 140 mg/2 semaines) à l'ustekinumab selon le schéma posologique habituel. Le brodalumab se révèle supérieur à l'ustekinumab dans ces 2 études face à face: 44 % de blanchiment complet à 3 mois *versus* 22 % pour l'ustekinumab [38]. À 1 an, les données de tolérance montraient un taux plus élevé d'infections candidosiques mineures et de neutropénies sous brodalumab. À 1 an, le taux d'événements infectieux était évalué à 1/100 patients-années exposés au brodalumab, comparable aux données de tolérance de l'ustekinumab. Par ailleurs, l'efficacité n'est pas amoindrie chez les patients ayant déjà présenté une perte de réponse sous d'autres biologiques [39].

I L'Année thérapeutique

>>> Effets neuropsychiatriques du brodalumab ?

Des comportements suicidaires, mais également 4 cas de suicide réussi, ont été observés dans les études pivots chez les patients traités par brodalumab (37 événements suicidaires chez 4 464 patients traités au long cours). Même si l'incidence de ces événements dans les études prospectives randomisées semble similaire au comparateur ustekinumab [40, 41], la question d'un possible effet délétère psychiatrique de la molécule est toujours discutée. Cet effet neuropsychiatrique n'a pas été observé avec les agents anti-IL17 [42]. Une étude épidémiologique de la FDA a montré que le taux d'événements suicidaires était 4 fois plus important sous brodalumab qu'avec les autres biologiques. Sur le plan physiopathologique, au vu de ce que nous savons sur le rôle des interleukines dans les troubles de l'humeur, cet effet secondaire potentiel reste surprenant puisque la cytokine IL17 elle-même est impliquée dans la dépression et l'anxiété. Une des explications possibles est que les études sur le brodalumab n'ont pas exclu les patients avec antécédent dépressif et ont inclus... de nombreux hommes blancs américains. En effet le *"poor white american male"* va mal et le taux de suicides, suite à la crise économique, a augmenté depuis 2008 aux États-Unis. Des auteurs suggèrent que c'est l'inclusion d'hommes blancs en détresse sociale qui explique ce résultat [43].

● Les biothérapies anti-IL-23

>>> Une nouvelle classe de biologiques dans le psoriasis

Les inhibiteurs sélectifs de l'IL23, *via* l'inhibition de la sous-unité p19, possèdent plusieurs avantages comparatifs par rapport à l'ustekinumab qui bloque à la fois les interleukines 12 et 23. En effet, l'inhibition de la cytokine IL12 n'a pas d'intérêt dans le traitement du psoriasis. Cette cytokine n'a pas d'implication dans

cette dermatose inflammatoire et joue au contraire un rôle dans la surveillance immune anti-tumorale et l'immunité contre les pathogènes intracellulaires *via* l'interféron gamma. La biothérapie anti-IL12/23 la bloque "involontairement" en ciblant la sous-unité p40 commune aux deux cytokines. Les biothérapies anti-IL23 ont une plus grande efficacité que les anti-TNF et l'ustekinumab. Leur efficacité est comparable aux anti-IL17, et si l'on ne considère que les données PASI d'études non comparatives, le risankizumab (anti-IL23) et le brodalumab (anti-IL17) paraissent être les molécules les plus puissantes actuellement disponibles. Cette supériorité est peut-être le fruit d'un blocage plus large, en amont de la voie Th17, permettant d'inhiber d'autres cytokines impliquées dans la plaque psoriasique telles l'IL17 F, l'IL21 et l'IL22. À la différence des anti-IL17, aucun cas d'exacerbation/induction de colite inflammatoire ou de candidose cutanée n'a été constaté dans les différents essais. Ils nécessitent, tout comme l'ustekinumab, peu d'injections (tous les 2 à 3 mois).

Les données des études de phase II et III randomisées ont montré la capacité des agents anti-IL23 à induire un fort taux de réponse quasi complète à complète. À ce jour, 3 biologiques inhibent la cytokine IL23 par le biais de la sous-unité p19 : risankizumab, guselkumab et tildrakizumab. Un quasi-blanchiment (PASI 90) est obtenu par le guselkumab, le tildrakizumab ou le risankizumab chez 73,3 %, 74 % et 77 % des patients respectivement, tandis qu'un blanchiment (PASI 100) est observé chez 33 %, 14 % et 48 % des patients traités par le guselkumab, le tildrakizumab et le risankizumab, respectivement. On voit à la lecture de ces chiffres que l'anti-IL23 risankizumab se démarque par sa supériorité d'efficacité par rapport aux autres molécules ciblant l'IL23 bien qu'aucune étude n'ait comparé ces agents face à face [44]. De même mécanisme, ces molécules ont pourtant des taux d'efficacité PASI assez différents. Bien que partageant une cible

commune – la sous-unité p19 – de petites différences dans la composition d'un anticorps peuvent en effet en modifier l'affinité, la spécificité et la solubilité et ainsi contribuer aux différences d'efficacité des molécules.

Des études sont en cours dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. À la différence des biothérapies anti-IL17 défavorables dans les colites inflammatoires, les biothérapies anti-IL23 pourraient élargir la palette des biothérapies dans les MICI. C'est ce que suggère cette étude randomisée risankizumab *versus* placebo de phase II ayant inclus 121 patients atteints de maladie de Crohn, dont la grande majorité en échec des anti-TNF. Une rémission des symptômes cliniques était observée chez 31 % des patients sous risankizumab *versus* 15 % pour le groupe placebo [45].

>>> Le tildrakizumab

Le tildrakizumab s'avère un peu supérieur à l'éta nercept dans une étude randomisée reSURFACE 2. À la semaine 12, un total de 66 % des patients traités par tildrakizumab *versus* 48 % sous éta nercept atteignaient le score PASI 75 [46]. Pour autant, le tildrakizumab apparaît comme le moins performant des biologiques anti-IL23 et peine à se différencier des biothérapies anti-IL17 ou anti-TNF déjà existantes. Cette moindre performance en termes de capacité de blanchiment pourrait être due à son mode d'administration espacée, selon un schéma similaire à celui l'ustekinumab (toutes les 12 semaines).

>>> Le guselkumab

Le guselkumab est supérieur en efficacité à l'adalimumab. Dans cette étude randomisée en plusieurs bras (guselkumab 100 mg S0, S4 puis tous les 2 mois ; nombre de patients = 503 *versus* adalimumab posologie habituelle ; nombre de patients : 334), la biothérapie anti-IL23 se montrait supérieure à l'adalimumab en termes de PASI 90 aux semaines 16, 24

et 48. À presque 1 an de traitement, un taux de quasi-blanchiment était observé chez 76 % des patients traités par guselkumab *versus* 50 % sous adalimumab [47].

Dernière en date, l'étude randomisée de phase III NAVIGATE a comparé l'efficacité et la tolérance du guselkumab *versus* ustekinumab [48]. Un total de 871 patients a été inclus en 2 bras. Les patients non améliorés par l'ustekinumab à 4 mois (258 patients gardant un score PGA > 2) étaient randomisés de nouveau soit pour poursuivre l'ustekinumab (n = 133), soit pour recevoir le guselkumab (n = 135). Le guselkumab se révélait supérieur à la biothérapie anti-IL12/23. À 1 an, le score PASI 90 était maintenu chez 51 % des patients sous guselkumab *versus* 24 % sous ustekinumab. Par son design, cette étude nous offre 2 informations :

- d'une part, en cas de réponse non satisfaisante sous ustekinumab en début de traitement, s'obstiner et attendre permet tout de même de quasi blanchir 20 % de patients supplémentaires ;

- d'autre part, relayer par le guselkumab plutôt que patienter est une option plus avantageuse.

>>> Le risankizumab

Dans une étude prospective multicentrique de phase III ayant inclus 166 patients [49], la biothérapie anti-IL23 a été comparée à l'ustekinumab anti-IL12/23. Les patients étaient randomisés en 4 bras : 3 doses différentes de risankizumab (18 mg, 90 mg et 180 mg) injectées aux semaines 0, 4 et 16 et ustekinumab selon le schéma usuel S0, S4 et S16. Le principal paramètre évalué était la réponse PASI 90 à S12. Après ces 3 seules injections, le suivi était poursuivi jusqu'à la semaine 48, soit presque 1 an. À la 12^e semaine, le risankizumab se révélait supérieur en efficacité à l'ustekinumab avec une réponse PASI 90 respective de 77 % (toutes doses confondues) *versus* 40 % pour l'ustekinumab. Le taux de blanchiment total (PASI 100) à 4 mois était également supérieur dans le

bras risankizumab (40 %) *versus* ustekinumab (18 %).

Les études ultIMMa-1 et ultIMMa-2 sont 2 études de phase III ayant comparé l'efficacité du risankizumab à l'ustekinumab (publications en cours). À la 16^e semaine, 75 % des patients dans les 2 études ont atteint une réponse PASI 90. Ce taux de réponse était significativement supérieur à l'ustekinumab (42 et 48 % respectivement dans les 2 études). À 1 an, 56 à 60 % des patients étaient blanchis sous risankizumab (ultIMMa-1 et ultIMMa-2) comparés aux 21 à 30 % sous ustekinumab. Le risankizumab montre donc une capacité importante de quasi-blanchiment à blanchiment, objectif actuel désigné d'un traitement biologique. La tolérance en termes de fréquence d'événements indésirables majeurs est similaire à l'ustekinumab.

Le risankizumab a montré également sa supériorité d'efficacité face à l'anti-TNF adalimumab. Une étude récente (IMMvent) a comparé face à face la biothérapie anti-IL23 risankizumab (301 patients) à l'anti-TNF adalimumab (304 patients). À 16 semaines, une réponse PASI 90 était obtenue chez 72 % des patients sous risankizumab *versus* 47 % sous adalimumab. Des études d'efficacité dans les indications rhumatisme psoriasique et colite inflammatoire sont en cours.

>>> Rémanence d'efficacité des biothérapies anti-IL23 après l'arrêt : phénomène de *resetting* immunologique ?

L'étude princeps risankizumab *versus* ustekinumab [49] a permis de mettre en lumière un effet immunologique passionnant des anti-IL23. En effet, dans cette étude, les patients étaient traités par seulement 3 injections aux semaines 0, 4 et 16 puis simplement surveillés jusqu'à 1 an. Après 3 injections, les 4 premiers mois de risankizumab et l'interruption de tout traitement, 50 % des patients restaient quasiment blanchis à blanchis à

1 an (47 % exactement 32 semaines après la dernière injection). La médiane de perte de réponse PASI 90 chez plus de 50 % des patients était longue de 231 jours. Résultat très différent de l'ustekinumab qui perdait graduellement son efficacité après la cessation des injections.

Cette pérennité spectaculaire d'efficacité n'est pas propre à cette étude. Elle existe au cours des autres essais menés avec les autres anti-IL23 et apparaît comme un effet pharmac-immunologique particulier à cette classe de biothérapies. Un quasi-blanchiment est en effet également observé chez 40 % des patients 20 semaines après une dernière injection de guselkumab (dernière injection S28) et chez 95 % des patients 20 semaines après une dernière injection de tildrakizumab (dernière injection S52).

Cette efficacité pérenne des anti-IL23 suppose qu'ils ne se contentent pas de bloquer un mécanisme physiopathologique délétère mais qu'ils le modifient profondément, qu'ils le réparent en quelque sorte. Plusieurs pistes fondamentales ont été avancées pour comprendre ce mécanisme : déplétion prolongée pérenne de la population lymphocytaire ciblée TH17, modification phénotypique de la population lymphocytaire ciblée TH17, modulation du profil d'expression génique lymphocytaire ou augmentation de la population des lymphocytes T régulateurs Treg.

Il existe donc une proportion importante de patients "super répondeurs" qui restent blanchis sans traitement. Malheureusement, la suite de l'histoire ne nous est pas contée par ces études et nous ignorons si la courbe finit lentement par rejoindre son asymptote ou si certains patients ont "guéri". Le mot est alors lâché : guérison. Mot que nous savons pourtant être banni du vocabulaire du psoriasis depuis le début de nos études. Pourtant, ce phénomène de *resetting* immunologique est connu dans d'autres pathologies dysimmunitaires. Le *resetting* est un phénomène de réini-

I L'Année thérapeutique

tialisation. En informatique, le *resetting* permet de “revenir aux paramètres antérieurs” lorsque les bugs s’accumulent...

Ce *resetting* immunologique a été observé dans les études sur le traitement du pemphigus vulgaire par l’anti-CD20 rituximab, pathologie pourtant bien difficile à mettre en rémission [50]. Un nombre significatif de patients ne rechute pas après 1 seul cycle de traitement par rituximab. L’hypothèse d’une modification profonde et durable du répertoire lymphocytaire B, marquée par une disparition de la population B mémoire “pathogène” au profit de la reconstitution d’un répertoire B naïf est susceptible d’expliquer ce résultat.

Ce phénomène de rémanence d’efficacité à long terme n’est pas propre à la classe des anti-IL23. Il est également observé après traitement par l’anti-IL17 secukinumab [51]. Dans les extensions d’études de phase III ERASURE et FIXTURE, un total de 220 patients a reçu sa dernière injection à 1 an et a continué d’être suivi. On constate que, longtemps après cette dernière dose, 21 % et 10 % sont non rechuteurs respectivement à 1 et 2 ans. Par étude immunologique de peau saine antérieurement lésée chez les patients longs répondeurs, les auteurs ont observé une normalisation des gènes de régulation des principales cytokines pro-inflammatoires (IL17 A-F, IL23, IL22). Des études sont en cours (STEPin) pour savoir si le traitement précoce d’un psoriasis *de novo* modéré à sévère par secukinumab, comparé au schéma habituel de progression thérapeutique (UVB), modifie profondément le cours de l’affection.

6. Les recommandations des sociétés savantes

Les premières recommandations françaises sur le traitement systémique du psoriasis de l’adulte ont été communiquées au dernier congrès des JDP et seront publiées prochainement. Elles font suite à la demande du Groupe Psoriasis de la

SFD présidé par le Pr Viguié. Le groupe de travail, sous la direction du Pr Guillot, a établi, sur la base d’une analyse bibliographique rigoureuse, des choix de 1^{re} et 2^{de} ligne de traitements systémiques et biothérapies selon le profil des patients variés (antécédents cardiovasculaires, dépressifs, cancéreux, sous-types de psoriasis...).

En choix de biologiques de 1^{re} ligne, les auteurs recommandent l’utilisation de l’ustekinumab ou de l’adalimumab. La place des anti-IL17 ne vient qu’en 2^{de} ligne de biologiques en cas d’échec.

Un positionnement identique est proposé par la société savante britannique.

BIBLIOGRAPHIE

1. REICH K, GOODERHAM M, GREEN L *et al.* The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:507-517.
2. REICH K, GOODERHAM M, BEWLEY A *et al.* Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:397-402.
3. BISSENETTE R, HAYDEY R, ROSOPH LA *et al.* Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:403-410.
4. WONG TH, SINCLAIR S, SMITH B *et al.* Real-world, single-center experience of apremilast for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2017;42:675-676.
5. VUJIC I, HERMAN R, SANLORENZO M *et al.* Apremilast in psoriasis – a prospective real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:254-259.
6. IGHANI A, GEORGAKOPOULOS JR, SHEAR NH *et al.* Short-term reasons for withdrawal and adverse events associated with apremilast therapy for psoriasis in real-world practice compared with in clinical trials: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:801-803.
7. PAPADAVID E, ROMPOTI N, THEODOROPoulos *et al.* Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;Feb 1;doi:10.1111.
8. IGHANI A, GEORGAKOPOULOS JR, ZHOU LL *et al.* Efficacy and Safety of Apremilast Monotherapy for Moderate to Severe Psoriasis: Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*, 2018;1:1203475418755982.
9. ARMSTRONG A, LEVI E. Real-World Clinical Experience With Apremilast in a Large US Retrospective Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;1:1240-1245.
10. STROBER B, BAGEL J, LEBWOHL M *et al.* Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate Plaque Psoriasis With Lower BSA: Week 16 Results from the UNVEIL Study. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:801-808.
11. BAGEL J, NELSON E, KEEGAN BR. Apremilast and Narrowband Ultraviolet-B Combination Therapy for Treating Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:957-962.
12. CROWLEY J, THAÇI D, JOLY P *et al.* Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:310-317.
13. YOO DH, HRYCAJ P, MIRANDA P *et al.* A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1613-1620.
14. BEN-HORIN S, HEAP GA, AHMAD T *et al.* The immunogenicity of biosimilar infliximab: can we extrapolate the data across indications ? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015;9:27-34.
15. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou “biosimilaires”, et à l’interchangeabilité en cours des traitements.
16. YIU ZZN, SMITH CH, ASHCROFT DM *et al.* Risk of Serious Infection in

- Patients With Psoriasis on Biologic Therapies: a Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*, 2018;138:534-541.
17. LEBWOHL M, YEILDING N, SZAPARY P *et al*. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:571-579.
 18. HEINECKE GM, LUBER AJ, LEVITT JO *et al*. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:1098-1102.
 19. GNIADIECKI R, BANG B, SAND C. Combination of antitumour necrosis factor- α and anti-interleukin-12/23 antibodies in refractory psoriasis and psoriatic arthritis: a long-term case-series observational study. *Br J Dermatol*, 2016;174:1145-1146.
 20. PAPP K, GOTTLIEB AB, NALDI L *et al*. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14:706-714.
 21. RYAN C, LEONARDI CL, KRUEGER JG *et al*. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2011;306:864-871.
 22. WARREN RB, BMABIC A, SAURE D *et al*. Matching-Adjusted Indirect Comparison of efficacy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with ixekizumab versus secukinumab. *Br J Dermatol*, 2017.doi:10.1111.
 23. BISSONNETTE R, LUGER T, THAÇI D *et al*. Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study. *Br J Dermatol*, 2017;1033-1042.
 24. BISSONNETTE R, LUGER T, THAÇI D *et al*. Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]
 25. EGEBERG A, OTTOSEN MB, GNIADIECKI R *et al*. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018;178:509-519.
 26. VAN DEN REEK JMPA, VAN VUGT LJ, VAN DOOM MBA *et al*. Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol*, 2018. dpo:10.2340/00015555-2900.
 27. HUANG YYM, HSU S. Loss of efficacy of secukinumab for psoriasis at 24 to 32 weeks: Update and commentary. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:221.
 28. PAPP KA, LEONARDI CL, BAUVELT A *et al*. Ixekizumab treatment for psoriasis: Integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol*, 2018; 178:674-681.
 29. BAUVELT A, GOODERHAM M, IVERSEN L *et al*. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:855-862.
 30. REICH K, PULG L, MALLBRIS L *et al*. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1196-1207.
 31. LANGLEY RG, PAPP K, GOODERHAM M *et al*. Efficacy and safety of continuous every 2-week dosing of ixekizumab over 52 weeks in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in a randomized phase 3 trial (IXORA-P). *Br J Dermatol*, 2018.doi:10.1111/bjd.16426.
 32. GEORGAKOPOULOS JR, PHUNG M, IGHANI A *et al*. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab non-responders with plaque psoriasis: a multicenter retrospective study of interleukin (IL)-17A antagonist therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2018;4:S0190-9622.
 33. VAN DE KERKHOF PCM *et al*. Secukinumab's polled and long term safety: analysis of 19 psoriasis clinical trials up to 5 years. Poster 022. GTC congress.
 34. REICH K, LEONARDI C, LANGLEY RG *et al*. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab : A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:441-448.
 35. GELFAND JM, NEIMANN AL, SHIN DB *et al*. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006;296:1735-1741.
 36. ERBEL C, DENGLER TJ, WANGLER S *et al*. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic Res Cardiol*, 2017;106:125-134.
 37. BAUVELT A, PAPP KA, LEBWOHL MG *et al*. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:372-374.
 38. LEBWOHL M, STROBER B, MENTER A *et al*. Phase III studies comparing brodalumab and ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:1318-1328.
 39. PAPP KA, GORDON KB, LANGLEY RG *et al*. Impact of Previous Biologic Use on Efficacy and Safety of Brodalumab and Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Integrated Analysis of AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol*, 2018.doi 28:10.1111/bjd.16464.
 40. LEBWOHL M. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:75.
 41. CHIRICOZZI A, ROMANELLI M, SARACENO R *et al*. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf*, 2016 ;15:1653-1659.
 42. STROBER BE, LANGLEY RGB, MENTER A *et al*. No elevated risk for depression, anxiety or suicidality with secukinumab in a pooled analysis of data from 10 clinical studies in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018;178:105-107.
 43. DANESH MJ, KIMBALL AB Brodalumab and suicidal ideation in the context of a recent economic crisis in United States. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:190-192.
 44. TONINI A, GUALTIERI B, PANDURI S *et al*. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther*, 2018;18:135-148.
 45. FEAGAN BG, SANDBORN WJ, D'HAENS G *et al*. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2017;389:1699-1709.
 46. REICH K, PAPP KA, BAUVELT A *et al*. Tildrakizumab versus placebo or

■ L'Année thérapeutique

- etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2017;390:276-288.
47. BLAUVELT A, PAPP KA, GRIFFITHS CE *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:405-417.
48. LANGLEY RG, TSAI TF, FLAVIN S *et al.* Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*, 2018;178:114-123.
49. PAPP KA, BLAUVELT A, BUKHALO M *et al.* Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2017;376:1551-1560.
50. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
51. LEBWOHL M *et al.* Long term control following secukinumab discontinuation indicates disease modification of Moderate-to-Severe Psoriasis: Clinical and Mechanistic Results. Poster 1747. EADV 2017.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Conclusion

Le psoriasis n'est plus cette maladie désespérante dont peu de dermatologues voulaient s'occuper étant donné les faibles possibilités thérapeutiques.

Si les psoriasis légers restent un peu plus difficiles à traiter, des progrès dans les traitements locaux apparaissent ou sont en préparation. De plus, le caractère léger doit être revu à l'aune de la gêne et du désir du patient et la dédramatisation d'un traitement comme le méthotrexate doit, au fil des données rassurantes, permettre son utilisation à dose thérapeutique efficace pour des psoriasis peu étendus mais très gênants. L'intérêt de l'aprémilast, molécule ayant peu d'effets secondaires graves et nécessitant peu de surveillance, ne doit pas être négligé non plus pour soulager ces psoriasis gênants ; il trouvera donc sa place dans notre arsenal thérapeutique.

Enfin, les nouvelles molécules biologiques semblent pouvoir modifier en profondeur le cours de la maladie et nous observons un groupe de patients super répondeurs restant blanchis longtemps après l'arrêt du traitement. Cette découverte bouscule nos habitudes mentales et pose les questions du "traiter tôt ? et traiter peu ?". Elle va également nous contraindre à réfléchir différemment aux modes de prescription des biothérapies.