

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans le psoriasis ?



→ J. PARIER¹, M. PERRUSSEL², M. JEANMOUGIN³,
P.-A. BÉCHEREL⁴, E. BEGON⁵

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

² Cabinet de Dermatologie, AURAY.

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

⁴ Unité de Dermatologie et d'Immunologie Clinique, Hôpital Privé, ANTONY.

⁵ Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.
Secrétaire général de l'association RESOPSO.

Toujours beaucoup de publications au sujet du psoriasis. Il ne faut pas oublier, quand on voit un patient psoriasique, de passer le temps nécessaire avec lui afin de dépister d'éventuelles comorbidités. Même si leur liste s'allonge sans doute de façon un peu abusive, de nombreuses comorbidités sont avérées et il est important de les repérer pour éviter qu'elles ne s'aggravent.

Les biothérapies – qui semblent de plus en plus avoir un bon rapport efficacité/tolérance – ont révolutionné le traitement des psoriasis sévères. De nouvelles biothérapies apparaissent sur le marché, dont les objectifs en termes de résultat sont encore plus ambitieux. Nous serons d'ailleurs en première ligne au moment de la commercialisation, car l'indication dermatologique a été validée avant que ne soient terminés les essais en rhumatologie. Les biosimilaires arrivent, pour les premières mises sur le marché, avec les questions que l'on peut se poser sur leur similarité.

Les psoriasis plus légers ne sont pas oubliés dans les recherches. Il faut dire que ce sont les plus nombreux et que nous manquons de moyens thérapeutiques nouveaux, efficaces et peu astreignants, capables de stimuler l'adhésion du patient à son traitement. De nombreux essais cliniques sont en cours pour ces patients.

Pour les psoriasis modérés, une nouvelle molécule *per os* va bientôt être commercialisée. Moyennement efficace statistiquement, elle est cependant bien tolérée et simple de prescription, et devrait donc s'introduire dans nos habitudes thérapeutiques.



→ M. PERRUSSEL

Comorbidités et psoriasis

Les comorbidités n'ont pas quitté la une des informations au cours de cette dernière année. L'arrivée de nouvelles armes

thérapeutiques implique davantage le dermatologue dans le dépistage de ces comorbidités, lui permettant d'adapter au mieux la prise en charge de ses patients.

La connaissance de la physiopathologie du psoriasis et des cibles des différents médiateurs intervenant dans cette pathologie permet d'apprécier les interférences sur le plan thérapeutique. Il en est ainsi des anti-TNF α , qui sont anti-inflammatoires à la fois sur la plaque de psoriasis et sur la plaque d'athérome, alors que les anti-IL-17 ont une action antagoniste sur les deux cibles. Le choix du traitement sera donc fonction du profil du patient.

Les conférences de consensus se succèdent pour justifier la prise en charge

précoce des comorbidités dans le psoriasis, et mettent le dermatologue en position de sentinelle et de pivot dans la prise en charge sanitaire des patients psoriasiques [1]. Il convient de faire le bilan des 11 comorbidités principales : rhumatisme psoriasique, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, obésité (n'oubliez pas votre mètre ruban !), diabète non insulinodépendant, syndrome métabolique, NASH (*Non alcoholic steatohepatitis*), dépression, tabagisme, alcoolisme, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et en particulier la maladie de Crohn. Au-delà du risque sanitaire, l'efficacité des thérapeutiques se réduit davantage en raison de la perte de compliance chez les patients présentant un

PSORIASIS

syndrome métabolique ou une dépression [2].

L'intérêt des grandes cohortes est souligné par les études épidémiologiques rapportées par une équipe danoise [3]. Celle-ci rapporte ainsi une association entre psoriasis sévère et sclérose en plaques, ainsi qu'une augmentation significative du risque de psoriasis chez les enfants asthmatiques. Enfin, la sarcoïdose serait augmentée chez les psoriasiques, mais l'étude ne la met pas en relation avec les traitements suivis. Surtout, il convient d'éliminer une tuberculose chez nos patients traités par immunomodulateurs. La même cohorte danoise met en évidence l'association entre apnée du sommeil et psoriasis.

En France, il serait souhaitable d'inclure la population suivie en libéral aux structures hospitalières trop limitées afin de développer de véritables cohortes correspondant à la population réelle.

Vous avez dû faire face à une demande de régime sans gluten de la part de vos consultants ou bien avoir des patients vantant les bienfaits de ce régime sur le psoriasis. Plusieurs articles ont insisté sur l'association fréquente entre psoriasis et maladie cœliaque. Cette dernière ne doit être recherchée qu'en cas de signes de malabsorption : anémie, troubles digestifs, ostéoporose, troubles neuropsychiatriques. Le régime sans gluten ne sera débuté qu'après une investigation spécialisée (biopsie digestive).

Les migraines sont associées à un risque cardiovasculaire. Leur association avec un psoriasis a été retrouvée par l'analyse d'une cohorte, certains migraineux étant améliorés par la mise en route d'un traitement systémique pour le psoriasis.

Une association avec le risque rénal (insuffisance rénale, glomérulonéphrite) est notée [4], mais on insiste sur l'association thérapeutique, en particulier des anti-inflammatoires non stéroïdiens

(AINS), surtout chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

On peut de la même façon interpréter l'association de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec le psoriasis, les patients étant souvent de grands fumeurs. En effet, le risque diminue dès qu'ils réduisent leur consommation tabagique.

La qualité de vie de nos patients est un des éléments majeurs de notre prise en charge. Le syndrome des jambes sans repos ne semble pas rare chez nos patients psoriasiques. Il s'agit là d'une morbidité facilement traitable si elle est recherchée.

En conclusion, l'analyse régulière de la littérature permet de montrer l'importance de la prise en charge globale, remplaçant le dermatologue dans son rôle d'expert de la prévention, du dépistage, de l'éducation et du traitement des patients psoriasiques.

Bibliographie

1. RADTKE MA, MROWIEZ U, FEUERHAHN J *et al.* Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015;13:674-690.
2. JACOBI A, RUSTENBACH SJ, AUGUSTIN M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*, 2016;55:296-302.
3. EGEBERG A, MALLBRIS L, GISLASON GH *et al.* Risk of Multiple Sclerosis in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 2016;136:93-98.
4. CHIU HY, HUANG HL, LI CH *et al.* Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*, 2015;173:146-154.

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



→ J. PARIER

Les traitements systémiques conventionnels

1. Acitrétine

● Acitrétine et grossesse

Une étude menée en France [1] de janvier 2007 à décembre 2013 sur le respect du programme de prévention des grossesses montre un piètre respect des recommandations pendant le traitement, et encore plus dans les 2 ans suivant son arrêt. 470 grossesses furent à déplorer, avec 27 grossesses à risque de tératogénicité pour 1000 femmes-années. Dans cette étude, les dermatologues respectent à 16 % les consignes et les généralistes à 4 %. Cela prouve combien ce traitement doit être exceptionnellement prescrit aux femmes en âge de procréer.

● Acitrétine à petites doses

Comme l'année dernière, un article montre l'intérêt de la prescription de doses progressivement croissantes d'acitrétine sur un petit groupe de 46 patients [2]. Le traitement est débuté à 10 mg et augmenté de 10 mg tous les 15 jours jusqu'à atteindre la dose optimale pour chaque patient (meilleur compromis entre l'efficacité et les effets secondaires). Il est ensuite lentement diminué et maintenu à la dose minimale efficace. Aux semaines 10-16, les PASI 75 et PASI 50 sont atteints dans 47,8 % et 87 % des cas. 40 % des patients présentent des effets

secondaires entraînant, dans 8,7 % des cas, un arrêt du traitement.

● **Acitrétine + glycyrrhizine**

Un essai clinique, mené par une équipe chinoise pendant 8 semaines, a comparé cliniquement (PASI) et biologiquement (dosage des Th17 et des cytokines IL-6, IL-17, IL-22 et TGF- β) trois groupes : 50 patients psoriasiques prenant 30 mg/jour d'acitrétine, 50 patients prenant 30 mg d'acitrétine en association avec 3×75 mg de glycyrrhizine, et 50 patients sains. Les dosages biologiques montrent, avant traitement, des chiffres significativement plus élevés dans le groupe psoriasique et, après traitement, une diminution significative de ces constantes chez les patients traités, et plus encore dans le groupe traité par l'association thérapeutique.

Cliniquement, des résultats sont obtenus respectivement dans 75 % et 90 % des cas. Mais quelle est l'importance de ces résultats ? Par ailleurs, si la glycyrrhizine extraite de la réglisse est anti-inflammatoire, elle est aussi réputée pour favoriser l'hypertension artérielle. Elle est également utilisée comme additif alimentaire. Sa consommation est limitée à 100 mg/jour en Europe et 200 mg/jour au Japon. Mais peut-être y a-t-il des pistes dans ce domaine ?

2. **Ciclosporine**

Deux études rétrospectives ont été conduites concernant l'utilisation de la ciclosporine chez les enfants.

>>> Une étude de petite envergure [3], menée en Turquie sur 22 patients de moins de 18 ans atteints de psoriasis sévère, montre qu'à des doses de 3 à 4 mg/kg, la ciclosporine est efficace sur 17 patients, avec un blanchiment en 4 semaines et une bonne tolérance.

>>> Une étude italienne portant sur 38 patients (âge moyen de 12,3 ans),

ayant reçu une dose moyenne de 3,2 g/kg pendant 1 à 36 mois, montre des résultats intéressants mais moins enthousiasmants : 40 % de PASI 75 et plus au bout de 16 semaines, avec 21 % d'arrêt pour effets secondaires réversibles et sans gravité.

Ces études rétrospectives montrent que la ciclosporine est utilisable chez l'enfant qui, *a priori*, présente un bon profil de tolérance, avec la même efficacité que chez l'adulte. Elles sont rétrospectives sur des périodes où les biothérapies n'avaient pas obtenu, malgré des études mieux structurées, leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant (étanercept et adalimumab). Elles montrent que la ciclosporine peut être utilisée si besoin chez l'enfant, ce qui correspond à l'expérience des spécialistes du psoriasis

3. **Méthotrexate**

Il n'y a pas eu de publications passionnantes sur le méthotrexate (MTX) en 2015. Concernant les effets secondaires, rien de neuf sur l'hépatotoxicité qui, ces dernières années, a été réévaluée à la baisse, ce qui a permis de placer le MTX en première ligne des traitements systémiques conventionnels pour le psoriasis, tout en gardant, bien sûr, une vigilance chez les patients âgés et ceux présentant un risque hépatique (obésité, diabète, alcoolisme avant tout).

Selon plusieurs études, les risques infectieux semblent équivalents pour les traitements conventionnels et biologiques. Une cohorte prospective sur 5 ans à inclus 1 030 patients sous biologique et 926 sous traitement conventionnel : 93 % des effets secondaires dans les deux groupes sont sans gravité, 6 % sont sérieux et 0,003 % sont fatals. Il n'y a pas de différence pour les accidents sérieux ou fatals entre les deux types de traitement, en sachant cependant qu'il y a plus de patients jeunes dans le groupe biologique. Pour les patients âgés, les effets secondaires sont plus fréquents que chez les plus jeunes dans les deux groupes

de traitement, mais un peu plus sévères avec les systémiques conventionnels.

Une revue complète [4] sur les effets secondaires pulmonaires du MTX apparaît très rassurante et fait le point sur ce risque souvent évoqué dans des cas cliniques isolés. Elle a étudié les publications recensant des essais randomisés en double aveugle *versus* placebo ou comparateur actif pratiqués pour le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et d'autres rhumatismes inflammatoires, dans des séries supérieures à 50 participants, et ce pendant plus de 12 semaines. La conclusion a établi que le MTX n'était pas associé à une augmentation du risque d'effets secondaires pulmonaires (RR 1,03 ; IC 95 % [0,90-1,17]), d'infections respiratoires (RR 1,02 ; IC 95 % [0,88-1,19]) ou de problèmes respiratoires non infectieux (RR 1,07 ; IC 95 % [0,58-1,96]). Aucune mort de cause respiratoire n'a été constatée. Prudemment, les auteurs ajoutent qu'étant donné les limites de l'étude, on ne peut exclure un très faible risque, qui pourrait cependant être cliniquement important.

Un cas clinique paru dans une revue de stomatologie nous interpelle. Un patient de 81 ans, traité au MTX depuis l'âge de 50 ans pour un psoriasis, a présenté une ulcération gingivale importante. Les explorations ont montré qu'il s'agissait d'un lymphoïde B positif au virus Epstein-Barr. La rémission est advenue après l'arrêt du traitement.

Cette année encore, des études confirment l'effet favorable du MTX pour diminuer l'insulinorésistance et les risques cardiovasculaires. En revanche, des évaluations de la microcirculation sur 10 semaines d'administration du MTX ont montré que l'effet bénéfique n'existait pas pour un traitement court.

Les grandes cohortes de suivi de patients sont toujours riches en renseignements. Ainsi, sur 6 256 patients, les causes les plus fréquentes d'arrêt du MTX sont

PSORIASIS

apparues comme étant le syndrome métabolique, l'administration par voie injectable et le manque de complémentation en acide folique.

4. Les esters d'acide fumarique

Cette thérapie est utilisée depuis 1959 en Allemagne, en Suisse et aux Pays-Bas. De 6 essais randomisés et 29 études observationnelles concernant 3 439 patients, il ressort que 50 à 70 % des patients atteignent le PASI 75 en 16 semaines. En revanche, 40 % des patients abandonnent le traitement en raison d'effets secondaires digestifs déplaisants sans gravité ou de *flushes*.

Le médicament immunomodulateur et anti-inflammatoire est sorti en France pour la sclérose en plaques (SEP) à un prix qui, à la dose utilisée pour le psoriasis, reviendrait à environ 1 000 €/mois, soit le prix d'une biothérapie avec davantage d'effets secondaires et des résultats moins probants.

Les traitements locaux

Les traitements locaux [5] sont de loin les plus utilisés pour soulager les psoriasis légers à modérés, mais peu de nouveautés sont sorties depuis quelques années. En dehors des essais réitérés d'adaptation locale de traitements systémiques connus ou de perfectionnement de médicaments locaux déjà utilisés, plusieurs nouveaux traitements locaux sont en essai de phase II ou III. 2015 est un bon cru pour les nouveautés à l'essai sur le plan des traitements locaux et c'est une bonne chose car, avec la sortie de tous les traitements systémiques pour les psoriasis modérés à sévères, il devient presque plus difficile de soigner un psoriasis léger qu'un psoriasis sévère de manière satisfaisante.

>>> Une fois de plus, le **MTX**, a été dilué dans un nouvel excipient pour lui permettre de pénétrer dans la peau et la

nouvelle micro-émulsion utilisée chez la souris nue, avec des lésions psoriasiformes après application d'imiquimod, suscite de bons espoirs. Un essai original et très intéressant, correspondant à une demande très vive, est en cours : un traitement local pour le psoriasis des ongles est en phase IIb (tests de différentes doses) avec comme principe actif le MTX.

>>> Le scénario est à peu près le même pour la **ciclosporine** sur la souris nue et la peau de porc pour la pénétration et la concentration cutanées sans passage systémique problématique avec un nouvel excipient.

>>> Le **dithranol**, cet ancien traitement un peu oublié [6], a donné lieu à une publication dans le *British Journal of Dermatology*. Des auteurs autrichiens ont collecté par téléphone des données rétrospectives chez 63 patients. 82,5 % des patients ont atteint le PASI 75 et même le PASI 90 dans 81 % des cas, en 12,5 jours en moyenne, en utilisant le dithranol. Ces résultats ont également été obtenus chez des patients qui avaient résisté ou échappé au MTX, à la ciclosporine, à l'acitrétine et même à l'ustékinumab. La récurrence a eu lieu en moyenne en 4 mois. Même si cela ne supprime pas les inconvénients de ce traitement salissant et irritant, la rapidité d'action donne à réfléchir à une éventuelle indication en induction sur des zones très gênantes, mais en excluant le visage et les plis qui sont une contre-indication.

>>> Les **émollients** sont spontanément très utilisés par les patients, qui nous les demandent. Le pourcentage de bons résultats des groupes placebo dans les essais cliniques de traitements locaux (application seulement du véhicule qui est un émollifiant) suggère une efficacité non négligeable.

Dans un essai thérapeutique sérieux mené sur 106 patients [7], une équipe chinoise a prouvé que l'association dermocorticoïdes-émollients est plus efficace que

le dermocorticoïde seul sur 8 semaines et que la poursuite de l'émollifiant sur 1 an après l'arrêt du dermocorticoïde (DC) retarde la récurrence *versus* un groupe sans aucun traitement d'entretien.

>>> Les **dermocorticoïdes** sont testés en association avec des **rétnoïdes locaux**. Le tazarotène n'est plus guère utilisé, car il est très irritant et agit très lentement. Deux essais cliniques sont en cours, associant un corticoïde de niveau 2 avec du tazarotène dans l'un et du bexarotène dans l'autre, en lotion et en pommade. Les deux essais sont en phase II.

>>> Le **clobétasol**, dont l'effet *starter* sur 15 jours est bien connu, s'est vu attribuer des lettres de jeunesse avec la pratique d'un traitement incluant un contact à distance entre le praticien et le patient. Ce dernier prenait chaque jour, à l'aide de sa tablette numérique, des photos de plaques ciblées avant traitement. Il s'agit là *a priori* d'une bonne méthode pour augmenter l'adhésion au traitement des patients jeunes, fans de *selfies*, mais cela reste un travail difficile au quotidien pour le pauvre dermatologue !

>>> Certainement plus intéressant à l'usage, le **mélange calcipotriol/bétaméthasone dipropionate** (applicateur de gel) est sorti récemment. Ce dispositif délivre 0,05 g de gel à chaque pression, ce qui permet une application plus ciblée pour des plaques localisées du corps et surtout du cuir chevelu. Dans les essais, certains patients augmentent nettement leur observance et d'autres n'adhèrent pas à ce nouveau mode d'administration.

>>> Toujours initiés par le laboratoire LEO Pharma, des essais thérapeutiques en phase III sont menés sur l'association du calcipotriol et des dermocorticoïdes :
– **bétaméthasone** en spray et en mousse ;
– **hydrocortisone** : un essai randomisé, en aveugle pour l'investigateur, *versus* placebo et tacalcitol – 1 application/jour de pommade pendant 8 semaines – permet le contrôle du psoriasis des plis

PSORIASIS

et du visage dans 56,8 % des cas avec le produit LEO pharma (46,4 % pour le tacalcitol et 36,3 % pour le placebo).

Ces produits correspondent à un besoin de traitement pour les zones fragiles – pour lesquelles nous manquons de produits non irritants et sans inconvénient – au niveau du corticoïde et à une amélioration galénique du produit existant pour le reste du corps, afin d'arriver à une adhésion satisfaisante des patients au traitement.

>>> **Le calcipotriol seul** est testé sous forme de mousse par le laboratoire GlaxoSmithKline dans un essai de phase III randomisé sur 180 patients de 2 à 11 ans, répondant là aussi à une demande, le produit existant n'ayant jamais eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les enfants et sous une forme facile à utiliser.

>>> Un nouvel analogue de la vitamine D3 est testé par un autre laboratoire (Mahuro Co.), mais les résultats ne sont pas encore accessibles. En outre, le recrutement n'est pas terminé en phase III.

>>> Une nouvelle association a été testée avec **le calcipotriol et le niacinamide** en crème. Aux propriétés du calcipotriol, l'amide de la vitamine B3 (anciennement PP) ajoute des atouts anti-inflammatoires (inhibition de cytokines telles que TNF- α , IL-1- β , IL-6 et IL-8) intéressants contre le psoriasis, mais aussi pour diminuer l'effet irritant du calcipotriol. Chez 168 patients en phase IIb, l'association s'est montrée plus efficace et mieux tolérée que l'analogue de la vitamine D3 seul.

Des nouvelles molécules sont également en essai clinique sous forme locale :

>>> **L'inhibiteur de la phosphodiesterase 4** : dilué dans une pommade qui, en bloquant l'inactivation du cycle de l'AMP cyclique, diminue la quantité de cytokines inflammatoires. Dans un essai de phase II randomisé, en double

aveugle sur 145 patients, l'application de la pommade à 2 %, à raison de 2 $\times$ jour, donne 60 % d'amélioration et, à 0,5 %, à raison de 1 $\times$ jour, 40 %.

>>> **Le tofacitinib** (inhibiteur des JAK 1 et 3) : limite l'expression des cytokines initiateuses de l'inflammation et inhibe les Th17. Cette pommade concentrée à 2 % en phase II a donné 54,4 % d'amélioration contre 41,5 % pour le véhicule (très bon véhicule).

>>> **Le ruxolitinib** (inhibiteur des JAK 1 et 2) en phase II, à 1,5 % en crème *versus* placebo, apporte des résultats intéressants, avec une amélioration de 54 % contre 32 %.

>>> **Un inhibiteur de la tyrosine kinase** agit spécifiquement sur le prurit en ciblant les neurones sensitifs. Dans un essai mené sur 160 patients, l'évaluation du prurit sur une échelle visuelle analogique passe ainsi de moins 20 % avec le placebo à moins 60 % avec le produit actif. Quand on sait que le prurit, présent dans 60 % des cas de psoriasis, est l'élément le plus important dans l'association à un syndrome dépressif – sans compter l'effet Koebner aggravant la maladie – on comprend qu'un tel produit puisse être très intéressant pour traiter le psoriasis.

>>> Un nouveau produit agit sur le signal de phosphorylation et **active l'inhibition de la transcription du STAT-3**. Les résultats obtenus sur 16 patients *versus* placebo (10 % de blanchiment des lésions, 30 % d'amélioration à au moins 75 % et le reste à au moins 50 % contre 17 % pour le placebo) expliquent que le laboratoire ait obtenu l'autorisation de continuer les essais.

>>> Dans un essai de phase II randomisé, en double aveugle contre placebo, une autre nouvelle **molécule en crème, inhibant les cytokines pro-inflammatoires**, a obtenu des résultats intéressants, avec 62,8 % d'amélioration contre 13 % pour le placebo en 12 semaines.

Ces produits ne seront certainement pas tous commercialisés, en tout cas pas tout de suite, mais ils constituent des espoirs importants d'améliorer des molécules existantes et de nouveaux produits avec de nouveaux bons répondants.

Deux articles sur l'ensemble des traitements

>>> Une étude a été menée sur les abandons de traitements d'après un registre suédois de prescription. Pour les traitements locaux, les systémiques conventionnels et les biologiques, le nombre de traitements indexés est de respectivement 25 396, 2 963 et 628. Un an après l'initiation du traitement, il est interrompu dans 88,3 %, 47,9 % et 43,2 % des cas. Pour ceux qui n'ont pas abandonné le traitement, il a été intensifié dans 56 %, 45,3 % et 58,9 % des cas. Concernant les biologiques, au bout de 1 an, dans 29,2 % des cas, le résultat est jugé insuffisant. En conclusion, les traitements ne sont pas suffisamment poursuivis dans cette maladie chronique. Ceux qui les poursuivent doivent souvent augmenter les doses ou *switcher* pour un autre traitement sur 1 an. Ainsi, malgré les progrès thérapeutiques, l'optimisation et la réussite des traitements sont encore insuffisantes dans la "vraie vie".

>>> Le coût mensuel des traitements a été calculé aux États-Unis pour atteindre le PASI 75, en comptant le nombre de traitements nécessaire pour atteindre ce score. Le moins cher est le MTX, suivi de peu par la ciclosporine. Viennent ensuite, par ordre croissant de prix : UVB TL01, PUVA, acitrétine, adalimumab, ustékinumab, étanercept et infliximab (en sachant que les prix d'accès à certains traitements ne sont certainement pas les mêmes aux États-Unis qu'en France).

Bibliographie

1. RAGUIDEAU F, MEZZAROBBA M, ZUREIK M *et al.* Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French

women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015;24:526-533.

2. BORCHI A, CORAZZA M, BERTOLDI AM *et al*. Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: describe study of efficacy and safety. *Acta Derm Venerol*, 2015; 95:332-336.
3. BULBUL BASKAN E, YAZICI S, TUNALI S *et al*. Cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2015; 10:1-4.
4. CONWAY R, LOW C, COUGHLAN RJ *et al*. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015;350:h1269.
5. MEGHAN A, MEGHAN A, FEELY MD *et al*. Novel tropical therapies for psoriasis and patient outcomes. *cutis.com*.
6. PAINSI C, PATSCHEIDER M, INZINGER M *et al*. Psoriasis area and severity index 75 rate of classical inpatient dithranol therapy under daily life conditions. *Br J Dermatol*, 2015;173:815-817.
7. LIU M, LI X, CHEN XY *et al*. Topical application of a linoleic acid-ceramide containing moisturizer exhibit therapeutic and preventive benefits for psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*, 2015;28:373-382.

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



→ M. JEANMOUGIN

Actualités en photothérapie en 2015

En 2015, peu de publications ont été consacrées aux photothérapies du psoriasis, témoignant probablement

de leur maturité dans cette indication, ainsi que le rappelle une revue générale australienne sur l'efficacité et la sécurité de la photothérapie UVB TL01 [1].

1. Association photothérapie TL01 et méthotrexate

L'association du méthotrexate (MTX) et de la photothérapie TL01 est très rarement réalisée, alors qu'une étude contrôlée avait montré son effet synergique (cf. *L'Année thérapeutique 2015*, p. 12). C'est ce que confirme une nouvelle étude contrôlée égyptienne [2], ayant inclus 35 patients psoriasiques sévères (PASI 26-31) de phototype IV et V, divisés en deux groupes. Ils ont bénéficié soit du méthotrexate, à dose progressive avec un maximum de 30 mg/semaine, soit de l'association méthotrexate-photothérapie TL01, à raison de 2 séances/semaine à la dose maximale de 4,5 J/cm².

L'obtention du PASI 90, après 6 mois maximum de traitement, est acquise :

- pour le groupe 1 (n = 18) dans 83,3 % des cas (n = 15) en 10,4 semaines (8 à 14) avec une dose cumulée de 166 mg (65 à 255) de MTX;
- pour le groupe 2 (n = 17) dans 100 % des cas à 7,4 semaines (4 à 14 semaines, 16 séances de photothérapie) avec une dose cumulée de MTX de 90 mg (60 à 255) et d'UVB de 34,1 J/cm².

Le suivi sur une période de 12 semaines après l'arrêt thérapeutique a constaté un taux de rechute (défini par un retour à 30 % du PASI initial) dans respectivement 44 % et 23,5 % des cas. Ainsi, l'association de la photothérapie UVB à spectre étroit et du MTX permet d'obtenir une rémission plus fréquente et plus rapide, ainsi qu'une réduction des doses cumulatives de MTX. Il n'a pas été trouvé de différence entre les deux groupes pour les effets secondaires en dehors d'un érythème

(29,4 %) ou d'un prurit sévère (23,5 %) dans le groupe "photothérapie".

Signalons à ce propos une observation allemande d'érythème phototoxique sous MTX après une première séance d'UVB TL01 (photothérapie antérieure bien supportée) [3].

2. Photothérapie à domicile

La photothérapie UV à domicile (PUVD), utilisant des modules équipés de tubes TL01, constitue une alternative reconnue à la photothérapie classique (hospitalière ou en cabinet libéral) en termes de sécurité, d'efficacité et de coût (cf. *L'Année thérapeutique 2014*, p. 18). Si elle est largement utilisée aux Pays-Bas, elle est plus difficile à installer en Grande-Bretagne (exception faite du service de dermatologie de l'hôpital de Dundee). Dans une revue générale, quatre services de dermatologie (Londres, Birmingham, Cardiff, Gwent) livrent un vibrant plaidoyer, scientifiquement argumenté, en faveur de la PUVD afin que le *National Health Service* (NHS) facilite l'accès à cette modalité de photothérapie, beaucoup plus pratique pour les patients que la photothérapie hospitalière [4].

Les contraintes liées à la prise en charge de la PUVD existent également aux États-Unis. Les dermatologues de Winston Salem ont rédigé un guide de prescription de la PUVD à l'usage des dermatologues afin que ces derniers puissent prescrire et justifier l'indication, choisir le matériel d'irradiation (selon les modules proposés par quatre fabricants américains : Daavlin, National Biological Corp., UVBiotek, Solarc Systems Inc.) et s'assurer de la couverture financière par les compagnies d'assurance [5].

3. Carcinogénicité des UVB à spectre étroit

Si les effets carcinogènes de la PUVAthérapie (notamment le risque de

PSORIASIS

carcinome spinocellulaire) sont bien documentés, justifiant de fixer à 250 le nombre cumulé de séances à ne pas dépasser, ceux de la photothérapie UVB TL01 sont beaucoup moins bien établis, avec une légère augmentation du risque de carcinome basocellulaire dans une cohorte de suivi écossaise publiée en 2005.

Des dermatologues italiens [6] viennent de publier une étude rétrospective incluant 92 patients psoriasiques de phototype III à IV ayant bénéficié d'une photothérapie dans leur unité romaine de 1985 à mars 2013. Ils ont été divisés en quatre groupes :

- groupe 1a : PUVA $\leq$ 250 séances (n = 25);
- groupe 1b : PUVA > 250 séances (n = 17);
- groupe 2a : UVB TL01 $\leq$ 200 séances (n = 17);
- groupe 2b : UVB TL01 > 200 séances (n = 33).

>>> Dans le groupe PUVA ont été détectés :

- 1 mélanome *in situ* chez une femme de 35 ans après 165 séances (dose cumulée 375 J/cm²);
- 7 carcinomes basocellulaires et un carcinome spinocellulaire chez une femme de 75 ans ayant reçu 1 327 séances (4 146 J/cm²).

>>> Dans le groupe UVB TL01, les lésions dépistées sont plus préoccupantes :

- 1 mélanome *in situ* chez un homme de 79 ans ayant reçu 93 séances;
- et surtout, chez 5 patients (4 hommes et 1 femme, âgés de 53 à 83 ans) du groupe 2b, 1 mélanome *in situ*, 9 carcinomes basocellulaires et 8 carcinomes spinocellulaires. Il a notamment été signalé qu'un homme de 60 ans ayant reçu 3 246 séances (10 983 J/cm²) cumulait 7 carcinomes spinocellulaires et 5 carcinomes basocellulaires.

Cette étude doit être analysée avec prudence, car il ne s'agit pas d'une

cohorte prospective mais d'une étude rétrospective de faible ampleur, avec un suivi court par rapport à la première séance de photothérapie : 7,1 ans pour la PUVA et 7,9 ans pour les UVB à spectre étroit. Quoi qu'il en soit, elle incite à surveiller attentivement tous nos patients faisant ou ayant fait de la photothérapie, et à maintenir la limitation du nombre cumulé de séances à 250, dans le cas de la PUVA comme de l'UVB TL01.

Bibliographie

1. SOKOLOVA A, LEE A, D SMITH S. The safety and efficacy of narrow band Ultraviolet B treatment in dermatology: a review. *Am J Clin Dermatol*, 2015;16:501-531.
2. SOLIMAN A, NOFAL E, NOFAL A *et al.* Combination therapy of methotrexate plus NBUBV phototherapy is more effective than methotrexate monotherapy in the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2015;1-7.
3. HOFFMANN K, CASETTI F, SCHEMPP C. Photosensibilisierung durch Methotrexat. *Der Hautarzt*, 2015;66:459-461.
4. HUNG R, UNGUREANU S, EDWARDS C *et al.* Home phototherapy for psoriasis: a review and update. *Clin Exp Dermatol*, 2015;40:827-833.
5. ANDERSON KL, FELDMAN SR. A guide to prescribing home phototherapy for patients with psoriasis: the appropriate patient, the type of unit, the treatment regimen, and the potential obstacles. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:868-878.
6. MAIORINO A, DE SIMONE C, PERINO F *et al.* Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy. *J Dermatolog Treat*, 2016;28:1-5.

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



→ P.-A. BÉCHEREL

Quoi de neuf concernant les anti-TNF en 2015 ?

1. Efficacité et sécurité à long terme des anti-TNF dans le psoriasis : changements dans les paradigmes du jugement des traitements, apparition des PASI 90 et 100

Pour des raisons à la fois éthiques et de faisabilité, presque toutes les études évaluant des anti-TNF dans le psoriasis ont inclus un placebo pendant 12 à 16 semaines seulement, rendant difficile l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité à long terme. Cela est important parce que le psoriasis exige, bien sûr, un traitement prolongé, souvent sur des années. Dans cet esprit, les auteurs d'un article récent ont rédigé une méta-analyse reprenant 25 essais contrôlés dans le traitement du psoriasis, chacun évaluant les résultats après une période d'au moins 24 semaines. Parmi ces 25 essais, les résultats de trois études contre placebo ont été *pools* pour déterminer ce que les auteurs nomment "une réponse placebo", utilisée ensuite pour comparer avec des études qui, elles manquaient, du contrôle placebo à long terme (soit au moins 24 semaines) [1].

Une réponse PASI 75 et un PGA (*Physician global assessment*) de type "blanchi/presque blanchi" ont ainsi été démontrés pour l'étanercept, l'adalimumab, l'infliximab, l'ustékinumab,

PSORIASIS

le sécukinumab et l'aprémilast, en comparaison avec le placebo à 24 et 28 semaines. Le sécukinumab, l'ustékinumab et l'infliximab permettaient d'atteindre avec une plus grande probabilité une réponse PASI 90 à ce même terme. Mais les critères de qualité de toutes ces études ont été estimés comme faibles par les auteurs pour des raisons méthodologiques.

Quelques études réalisées à 24 ou 26 semaines – cette fois contre molécules de référence et non pas contre placebo – n'ont révélé aucune différence à long terme dans la réponse PASI 75 entre acitrétine et étanercept. De plus, l'association étanercept + acitrétine n'était pas plus efficace que l'étanercept seul. L'infliximab et le sécukinumab étaient l'un et l'autre plus efficaces à long terme que l'étanercept. Le PASI 75 du méthotrexate était inférieur à celui de l'infliximab. Mais les critères de sécurité n'étaient pas standardisés, rendant les évaluations de tolérance difficiles dans ces différentes études. Il n'y avait aucune différence significative en termes d'événements indésirables entre le placebo et l'étanercept, l'adalimumab ou l'infliximab, pas plus que dans les exclusions de patients pour au moins un événement indésirable grave.

Comme les options de traitement pour le psoriasis modéré à sévère se multiplient, évaluer l'efficacité comparative des différentes molécules devient un enjeu de plus en plus important. Malheureusement, de telles études sont peu nombreuses pour nous aider à prendre des décisions basées sur des preuves (sécurité et efficacité). En outre, même une durée de 24 semaines représente finalement une période courte pour envisager des conclusions définitives sur le traitement à long terme. Espérons que la compilation des grandes bases de données nous fournira plus d'évidences et de meilleure qualité.

2. Données des registres sur les anti-TNF : informations sur les conditions réelles de prescription

Les données à long terme du registre danois DERMBIO montrent ainsi que la durée médiane de traitement est de 3 à 5 ans pour les anti-TNF selon les molécules (30 mois pour l'étanercept, 60 mois pour l'infliximab et l'adalimumab). Elle n'est pas encore atteinte pour l'anti-IL-12/IL-23 (ustékinumab), mais elle est déjà significativement supérieure à celle des anti-TNF [2].

Les patients en échec d'une biothérapie vont avoir une réponse moins prolongée à une deuxième biothérapie. Enfin, dans 2/3 des cas, l'arrêt du traitement par biothérapie est dû à une perte d'efficacité [3-5].

Concernant les effets indésirables, ceux-ci semblent plus fréquents en cas de traitement par l'infliximab, avec au premier plan les événements infectieux. Ils sont un peu plus rares avec l'adalimumab, et plus rares encore avec l'étanercept et l'ustékinumab [6, 7]. Les deux infections les plus communes sont les infections cutanées et les pneumonies, ce qui souligne l'importance de vacciner les patients contre le pneumocoque et la grippe [6].

Une enquête nationale française a collecté 12 cas de tuberculose en France chez des patients traités par anti-TNF, sur un total d'environ 12 000 patients sous biothérapie. Ces chiffres sont donc très rassurants [8]. Le niveau de sous-notification n'est pas connu. Le dépistage par radiographie et le dosage du QuantiFERON® ne permettent malheureusement pas d'éliminer complètement l'éventualité d'une tuberculose latente, la sensibilité du QuantiFERON® étant de 85 % seulement [9]. Il faut donc être très prudent lorsque les patients présentent une fièvre ou des signes pouvant faire évoquer une tuberculose.

Enfin, actuellement, les registres ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer avec les biothérapies, avec un recul qui atteint aujourd'hui 8 ans pour le registre PSOLAR [10].

En cas d'intervention chirurgicale, les Sociétés française et anglaise de dermatologie recommandent d'arrêter les biothérapies l'équivalent de 4 demi-vies avant l'opération (demi-vie de l'adalimumab : 14 jours ; infliximab : 10 jours ; étanercept : 3 jours) [11]. Une étude rétrospective anglaise indique cependant que, sur 77 interventions, il n'y a pas plus de risque infectieux ou de retard de cicatrisation lorsque la biothérapie est maintenue [12].

3. Les nouvelles recommandations européennes apportent plus d'informations sur la prise en charge des patients atteints de comorbidités, habituellement exclus des essais cliniques

Les critères d'exclusion sont de plus en plus larges. Un travail présenté aux dernières Journées Dermatologiques de Paris montre qu'il y a entre 50 et 80 critères d'exclusion pour les essais de phase III. Les études ne sont donc pas représentatives des patients de la vraie vie.

4. Nouvelles données sur l'immunogénicité des anti-TNF

La plupart des anti-TNF sont immunogènes, même quand ils sont annoncés comme totalement humanisés. C'est la séquence protéique, la conformation de la molécule, les sites immunogènes plus ou moins masqués par glycosylation qui déterminent le caractère final immunogène ou non d'une protéine. Environ 1/3 de patients présentant des maladies inflammatoires chroniques (psoriasis, rhumatismes inflammatoires, MICI) ne répondent pas à un anti-TNF (échec primaire), et un autre 1/3 connaît tôt ou tard une perte de réponse malgré la prolongation du traitement au-delà de 3 mois (échec secondaire) [13].

Il est bien établi que l'immunogénicité impacte les traitements à base de protéines, y compris les inhibiteurs du TNF, et que des problèmes de sécurité parfois graves [14] peuvent résulter du développement d'ADA (*Anti-drug antibodies* ou anticorps anti-médicament) [15]. Les données de pharmacocinétique sont d'ailleurs corrélées avec le développement d'ADA et avec la perte de réponse aux thérapies anti-TNF. Les taux plasmatiques de ces médicaments sont alors insuffisants pour neutraliser le TNF dans la circulation, mais aussi dans les tissus affectés par la maladie sous-jacente.

Déterminer la thérapie optimale chez un patient avec perte de réponse est un vrai challenge thérapeutique. La stratégie recommandée jusqu'à présent d'escalader les doses et, en cas d'inefficacité, de changer pour un autre antagoniste de TNF, peut prendre des mois et augmenter le risque de dégâts tissulaires irréversibles (c'est surtout vrai pour les rhumatismes inflammatoires et les MICI). C'est en outre une stratégie très onéreuse [16].

Un monitoring régulier des taux circulants de médicament et des ADA fournit des informations essentielles pour des prises de décision sûres et moins coûteuses. Il existe maintenant des kits de dosage des ADA en routine, et les dosages d'anti-TNF se font désormais facilement, en tout cas pour ceux qui nous concernent en dermatologie (infiximab, adalimumab et étanercept). Idéalement, ces tests devraient nous donner un résultat fonctionnel et indiquer si les ADA dépistés sont neutralisants ou non. Pour l'instant, malheureusement, les tests de liaison (*binding tests*) comme l'ELISA ou le HMSA (*Homogeneous mobility shift assay*), par exemple, ne permettent pas de révéler ces différentes fonctions, ce qui limite donc leur utilité en clinique [17]. Leur importance est pourtant bien réelle, et le dépistage des ADA est maintenant

requis dans les dossiers d'AMM de tous les nouveaux médicaments biologiques, y compris les biosimilaires (aussi bien pour la FDA que pour l'Agence européenne des médicaments).

Il est important de réaliser que l'immunogénicité des biosimilaires anti-TNF ne peut être exactement la même que celle des médicaments princeps. En effet, un biosimilaire, même avec une séquence d'acide aminé identique à celle du médicament initial, peut receler des différences subtiles, par exemple dans la glycosylation, ce qui peut affecter l'immunogénicité. Les tests ADA chez les patients recevant des biosimilaires sont donc justifiés avant et après le changement éventuel de thérapie.

5. Nouveautés concernant l'ustékinumab

Peu de données nouvelles sur la molécule :

- extension d'AMM cette année pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent à partir de 12 ans ;
- deux essais comparatifs ont été publiés en 2015 contre deux nouveaux anti-IL-17, le sécukinumab et le brodalumab. Dans les deux cas, les anti-IL-17 se sont montrés supérieurs à l'ustékinumab pour l'obtention des PASI 90 et 100 à la semaine 12 [18, 19]. Comme vu plus haut, ces nouvelles exigences pour l'obtention des PASI 90 et 100 définissent un changement d'ère dans les essais au cours du psoriasis : le PASI 75 apparaît désormais insuffisant pour juger de l'efficacité des nouvelles molécules.

6. État des biosimilaires anti-TNF en 2015

Les biosimilaires sont des copies de biomédicaments ayant perdu leur brevet, fabriqués avec des cellules qui ne sont pas celles du fabricant du produit princeps : la substance active aura des similarités avec le produit de référence,

mais ne sera pas complètement équivalente. C'est la différence fondamentale avec les génériques. L'homologation est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, fondés sur des études précliniques et cliniques de phases I et III. Un biosimilaire n'est pas substituable au biomédicament de référence. Son taux de diffusion future sera donc entièrement déterminé par les prescriptions des dermatologues et, en particulier, des dermatologues hospitaliers.

En 2015, le brevet de l'infiximab est tombé dans le domaine public, ce qui a conduit à l'arrivée de deux biosimilaires de cette molécule. Ils sont désormais disponibles. Le brevet de l'adalimumab tombera dans le domaine public dans 2 ans. Sur la base d'études de bio-équivalence et d'essais comparatifs de non-infériorité menés en rhumatologie, les 2 biosimilaires de l'infiximab ont obtenu par extrapolation l'ensemble des AMM de l'infiximab, dont le psoriasis. Cependant, il existe à ce jour bien peu de données concernant l'efficacité et la sécurité de ces deux nouveaux "infiximab" [20].

En pratique clinique, le dermatologue prescripteur est confronté au choix d'un infiximab dans deux situations : en initiation de traitement chez un nouveau patient ou chez un malade déjà en cours de traitement par infiximab. En 2014, l'ANSM a émis des recommandations à ce sujet. En initiation, le choix est libre entre l'infiximab princeps et les biosimilaires. Lorsqu'un malade est en cours de traitement, il est recommandé de le traiter, dans la mesure du possible, avec une même spécialité sans procéder à des changements, autrement dit de ne pas "*switcher*" d'infiximab. Il s'agit ici d'appliquer un principe de précaution. Le *switch* d'un infiximab à un autre est déconseillé, mais demeure néanmoins possible. Il est entendu qu'il doit alors rester à l'initiative du prescripteur, dont la responsabilité serait engagée le

PSORIASIS

cas échéant. En outre, il est important de rappeler qu'il ne faut pas donner un autre infliximab si un premier n'a pas été toléré, et que les kits de dosage d'infliximabémie et d'anticorps anti-infliximab semblent adaptés à tous les infliximab [20]. En cas de primo-prescription – et seulement dans ce cas – les pharmaciens ont le droit de substituer l'infliximab princeps par l'un des deux biosimilaires, en ayant averti le praticien et, bien sûr, en l'absence d'opposition de celui-ci.

Bibliographie

1. NAST A, JACOBS A, ROSUMECK S *et al.* Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2641-2648.
2. GNIADZICKI R, BANG B, BRYLD LE *et al.* Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2015;172:244-252.
3. FONSECA E, IGLESIAS R, PARADELA S *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. *J Dermatol Treat*, 2015;26:217-222.
4. SAWYER LM, WONDERLING D, JACKSON K *et al.* Biological therapies for the treatment of severe psoriasis in patients with previous exposure to biological therapy: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*, 2015;33:163-177.
5. TAKAHASHI N, NODA S, TANIGUCHI T *et al.* Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- α drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- α drug-resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol*, 2015;54:1194-1198.
6. KALB RE, FIORENTINO DF, LEBWOHL MG *et al.* Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*, 2015;151:961-969.
7. GOTTLIEB AB, KALB RE, LANGLEY RG *et al.* Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*, 2014; 13:1441-1448.
8. ERGUN T, SECKIN D, BASKAN BULBUL E *et al.* The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol*, 2015;54: 594-599.
9. HERMANSEN T, LILLEBAEK T, HANSEN AB *et al.* QuantiFERON-TB Gold In-Tube test performance in Denmark. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014;94:616-621.
10. PAPP K, GOTTLIEB AB, NALDI L *et al.* Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14: 706-714.
11. MUSHTAQ S, GOODMAN SM, SCANZELLO CR. Perioperative management of biologic agents used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Ther*, 2011;18:426-434.
12. FABIANO A, DE SIMONE C, GISONDI P *et al.* Management of patients with psoriasis treated with biological drugs needing a surgical treatment. *Drug Dev Res*, 2014;75 Suppl 1:S24-26.
13. BENDTZEN K. Immunogenicity of Anti-TNF- α Biotherapies: Individualized Medicine Based on Immunopharmacological Evidence. *Front Immunol*, 2015;6:152.
14. KORSWAGEN LA, BARTELDIS GM, KRIECKAERT CL *et al.* Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum*, 2011;63:877-883.
15. WILLRICH MA, MURRAY DL, SNYDER MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res*, 2015;165:270-282.
16. STEENHOLDT C, BRYNSKOV J, THOMSEN OØ *et al.* Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*, 2014;63:919-927.
17. BENDTZEN K. Immunogenicity of Anti-TNF- α Biotherapies: II. Clinical Relevance of Methods Used for Anti-Drug Antibody Detection. *Front Immunol*, 2015;6:109.
18. 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.
19. 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.
20. PARK W, LEE SJ, YUN J *et al.* Comparison of the pharmacokinetics and safety of three formulations of infliximab (CT-P13, EU-approved reference infliximab and the US-licensed reference infliximab) in healthy subjects: a randomized, double-blind, three-arm, parallel-group, single-dose, Phase I study. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015;11 Suppl 1:S25-31.

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



→ E. BEGON

Nouvelles biothérapies et immunomodulateurs du psoriasis en 2016

Les nouvelles biothérapies et immunomodulateurs du psoriasis sont prometteurs et viennent enrichir notre arsenal thérapeutique. Mais bien des questions demeurent. De tolérance en premier lieu, sachant les possibilités d'induction et d'aggravation de maladie de Crohn sous anti-IL-17 et l'arrêt de développement d'un anti-IL-17 – le brodalumab – en raison d'effets indésirables inattendus d'ordre neuropsychique. De positionnement ensuite, car deux de ces molécules ont obtenu leur AMM, seront disponibles au printemps 2016 et leur place au sein d'une pharmacopée riche doit être réfléchie par la communauté dermatologique.

1. Séculinumab

Le biologique anti-IL-17 se révèle supérieur, en termes d'efficacité PASI 75 et de rapidité d'action, à l'ustekinumab dans cette étude comparative face à face, prospective, randomisée, comparant les deux molécules. Cette étude, incluant 679 patients [1], a été poursuivie jusqu'à 52 semaines. Elle a comparé le séculinumab – administré chaque semaine pendant 1 mois, puis mensuellement – versus l'ustekinumab selon le schéma habituel d'une injection M0, M1 puis trimestrielle. Les réponses PASI 90 et 100 – soit un quasi-blanchiment/

PSORIASIS

blanchiment – étaient supérieures à la semaine 16 pour l’anti-IL-17, avec respectivement 79 et 44 % des patients atteignant cet objectif comparés à 58 % et 28 % des patients traités par ustékinumab. Si cette étude est à l’avantage du nouveau biologique, deux points sont à noter : la différence est réelle à 16 semaines, mais les résultats à long terme ne sont pas publiés et la légitime interrogation est de savoir si un traitement est réellement supérieur à un autre dans la durée. Par ailleurs, en termes de contraintes liées au traitement, l’ustékinumab nécessite un nombre d’injections bien moindre.

Le sécukinumab a également montré son efficacité dans le psoriasis palmoplantaire (PPP). Dans cette étude prospective randomisée contre placebo (étude GESTURE), ayant inclus 205 patients [2] atteints de 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. Une étude prospective est en cours dans le psoriasis unguéal.

L’efficacité du sécukinumab se maintient à long terme, comme le montre cette étude d’extension de phase III (FIXTURE), dans laquelle 320 patients [3] ont poursuivi le traitement pendant 3 ans. Les résultats montrent une efficacité maintenue chez 83 % des patients, qui conservent une réponse PASI 75, et un blanchiment complet chez 43 % (PASI 100) au terme des 3 années. Aucune alerte de nouvel événement indésirable n’est notée dans cette étude de longue durée.

2. Ixekizumab

L’ixekizumab est l’autre anticorps (Ac) monoclonal anti-IL-17 en cours de développement. L’ixekizumab se révèle supérieur au biologique anti-TNF étanercept dans une étude randomisée comparative [4] analysant 4 bras : ixekizumab 80 mg en sous-

cutané (SC) toutes les 2 semaines (351 patients) ou 4 semaines (347 pts) *versus* étanercept 50 mg $\times$ 2/semaine (358 pts) et placebo (168 pts). À 3 mois, un blanchiment/quasi-blanchiment était obtenu chez 83 % des patients traités par ixekizumab (80 mg/2 semaines) contre seulement 1/3 sous étanercept. Près de la moitié des patients sous ixekizumab étaient blanchis (réponse PASI 100) à 12 semaines contre 5 % sous étanercept. On peut regretter que, dans cette étude face à face, l’anti-IL-17 ait choisi le compétiteur biologique le plus “simple” sur une durée courte, alors que les études montrent que l’étanercept est d’efficacité plus lente et moins pleine que les autres biologiques.

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 [5]. Un traitement sous-cutané mensuel par ixekizumab permet un maintien de la réponse dans le temps jusqu’à la semaine 60 [6]. L’ixekizumab se révèle également efficace dans le psoriasis du cuir chevelu et des ongles [7].

Les données de tolérance à 3 ans ont été rapportées, issues d’une analyse des phases III chez 82 patients ayant poursuivi au long cours le traitement. Les infections étaient un peu plus fréquentes sous ixekizumab que sous étanercept ou placebo, mais restaient peu sévères. Un risque accru de candidose orale était observé. Aucun signal d’alerte particulier en termes de tuberculose, d’infection opportuniste, de réaction des virus du groupe herpès ou d’événement cardiaque n’était constaté. De discrètes neutropénies (entre 1 000 et 1 500 PNN/mm³) sont observées sous ixekizumab (2 % des patients). Les neutropénies plus sévères (< 1 000 PNN/mm³) sont rares, observées seulement chez 0,2 % des patients [8].

3. Comment fonctionnent les anti-IL-17?

Cette étude fondamentale de Reich *et al.* suggère que les anti-IL-17 agiraient préférentiellement sur l’axe polynucléaires neutrophiles-kératinocytes. Des études histologiques et immunohistochimiques, menées chez 100 patients sous sécukinumab, ont montré une disparition précoce de l’infiltrat neutrophilique présent. Il s’agit là d’une piste physiopathologique permettant d’envisager leur utilisation dans les psoriasis pustuleux [9].

4. L’accident industriel d’un Ac monoclonal anti-IL-17 : le brodalumab

Le brodalumab est un Ac monoclonal humain dirigé contre le récepteur A de l’IL-17 (IL-17RA), qui bloque non seulement l’IL-17 A, comme les deux autres molécules, mais également l’IL-17 F et C.

Dans les études de phase III prospectives, comparatives contre placebo, quelques cas d’idées suicidaires et même de suicide ont été constatés dans le bras patients traités par brodalumab. Cette alerte de tolérance, nouvelle et inattendue dans l’environnement très concurrentiel des nouvelles biothérapies, a conduit le laboratoire Amgen à arrêter le développement de la molécule. Cet effet secondaire neuropsychique n’est pas retrouvé dans les essais évaluant les deux autres biothérapies anti-IL-17 sécukinumab et ixekizumab, allant à l’encontre de l’hypothèse d’un effet de classe.

Le maigre savoir recueilli sur l’interaction entre cytokines et troubles de l’humeur présageait pourtant plutôt du résultat inverse. En effet, la cytokine IL-17 a été impliquée dans la neurophysiologie de la dépression et de l’anxiété. S’agit-il alors d’un effet paradoxal ou d’un simple déséquilibre statistique dû au hasard entre 2 bras de traitement ? L’aventure du brodalumab ne s’arrête pas là. Du fait de son

efficacité et de sa rapidité d'action très nettes (44 % de blanchiment complet à 3 mois *versus* 22 % pour l'ustékinumab dans une étude comparative face à face [10]), le laboratoire AstraZeneca reprend et poursuit le développement de la molécule.

5. Mystère des interleukines : pourquoi les anti-IL-17 aggravent-ils la maladie de Crohn au lieu de l'améliorer ?

Les biologiques ciblant les cytokines TNF et IL-12/23 sont actifs dans trois grands groupes de maladies inflammatoires que sont le psoriasis, les rhumatismes inflammatoires et les colites inflammatoires (MICI). Les gastroentérologues se sont donc logiquement intéressés aux anti-IL-17 dans les MICI, augurant leur bonne efficacité. Or, il n'en a rien été et deux études dans la maladie de Crohn (MC) se sont révélées non seulement négatives mais défavorables.

Une des hypothèses avancées en gastroentérologie est la modification du microbiote intestinal sous anti-IL-17. Sur le plan de l'immunité anti-infectieuse, les cytokines de la famille IL-17 agissent comme un pont immunologique entre la réponse innée immédiate et la réponse immunologique retardée, et ce particulièrement dans les muqueuses (d'où les candidoses buccales, voire œsophagiennes). La voie de l'IL-17 est impliquée dans l'immunité infectieuse de la peau des muqueuses contre le *Candida* et un déficit génétique de cette voie est en cause dans la rare candidose muco-cutanée chronique [11, 12]. On sait le rôle de la composition du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la MC et sa modification par les anti-IL-17 pourrait expliquer l'aggravation constatée.

Il convient donc d'être vigilant quant au risque d'aggravation d'une MC connue, voire d'induction d'une MC

sous anti-IL-17. Quelques cas d'aggravation de maladie de Crohn parfois sévères (moins de 2 patients pour 1 000 patients année-traitement) ont été observés dans les études concernant le sécukinumab.

6. Biothérapies anti-IL-23 : guselkumab et tildrakizumab

La cytokine IL-23 est un hétérodimère constitué des sous-unités p40 et p19. L'IL-23 régule la différenciation des lymphocytes Th17 qui produisent la cytokine pro-inflammatoire IL-17. L'anticorps monoclonal ustékinumab bloque conjointement les interleukines IL-12 et IL-23. Mais plusieurs études suggèrent que la cytokine IL-23, et non l'IL-12, est une cytokine clé dans la physiopathogénie du psoriasis. Deux biothérapies anti-IL-23 sont en cours de développement, le tildrakizumab (Merck) et le guselkumab (Janssen), administrées par voie sous-cutanée tous les 3 mois.

Dans cette étude de phase II multicentrique, prospective, randomisée, d'étude de dose en 3 bras principaux – guselkumab (doses différentes entre 5 et 200 mg administrés à S0, S4 puis tous les 3 mois ; 208 pts), adalimumab (schéma habituel ; 43 pts) et placebo (43 pts) – un blanchiment et un quasi-blanchiment étaient obtenus au 4^e mois par 83 % des patients à la plus forte posologie de guselkumab contre 58 % pour l'adalimumab et 7 % pour le groupe placebo. La réponse sous anti-IL-23 se maintenait en plateau jusqu'à la 40^e semaine [13].

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 [14]. 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.

Ces molécules nous autoriseront peut-être à l'avenir un traitement nécessitant très peu d'injections annuelles.

7. Nouveaux immunomodulateurs oraux : aprémilast et tofacitinib

Deux immunomodulateurs oraux ont été développés dans le psoriasis ainsi que dans le rhumatisme psoriasique : un inhibiteur de phosphodiesterase 4, l'aprémilast, et une molécule inhibant la voie des JAK kinases, le tofacitinib.

L'aprémilast a prouvé son efficacité dans le psoriasis en plaques à la posologie de 30 mg $\times$ 2/jour 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, mais inférieure au méthotrexate et aux biologiques. Il est un peu moins efficace notamment que l'étanercept prescrit à la posologie de 50 mg/semaine dans un essai comparatif [15].

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 : 46 % d'amélioration nette pour le cuir chevelu (ScPGA 0 à 1), 44 % pour les ongles (NAPSI 50) et 65 % pour la forme palmoplantaire (PPPGA 0 à 1) [16]. Au vu de sa bonne tolérance, de son absence de toxicité d'organe et de sa surveillance biologique simplifiée, son intérêt mérite considération dans des formes localisées particulières de pso-

PSORIASIS

riasis pour lesquelles nous jugeons le traitement local insuffisant et l'emploi d'un traitement systémique "lourd" déraisonnable.

Le tofacitinib est une molécule immunomodulatrice orale inhibant la voie des JAK kinases. Les deux études prospectives randomisées Pivotal 1 et 2 [17] contre placebo ont évalué son efficacité à 16 semaines chez 1 861 patients psoriasiques. L'efficacité PASI 75 est atteinte par 59 % des patients à 4 mois, à la posologie de 10 mg $\times$ 2/jour. La tolérance est globalement bonne. Un taux accru (1,6 % des patients) de réactivation des virus du groupe herpès est observé uniquement dans le bras tofacitinib.

Une étude de phase III comparative, multicentrique, de non-infériorité, a analysé l'efficacité du tofacitinib oral (5 ou 10 mg $\times$ 2/jour) *versus* étanercept 50 mg $\times$ 2/semaine SC et bras placebo. Le tofacitinib oral à la posologie de 10 mg se révélait non inférieur à l'étanercept, avec respectivement 63 % et 59 % des patients atteignant le score PASI 75 [18]. En raison d'incertitudes concernant sa sécurité d'emploi, l'AMM du tofacitinib n'a pour l'instant pas été approuvée par les autorités sanitaires américaines dans le psoriasis (FDA).

8. Intérêt des immunomodulateurs oraux dans d'autres dermatoses inflammatoires

Plusieurs observations ont souligné l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans la pelade. Le tofacitinib s'est également révélé efficace dans un cas de vitiligo [19]. Une hirondelle ne fait pas le printemps, mais il existe un rationnel physiopathologique (inhibition du signal transducteur de l'interféron γ) dans cette pathologie. Une étude ouverte suggère également son efficacité dans la dermatite atopique [20]. L'aprémilast est, quant à lui, en cours d'essai dans la maladie de Behçet [21].

9. Sécukinumab et aprémilast : bientôt disponibles en 2016, mais quelle place dans notre arsenal thérapeutique ?

L'aprémilast a obtenu une AMM en 2015 pour le psoriasis en plaques de l'adulte et le rhumatisme psoriasique. L'intitulé exact de l'AMM est le suivant : 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. Fait important, il peut être initié directement par tout dermatologue en ville et n'est donc pas soumis à une prescription initiale hospitalière (PIH) comme les biothérapies. Aucune investigation préthérapeutique ni surveillance biologique ne sont nécessaires. Son positionnement dans l'arsenal vient en amont des biologiques.

Cette molécule a donc deux faces : une efficacité médiocre, mais une bonne tolérance et une simplicité de prescription. Elle est déjà commercialisée aux États-Unis, en Italie et en Allemagne, et environ 100 000 patients ont déjà été traités sans signal d'alerte nouveau concernant sa sécurité d'emploi. La Haute Autorité de Santé (HAS) insiste sur le fait que "bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, l'aprémilast peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie".

L'aprémilast devrait être commercialisé au printemps 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 sécukinumab a obtenu son AMM française selon l'intitulé suivant : le sécukinumab 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 lesquels le méthotrexate, la ciclosporine, la photothérapie ou l'acitrétine. L'AMM est donc légèrement et subtilement différente de celle des autres biothérapies actuelles.

En intégrant l'acitrétine dans l'AMM – alors qu'elle n'y figurait pas jusqu'à présent – le législateur donne la possibilité d'utiliser directement en première ligne le sécukinumab dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte en échec/intolérance de photothérapie et acitrétine, et ce sans passer par d'autres immunomodulateurs conventionnels tels que le méthotrexate. Faut-il pour autant le suivre ? La dose recommandée est de 300 mg (soit 2 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'effet secondaire principal est une discrète augmentation des infections des voies respiratoires. Des candidoses cutanées ou muqueuses, ainsi que des neutropénies, ont été observées plus fréquemment sous anti-IL-17.

Nous sommes arrivés à la sortie du "pipeline" des nouvelles molécules. Le monde thérapeutique du psoriasis bouge réellement en 2016 avec l'arrivée de deux nouvelles thérapeutiques : l'une, l'anti-IL-17 sécukinumab, rapidement efficace et supérieure en gain de blanchiment aux biothérapies existantes ; l'autre, l'aprémilast, davantage destinée aux psoriasis légers ou modérés, dont l'originalité réside dans la dispensation orale, la mise à disposition directe en dermatologie de ville et la bonne tolérance. Ces deux nouveaux traitements seront disponibles au printemps 2016. Il reste à la communauté dermatologique à définir leur place raisonnable au sein de notre arsenal.

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. GOOTLIEB A. FC24-07: Secukinumab efficacy and safety in subjects with moderate to severe palmoplantar psoriasis in phase 3b study (GESTURE). World Congress of Dermatology, 2015.
3. BISSONNETTE R *et al.* Secukinumab maintains high levels of efficacy through 3 years of treatments: results from an extension to a phase 3 study (SCULPTURE). Oral communication. EADV Congress, 2015.
4. GRIFFITHS CE *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.
5. GERDES S, KORMAN N, WILHELM S *et al.* Efficacy of ixekizumab in patients with plaques psoriasis, with and without previous exposure to biologic therapies: results at weeks 12 and 60 from UNCOVER-1. EADV Congress, 2015.
6. LACOUR JP *et al.* Efficacy of ixekizumab in patients with and without previous experience with biologic therapies: results from UNCOVER-2, a phase 3 trial in patients with plaque psoriasis. EADV Congress, 2015.
7. LANGLEY RG, RICH P, MENTER A *et al.* Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29:1763-1770.
8. LEONARDI C *et al.* FC04-07. Maintenance of efficacy Results from UNCOVER-1: a phase 3 trial of ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. World Congress of Dermatology, 2015
9. 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.
10. 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.
11. ISAILOVIC N, DAIGO K, MANTOVANI A *et al.* Interleukin 17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun*, 2015;60:1-11.
12. KASER A. Not all monoclonals are created equal - lessons from failed drug trials in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014;28:437-449.
13. GORDON KB, DUFFIN KC, BISSONNETTE R *et al.* A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:136-144.
14. PAPP K, THAÇI D, REICH K *et al.* Tildrakizumab (MK-3222) an anti interleukin 23p19 monoclonal antibody improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo controlled trial. *Br J Dermatol*, 2015;173:930-939.
15. REICH K *et al.* Efficacy and safety of apremilast or etanercept compared with placebo in patients with moderate to severe psoriasis. AAD Congress, 2015.
16. 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.
17. PAPP KA, MENTER MA, ABE M *et al.* Tofacitinib an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized placebo controlled trials. *Br J Dermatol*, 2015;173:949-961.
18. BACHELEZ H, VAN DE KERKHOF PC, STROHAL R *et al.* Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non inferiority trial. *Lancet*, 2015;386:552-561.
19. CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis direct therapy. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1110-1112.
20. LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:395-399.
21. HATEMI G, MELIKOGLU M, TUNC R *et al.* Apremilast for Behçet's syndrome -- a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*, 2015;372:1510-1518.

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



→ J. PARIER

Conclusion

Même si les études dans la “vraie vie” montrent qu’il y a beaucoup d’abandons de traitement – avant tout pour les traitements locaux, mais aussi pour les biothérapies les plus efficaces – de grands progrès ont été réalisés dans celui du psoriasis. Les recherches restent très actives dans ce domaine, promettant encore des améliorations et des solutions en cas d’échappement thérapeutique pour les patients. Grâce à tous les traitements dont nous disposons, il n’y a pratiquement plus de patients que nous ne puissions soulager valablement.

En revanche, nous devons toujours rester très vigilants et, au-delà des suivis réalisés par les laboratoires, examiner les résultats des registres de suivi de tous ces traitements sur un grand nombre de patients. Les années passent et la tolérance des premiers traitements sortis est bien connue, ce qui nous rassure sur les effets secondaires à long terme. De nouveaux produits, encore plus performants, arrivent que nous allons surveiller de près.