

## REVUES GÉNÉRALES

### Psoriasis

# Changement de paradigme dans le psoriasis : vers un objectif PASI 90

**RÉSUMÉ :** Le psoriasis connaît maintenant une évolution thérapeutique rapide, avec de nombreuses biothérapies disponibles et d'autres encore plus sélectives à venir. Ces nouveaux traitements se révèlent plus efficaces et la réponse thérapeutique dans les essais est clairement supérieure. Cette réponse est appréciée par le score PASI. Mais alors que les standards anciens se contentaient d'une réponse PASI 75 voire 50, l'obtention d'un PASI 90 voire 100 est un nouvel objectif qui s'impose désormais comme la référence dans les essais thérapeutiques. Cette amélioration des standards s'accompagne parallèlement d'une amélioration de la qualité de vie (DLQI).



→ **P.-A. BECHEREL**  
Unité de Dermatologie  
et Immunologie Clinique,  
Hôpital Privé, ANTONY.

**L**e psoriasis est une maladie inflammatoire chronique, auto-immune, affectant 2 à 3 % de la population générale, avec des retentissements physiques et psychiques importants [1, 2]. En raison des avancées rapides dans la compréhension de la pathogénie du psoriasis, plusieurs thérapies ciblées, inhibant des composants spécifiques du système immunitaire, ont été ou sont actuellement développées [3]. Ces thérapies biologiques représentent une avancée technologique majeure par rapport aux immunosuppresseurs traditionnels et ont révolutionné le traitement du psoriasis. Les agents biologiques actuellement disponibles pour le traitement du psoriasis se révèlent très efficaces, même à long terme, avec un profil de sécurité très favorable.

### Le PASI 75 : toujours d'actualité ?

L'instrument le plus largement utilisé pour la mesure objective de la sévérité du psoriasis est le score PASI (intégrant l'étendue, l'épaisseur, l'érythème et la desquamation des plaques), développé

en 1978 [4]. Bien qu'il présente certaines limites – non-linéarité, faible sensibilité pour les petites surfaces, manque de pondération entre les différentes caractéristiques citées ci-dessus, sous-représentation des mains, des pieds, des ongles, des zones génitales, reproductibilité réduite en raison de la variabilité associée à la détermination du BSA (*Body Surface Area*) [5] – le PASI reste néanmoins l'étalon standard pour apprécier la gravité du psoriasis au cours de tous les essais thérapeutiques.

Une réduction de 75 % du score PASI par rapport à l'état initial avant traitement (que nous appellerons PASI 75) est le standard actuel d'évaluation de la réponse, utilisé comme critère primaire dans la plupart des essais cliniques sur les psoriasis modérés à sévères (consensus européen récent) [6]. Cependant, quelques auteurs ont considéré, il y a quelques années, que le PASI 75 était même trop rigoureux, désavantageant ainsi des thérapies potentiellement utiles. Le PASI 50 a alors été proposé comme critère de jugement principal pour certains essais thérapeutiques [7]. Cela pouvait encore se justifier à l'époque où les médicaments étaient moins effi-

## REVUES GÉNÉRALES

### Psoriasis

caces mais, depuis l'émergence des traitements biologiques, des exigences plus ambitieuses pour les résultats thérapeutiques doivent être proposées. Bien que le PASI 75 soit toujours, à l'heure actuelle, le critère d'efficacité principal dans les essais cliniques sur les biothérapies, le PASI 90, et même le PASI 100, sont désormais de plus en plus utilisés dans ces essais et deviennent des critères secondaires importants dans la présentation des résultats.

#### Vers un changement de paradigme

Comme c'est souvent le cas, des avancées thérapeutiques précèdent et déterminent finalement les changements du paradigme thérapeutique. L'exemple le plus frappant de ces changements dans les critères de jugement vient des essais de phases II et III sur les inhibiteurs de l'IL-17 (aussi bien des anti-IL-17 que des anticorps ciblés contre le récepteur de l'IL-17), qui permettent pour la première fois d'atteindre le PASI 90 chez la majorité des patients (essais concernant aussi bien le sécukinumab, l'ixékizumab que le brodalumab) [8, 9].

Si l'on reconsidère rétrospectivement les essais sur le premier biologique utilisé dans le psoriasis, l'éfalizumab (anticorps anti-LFA-1), retiré depuis du marché en France, le PASI 90 à la semaine 12 était atteint par seulement 4 à 12 % des malades [10], tandis que les résultats d'extension à long terme (3 ans) montraient que le PASI 90 concernait 24,5 % des malades [11]. Les thérapies ciblées contre le TNF- $\alpha$  ont ensuite apporté de bien meilleurs résultats, soit avec les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab, premiers membres de cette famille), soit avec le récepteur soluble (étanercept). Dans une méta-analyse récemment publiée sur l'efficacité des biologiques dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère basée sur des essais contrôlés randomi-

sés [12], la probabilité d'atteindre le PASI 90 en critère principal était de 19,3 % (IC 95 % : 16,6-22,0) pour l'étanercept à la semaine 12, 36,5 % (IC 95 % : 25,7-47,4) à la semaine 24, 49,5 % pour l'adalimumab à la semaine 16 et 49,5 % (IC 95 % : 45,6-53,4) pour l'infliximab à la semaine 10. À la semaine 24, la probabilité de parvenir au score PASI 90 était de 27,8 % (IC 95 % : 23,6-31,9), 45,7 % (IC 95 % : 42,1-49,3) et 50,6 % (IC 95 % : 45,3-55,9) respectivement pour l'étanercept, l'adalimumab et l'infliximab [12]. À plus long terme, le PASI 90 dans les études d'extension était de 45 % pour l'infliximab à la semaine 50 et de 50 % pour l'adalimumab à 3 ans [13, 14].

Quant à l'ustékinumab, le dernier agent biologique approuvé avant l'ère des anti-IL-17 pour le traitement du psoriasis modéré à sévère (anticorps anti-p40, sous unité commune à l'IL-12 et l'IL-23), les résultats observés dans la phase III des essais cliniques étaient semblables aux taux de réponse observés avec les anticorps monoclonaux anti-TNF. Dans la même méta-analyse, la probabilité d'atteindre un PASI 90 aux semaines 12 et 24 était de 47,2 % (IC 95 % : 42,6-51,8) et de 58,2 % (IC 95 % : 53,7-62,8), respectivement pour la dose unitaire de 45 mg. Dans les études d'efficacité à long terme menées jusqu'à 5 ans dans l'étude PHÉNIX 1, le PASI 90 atteignait 39,7 % [15].

Concernant les résultats récemment publiés sur les phases II et III des essais randomisés sur le sécukinumab, l'ixékizumab (les deux anticorps monoclonaux anti-IL-17A) et le brodalumab (anticorps monoclonal dirigé contre une sous-unité du récepteur à l'anti-IL-17), les taux de réponse en termes de PASI 90 et PASI 100 sont impressionnants (**fig. 1**). Dans l'étude randomisée en double aveugle de phase II d'escalade de dose du brodalumab, les réponses PASI 90 et PASI 100 ont respectivement été observées à 75 % et 62 % dans le groupe 210 mg à la semaine 12 [16]. Dans l'étude



**Fig. 1:** Malade sous anti-IL-17. De haut en bas : atteinte initiale avant traitement ; obtention du PASI 75 à S4 ; obtention du PASI 90 à S16.

d'extension, 86 % et 64 % des patients ont respectivement atteint les PASI 90 et PASI 100 à la semaine 48 [17]. Pour la phase II en double aveugle concernant l'ixékizumab, à 12 semaines, le pourcentage de patients atteignant les PASI 90 et PASI 100 était respectivement de 71 % et 39 % dans le groupe de patients traités avec 150 mg, et de 59 % et 38 % dans le groupe 75 mg [18]. Dans l'étude d'extension, avec une dose de 120 mg toutes les 4 semaines, 79 % et 57 % des patients ont obtenu un PASI 90 et un PASI 100 à S52 [19]. Pour le sécukinumab, au cours de la phase II (étude randomisée en double aveugle contre placebo), le PASI 90 était obtenu au bout de 12 semaines dans le groupe

150 mg par 52 % des malades [20]. Dans la phase III comparant 2 doses de sécukinumab (300 mg et 150 mg) contre étanercept et placebo, à 12 semaines et pour une dose de 300 mg, les PASI 90 et 100 étaient respectivement de 54 % et 24 % [21]. Dans une étude récemment publiée comparant le sécukinumab à l'ustékinumab, le premier a démontré une supériorité sur l'obtention du PASI 90 à la 16<sup>e</sup> semaine de traitement : les résultats étaient de 79,0 % dans le groupe sécukinumab et de 57,6 % dans le groupe ustékinumab [22].

À la semaine 52, 65 % des patients traités avec 300 mg de sécukinumab tous les mois avaient obtenu une réponse PASI 90 [21]. Dans une autre étude de phase III, le PASI 90 à 12 semaines et le PASI 100 étaient de 59,2 % et de 28,6 % respectivement. À la semaine 52, presque 60 % des patients traités par 300 mg de sécukinumab avaient obtenu une réponse PASI 90, ce qui arrivait très rarement jusqu'à présent dans les essais sur le psoriasis [21]. Ces résultats sont, bien sûr, très prometteurs, mais la confirmation de tous ces nouveaux essais cliniques, souvent spectaculaires, dans la pratique clinique quotidienne et la vraie vie médicale reste nécessaire. Le PASI 90 peut ainsi désormais apparaître comme un objectif clinique raisonnable pour tous les patients, au lieu du PASI 75 précédemment, particulièrement dans les cas sévères.

Si l'on considère des patients avec un score PASI initial supérieur à 20 (critère d'inclusion requis dans la plupart des études publiées sur le psoriasis sévère), une réponse PASI 75 aboutirait en théorie à un PASI final voisin de 5, compatible avec un score PGA (*Physician Global Assessment*) à 2, psoriasis considéré habituellement comme modéré (élévation discrète des plaques, coloration rouge clair). Quant à une réponse PASI 90, elle aboutirait à un PASI final théorique autour de 2, compatible avec un PGA de 0/1 (blanchiment presque complet). Dans ce sens, la réponse

## POINTS FORTS

- ➔ Le PASI 75 est le standard habituel d'évaluation des traitements dans le psoriasis.
- ➔ Les toutes dernières biothérapies (anti-IL-17) permettent d'obtenir désormais des PASI 90, voire 100.
- ➔ Les standards doivent donc évoluer et le PASI 90 devenir la référence pour les futurs traitements du psoriasis.
- ➔ Cette évolution des paradigmes s'accompagne d'une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

PASI 90 reflète probablement mieux le traditionnel "blanchi/presque blanchi" des essais que la réponse PASI 75 [23].

En outre, il est bien établi que la réduction du PASI est étroitement corrélée à une réduction de la DLQI. Une revue systématique récente a démontré qu'une réponse PASI 90 était associée à une amélioration de la DLQI (- 9,36), bien plus nette que pour une réponse PASI 50 ou 75 (- 6,12 seulement) [24]. La différence entre les deux groupes était donc de 3,24 (3,2 étant la différence minimale requise comme significative lors des essais avec évaluation de la DLQI dans le psoriasis) [24, 25]. Ces données suggèrent qu'il existe un bénéfice réel sur la qualité de la vie, corrélé à l'amélioration clinique; plus la réponse PASI est élevée (PASI 90, par exemple), meilleure est la qualité de vie obtenue.

Le but ultime du traitement du psoriasis est la disparition complète de toutes les lésions et des symptômes. Cependant, avec un tel degré d'exigence, on doit, bien sûr, prendre en considération la tolérance et l'innocuité des molécules utilisées. Les effets immunosuppresseurs des différentes biothérapies ne doivent pas être occultés et, comme toujours, la balance bénéfiques/risques doit être soigneusement évaluée. Néanmoins, les données de sécurité sur les nouveaux anticorps sont rassurantes.

Le ratio efficacité/sécurité favorable des inhibiteurs de l'IL-17 est probablement lié au mécanisme d'action très sélectif de ces nouveaux médicaments. Le blocage de la cascade inflammatoire se produit, en effet, très en aval comparé aux anti-TNF, respectant ainsi les fonctions anti-infectieuses et anti-tumorales du TNF et de l'IL-12/IL-23. Les anti-IL-17 provoquent ainsi moins d'immunosuppression et, par conséquent, moins d'infections et de tumeurs malignes; cela tout en maintenant une efficacité élevée par une action très sélective au niveau de cette cytokine clé dans la pathogénie du psoriasis [26].

## Conclusion

Le paradigme des traitements du psoriasis a changé avec l'apparition des biothérapies. Les avancées thérapeutiques que nous avons constatées avec ces nouveaux agents biologiques nous font espérer qu'il sera possible de parvenir le plus souvent à un blanchiment complet (ou presque). Si, dans le passé, obtenir une réponse PASI 75 (voire 50) était un objectif suffisant et obtenir un PASI 90 une chimère, les cliniciens seront désormais déçus si une réponse PASI 90 n'est pas régulièrement obtenue avec les nouveaux traitements. Et ces nouveaux critères de jugement devraient s'imposer dans un avenir proche.

# REVUES GÉNÉRALES

## Psoriasis

### Bibliographie

1. GUDJONSSON JE, ELDER JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*, 2007;25:535-546
2. RAPP SR, FELDMAN SR, EXUM ML *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*, 1999;41:401-407.
3. GUDJONSSON JE, JOHNSTON A, ELLIS CN. Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:139-147.
4. FREDRIKSSON T, PETTERSSON U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 1978;157:238-244.
5. FELDMAN SR, KRUEGER GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2005;64 Suppl 2:i65-68.
6. MROWIECZ U, KRAGBALLE K, REICH K *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, 2011;303:1-10.
7. CARLIN CS, FELDMAN SR, KRUEGER JG *et al.* A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2004;50:859-866.
8. BARKER J, HOFFMANN M, WOZEL G *et al.* Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*, 2011;165:1109-1117.
9. SAURAT JH, STINGL G, DUBERTRET L *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*, 2008;158:558-566.
10. REICH K, BURDEN AD, EATON JN *et al.* Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2012;166:179-188.
11. LEONARDI C, MENTER A, HAMILTON T *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab in a phase 2 study in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:AB183.
12. PUIG L, LÓPEZ A, VILARRASA E *et al.* Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1633-1653.
13. REICH K, NESTLE FO, PAPP K *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*, 2005;366:1367-1374.
14. GORDON K, PAPP K, POULIN Y *et al.* Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:241-251.
15. KIMBALL AB, PAPP KA, WASFI Y *et al.* Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:1535-1545.
16. PAPP KA, LEONARDI C, MENTER A *et al.* Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*, 2012;366:1181-1189.
17. PAPP KA, LEONARDI C, MENTER A. Results after 48 weeks of Brodalumab (AMG 827) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis in an open-label extension study. Abstract presented at the 2012 Annual Meeting of the European Academy of Dermatology & Venereology Abstract FC02.4.
18. LEONARDI C, MATHESON R, ZACHARIAE C *et al.* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2012;366:1190-1199.
19. GORDON K, LEONARDI C, BRAUN D *et al.* Results after at least 52 weeks of open label treatment with ixekizumab, an anti-IL-17A monoclonal antibody, in a phase 2 study in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:AB183.
20. 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.
21. LANGLEY RG, ELEWSKI BE, LEBWOHL M *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*, 2014;371:326-338.
22. 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.
23. European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use. Clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. CPMP/EWP/2454/02. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003329](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329).
24. MATTEI PL, COREY KC, KIMBALL AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:333-337.
25. MELILLI L, SHIKIAR R, THOMPSON C. Minimum clinically important difference in Dermatology Life Quality Index in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54. AB 221 (P2894).
26. CHIRICOZZI A, KRUEGER JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013;22:993-1005.

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