

## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans le psoriasis ?



→ J. PARIER<sup>1</sup>, M. PERRUSSEL<sup>2</sup>,  
M. JEANMOUGIN<sup>3</sup>, P.-A. BECHEREL<sup>4</sup>,  
E. BEGON<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Cabinet de Dermatologie,  
SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS.  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.  
Membre de l'association RESOPSO.

<sup>2</sup> Cabinet de Dermatologie, AURAY.

<sup>3</sup> Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

<sup>4</sup> Unité de Dermatologie et Immunologie clinique,  
Hôpital Privé, ANTONY.

<sup>5</sup> Service de Dermatologie,  
Hôpital René-Dubos, PONTOISE.

Secrétaire général de l'association RESOPSO.



→ M. PERRUSSEL

### Les comorbidités

Cette année, les articles ont abordé des comorbidités touchant le foie, les reins [1], le cerveau et, bien sûr, le cœur. Mais ils soulignent aussi l'implication nécessaire du dermatologue pour dépister ces comorbidités. En effet, il ne suffit pas d'un simple courrier au médecin traitant pour se décharger de sa responsabilité sur le plan médico-légal.

L'implication des adipokines dans la genèse du processus inflammatoire est connue de longue date. Une revue détaillée permet de préciser les différentes molécules et leur rôle : adiponectine, chémérine, fétuine-A, omentine [2].

Le retentissement psychologique du psoriasis [3] est une comorbidité fréquente,

**Toujours beaucoup de recherches sur le psoriasis qui continue de passionner le monde dermatologique depuis que nous avons mieux compris sa physiopathologie, que nous savons mieux le traiter tout en découvrant les multiples comorbidités qui l'accompagnent souvent. Rien que sur PubMed, en tapant "psoriasis 2016", 2 523 références nous sont apparues, que nous avons bien été obligés de trier...**

justifiant l'utilisation d'échelles telles que le MADRS (*Montgomery-Asberg depression rating scale*), pour évaluer l'intensité de la dépression, ou le DLQI (*Dermatology life quality index*). Le codage est ALQP003. Une étude incluant 157 patients (91 psoriasis, 66 autres dermatoses comme le mélanome, les allergies) démontre un risque élevé pour les patients atteints de psoriasis de développer des pathologies psychiatriques (dont la pensée suicidaire).

Par ailleurs, 45 % des patients psoriasiques ont une NASH (stéatose hépatique non alcoolique). Pour les auteurs, l'association est hautement significative et les deux maladies se développent simultanément, impliquant le dermatologue dans son dépistage [4].

Sur le plan cardiovasculaire, la détection par une méthode non invasive serait utile. La scintigraphie myocardique semble être très sensible, cependant l'étude [5] reposant sur 50 patients doit être prolongée et nécessiterait une comparaison avec l'angiographie coronaire (ce qui représente un sacré frein).

L'organisation "administrative" de nos consultations "psoriasis" doit être révisée. La prise en charge d'un patient atteint de psoriasis nécessite une consul-

tation longue, non pas pour poser le diagnostic mais pour faire un réel état des lieux du patient. Il existe cependant de nombreux pièges cliniques dans le diagnostic différentiel qui justifient de conserver en permanence notre acuité clinique.

Le psoriasis bénéficie d'une étape d'évaluation de sa gravité clinique pour laquelle plusieurs scores peuvent être utiles : PASI (*Psoriasis area severity index*), PGA (*Physician global assessment*), BSA (*Body surface area*). Le retentissement psychologique lié à l'impact sur la qualité de vie du patient impose la prudence. Le praticien doit être à l'écoute de la plainte de son patient tout en sachant apprécier le niveau de gravité de sa détresse. Il existe dans ce domaine des scores utiles pour notre esprit cartésien qui aime pouvoir évaluer et surveiller au moyen de barèmes : l'échelle MADRS ou le DLQI notamment. Même s'ils prennent du temps, leur réalisation et leur conservation ont une valeur quasiment médico-légale.

Dans un second temps, il conviendra de proposer un schéma thérapeutique dans lequel le patient pourra s'impliquer et dont il pourra évaluer le bénéfice/risque en même temps que son praticien. Les possibilités thérapeutiques sont aussi nombreuses que les freins,

## I L'Année thérapeutique

contre-indications et risques. Il s'agit donc bien d'une consultation complexe pour une pathologie chronique et inflammatoire assortie de nombreuses comorbidités qu'il convient de dépister puis de prendre en charge. Les risques vasculaires et rhumatologiques, dont l'importance sur le plan sanitaire n'est plus à démontrer, sont en première ligne dans ces pathologies.

Lors de la dernière convention médicale passée entre les médecins et la CNAMTS (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés), un progrès notable a été réalisé avec la prise en compte des niveaux de consultation (sur avis, complexe, très complexe) avec, bien sûr, des rémunérations adéquates. À notre grande surprise, alors que les rhumatologues, internistes et gastro-entérologues ont bénéficié d'un début de reconnaissance, les dermatologues ont été oubliés, voire volontairement écartés du statut d'experts pour ces pathologies complexes. Il faut dire que, sur le site d'Ameli, le psoriasis et sa prise en charge tiennent en une ligne !

Est-ce dû à des conflits de la part de nos instances, qui auraient pu provoquer la méfiance et inciter les négociateurs à ne pas prendre en compte notre expertise ? Malgré l'implication syndicale – au niveau des structures longitudinales car le SNDV (Syndicat national des dermatologues-vénérologues) ne peut pas négocier directement – nous n'avons pas été entendus.

Dans tous les cas, le nouveau président de la SFD (Société Française de Dermatologie) et le SNDV s'unissent pour défendre l'intérêt des patients à bénéficié d'une consultation longue et sur mesure et d'un accès rapide aux traitements adaptés à leur quotidien. Ils ambitionnent également de développer des cohortes de surveillance sur tout le territoire et de conserver ce qui fait la richesse de la médecine française, notamment le libre choix d'un praticien pour les patients.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GONZÁLEZ-PARRA E, DAUDÉN E, CARRASCOSA JM *et al* ; en representación del Grupo de Trabajo en Inflamación Sistémica en Psoriasis. Kidney Disease and Psoriasis. A New Comorbidity? *Actas Dermosifiliogr*, 2016;107:823-829.
2. WOLK K, SABAT R. Adipokines in psoriasis: An important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016;17:305-317.
3. POMPILI M, INNAMORATI M, TROVARELLI S *et al*. Suicide risk and psychiatric comorbidity in patients with psoriasis. *J Int Med Res*, 2016;44 (1 suppl):61-66.
4. NARAYANASAMY K, SANMARKAN AD, RAJENDRAN K *et al*. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol*, 2016;11:263-269.
5. ZUTT M, RUDOLPH H, KAUNE KM *et al*. Myocardial scintigraphy - a method for detecting cardiac comorbidity in psoriasis patients? *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016;14:1007-1014.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : laboratoires AbbVie, Pfizer, Schering-Plough, Novartis, Janssen, LEO Pharma, Genevrier.



→ J. PARIER

### Traitements locaux

#### 1. Les dérivés de la vitamine D

Des formes galéniques nouvelles apparaissent dans des essais thérapeutiques qui sont en phase III (donc bien avancés, voire terminés pour certains),

tous randomisés, multicentriques, en double aveugle. L'un est constitué d'un ensemble d'essais menés sur le calcipotriène mousse [1] sans dermocorticoïdes associés par le laboratoire GSK dans le cadre des plaques classiques. Pour cela, 214 patients ont été traités avec le calcipotriène *versus* 109 traités avec le véhicule. Le critère principal retenu était un PGA (*Physician global assessment*) coté de 0 (blanchi) à 1 (presque blanchi) atteint chez 58 (27 %) et 17 patients respectivement, avec de meilleurs résultats pour le cuir chevelu (181 patients traités *versus* 182 sous excipient avec respectivement 74 et 44 bons résultats). La texture de la mousse doit être prise en compte, mais généralement cette forme est bien acceptée par les patients. Par ailleurs, il faut savoir que le pourcentage des résultats bons à très bons obtenus avec les dérivés de la vitamine D3 en pommade n'est pas plus élevé et que la galénique est nettement plus intéressante. Cela signifie aussi que de nombreux patients sont au minimum moyennement améliorés.

Il en va de même pour l'association calcipotriol-bétaméthasone : le laboratoire LEO Pharma prépare une mousse pour laquelle les essais sont actuellement en phase III, un bon nombre d'entre eux étant déjà terminés. Il semble que cette nouvelle galénique permet une meilleure pénétration des principes actifs. Par ailleurs, les mousses sont généralement plus agréables d'utilisation. Les essais ont été menés en comparaison avec le produit sous forme de gel, de pommade et les véhicules respectifs.

Concernant **le gel**, les résultats sont les suivants :

- 185 patients ont été traités avec la mousse et 188 avec le gel [2] ;
- le PGA 0 ou 1 a été atteint respectivement par 38 et 22 patients.

Concernant **la pommade** [3] :

- 141 patients recevaient le produit sous forme de mousse et 135 sous forme de pommade ;

– le PGA 0 ou 1 a été atteint respectivement par 77 et 58 patients.

En observant les résultats de ces études pourtant multicentriques, on est toujours frappé par les disparités qui existent d'un essai à un autre. En effet, on passe de 20 à 50 % de bons à très bons résultats pour le même produit en mousse avec des protocoles pourtant très standardisés. Ces améliorations peuvent sembler modestes, mais il faut faire le parallèle avec les autres traitements pour lesquels l'équivalent est PASI 90 ou 100, un score qui, même avec les biothérapies, est atteint dans des proportions équivalentes voire moindres.

>>> En Corée, une intéressante étude randomisée, multicentrique, avec des groupes parallèles en essai ouvert, a été menée sur un traitement d'entretien à base de gel de calcipotriol/bétaméthasone pendant 16 semaines. Après 8 semaines de traitement d'attaque, les répondeurs ont été classés en trois groupes :

- traitement quotidien ;
- traitement quotidien à la demande, lorsque le patient en ressent le besoin ;
- week-end thérapie.

Pour les deux premiers groupes, aucune différence n'a été notée à 16 semaines et un bon maintien de l'efficacité a été relevé (en moyenne 65 % de patients blanchis ou presque blanchis). Dans le groupe "2 fois par semaine", ce résultat passe à 31 % [4].

Des recherches effectuées sur le mode d'action physiopathologique du calcipotriol ont montré qu'il inhibe la prolifération des kératinocytes par régulation négative de STAT1 et STAT3 et qu'il diminue aussi la concentration en TNF $\alpha$ , IL23 et IL17. On retombe donc sur des mécanismes communs aux traitements systémiques et même biologiques, mais avec des résultats plus modestes.

>>> Un cas très rare d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale aigüe a été constaté

après 6 semaines d'application de calcipotriol sur tout le corps en remplacement d'un usage excessif des dermocorticoïdes (DC). Ces complications sont exceptionnelles mais il faut cependant retenir que ces produits à usage local ne sont pas prévus pour être appliqués sur tout le corps. En effet, lorsque la surface atteinte est trop importante, mieux vaut passer aux traitements systémiques.

## 2. Les dermocorticoïdes

Des essais sont toujours en cours pour améliorer les dermocorticoïdes.

>>> Ainsi, le dipropionate de bétaméthasone a été formulé différemment dans une lotion qui semble avoir le niveau d'action d'un DC de puissance maximale avec les inconvénients d'un DC de niveau moyen, le tout dans un excipient très acceptable au niveau galénique qui assurerait une bonne observance. Les essais thérapeutiques sur ce produit sont en cours d'achèvement [5].

>>> Un nouveau DC fort, l'halobétasol, a été utilisé dans un essai mené sur 202 patients psoriasiques. Cet essai multicentrique a été randomisé en deux groupes : soit clobétasol, soit halobétasol 1 fois par jour pendant 2 semaines. Concernant les très bons résultats, on note une différence nette entre les deux produits (19,2 % de blanchiment pour le clobétasol contre 32 % pour l'halobétasol). La différence est moins nette pour les améliorations plus modestes. Aucune différence n'a été constatée concernant le niveau plasmatique du cortisol et les patients ont jugé l'application d'halobétasol plus facile [6].

## 3. Les recherches

De nombreuses publications continuent de paraître concernant le conditionnement en traitement local de molécules utilisées pour les traitements systémiques, le plus souvent véhiculées par des nanoparticules, comme c'est le cas pour le méthotrexate, la ciclosporine, le

tacrolimus associé à l'acitrétine et même pour le tofacitinib (qui revient par la porte des traitements locaux après avoir échoué en Europe pour une AMM par voie systémique). Toutes ces études en sont encore au stade de recherche et ne permettent pas de deviner quels seront les produits qui formeront notre arsenal thérapeutique au quotidien.

## ■ Le méthotrexate

### 1. L'efficacité

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo, a été menée sur 120 patients durant 52 semaines. Pendant 16 semaines, 91 patients, tous naïfs de méthotrexate (MTX), ont reçu 17,5 mg de MTX en injection sous-cutanée (SC). Si au bout de 8 semaines l'amélioration n'était pas suffisante, on les passait à 22,5 mg associés à 5 mg par semaine d'acide folique. Pendant le même temps, 29 patients ont reçu des injections de placebo et été augmentés de la même façon. L'évaluation se faisait à 16 semaines, puis tous les patients étaient transférés dans le groupe MTX jusqu'à 52 semaines. À 16 semaines, le PASI 75 a été atteint par 41 % des patients sous MTX et 10 % sous placebo. À 52 semaines, la tolérance a été bonne sans aucun effet secondaire grave [7].

Une méta-analyse [8] éliminant les biais a été réalisée et a retenu 11 études répondant à ces critères, soit 705 patients. L'évaluation de l'efficacité à 12 ou 16 semaines est de 45,2 % pour le PASI 75 et de 4,4 % pour le placebo.

### 2. Le MTX en pédiatrie

Une étude multicentrique rétrospective a inclus 289 enfants traités par acitrétine, MTX ou ciclosporine. Le PASI 75 a été obtenu respectivement dans 47,5 %, 34,1 % et 40 % des cas. Comme on le dit habituellement, l'acitrétine donne de meilleurs résultats chez l'enfant que chez l'adulte mais les psoriasis étaient-

## I L'Année thérapeutique

ils équivalents pour le choix du traitement ? La poursuite du traitement à 1 an était respectivement de 36,3 %, 21,1 % et 15,1 % en raison d'un problème d'efficacité et non d'effets secondaires [9]. N'oublions pas que, lorsqu'on bute sur un psoriasis modéré à sévère de l'enfant, il est possible d'utiliser les traitements systémiques qui sont généralement très bien supportés, et ce d'autant plus que les enfants ont moins de comorbidités métaboliques que l'adulte.

### 3. Effets secondaires hépatiques

Une conférence de consensus danoise, inspirée d'une large bibliographie et d'un avis d'experts, souligne un fait peu connu sur le procollagène III utilisé pour détecter l'existence d'une fibrose hépatique. Les enfants et les patients atteints de rhumatisme inflammatoire présentent volontiers une augmentation de cette constante biologique due à la croissance pour les premiers et à l'état de leurs articulations pour les seconds. Dans ces cas-là, le Fibroscan est plus approprié [10].

Un Fibroscan a été réalisé chez 166 patients psoriasiques avec échec de l'examen pour 3 d'entre eux. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 24,8 kg/m<sup>2</sup> et les NAFLD (stéatose hépatique non alcoolique), syndrome métabolique et diabète étaient présents dans respectivement 63,6 %, 50,3 % et 18,8 % des cas. La dose cumulative de MTX était supérieure à 1,5 g dans 24 % des cas. Une fibrose hépatique était significativement associée à un périmètre abdominal élevé, au diabète et à une consommation alcoolique excessive mais pas du tout à la dose cumulative de MTX [11].

### ■ L'acitrétine

Dans une étude italienne rétrospective menée sur plusieurs années, le traitement débutait avec une dose moyenne de 25 mg/jour et était augmenté (51,2 % des cas) ou diminué (48,8 % des cas) selon les résultats et la tolérance clinique et biolo-

gique. En moyenne, les doses allaient de 20 à 30 mg/jour. Globalement, une amélioration de 52 % du PASI était obtenue (PASI 50, 75, 90 et 100 atteints dans respectivement 53 %, 48 %, 28 % et 14 % des cas).

Cette étude rétrospective non randomisée offre des résultats très intéressants. Comment a été effectuée la sélection des patients au départ ? En effet, certaines études ont montré que les résultats sont moins bons sur les psoriasis sévères que sur les psoriasis modérés. Mais l'acitrétine n'est pas un immunosuppresseur et ses effets secondaires, en dehors de la tératogénicité, sont réversibles et gérables dès lors qu'on varie les doses quotidiennes. Il faut y penser. L'acitrétine se conçoit uniquement comme un traitement à long terme car elle agit lentement et le maintien d'une dose d'entretien est nécessaire, comme pour tous les traitements, mais à des niveaux n'entraînant pas trop d'effets secondaires sinon le risque d'abandon de la part du patient sera élevé.

## ■ Les autres traitements moins classiques

### 1. L'amygdalectomie

Des articles sont régulièrement publiés sur l'intérêt de l'amygdalectomie, surtout concernant le psoriasis en gouttes post-angine globalement peu fréquent. Un article de méta-analyse sérieux, élaboré par des médecins ORL à partir de 30 ans de publications relatives à l'amygdalectomie et de ses diverses indications, en déduit qu'il n'existe que des publications de cas ou de petites séries en rétrospectif. Il est donc selon eux difficile de conclure mais il existe peut-être quelques indications étant donné la récurrence des dites publications sur le sujet.

### 2. La médecine traditionnelle chinoise

Les Chinois continuent à publier beaucoup d'essais *a priori* randomisés, en double aveugle contre placebo ou contre

des traitements classiques bien connus, à propos de l'efficacité de leur médecine traditionnelle avec des résultats étonnants du point de vue de l'efficacité et de la bonne tolérance.

### 3. Le vaccin contre la fièvre jaune

Ce vaccin vivant atténué ne doit pas être administré à un patient immunodéprimé. À nos patients voyageurs, nous devons toujours conseiller d'effectuer ce vaccin avant de commencer un traitement immunosuppresseur (ciclosporine, MTX et biothérapies). Jusqu'à il y a peu, la règle était de faire un rappel tous les 10 ans, mais l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a estimé en 2016 qu'une seule vaccination immunisait à vie. Cependant, certains pays n'ont pas encore mis à jour leurs règlements sanitaires et il convient donc de se renseigner avant de partir.

Une publication portant sur 15 cas de vaccination accidentelle antimalarique entre 2004 et 2012 en Allemagne chez des patients immunodéprimés par des traitements n'a pas donné lieu à des complications problématiques.

### 4. Les statines

Depuis des années, de bons résultats sont publiés sur le psoriasis. Une méta-analyse n'a retenu que trois études contre placebo aux résultats contradictoires avec une seule étude favorable et conclut donc qu'il est nécessaire d'avoir des essais rigoureux, portant sur davantage de cas.

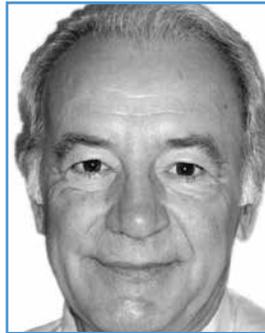
## BIBLIOGRAPHIE

1. The purpose of this study is to demonstrate the safety and effectiveness of calcipotriene foam in subjects with scalp and body psoriasis. *ClinicalTrials.gov*
2. LEO 90100 Aerosol Foam Compared to Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Gel in Subjects With Psoriasis Vulgaris. *ClinicalTrials.gov*
3. LEO 90100 Compared With Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate

## I L'Année thérapeutique

- Ointment, LEO 90100 Vehicle and Ointment Vehicle in Subjects With Psoriasis Vulgaris. *ClinicalTrials.gov*
- LEE JH, PARK CJ, KIM TY *et al.* Optimal maintenance treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate gel in Korean patients with psoriasis vulgaris: a multicentre randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:483-489.
  - YAMAUCHI P. DFD-01: a novel topical formulation of betamethasone dipropionate for the treatment of extensive psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017;13:85-91.
  - DHURAT R, KANWAR AJ, VISHWANATH V *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% clobetasol propionate ointment in chronic, localized plaque psoriasis. *Asian J Pharmaceut Clinical Res*, 2016;9:288-291.
  - WARREN RB, MROWIECZ U, VON KIEDROWSKI R *et al.* An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:528-537.
  - WEST J, OGSTON S, FOERSTER J. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials. *PLoS One*, 2016;11:e0153740.
  - 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*, 2016. doi: 10.1111/1346-8138.13713. [Epub ahead of print]
  - RAABY L, ZACHARIAE C, ØSTENSEN M *et al.* Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a Danish expert meeting. *Acta Derm Venereol*, 2016. doi: 10.2340/00015555-2599. [Epub ahead of print]
  - PONGPIT J, PORNTHARUKCHAREON S, KAEWDUANG P *et al.* Liver stiffness measurement in psoriasis: Do metabolic or disease factors play the important role? *BioMed Research International*, 2016;2016:7963972.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : laboratoires AbbVie, Pfizer, Novartis, Janssen, LEO Pharma.



→ M. JEANMOUGIN

### Actualités en photothérapie

Concernant les psoriasis modérés à sévères, la photothérapie revient à la mode aux États-Unis en raison de son très bon rapport coût/efficacité et de ses faibles effets secondaires (notamment l'absence d'immunosuppression systémique qui est, en revanche, observée avec les traitements systémiques traditionnels et biologiques). Un "pas-seport UV" est recommandé afin d'enregistrer les doses cumulatives.

#### 1. Recommandations américaines versus recommandations européennes

Plusieurs revues générales américaines comparent protocoles et recommandations américaines et européennes de photothérapie du psoriasis et proposent des guides d'utilisation pratique compréhensifs [1-5].

Les protocoles américains d'irradiation en PUVA et photothérapie UVB-NB (à spectre étroit) débutent à des doses comparables à celles des protocoles français mais les incréments et les doses maximales sont nettement plus élevés outre-Atlantique.

L'absence des patients à quelques séances de photothérapie justifie une modification des doses lors de la reprise de la photothérapie UVB-NB ou PUVA. Le protocole suivant fait la synthèse de plusieurs avis d'experts [1, 2, 4]:

– en cas d'absence de 4 à 7 jours, il convient de maintenir la dose prévue;

– pour une absence de 1 à 2 semaines, la dose sera réduite de 25 à 33 % ;  
 – pour 2 à 4 semaines d'absence, la réduction sera de 50 à 75 % ;  
 – si l'absence est supérieure à 1 mois, le protocole d'irradiation sera repris à la dose initiale.

En Europe, la photothérapie d'entretien après blanchiment n'est pas justifiée car elle ne permet pas de prévenir les rechutes et augmente le risque photocarcinogène (notamment pour la PUVA). Néanmoins, toutes les recommandations pratiques américaines utilisent une courte photothérapie d'entretien (notamment pour les UVB-NB) pour maintenir le blanchiment et espérer une rémission plus longue (avis d'experts non validé par des études de suivi) : 1 séance par semaine pendant 1 mois, puis tous les 15 jours pendant 1 mois à 75 % de la dose et, pour les mois suivants, à 50 % de la dose [1, 2, 4, 5].

Aux États-Unis, la photothérapie UVB ciblée est utilisée pour les lésions localisées, essentiellement avec le laser excimer 308 nm. Les protocoles d'irradiation varient en fonction du phototype (de I à VI) et de l'épaisseur des plaques (fines, épaisses, très épaisses) selon un schéma préétabli [1, 2].

Les traitements associés à la photothérapie UVB-NB pour optimiser les résultats thérapeutiques sont les mêmes en Europe qu'aux États-Unis, que ce soit par voie topique (émollients, dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D, tazarotène) ou systémique (méthotrexate, acitrétine, biologiques) [1].

En France, les différents protocoles de photothérapie (UVB-TL01, PUVA, TL01 + UVA) en fonction des indications sont disponibles depuis 2016 sur le site de la SFD ([sfdermato.org](http://sfdermato.org), onglet "Recommandation", puis "Photothérapie"). Validés par le bureau d'experts de la SFPD (Société française de photodermatologie), ils constituent

désormais les protocoles officiels auxquels tout dermatologue peut se référer.

## 2. Effet immunorégulateur des photothérapies

Le psoriasis est lié à une interaction anormale entre les cellules de l'immunité innée, les lymphocytes et les kératinocytes, qui entraîne une activation de la voie de T *helper* 1/17 avec libération de cytokines, contribuant à l'hyperprolifération et à l'inflammation.

L'efficacité des photothérapies dans le psoriasis associe plusieurs mécanismes : – l'apoptose UV induite des kératinocytes et des cellules T dans l'épiderme et le derme ;

– la promotion de l'immunosuppression en favorisant la migration des cellules de Langerhans en dehors de l'épiderme ;

– l'induction d'altérations dans le profil cytokinique du psoriasis. La photothérapie UVB-NB change la réponse immunitaire de la voie Th1/Th17 vers l'axe régulateur Th2, entraînant une diminution des taux de TNF $\alpha$ , IL12, IL17, IL20, IL22 et IL23 [6].

Si l'augmentation de la 25 (OH) vitamine D après photothérapie UVB-NB est largement démontrée, elle est en revanche peu corrélée à l'amélioration du PASI, faisant considérer cet effet biologique photo-induit comme un médiateur peu probable de l'effet thérapeutique des UVB-NB dans le psoriasis [7].

## 3. Des UVB-TL01 à l'héliothérapie

>>> La très bonne efficacité des UVB-NB est reconnue dans le psoriasis aigu en gouttes, ce que confirme une étude menée chez 67 patients avec l'obtention d'un PASI 90 en 20 séances dans 77,6 % des cas et avec un blanchiment stable sur un suivi de 18 mois dans 88 % des cas [8].

>>> Les dermatologues irlandais rapportent 4 nouveaux cas d'un effet secondaire rare de la photothérapie TL01, à savoir la survenue de lésions bulleuses sur les plaques de psoriasis (peau avoisin-

nante non atteinte) après une séance au cours de la cure. Cette complication de pathogénie non élucidée est transitoire, disparaît lorsqu'on arrête la photothérapie pendant 7 jours et ne récidive pas lors de sa reprise (avec une réduction des doses de 20 %) [9].

>>> Le traitement des pustuloses palmoplantaires est souvent difficile, associant l'arrêt du tabac, les traitements locaux (dermocorticoïdes) et systémiques (acitrétine, ciclosporine, méthotrexate) et/ou la puvathérapie systémique ou locale. Une étude chinoise [10] conduite sur 62 patients rapporte l'efficacité de la photothérapie UVA1 à forte dose (80 J/cm<sup>2</sup> pendant 30 séances avec un module Sigma) permettant une réduction du score PPPASI de 75 % chez 72,6 % des patients, au prix d'effets secondaires limités à des sensations de brûlure (26 %) ou de prurit (19 %).

>>> L'héliothérapie utilisant l'exposition aux UV naturels du soleil est validée aux Îles Canaries, en Croatie, en Pologne et aux abords de la mer Morte en Israël (avec potentialisation par immersion dans l'eau hyper salée). Pour obtenir des résultats optimaux, il faut s'exposer au moins 2 heures sous un soleil au zénith pendant au moins 20 séances. Une période d'acclimatation de 5 à 6 jours est nécessaire au début pour permettre une photo-adaptation. La première exposition sera de 15 minutes puis augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 3 heures par jour [2].

Guidelines for psoriasis: a critical appraisal and comprehensive review. *J Drugs Dermatol*, 2016;15:995-1000.

- SINGH RK, LEE KM, JOSE MV *et al.* The patient's guide to psoriasis treatment. Part 1: UVB phototherapy. *Dermatol Ther*, 2016;6:307-313.
- FARAHNIK B, NAKAMURA M, SINGH RK *et al.* The patient's guide to psoriasis treatment. Part 2: PUVA phototherapy. *Dermatol Ther*, 2016;6:315-324.
- BAJAJ S, GAUTAM RK, KHURANA A *et al.* Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy on T helper17 cell specific cytokines (interleukins-17, 22 and 23) in psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat*, 2016;28:1-4.
- GUPTA A, ARORA TC, JINDAL A *et al.* Efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy and levels of serum vitamin D3 in psoriasis: a prospective study. *Indian Dermatol Online J*, 2016;7:87-92.
- FERNÁNDEZ-GUARINO M, ABOÍN-GONZÁLEZ S, VELÁZQUEZ D *et al.* Phototherapy with narrow band UVB in adult guttate psoriasis: results and patient assessment. *Dermatology*, 2016;232:626-632.
- MURPHY B, MCKENNA K. Four cases of intralesional blisters arising during TL-01 UVB phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2016;32: 224-225.
- SU LN, XU X, TANG L *et al.* UVA1 phototherapy in the treatment of palmoplantar pustulosis: a pilot prospective study. *Lasers Med Sci*, 2016;31: 1641-1643.

## BIBLIOGRAPHIE

- MEHTA D, LIM HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: Review of practical guidelines. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17:125-133.
- MATOS TR, LING TC, SHETH V. Ultraviolet B radiation therapy for psoriasis: Pursuing the optimal regime. *Clin Dermatol*, 2016;34:587-593.
- VASSANTACHART JM, SOLEYMANI T, WU JJ. Comparison of phototherapy

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

## I L'Année thérapeutique



→ P.-A. BECHEREL

### Actualités sur les anti-TNF et l'ustékinumab

Aujourd'hui, les inhibiteurs du TNF ne font plus partie des options thérapeutiques les plus récentes. Ils sont en effet utilisés de façon standard en milieu clinique depuis plus de 10 ans. Néanmoins, des nouveautés apparaissent tous les ans qui améliorent encore notre utilisation de ces molécules que nous croyons peut-être trop connues. Cette mise au point se focalisera particulièrement sur les effets potentiels des anti-TNF sur les comorbidités.

#### 1. Quels bilans biologiques de surveillance devons-nous faire chez nos patients sous anti-TNF ou ustékinumab ?

Les recommandations européennes de fin 2015 ont proposé le rythme de surveillance suivant pour les anti-TNF : NFS, enzymes hépatiques, ionogramme et créatinine à S4 et S12, puis tous les 4 mois. Sauf pour l'ustékinumab, pour lequel tous les experts s'entendent pour ne proposer aucun examen particulier en raison de son excellente tolérance. Les experts soulignent bien qu'il n'y a d'ailleurs pas d'obligation formelle à leur avis ; il s'agit plutôt d'une mesure de précaution basique sur le long terme. Il n'y a pas lieu notamment de refaire les tests tuberculiques [1].

#### 2. Anti-TNF et associations thérapeutiques

Concernant le méthotrexate, il existe un consensus pour l'associer – potentiellement – à petites doses (7,5-10 mg, semaine) à l'adalimumab et à l'infliximab afin de limiter la formation d'anticorps (Ac) anti-médicaments, qui reste un problème pour les anti-TNF par rapport aux autres biothérapies.

Il existe également un consensus pour l'associer à l'éta nercept dans le but d'augmenter le bénéfice clinique.

En revanche, un consensus inverse préconise de ne pas l'associer à l'ustékinumab (risque d'augmentation de l'immunodépression).

Enfin, il existe un consensus pour ne pas associer les anti-TNF à d'autres biologiques ou à la ciclosporine, car le risque d'immunosuppression est trop important [1].

#### 3. Anti-TNF et patients VIH positifs

Les experts recommandent avant tout d'obtenir une disparition de la charge virale à l'aide d'une association anti-rétrovirale (susceptible en elle-même d'améliorer le psoriasis, HAART étant l'acronyme anglo-saxon classique pour désigner ces traitements) avec des traitements topiques ou une photothérapie en 1<sup>re</sup> ligne.

L'acitrétine est à conserver en seconde ligne, bien sûr, en association avec le traitement antirétroviral qu'il ne faut absolument pas interrompre.

L'utilisation de la ciclosporine ou du méthotrexate se fait uniquement dans les formes réfractaires (avec charge virale toujours indétectable).

C'est seulement en cas d'absence de réponse, ou de contre-indication aux traitements précédents, que les anti-TNF peuvent s'envisager. Dans ce cas, le

traitement de 1<sup>re</sup> ligne doit reposer sur l'éta nercept, qui entraînerait moins d'immunosuppression [1].

#### 4. Femmes enceintes

En cas d'absolue nécessité, à cause d'une contre-indication à la ciclosporine ou d'une forme très réfractaire, il convient de considérer avant tout l'éta nercept [1].

#### 5. Insuffisance rénale

Chez les patients aux stades IV et V de la maladie rénale, il est possible d'utiliser les biologiques quels qu'ils soient [1].

#### 6. Accidents cardiovasculaires

Une méta-analyse imposante récente de patients psoriasiques a compilé 38 essais contrôlés, incluant 18 024 patients. Aucun MACE (*Major Adverse Cardiac Events*, accidents cardio-vasculaires majeurs) n'a été observé dans les 29 études. Neuf études ont signalé au total 10 patients présentant un accident cardiovasculaire grave. Le risque global (OR) est donc calculé à 1,45 (IC 95 % : 0,34-6,24), ce qui est certes faible mais non nul.

En détaillant les patients traités par anti-TNF dans ces études, on trouve :

- adalimumab, éta nercept et infliximab : OR [*Odds ratio*] : 0,67 ; IC 95 % : 0,10-4,63 ;
- anti-IL17A (secukinumab, ixekizumab) : OR : 1,00 ; IC 95 % : 0,09-11,09 ;
- anti-IL12/23 (ustékinumab) : OR : 4,48 ; IC 95 % : 0,24-84,77.

En conclusion, les traitements biologiques actuellement commercialisés ne sont pas associés à un risque significatif d'accident cardiovasculaire grave dans la période courte des essais cliniques randomisés [2]. Néanmoins, les anti-TNF semblent plus protecteurs que les autres molécules. Ces résultats seront à confirmer en 2017, les biais étant possibles dans ces méta-analyses (malades vraiment comparables sur les antécé-

## I L'Année thérapeutique

dents cardiovasculaires, facteurs de risque réellement superposables, etc.).

Plusieurs travaux ont étudié la progression de la maladie coronarienne sous traitement biologique, mesurée par la technique la plus précise: l'angioscanner avec calcul des calcifications pariétales. Il s'agit essentiellement d'une grande étude prospective, contrôlée, en aveugle [3], comparant des patients débutant un traitement biologique *versus* des patients sans traitement systémique (avril 2011-juin 2014).

Au total, 28 patients (âge moyen 49,2 ans; 71 % d'hommes; PASI moyen 15,4) et 28 contrôles (âge moyen 52,8 ans; 71 % d'hommes; PASI moyen 12,4) ont été inclus:

- les scores de calcification coronaire sont restés stables dans le groupe traité et aggravés dans le groupe témoin ( $p = 0,02$ );

- le rétrécissement du calibre des vaisseaux était inchangé dans le groupe traité (Wilcoxon  $W = 76$ ;  $n = 483$ ;  $p = 0,39$ ) mais avait augmenté dans le groupe contrôle (Wilcoxon  $W = 281$ ;  $n = 414$ ;  $p = 0,02$ );

- l'index de volume de la paroi du vaisseau (*Automated vessel wall volume index*) était inchangé dans le groupe traité et progressait (mais de façon non significative) dans l'autre groupe.

Par conséquent, le traitement par anti-TNF était associé à une diminution de la progression de la maladie coronaire chez les patients atteints de psoriasis sévère [3].

### 7. Conduite à tenir en cas de chirurgie

Une revue de la littérature a compilé tous les traitements systémiques chez les patients psoriasiques devant subir un acte chirurgical, soit 46 études concernant le plus souvent des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [4].

Pour le sous-groupe comprenant les patients souffrant de psoriasis ou de

rhumatisme psoriasique, 77 procédures étaient rapportées et on ne trouvait pas de surrisque de complication postopératoire lié aux traitements anti-TNF ou par ustékinumab, même en cas de chirurgie lourde.

Il s'agit d'un niveau de preuve III pour les auteurs: infliximab, adalimumab, étanercept, méthotrexate et ciclosporine peuvent être poursuivis lors de chirurgies à faible risque chez des patients ayant un psoriasis ou un rhumatisme psoriasique.

Pour les chirurgies à risque modéré à élevé (orthopédique ou digestive avec laparotomie), une approche au cas par cas est recommandée, fondée sur les risques et les comorbidités propres du patient. Mais il est important de noter que l'arrêt systématique n'est plus nécessairement requis.

### 8. Facteurs prédictifs de la réponse aux anti-TNF ou à l'ustékinumab

Une grande cohorte avait pour objectif d'évaluer quelles caractéristiques de départ pouvaient prédire une réponse au traitement anti-TNF à S24 (cohorte prospective BioCAPTURE).

Les caractéristiques suivantes étaient évaluées: IMC (index de masse corporelle), PASI initial, ancienneté du psoriasis et premier traitement biologique ou de 2<sup>e</sup> ligne. Pour cela, 159 malades sous adalimumab, 193 sous étanercept, 19 sous infliximab et 83 sous ustékinumab ont été retenus. Au total, l'IMC bas de départ semble un facteur prédictif important de bonne réponse au traitement biologique [5].

Un autre grande étude, rétrospective cette fois, incluait 199 patients. Le PASI 75 et l'amélioration moyenne du PASI à S12, S16 et S24 étaient les critères de jugement. Une meilleure réponse était significativement associée au genre masculin (OR: 2,59) et à la coexistence d'un rhumatisme psoriasique (OR: 1,97). En revanche, l'âge, le tabagisme, l'ancienneté du psoriasis, les

traitements préalables du psoriasis et la durée d'évolution de la maladie n'afectaient en rien la réponse au traitement anti-TNF [6, 7].

### 9. Rôle de la génétique dans l'évaluation de la réponse aux anti-TNF

Les études génétiques, de plus en plus fréquentes dans le psoriasis, guideront probablement à l'avenir nos décisions thérapeutiques par des analyses moléculaires individuelles définissant différents phénotypes de patients. En outre, ces analyses seront potentiellement en mesure d'expliquer pourquoi un patient donné a une plus grande probabilité de répondre ou non à un médicament biologique donné.

Exemple typique de ces nouvelles études: une étude récente a analysé la relation entre les polymorphismes LCE3B, HLA-Cw6 et TNFAIP3 et la réponse aux médicaments biologiques. Davantage de patients positifs pour le HLA-Cw6 répondaient mieux et plus rapidement à un traitement par ustékinumab (anticorps anti-IL12/23).

En revanche, le TNFAIP3 était associé à une meilleure réponse aux inhibiteurs du TNF. Dans la mesure où le HLA-Cw6 est exprimé par 90 % des patients atteints de psoriasis de type 1 (début précoce de la maladie, avant l'âge de 40 ans), l'étude suggère de privilégier l'ustékinumab chez ces patients [8-10].

Il s'agit sans doute d'une nouvelle avancée vers la médecine personnalisée.

### 10. Tuberculose

Une étude française rétrospective a été menée par le Groupe français de Recherche sur le Psoriasis (GRPso). Huit centres ont inclus 12 cas de tuberculose entre 2006 et 2014: 3 patients avaient séjourné en zone d'endémie, 3 avaient eu un contage. Le temps médian écoulé depuis l'introduction de l'anti-TNF était de 23,4 semaines (2-176).

La tuberculose peut survenir malgré le suivi des recommandations. Les mesures de prophylaxie n'empêchent pas à 100 % la survenue de la maladie. L'instauration rapide du traitement antituberculeux, dès les premiers signes évocateurs, est recommandée [11].

### 11. Infections sévères

Une comparaison a été faite entre patients psoriasiques sous biothérapie *versus* placebo ou traitement systémique non biologique ; 32 essais contrôlés randomisés (n = 13 359) et une cohorte (n = 4 993) ont été complétés. Il n'y avait aucune différence significative avec le placebo, quel que soit le biologique :

- à S 12-16 (OR global : 0,71 ; IC 95 % : 0,36-1,41) ;
- à S 20-30 (OR : 2,27 ; IC 95 % : 0,45-11,49).

Les données prospectives de la cohorte suggèrent que seul l'adalimumab est associé à un risque supérieur d'infection sévère par rapport aux rétinoïdes et/ou à la photothérapie (*Adjusted hazard ratio* [adjHR] : 2,52 ; IC 95 % : 1,47-4,32) [12].

Par ailleurs, les données du registre PSOLAR ont montré que les médicaments biologiques n'augmentent pas le risque d'infection par rapport aux médicaments non biologiques. Toutefois, lorsque les médicaments biologiques sont considérés individuellement, des taux plus élevés d'infections sévères ont été observés dans les groupes traités par infliximab (2,5 %) et adalimumab (2 %) par rapport aux groupes traités par étanercept (1,5 %), ustékinumab (0,8 %) ou médicaments non biologiques (< 1,3 %) [12].

### 12. Risque de tumeur maligne

Une grande étude de cohorte avait pour objectif d'estimer le taux global de cancer (hors cancer cutané non mélanomateux, CCNM ou NMSC pour l'acronyme anglo-saxon) et le taux de CCNM parmi

5 889 patients adultes atteints de psoriasis, issus du système de santé Kaiser Permanente (en Californie).

Les patients inclus dans l'étude ont été diagnostiqués entre 1998 et 2011 et étaient traités par au moins un antipsoriasique systémique. Ils ont été répartis en deux groupes :

- traitements par biologiques ;
- traitements par autres systémiques.

Étant donné que de nombreux antipsoriasiques systémiques présentent des effets immunosuppresseurs, l'objectif était de clarifier si l'utilisation de ces agents pouvait augmenter le risque de cancer.

La majorité des patients traités par agents biologiques utilisaient des inhibiteurs du TNF $\alpha$ . Le taux d'incidence global du cancer était similaire entre les patients sous agents biologiques et ceux traités par agents non biologiques (rapport de risque [HR] ajusté : 0,86 ; IC 95 % : 0,66-1,13). Le taux d'incidence de CCNM était 42 % plus élevé chez les patients traités par agents biologiques (HR ajusté : 1,42 ; IC 95 % : 1,12-1,80), ce qui est principalement dû au risque élevé de carcinome épidermoïde (HR ajusté : 1,81 ; IC 95 % : 1,23-2,67).

Les auteurs ont conclu que les patients psoriasiques traités par agents biologiques systémiques, notamment par inhibiteurs du TNF $\alpha$ , présentent une incidence plus élevée de carcinome épidermoïde. Par conséquent, ils recommandent une surveillance renforcée de cette population [13].

### 13. Quand les anti-TNF ralentissent la progression de l'athérome chez l'homme (données de l'EULAR 2016)

Compte tenu du risque cardiovasculaire accru connu des sujets atteints de psoriasis modéré à sévère, il n'est sans doute pas inutile de savoir que l'usage des anti-TNF va de pair, chez l'homme, avec un ralentissement de la progression des plaques d'athérome. Le fait que cela ne soit pas observé de la même façon chez

la femme est soit une réalité, soit un biais lié, par exemple, à la très faible progression du risque cardiovasculaire observé chez les femmes (4 fois moins important que chez les hommes) et à la jeunesse relative des femmes dans cette étude (moyenne 55 ans) [14].

Un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs (*Major adverse cardiac events*, MACE) a été observé chez les patients atteints de psoriasis sévère. Ce risque accru pourrait reposer sur des médiateurs inflammatoires communs, tels que l'IL1 et le TNF, qui jouent un rôle à la fois dans le psoriasis et dans les plaques athérosclérotiques. Chez les patients atteints de psoriasis, une fréquence accrue de plaques coronaires non calcifiées instables a été constatée, à l'origine d'un risque majoré d'infarctus. Toutefois, les données et preuves disponibles concernant la relation entre le psoriasis et les maladies cardiovasculaires sont contradictoires. Après ajustement des autres facteurs de risque, une grande étude observationnelle récente n'a pas trouvé d'augmentation du risque à court et à moyen terme (3 à 5 ans) de MACE [15].

Bien qu'il subsiste une incertitude quant à la relation exacte entre le psoriasis et les maladies cardiovasculaires, la prévalence accrue du syndrome métabolique chez les patients atteints de psoriasis ne fait aucun doute. Le TNF $\alpha$  a en effet été identifié comme médiateur d'insulino-résistance. Dès lors, il est absolument indispensable de procéder à un dépistage des facteurs de risque cardiometabolique (hypertension, dyslipidémie, obésité et diabète) et des facteurs liés au mode de vie, tels qu'un tabagisme régulier et une consommation élevée d'alcool. En présence de l'un ou de plusieurs de ces facteurs, le patient encourt un risque accru de maladies cardiovasculaires et métaboliques.

La détermination systématique des valeurs suivantes devrait être envisagée chez tout patient ayant un psoriasis

## I L'Année thérapeutique

modéré à sévère : lipidémie, pression artérielle, glycémie à jeun, hémoglobine glyquée (HbA1c), indice de masse corporelle (IMC) et rapport taille/hanche. Afin d'optimiser le dépistage des comorbidités cardiovasculaires et étant donné que certains facteurs de risque peuvent ne donner lieu à aucun symptôme, la pression artérielle et la lipidémie devraient être contrôlées une fois par an chez tous les patients [15].

### 14. Anti-TNF et comorbidités cardiovasculaires

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 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. 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.

Curieusement, une certaine augmentation des événements cardiovasculaires graves a été constatée chez les patients sous ustékinumab dans les études cliniques initiales et un effet indésirable spécifique à la classe médicamenteuse a alors été redouté, notamment par blocage de la voie de l'IL23. Des données plus récentes indiquent néanmoins que l'ustékinumab réduirait plutôt le risque de MACE [16].

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 [16, 17].

### 15. Résumé et perspectives d'avenir pour les anti-TNF

En raison de leur efficacité spectaculaire, les traitements anti-TNF ciblés du psoriasis ont non seulement révolutionné la prise en charge des patients atteints de psoriasis sévère dans la pratique clinique, mais ils ont également amélioré notre compréhension actuelle de la maladie. De nouvelles connaissances issues de la transcriptomique et de la génétique ont mis en lumière différentes voies inflammatoires impliquées dans le psoriasis. Ces connaissances montrent qu'une caractérisation moléculaire et une meilleure classification clinique permettent de prédire la réponse à un traitement donné et peuvent être utiles dans le choix du médicament biologique.

Des données issues de registres nationaux et internationaux indiquent que les médicaments biologiques présentent un profil de sécurité globalement favorable. Certains médicaments biologiques présentent probablement des avantages dans des situations spécifiques ou en présence de certaines comorbidités. À l'avenir, les profils moléculaire et génétique de la maladie, combinés aux données d'efficacité et de sécurité issues d'études et de registres, aideront à choi-

sir le traitement le plus approprié pour chaque patient individuellement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. NAST A, GISONDI P, ORMEROD AD *et al.* European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;12: 2277-2294.
2. Rungapiromnan W, Yiu ZZ, Warren RB *et al.* Impact of Biologic Therapies on Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Psoriasis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Br J Dermatol*, 2016;29:12-18.
3. Hjuler KF. Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:1114-1121.
4. Choi YM, Debbaneh M, Weinberg JM *et al.* From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:798-805.
5. Zweegers A, Roosenboom B, van de Kerkhof PC *et al.* Frequency and predictors of a high clinical response in patients with psoriasis on biological therapy in daily practice: results from the prospective, multicenter BioCAPTURE cohort. *Br J Dermatol*, 2017;176:786-793.
6. De Simone C, Caldarola G, Maiorino A *et al.* Clinical predictors of nonresponse to anti-TNF- $\alpha$  agents in psoriatic patients: A retrospective study. *Dermatol Ther*, 2016;29:372-376.
7. Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI *et al.* Heterogeneity of response to biologic treatment. *J Invest Dermatol*, 2014;134:18-23.
8. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T *et al.* The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics*, 2015;16: 1723-1731.
9. Masouri S, Stefanaki I, Ntritsos G *et al.* A Pharmacogenetic Study of Psoriasis Risk Variants in a Greek Population and Prediction of Responses to Anti-TNF- $\alpha$  and Anti-IL-12/23 agents. *Mol Diagn Ther*, 2016;20:221-225.

10. Nishikawa R, Nagal H, Bito T *et al.* Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol*, 2016;43:1273-1277.
11. Guinard E, Bulai Livideanu C, Barthélémy H *et al.* Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1336-1341.
12. YIU ZZ, EXTON LS, JABBAR-LOPEZ Z *et al.* Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1584-1591.
13. ASGARI MM, RAY GT, GEIER JL *et al.* Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:632-638.
14. EDER L *et al.* Treatment with TNF alpha blockers is associated with reduced progression of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic disease – a prospective study. *EULAR 2016* (Londres) : 8-11 juin.
15. PARISI R, RUTTER MK, LUNT M *et al.* Management of Psoriasis Associated Comorbidity project, Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2189-2197.
16. TAM LS, LI EK, SHANG Q *et al.* Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2011;70:705-706.
17. ABUABARA K, LEE H, KIMBALL AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol*, 2011;165:1066-1073.



→ E. BEGON

## Nouvelles biothérapies et immunomodulateurs du psoriasis en 2017

L'année 2016 a vu les molécules en cours de développement sortir du *pipeline* et la commercialisation effective de trois nouvelles thérapeutiques du psoriasis modéré à sévère et du rhumatisme psoriasique. Deux biothérapies anti-IL17 sont à présent disponibles ainsi qu'un immunomodulateur oral de synthèse, l'aprémilast. Leur positionnement dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis est différent en fonction de leur profil d'efficacité/tolérance et leur place au sein d'une pharmacopée riche doit être réfléchi par la communauté dermatologique. La pharmacovigilance post-commercialisation nous apprend également que des signaux d'alerte faibles de tolérance, affleurant à peine dans les essais thérapeutiques, se révèlent plus problématiques que prévu en vie réelle (**tableau I**).

### 1. Les anti-IL17

#### ● Actualités du secukinumab

#### >>> Le secukinumab est supérieur en efficacité à la biothérapie anti-IL12/23 ustékinumab

Le biologique anti-IL17 secukinumab (Cosentyx) se révèle supérieur en termes d'efficacité PASI 75 et de rapidité d'efficacité à l'anti-IL12/23 ustékinumab (Stelara). Cette étude ayant inclus

679 patients [1] a été poursuivie jusqu'à 52 semaines et a comparé le secukinumab administré chaque semaine pendant 1 mois puis mensuellement *versus* l'ustékinumab selon le schéma habituel d'une injection M0, M1 puis trimestrielle. Les réponses PASI 90 et 100 – soit un quasi-blanchiment/blanchiment – étaient supérieures à la semaine 16 pour l'anti-IL17 avec respectivement 79 et 44 % des patients atteignant cet objectif comparés à 58 et 28 % des patients traités par ustékinumab.

Les résultats à 1 an de l'étude CLEAR [2] confirment cette supériorité : un blanchiment (PASI 100) est constaté chez presque la moitié des patients sous secukinumab *versus* 36 % sous ustékinumab. La tolérance des deux molécules est globalement identique. En termes de contraintes liées au traitement, l'ustékinumab nécessite un nombre annuel d'injections bien moindre.

#### >>> Le secukinumab est efficace dans le psoriasis palmoplantaire et unguéal

Le secukinumab a également montré son efficacité dans le psoriasis palmoplantaire. Dans cette étude prospective randomisée contre placebo (étude GESTURE) ayant inclus 205 patients [3] atteints de psoriasis palmoplantaire (PPP), un blanchiment/quasi-blanchiment était observé chez 1/3 des patients à 4 mois, résultat toutefois bien inférieur à celui observé dans le psoriasis en plaques. Cette efficacité est maintenue à 1 an et demi. Une étude prospective en trois bras incluant le placebo dans le psoriasis unguéal, portant sur 200 patients, a montré une efficacité chez 60 % des patients en termes de réduction du score NAPSI (*Nail psoriasis severity index*) [4].

#### >>> Le secukinumab se révèle efficace et bien toléré sur le long terme

L'efficacité du Cosentyx se maintient à long terme, comme le montre cette étude d'extension de phase III (FIXTURE) dans laquelle 131 patients [5] ont poursuivi

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

## L'Année thérapeutique

	ANTI-IL17		
	Secukinumab (Cosentyx) [32]	Ixekizumab (Taltz) [7]	Brodalumab (Siliq) [33]
Mécanisme d'action	Anti-IL17A	Anti-IL17A	Anti-récepteur IL17 RA
Laboratoire	Novartis	Lilly	Leo Pharma/Valeant
Type de molécule	Ac monoclonal recombinant humain	Ac monoclonal recombinant humanisé	Ac monoclonal recombinant humain
Voie d'administration	Sous-cutanée (150 mg x 2)	Sous-cutanée (80 mg)	Sous-cutanée
Rythme d'injection	J0, S1, S2, S3, S4 puis mensuel	J0, S2, S4, S6, S8, S10, S12 puis mensuel	Injection/15 jours
Efficacité PASI 75 *	82 % à la posologie 300 mg (S12)	89 % à la posologie 80 mg (S12)	82 % à la posologie 210 mg/15 j
Efficacité PASI 90 *	70 % à la posologie 300 mg (S16)	71 % à la posologie 80 mg (S12)	75 % à la posologie 210 mg/15 j
Efficacité PASI 100 *	42 % à la posologie 300 mg (S16)	35 % à la posologie 80 mg (S12)	62 % à la posologie 210 mg/15 j
Tolérance	Tolérance similaire au placebo	Tolérance similaire au placebo	Tolérance similaire au placebo
	Cas de neutropénie non compliquée	Cas de neutropénie non compliquée	Cas de neutropénie non compliquée
	Infections candidosiques mineures	Infections candidosiques mineures	Infections candidosiques mineures
Études comparatives face à face	Efficacité supérieure à l'étanercept	Efficacité supérieure à l'étanercept	
	Efficacité supérieure à l'ustékinumab	Efficacité supérieure à l'ustékinumab	Efficacité supérieure à l'ustékinumab
Efficacité dans le rhumatisme psoriasique	Oui, efficacité prouvée en phase III	Oui, efficacité prouvée en phase III	Oui, efficacité prouvée en phase III
Autres indications potentielles	ACR 20 atteint par 52 % des patients (S24)	ACR 20 atteint par 62 % des patients (S24)	ACR 20 atteint par 64 % des patients (S24)
	Essai négatif défavorable dans le Crohn		Essai négatif défavorable dans la maladie de Crohn
AMM	AMM obtenue	AMM obtenue	Attente AMM
	AMM Psoriasis cutané/ rhumatisme psoriasique	AMM Psoriasis cutané	Approuvé FDA
	Commercialisé depuis juillet 2016	Commercialisé depuis décembre 2016	Commercialisation 2017/2018?

\* Données d'efficacité PASI non comparatives à des temps de mesure différents selon les études.

Tableau I.

Immunomodulateur oral	ANTI-IL23		
Aprémilast (Otezla) [28]	Guselkumab [25]	Tildrakizumab [27]	Risankizumab [34]
Inhibiteur phosphodiesterase 4	Anticorps monoclonal sélectif IL23	Anticorps monoclonal sélectif IL23	Anticorps monoclonal sélectif IL23
Celgene	Janssen	Almirall/SUN Pharma	AbbVie
Molécule de synthèse	Ac monoclonal recombinant humanisé IL23p19	Ac monoclonal recombinant humanisé IL23p19	Ac monoclonal recombinant humanisé IL23p19
Orale	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée
2 prises par jour (30 mg x 2)	100 mg J0, S4 puis /2 mois	200 mg J0, S4 puis /3 mois	
			Essai de phase II randomisé <i>versus</i> PBO (166 patients)
33-40 % à S16	91 % à S24	78 % à S28	98 % à S12
10 % à S16	80 % à S24	60 % à S28	81 % à S12
	44 % à S24	30 % à S28	50 % à S12
Diarrhée/céphalée/perte de poids	Tolérance satisfaisante à préciser	Tolérance satisfaisante à préciser	Tolérance satisfaisante à préciser
Troubles digestifs dose-dépendants			
Risque de dépression induite			
Efficacité inférieure à l'étanercept	Efficacité supérieure à l'adalimumab	Efficacité supérieure à l'étanercept	Étude comparative <i>versus</i> ustékinumab
Oui, efficacité prouvée phase III	Efficace, étude phase IIa	Efficace, étude phase II	
ACR 20 atteint par 32 % des patients (S16)			
			Études en cours sur le rhumatisme psoriasique
			Étude en cours sur la maladie de Crohn
AMM obtenue	Attente AMM	Attente AMM	Attente AMM
AMM Psoriasis cutané/ rhumatisme psoriasique			
Commercialisé depuis octobre 2016	Commercialisation 2017/2018?	Commercialisation 2017/2018?	Commercialisation 2019 ?

Tableau I. (suite)

## I L'Année thérapeutique

le traitement jusqu'à 4 ans. Les résultats montrent une efficacité maintenue chez 83 % des patients qui conservent une réponse PASI 75 et un blanchiment complet chez 43 % d'entre eux (PASI 100) au terme des 4 années. Aucune alerte de nouvel événement indésirable n'est notée dans cette étude de longue durée.

### >>> Le secukinumab se révèle en revanche décevant dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire

Cette étude prospective randomisée en deux bras posologiques secukinumab *versus* placebo a inclus 233 patients atteints de psoriasis pustuleux palmoplantaire (PPPP). Une réponse ppPASI 75 (score PASI 75 adapté au PPPP) était atteinte par 26,6 % des patients à 4 mois *versus* 14 % pour le placebo. Cette réponse à moyen terme est décevante dans cette pathologie particulièrement handicapante, mais pourrait être lente puisque la poursuite du traitement montre un bénéfice ppPASI 75 chez 41 % des patients à 1 an [6].

#### ● Actualités de l'ixekizumab

L'ixekizumab est l'autre anticorps monoclonal anti-IL17 commercialisé depuis peu. Son efficacité peut être considérée comme globalement similaire à celle de son concurrent direct secukinumab auquel il n'a pas été comparé face à face. Trois études d'envergure randomisées contre placebo UNCOVER-1, 2 et 3 ont inclus au total 3 866 patients psoriasiques. Un quasi-blanchiment (PASI 90) était observé chez 2/3 des patients à S12, un blanchiment complet chez 1/3 d'entre eux. Ces résultats se maintenaient à la semaine 60 chez 80 % des patients [7].

### >>> L'ixekizumab est supérieur en efficacité à l'étanercept et à l'ustékinumab

L'ixekizumab (Taltz) a montré une supériorité d'efficacité face à l'étanercept et à l'ustékinumab. Cette étude randomisée comparative [8] a analysé quatre bras : ixekizumab 80 mg SC toutes les

2 semaines (351 patients) ou 4 semaines (347 patients) *versus* étanercept 50 mg x 2/semaine (358 patients) et placebo (168 patients). À 3 mois, un blanchiment/quasi-blanchiment était obtenu chez 83 % des patients traités par ixekizumab (80 mg toutes les 2 semaines) contre seulement 1/3 sous étanercept. Près de la moitié des patients sous ixekizumab était blanchis (réponse PASI 100) à 12 semaines contre 5 % sous étanercept.

Une étude non encore publiée, mais disponible dans l'avis de la Commission de la Transparence (étude de phase IIIb RHBS), ayant inclus 302 patients répartis en deux bras de traitement, a comparé prospectivement l'ixekizumab (Taltz) à l'ustékinumab (Stelara). Tout comme son concurrent anti-IL17 – le secukinumab – l'ixekizumab se révèle plus efficace que l'ustékinumab avec 37 % des patients blanchis à 4 mois contre seulement 14 % pour le Stelara.

L'ixekizumab possède une efficacité identique en termes de blanchiment aussi bien chez les patients naïfs de traitement biologique que chez les patients déjà traités d'ordinaire plus réfractaires [9]. L'ixekizumab se révèle également efficace dans le psoriasis du cuir chevelu et des ongles [10]. Une réponse complète est observée chez plus de 50 % des patients atteints de psoriasis unguéal après 1 an de traitement [11]. Tout comme l'autre anti-IL17, l'ixekizumab se révèle efficace dans le rhumatisme psoriasique avec un taux de réponse ACR20 (62 %) comparable aux autres traitements biologiques de référence [12].

#### ● Les anti-IL17 : une option nouvelle dans le psoriasis pustuleux ?

Les études fondamentales suggèrent que les anti-IL17 agiraient préférentiellement sur l'axe polynucléaires neutrophiles-kératinocytes. Des études histologiques et immunohistochimiques menées chez 100 patients sous secukinumab ont montré une disparition précoce de l'infiltrat neutrophilique présent. Cette observation physiopathologique a

conduit à envisager leur utilisation dans les psoriasis pustuleux [13].

L'efficacité du secukinumab a été analysée dans le psoriasis pustuleux généralisé de Von Zumbush (PPG), dans une étude ouverte ayant inclus 12 patients au Japon. Les patients recevaient une dose initiale de 150 mg de secukinumab aux semaines 1, 2, 3 et 4, puis une dose mensuelle. Au total, 10 patients présentaient une réponse favorable à très favorable à l'anti-IL17. Une amélioration rapide était observée dès la première semaine et l'effet positif était maintenu à 1 an. Le secukinumab, par son taux de réponse et sa rapidité d'action, est donc une option nouvelle dans le traitement du PPG [14].

Une autre biothérapie anti-IL17, le brodalumab, a également montré son efficacité dans deux formes rares de psoriasis : érythrodermique et pustuleux généralisé ; 12 patients présentant un PPG et 18 un psoriasis érythrodermique étaient inclus. La presque totalité des patients étaient considérés comme répondeurs jusqu'à 1 an de traitement [15].

#### ● Tolérance des anti-IL17 au long cours

Nous disposons de données robustes au travers de larges études randomisées comprenant une phase placebo et un bras comparateur actif afin d'apprécier la tolérance des anti-IL17. Leur tolérance est globalement similaire au placebo ou au comparateur hormis une fréquence accrue d'infections des voies aériennes et candidosiques.

Les données de tolérance de l'ixekizumab, sur une période de 60 semaines, ont été extraites de 7 études contrôlées ayant inclus au total 4 209 patients. Le risque d'infection candidosique, comparativement supérieur au placebo et au comparateur étanercept, était de 2,5 événements/100 patients-années. Les événements infectieux et cardiovasculaires étaient similaires en incidence à l'étanercept [16].

Les données de tolérance à 3 ans issues d'une extension de l'étude SCULPTURE montrent un profil favorable de tolérance chez 660 patients exposés au secukinumab [17]. D'autres données de tolérance poolées portant sur 3 430 patients recevant la molécule pendant 1 an, comparés à des patients recevant l'étanercept, ont montré un profil de tolérance similaire à l'anti-TNF [18].

### >>> Focus sur des points particuliers de tolérance des anti-IL17

Plusieurs effets secondaires propres à cette classe méritent l'attention : le risque accru d'infections candidosiques, la survenue de neutropénies, l'induction ou l'aggravation de colites inflammatoires. Le risque d'accident cardiovasculaire ischémique, quant à lui, n'apparaît pas significativement augmenté sous anti-IL17. Cependant, la cytokine IL17 est stabilisatrice de la plaque athéromateuse et cette notion appelle à la vigilance en vie réelle, notamment chez les patients cumulant les facteurs cardiovasculaires d'autant plus s'ils ne sont pas contrôlés avant traitement.

L'incidence d'une colite inflammatoire *de novo* sous ixekizumab (maladie de Crohn et rectocolite) apparaît comme un effet secondaire rare. L'incidence calculée sur l'ensemble des études randomisées est de 1,1 à 1,9 événements pour 1 000 patients-années traités par ixekizumab [19]. Sous secukinumab, une induction *de novo* de colite inflammatoire apparaît très rare et son incidence peu différente *in fine* de celle observée chez les patients sous étanercept (anti-TNF inefficace dans les MICI) [20].

La cytokine IL17 joue un rôle dans l'immunité antifongique. Le taux d'infections candidosiques, rarement profondes (œsophagiennes), le plus souvent à type de candidoses orales et vaginales, est estimé respectivement à 2,1 % et 3,3 % des patients traités par secukinumab et ixekizumab. Le plus souvent, elles n'imposent pas l'arrêt de la biothérapie et

répondent aux antifongiques usuels [21]. De discrètes neutropénies (entre 1000 et 1500 PNN/mm<sup>3</sup>) sont observées sous ixekizumab (2 % des patients), rarement plus sévères (< 1 000 PNN/mm<sup>3</sup>), retrouvées seulement chez 0,2 % des patients. À ce jour, aucune recommandation claire n'a été formulée concernant la surveillance de l'hémogramme sous anti-IL17.

Le parcours industriel de l'anti-IL17 brodalumab a été freiné par la suspicion d'effets secondaires neuropsychiques induits. Cet événement indésirable à l'imputabilité discutable (*voir ci-dessous*) ne semble pas un effet de la classe thérapeutique des anti-IL17. Une étude sponsorisée par le laboratoire Lilly n'a montré aucune aggravation de l'état d'humeur et des symptômes dépressifs chez les patients traités par ixekizumab et ayant des antécédents de dépression [22].

### >>> L'accident industriel d'un Ac monoclonal anti-IL17 : le brodalumab

Le brodalumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur A de l'IL17 (IL17RA) et bloque non seulement l'IL17 A, comme les deux autres molécules, mais également les IL17 F et C. Le brodalumab a fait l'objet de trois études pivots de phase III ayant inclus au total 4 373 patients psoriasiques. Sa capacité de blanchiment (PASI 100) est de l'ordre de 40 % à S12.

Dans les études de phase III prospectives, comparatives contre placebo, ont été constatés quelques cas d'idées suicidaires et suicides dans le bras patients traités par brodalumab. Cette alerte de tolérance, nouvelle et inattendue dans l'environnement très concurrentiel des biothérapies, a freiné le développement de la molécule. Cet effet neuropsychique n'est pas retrouvé dans les essais évaluant les deux autres biothérapies anti-IL17. La potentialité plus large d'inhibition de la voie IL17 par blocage de son récepteur, et non de la cytokine seule IL17A, pourrait expliquer cette différence de tolérance. Pourtant, de par sa

taille, le brodalumab ne franchit pas la barrière hémato-méningée.

De même, la cytokine IL17 a été impliquée dans la neurophysiologie de la dépression et de l'anxiété. L'imputabilité est donc douteuse et il pourrait s'agir d'un simple déséquilibre statistique dû au hasard entre deux bras de traitement. Rappelant les commentaires politiques autour d'une élection récente, d'autres auteurs américains avancent une explication plus audacieuse : la crise économique et le désœuvrement social frappant les hommes blancs aux États-Unis, ceux-là mêmes qui sont très présents dans les essais sponsorisés par l'industrie, pourraient expliquer ce taux de suicide accru... [23] L'aventure du brodalumab ne s'arrête pas là. Du fait de son efficacité et de sa rapidité d'action très nette (44 % de blanchiment complet à 3 mois *versus* 22 % pour l'ustékinumab dans une étude comparative face à face) les laboratoires Valeant et LEO Pharma poursuivent le développement de la molécule [24].

## 2. Les anti-IL23

La cytokine IL23 est un hétérodimère constitué des sous-unités p40 et p19. L'IL23 régule la différenciation des lymphocytes Th17 qui produisent la cytokine pro-inflammatoire IL17. L'anticorps monoclonal ustékinumab bloque conjointement les interleukines IL12 et IL23. Mais plusieurs études suggèrent que la cytokine IL23, et non l'IL12, est une cytokine clé dans la physiopathogénie du psoriasis. Trois biothérapies anti-IL23 sont en cours de développement : le tildrakizumab (Merck), le guselkumab (Janssen) et, plus récemment, le risankizumab (AbbVie) administrés par voie sous-cutanée tous les 2/3 mois.

### ● Anti-IL23 (guselkumab)

Cette étude randomisée prospective, complexe dans sa méthodologie, comprenait plusieurs bras dont principalement placebo (248 patients),

## I L'Année thérapeutique

guselkumab 100 mg J0, M1 puis tous les 2 mois (496 patients) et adalimumab (Humira) 40 mg/14 jours (248 patients). Au 4<sup>e</sup> mois, 70 % des patients recevant le guselkumab étaient quasi blanchis (PASI 90), soit un résultat bien supérieur au placebo (2,4 %) et à l'adalimumab. L'efficacité était maintenue jusqu'à la semaine 48 [25].

Les données d'efficacité du guselkumab ont été présentées *via* l'étude pivot VOYAGE 1 ayant inclus 837 patients en trois bras pendant 48 semaines : guselkumab 100 mg, J0S4, puis tous les 2 mois, adalimumab et placebo. La réponse PASI 75 atteinte par 91 % des patients sous guselkumab à S16 est la meilleure réponse jamais obtenue par une biothérapie [26]. L'anti-IL23 se révèle supérieur à l'adalimumab avec un taux de PASI 90 respectif de 73 % et 48 % à S16. Un essai chez les patients non répondeurs à l'ustékinumab est en cours.

### ● Anti-IL23 (tildrakizumab)

Le tildrakizumab a été évalué dans une étude de phase IIb randomisée prospective contre placebo analysant plusieurs doses de la molécule administrées chez 355 patients par voie sous-cutanée M0, M1 puis de façon trimestrielle pendant 1 an. Une efficacité PASI 75 était observée chez 74 % des patients à 4 mois. Le fait le plus intéressant est la rémanence d'action du produit après son arrêt. En effet, la très grande majorité des patients (214/223 patients, soit 96 %) ne rechutaient pas 20 semaines après l'arrêt du traitement.

Les résultats de deux essais de phase III randomisés reSURFACE 1 et 2 concernant l'efficacité du tildrakizumab dans le psoriasis en plaques ont été communiqués au congrès européen [27]. Un total de 1 862 patients ont été inclus. Un quasi-blanchiment (PASI 90) était obtenu par 60 % d'entre eux à 6 mois de traitement tandis qu'un blanchiment complet (PASI 100) était atteint par 30 % des patients à la posologie de 200 mg.

Le tildrakizumab se montrait deux fois supérieur en capacité de blanchiment à l'éta nercept (reSURFACE 2).

### 3. Immunomodulateur oral : aprémilast (Otezla)

L'aprémilast inhibiteur de phosphodiestérase 4 est le premier immunomodulateur de synthèse oral développé dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

L'aprémilast (Otezla) a prouvé son efficacité dans le psoriasis en plaques à la posologie de 30 mg x 2/j au cours de deux études de phase III *versus* placebo ayant inclus au total 1 257 patients (ESTEEM 1 et 2). Une réponse PASI 75 est observée chez 28-33 % des patients avec un quasi-blanchiment/blanchiment obtenu par 20 % des patients à la semaine 16. Son efficacité est donc similaire à l'acitrétine et inférieure au méthotrexate et aux biologiques. Il est un peu moins efficace notamment que l'éta nercept prescrit à la posologie de 50 mg x 2/semaine dans un essai comparatif [28]. Il est toutefois à noter que l'aprémilast a été essayé chez des patients présentant un psoriasis modéré/sévère avec en moyenne une surface cutanée atteinte de 25 %, un score PASI élevé à 19 et pour 2/3 d'entre eux ayant déjà reçu des biologiques. Une plus grande efficacité sera peut-être observée chez d'autres profils de patients au psoriasis moins étendu, en première intention après un systémique conventionnel. Les études en vie réelle permettront de répondre à cette question.

L'aprémilast, dont l'efficacité est modeste dans le psoriasis en plaques, pourrait avoir un intérêt dans le psoriasis unguéal, palmoplantaire et du scalp. Les résultats d'efficacité sont supérieurs dans ces zones difficiles à traiter : 35 % d'amélioration nette pour le cuir chevelu (ScPGA 0 à 1), 63-68 % pour les ongles à 1 an (> NAPS 50) et 48 % de blanchiment à quasi-blanchiment pour la forme palmoplantaire (PPPGA 0 à 1) à S16 [29-31].

D'efficacité médiocre, l'aprémilast se distinguait des biothérapies par son excellente tolérance, sans atteinte d'organe, sans complication infectieuse majeure et sans nécessité de suivi biologique. Ce bon profil de tolérance est tempéré par un signal d'alerte récent sur le risque de troubles de l'humeur induits. En effet, l'aprémilast est largement commercialisé en Amérique du Nord et en Allemagne et les données de pharmacovigilance ont mis en lumière un risque suicidaire. Soixante-cinq épisodes dépressifs majeurs ont été observés chez 105 000 patients sous aprémilast dont 5 suicides, 4 tentatives de suicides et 56 comportements/idéations suicidaires. Les patients concernés auraient des antécédents psychiatriques dépressifs. Cette alerte a fait l'objet d'une lettre du laboratoire Celgene adressée à tous les prescripteurs. Afin de minimiser ce risque, il apparaît donc nécessaire de contre-indiquer la molécule aux patients présentant des antécédents récents ou majeurs de dépression, d'avertir les patients de cet effet secondaire potentiel comme nous le faisons pour l'isotrétinoïne et de revoir les patients après 1 à 2 mois de traitement.

### 4. L'arsenal thérapeutique s'enrichit : quelle AMM et quelle place pour chaque molécule ?

>>> Selon l'intitulé d'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'aprémilast (Otezla) peut être prescrit dans le psoriasis en plaques modéré à sévère en échec ou intolérance ou contre-indication aux autres traitements systémiques conventionnels dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Il se place donc après au moins un systémique et avant les biologiques. La Haute Autorité de Santé (HAS) insiste sur le fait que "bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, Otezla peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie". Fait important, il peut être initié directement par tout dermatologue en ville et n'est donc pas soumis à une prescription

## I L'Année thérapeutique

initiale hospitalière (PIH) comme les biothérapies. Aucune investigation pré-thérapeutique et aucune surveillance biologique ne sont nécessaires. L'Otezla est commercialisé depuis octobre 2016. Il est administré par voie orale matin et soir. La principale complication est digestive (diarrhée/nausées) dans 15 % des cas, en début de traitement. Des pertes de poids significatives sont observées dans moins de 5 % des cas. Le risque rare mais réel de troubles psychiatriques et son prix (6 900 € annuels) invitent à ne pas le considérer comme un "second Soriatane" ou un "méthotrexate *light*" plus simple de prescription.

>>> **Le secukinumab (Cosentyx)** a obtenu son AMM française selon l'intitulé suivant : le Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes candidats à un traitement systémique en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, la ciclosporine, la photothérapie ou l'acitrétine.

L'échec/intolérance des rétinoïdes et de la photothérapie autorise donc le pres-

crire en première intention. L'opinion de l'auteur est qu'il serait déraisonnable, sauf contre-indication formelle, de ne pas essayer auparavant le méthotrexate, molécule dont le profil coût/efficacité/tolérance est certainement le meilleur de toute la pharmacopée du psoriasis. La dose recommandée de Cosentyx est de 300 mg (soit deux injections SC de 150 mg en stylo ou seringue préremplie car seule cette formulation posologique existe actuellement) à J0, S1, S2, S3, S4 puis toutes les 4 semaines.

>>> **L'ixekizumab (Taltz)** est la seconde biothérapie anti-IL17 mise sur le marché. Il a obtenu son AMM dans les mêmes termes que son concurrent, le secukinumab. Son profil d'efficacité et de tolérance est globalement comparable et il est bien difficile d'affirmer qu'une molécule devrait être clairement préférée à l'autre et vice-versa. Selon des sources officielles émanant du laboratoire, son prix sera de 10 % inférieur à celui du secukinumab (concurrence oblige...), non pas au prix facial mais par le biais d'accords financiers entre la CPAM et l'industriel. Il est disponible en pharmacie depuis fin décembre 2016. La dose recommandée est de 160 mg (2 injections SC de 80 mg

à J0 puis de 80 mg à S2, S4, S6, S8, S10, S12, puis toutes les 4 semaines.

>>> **Le secukinumab** a également l'AMM dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. Le Cosentyx est indiqué seul ou en association avec le méthotrexate lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux antérieurs a été inadéquate. L'efficacité de l'aprémilast est moindre en rhumatologie. Il se positionne avant les biologiques, tout comme en dermatologie, uniquement dans le rhumatisme psoriasique et toujours en association avec un autre traitement de fond rhumatismal.

La **figure 1** rappelle le prix des différents traitements. Nous traitons des patients et non les comptes de la Sécurité sociale. Mais dans ce monde où les finances de santé se réduisent, où l'inquiétude monte quant à la supportabilité du coût important des nouveaux antiviraux et anticancéreux par la collectivité, la connaissance de ces chiffres est importante. Une différence de 10 % de réponse PASI 100 justifie-t-elle une différence de prix de 3000 € annuels? Impossible à dire. À chacun de juger.

### 5. Conclusion

Nous sommes arrivés à la sortie du *pipeline* des nouvelles molécules. Le monde thérapeutique du psoriasis bouge réellement en 2016 avec l'arrivée de trois nouvelles thérapeutiques : deux biothérapies anti-IL17 et l'aprémilast. La surveillance de la tolérance en vie réelle sur une large population nous apprend que des études, même larges, nombreuses et bien menées, peuvent sous-estimer certains effets indésirables. La vigilance est donc de mise. L'innovation thérapeutique continue et la classe des anti-IL23 s'avère prometteuse dans les années qui viennent.

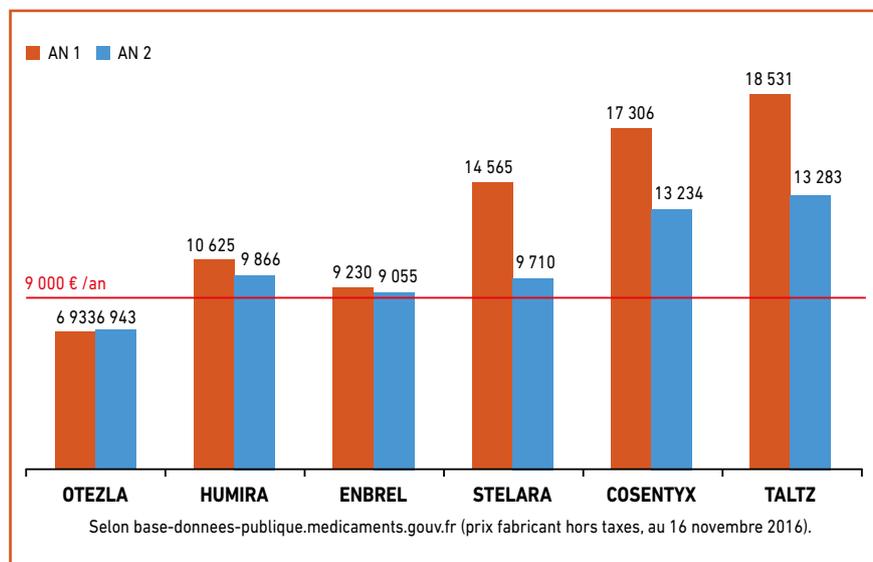


Fig. 1 : Coûts comparés annuels des immunomodulateurs et biologiques dans le psoriasis cutané (selon les schémas de l'AMM).

### BIBLIOGRAPHIE

1. THAÇI D, BLAUVELT A, REICH K *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with

- moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:400-409.
2. BLAUVELT A, REICH K, TSAI TF *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe psoriasis up to 1 year : results from the CLEAR Study. *J Am Acad Dermatol*, 2016;6:60-69.e9.
  3. GOTTLIEB A *et al.* Secukinumab shows significant efficacy in difficult-to-treat palmoplantar psoriasis: 1,5 year data from the GESTURE study. Poster 2076. EADV Congress 2016, Vienna.
  4. REICH K *et al.* Secukinumab shows significant efficacy in nail psoriasis: week 32 results from the TRANSFIGURE study. Poster 2095. EADV Congress 2016, Vienna.
  5. BISSONNETTE R *et al.* Secukinumab for psoriasis at 4 years: undiminished efficacy and safety. Oral communication. EADV Congress 2016, Vienna
  6. MROWIETZ *et al.* Efficacy and safety of secukinumab regimens in moderate to severe pustular palmoplantar psoriasis: results from the largest multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study (2PRECISE). Poster 2121. EADV Congress 2016, Vienna.
  7. GORDON KB, BLAUVELT A, PAPP KA *et al.* Phase 3 trials of ixekizumab in moderate to severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2016;375:345-356.
  8. GRIFFITHS CE, REICH K, LEBWOHL M *et al.* Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*, 2015;386:541-551.
  9. GOTTLIEB AB, LACOUR JP, KORMAN N *et al.* Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016. doi: 10.1111/jdv.13990. [Epub ahead of print]
  10. REICH K, LEONARDI C, LEBWOHL M *et al.* Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatolog Treat*, 2016;13:1-6.
  11. VAN DE KERKHOFF P, GUENTHER L, GOTTLIEB AB *et al.* Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:477-482.
  12. MEASE PJ, VAN DER HEIJDE D, RITCHLIN CT *et al.* Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:79-87.
  13. REICH K, PAPP KA, MATHESON RT *et al.* Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*, 2015;24:529-535.
  14. IMAFUKU S, HONMA M, OKUBO Y *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese Study. *J Dermatol*, 2016;43:1011-1017.
  15. YAMASAKI K, NAKAGAWA H, KUBO Y *et al.* Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol*, 2017;176:741-751.
  16. STROBER B, LEONARDI C, PAPP KA *et al.* Short and long term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:432-440.e17
  17. BISSONNETTE R *et al.* Secukinumab demonstrates favorable safety in subjects with moderate to severe psoriasis : 3 year results from an extension to the SCULPTURE study. Poster 2101. EADV Congress 2016, Vienna.
  18. VAN DE KERKHOFF PC, GRIFFITHS CE, REICH K *et al.* Secukinumab long term safety experience: pooled analysis of clinical studies in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:83-98.e4
  19. 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.e2.
  20. SCHREIBER S *et al.* No increased incidence of inflammatory bowel disease among secukinumab. EULAR Congress 2016 .
  21. SAUNTE DM, MROWIETZ U, PUIG L *et al.* Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/bjd.15015. [Epub ahead of print]
  22. GRIFFITHS C, FAVA M, MILLER A *et al.* Impact de l'ixekizumab sur les symptômes dépressifs : analyse intégrée de 3 études de phase 3 chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Poster 370. *JDP*, Paris, 2016
  23. 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.
  24. LEBWOHL M, STROBER B, MENTER A *et al.* Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:1318-1328.
  25. REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:418-431.
  26. 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.
  27. REICH K *et al.* Tildrakizumab, selective IL-23p19 antibody, in the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized controlled phase III trials (reSURFACE 1 and 2). *Oral presentation*. EADV Congress 2016, Vienna.
  28. REICH K, GOODERHAM M, GREEN L *et al.* The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with [...] psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:507-517.
  29. RICH P, GOODERHAM M, BACHELEZ H *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult to treat nail and scalp psoriasis: results of 2 phase III randomized controlled trials ESTEEM 1 and ESTEEM 2. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:134-142.
  30. NGUYEN CM, LEON A, DANESH M *et al.* Improvement of Nail and Scalp Psoriasis Using Apremilast in Patients With Chronic Psoriasis: Phase 2b and 3, 52-Week Randomized, Placebo-

## I L'Année thérapeutique

- Controlled Trial Results. *J Drugs Dermatol*, 2016;15:272-276.
31. BISSONNETTE R, PARISER DM, WASEL NR *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:99-105.
32. PAPP KA, LANGLEY RG, SIGURGEIRSSON B *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol*, 2013;168:412-421.
33. PAPP K, LEONARDI C, MENTER A *et al.* Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*, 2012;366:1181-1189.
34. PAPP KA, BLAUVELT A, BUKHALO M *et al.* Selective blockade of IL-23p19 with risankizumab is associated with clinical responses superior to ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from a 48-week Phase II study. *AAD*, 2016, poster 3362.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: AbbVie, Pfizer, Celgene, Janssen, LEO Pharma.

## ■ Conclusion

**Il n'y a plus que très peu de psoriasiques qui, si l'on décide d'avoir recours aux traitements systémiques, ne sont pas grandement améliorés par les traitements actuels tant il y a eu de progrès thérapeutiques ces dernières années.**

**Les traitements systémiques conventionnels restent très intéressants. Le plus utile pour transformer la vie des patients reste le méthotrexate qui a vu son profil de tolérance se bonifier ces dernières années et qui devrait faire partie de la panoplie de tous les dermatologues.**

**Les biothérapies classiques, déjà anciennes pour certaines (que l'on a employées au début avec des craintes au sujet de leur tolérance à long terme), semblent de plus en plus rassurantes avec le temps. Elles restent des médicaments extrêmement surveillés par la pharmacovigilance et de multiples registres mondiaux qui en scrutent les effets secondaires.**

**De nouvelles molécules sont en préparation et plusieurs sont déjà apparues sur le marché en 2016, très efficaces (biothérapies) ou faciles à prescrire (aprémilast) qui auront toute leur place dans notre arsenal thérapeutique. Et heureusement, car le problème des échappements thérapeutiques continue de nécessiter des changements de traitements pour bon nombre de patients.**

**Le problème financier posé par toutes ces biothérapies si efficaces mais si onéreuses ne nous a pas encore été présenté par les autorités de santé de manière réglementaire. *Quid* de l'avenir dans ce domaine ?**

**Les psoriasis légers, en revanche, n'ont encore pas vu de révolution thérapeutique comparable bouleverser leur traitement, cependant de nouvelles galéniques sont à l'étude et devraient améliorer leur prise en charge et l'observance des traitements.**