

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Psoriasis, PASI 90 et IL17 : quelles évolutions en 2017 ?

Compte rendu rédigé par C. VELTER
Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

C'est dans le cadre des dernières Journées Dermatologiques de Paris que les laboratoires Lilly ont organisé un symposium intitulé *Psoriasis, PASI 90 et IL17 : quelles évolutions en 2017 ?* auquel participaient les Pr Hervé Bachelez, Denis Jullien et Thierry Passeron ainsi que le Dr Céline Girard. Nous vous proposons dans les lignes qui suivent un compte rendu résumé de cette réunion.

Dans la prise en charge du psoriasis modéré à sévère, plusieurs traitements systémiques de 1^{re} intention sont disponibles : le méthotrexate, la ciclosporine, la photothérapie, les rétinoïdes ou l'aprémilast. Après échec, intolérance ou contre-indication de deux médicaments de 1^{re} ligne, on envisagera des traitements systémiques de 2^e intention dont plusieurs biothérapies : anti-TNF α , anti-IL12/23 ou encore anti-IL17. Le sécukinumab et l'ixékizumab sont les anti-IL17 actuellement commercialisés. L'ixékizumab des laboratoires Lilly est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie spécifiquement et avec une forte affinité à l'interleukine 17A – l'IL17A et l'IL17A/F – impliquée dans le psoriasis [1, 2].

Les intervenants de ce symposium ont abordé **les études concernant l'ixékizumab** : UNCOVER-1, 2 et 3. Il s'agit d'essais menés sur plus de 4 000 patients inclus dans 4 études multicentriques, conduites en double aveugle et en groupes parallèles *versus* placebo et *versus* étanercept (anti-TNF α). Ces études ont montré des résultats significatifs sur les co-critères de jugement principaux : PASI 75 et sPGA à 12 semaines [3-5]. L'étude IXORA-S, de phase III, randomi-

sée, *versus* ustékinumab, a montré également des résultats significatifs dès la 4^e semaine de traitement ($p < 0,001$) pour le score PASI 90, avec une différence qui se prolongeait jusqu'à 24 semaines [6]. Cette efficacité prolongée a été retrouvée dans l'étude UNCOVER-3 : plus de 70 % des patients gardaient un score PASI 90 avec 2 ans de recul [4]. Concernant le prurit, près de 80 % des patients de cette étude présentaient une amélioration d'au moins 4 points d'un score cliniquement pertinent de prurit, dont près de 60 % dès la 2^e semaine de traitement [7]. Toujours dans l'étude UNCOVER-3, environ 60 % des patients qui avaient des lésions unguéales étaient guéris (score NAPSI = 0) [4]. Même efficacité parmi les patients ayant des lésions palmoplantaires : plus de 75 % étaient complètement blanchis à 2 ans (PPASI = 100) [4]. Les scores de qualité de vie étaient aussi significativement améliorés, corrélativement aux réponses PASI élevées, à 12 semaines dans les études UNCOVER-2 et 3 [8].

Les experts présents ont discuté de la **tolérance de l'ixékizumab** :

>>> Pendant la période d'induction de 12 semaines des 3 essais UNCOVER,

les patients traités par ixékizumab ont présenté des événements indésirables à type de rhinopharyngites, d'infections du tractus respiratoire supérieur, de réactions au point d'injection et de céphalées [3] ; la rhinopharyngite était l'événement indésirable le plus fréquent [3]. Sur les 4 209 patients suivis à long terme, 17 cas de cellulite (0,4 %) ont été signalés [9].

>>> Pendant l'exposition totale à l'ixékizumab, sur les 7 essais poolés sur le long terme, 102 patients avaient été inclus avec des antécédents de tuberculose latente précédemment traitée par antibiothérapie et il n'y a eu aucune réactivation de tuberculose [5].

>>> Concernant le risque de candidose pendant la période d'exposition totale à l'ixékizumab, sur les 165 cas rapportés (2,5 pour 100 patients-années), 5 (0,1 %) ont été considérés comme sévères par les investigateurs, mais aucun n'a imposé un arrêt du traitement [5, 9]. Aucune candidose invasive, ni histoplasmosse disséminée, ni aspergillose pulmonaire invasive n'a été rapportée [5, 9]. Les candidoses les plus fréquentes étaient des candidoses vulvo-vaginales (2,4 pour 100 patients-années) et orales (1,2 pour 100 patients-années) [9].

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

>>> Les fréquences d'infection n'étaient pas plus importantes chez les patients traités par ixékizumab par rapport aux patients traités par placebo quand il y avait eu au préalable ou concomitamment une neutropénie de grade 2 ou plus [9]. Pendant les phases d'induction et de maintenance, l'incidence des infections associées à une neutropénie était faible et similaire entre les groupes [5]. Pendant l'exposition totale à l'ixékizumab, sur les 7 essais poolés sur le long terme, 24 (0,6 %) des patients traités avaient eu une neutropénie de grade ≥ 2 associée à une infection : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires du tractus supérieur, rhinite ou infection urinaire [5].

>>> Pendant la phase d'induction, les incidences des réactions au site d'injection étaient similaires entre l'ixékizumab et l'étanercept et 53,1 % des patients sous ixékizumab ont eu une seule réaction [6, 9]. Pendant l'exposition totale à l'ixékizumab, sur les 7 essais poolés, la durée médiane de la réaction était de 2,03 jours et 8 patients ont arrêté le traitement à cause de ces réactions au point d'injection [9].

>>> Des anticorps anti-ixékizumab ont été retrouvés (1,7 % dans l'étude de Gordon *et al.*) [3]. Ces anticorps sont potentiellement responsables d'une non-réponse primaire mais les auteurs de cette étude ont rapporté, chez certains patients, une présence effective d'anticorps qui n'étaient responsables d'aucun impact sur l'efficacité [3].

>>> La survenue d'événements cardiovasculaires sous anti-IL17 est débattue dans la littérature, et les experts ont recommandé un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire dans le cadre d'une prise en charge globale du psoriasis [9].

>>> Un signal suspect entre les anti-IL17 et la survenue de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) a été évoqué [6]. Sur les 4 209 patients de

l'étude de Reich évaluant l'ixékizumab, 29 cas de maladie de Crohn (n = 12) et de rectocolite hémorragique (RCH) (n = 17) ont été rapportés [6]. Ces observations ont été revues par un comité indépendant qui n'a finalement retenu que 7 cas de maladie de Crohn et 12 de RCH, soit une incidence respective de 1,1 et 1,9/1 000 patients-années [6, 9]. En pratique, les experts ont insisté sur la précaution d'emploi concernant le lien avec les MICI mais sans indiquer de réelle contre-indication.

Enfin, concernant **les mesures pratiques**, les experts ont recommandé :

>>> Un bilan préthérapeutique :
– examen clinique complet ;
– sérologies VIH, VHB, VHC ;
– radiographie thoracique, QuantiFERON ou T-SPOT ;
– bilan standard ;
– mise à jour des vaccins : grippe, pneumocoque, vérification vaccin ROR, DTP. En cas de voyage, penser à la fièvre jaune et discuter vaccin contre le zona chez les plus de 65 ans (attention aux vaccins vivants atténués).

>>> L'initiation du traitement doit se faire en milieu hospitalier et le suivi peut être effectué ensuite en ville. Il n'y a pas de bilan biologique de surveillance particulier. Le traitement doit être renouvelé annuellement en milieu hospitalier. Le suivi s'attachera également au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.

>>> Le traitement consiste en une phase d'initiation (2 injections sous-cutanées [SC] de 80 mg), puis une phase d'induction (1 injection SC de 80 mg toutes les 2 semaines pendant 6 semaines), puis une phase d'entretien (1 injection SC de 80 mg toutes les 4 semaines).

>>> En cas d'arrêt du traitement, le délai médian de rechute est d'environ 5 mois dans les études et, lors de la reprise du traitement, le délai médian pour atteindre un PASI 75 est de 4 semaines.

Les réponses sont ensuite similaires aux niveaux précédents [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. KRUEGER JG, FRETZIN S, SUÁREZ-FARIÑAS M, HASLETT PA *et al.* IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:145-154.e9.
2. LIU L, LU J, ALLAN BW *et al.* Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*, 2016;9:39-50.
3. GORDON KB, COLOMBEL JF, HARDIN DS. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2016;375:2102.
4. BLAUVELT 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.
5. PAPP KA, LEONARDI CL, BLAUVELT 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*, 9 oct 2017.
6. REICH K, PINTER A, LACOUR JP *et al.* Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*, 2017; 177:1014-1023.
7. KIMBALL AB, LUGER T, GOTTLIEB A *et al.* Long-term Impact of Ixekizumab on Psoriasis Itch Severity: Results From a Phase III Clinical Trial and Long-term Extension. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:98-102.
8. GRIFFITHS CEM, 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 Lond Engl*, 2015;386:541-551.
9. 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.

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