

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Psoriasis : quoi de neuf ?

→ J. PARIER¹, M. PERRUSSEL²,
M. JEANMOUGIN¹, E. BEGON³

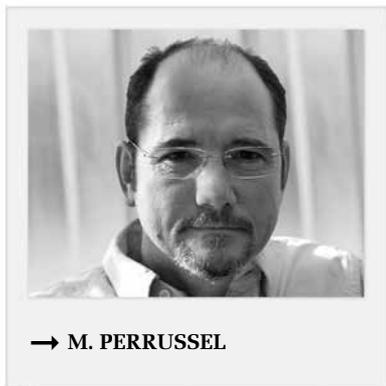
¹ Cabinet libéral Saint-Maur-des-Fossés,
Membre du Resopso, Service Dermatologie
du Pr Bagot, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

² LIMEIL-BRÉVANNES.

³ Chef du service de Dermatologie,
Hôpital René-Dubos, PONTOISE,
Président de l'association RESOPSO,
PONTOISE.



Le psoriasis stimule toujours beaucoup les recherches et nombreux sont les nouveaux essais cliniques. En effet, nous avons besoin, malgré l'apparition depuis quelques années de nouveaux traitements qui ont révolutionné la prise en charge de cette pathologie, de nouvelles classes thérapeutiques car certains patients se retrouvent encore en impasse, en efficacité insuffisante ou avec des effets secondaires pénalisants. Certaines indications difficiles ne bénéficient pas encore d'un choix de traitement suffisant, comme les atteintes unguéales et les psoriasis palmoplantaires, qui sont pourtant source de gêne sociale et fonctionnelle aux conséquences lourdes et les psoriasis au pronostic vital grave, pustuleux généralisés et érythrodermiques.



→ M. PERRUSSEL

L'année 2013 aura vu le logo et le nom de l'association de patients atteints de psoriasis changer en France PSO ; 30 ans pour essayer de changer l'image du psoriasis, sa vision par la société et sa prise en charge par les médecins.

Le psoriasis est une maladie de santé publique et cela ne se dément pas à la lecture des nombreux articles affairant

à ce sujet. De nombreuses *guidelines* voient le jour, des experts répètent des recommandations pour améliorer la prise en charge, la détection du psoriasis et de ses comorbidités les plus communes. Même les Britanniques constatent que la demande et les besoins des patients ne sont pas satisfaits par leur *General Practitioner*, alors que ces derniers pensent avoir la bonne expertise et assumer pleinement leurs patients. Il en découle une insatisfaction des patients et une sous-évaluation de l'impact de la maladie par les GP. Ainsi, un groupe européen a établi un guide pratique et d'utilisation facile pour la détection et la prise en charge des plus communes comorbidités dans le psoriasis modéré à sévère. En France, l'élaboration de la CCAM clinique avance avec une consultation clinique complexe (3C) pour le psoriasis une ou deux fois dans l'année.

Le psoriasis est considéré (l'arroseur arrosé) comme une comorbidité dans la pelade.

>>> L'année aura été marquée par la recherche d'un lien entre sévérité du psoriasis et gravité des comorbidités. Une étude anglaise [1], incluant 9035 patients psoriasiques et 90350 patients d'âge équivalent sans psoriasis, révèle une association significative entre sévérité du psoriasis et chaque comorbidité (chaque $p < 0,5$).

>>> Le psoriasis est plus qu'une "simple maladie" de la peau. Le risque cardiovasculaire s'impose de façon totalement légitime. Le rôle du dermatologue est d'éveiller son réseau vers la prise en charge, dans sa globalité, de ce patient. Cependant, certains risques ne sont pas plus fréquents chez le patient psoriasique que dans la population générale, comme en témoigne l'étude d'Armstrong pour la fibrillation auriculaire (*Arch Dermatol Res*, 2013 Dec.).

>>> Dans le même esprit, l'équipe de M.S. Lee (*JAAD*, 2014 Jan. 8) démontre, pour une cohorte de suivi de 14 158 adultes, une augmentation du risque de diabète

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

avec la sévérité du psoriasis mais aussi d'autres comorbidités comme l'obésité, index de masse corporelle.

>>> Le terrain psychologique et les différentes addictions continuent à alimenter pour savoir qui, de la poule ou de l'œuf, est arrivé le premier. En effet, on ne peut nier l'impact négatif du psoriasis sur le psychisme du patient le conduisant à des dépressions ou à des conduites addictives. En revanche, cela est plus discutable dans l'autre sens.

>>> Un gros travail de recherche sur la consommation d'alcool et le psoriasis nous laisse sur notre faim (*J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013 Aug.). *L'Evidence-Based Medicine* ne doit pas occulter la prévalence du colloque singulier entre le praticien et le patient. Pour les fumeurs, la consommation de tabac est indépendante du risque de psoriasis ; mais les patients atteints de psoriasis fument davantage que les autres.

>>> Un nouveau cadre de comorbidité doit nous alerter. Une équipe de Denver (prochain site de l'AAD) conclut, sur une observation de 11 370 patients, que les myopathies ou inflammation musculaire touchent 1,32 pour 1 000 patients. Mais, et c'est peut-être plus inquiétant, l'exposition aux anti-TNF alpha peut être associée avec une augmentation du risque de myopathie chez les patients prédisposés.

>>> Toujours dans le *JAAD* (juin 2013) : les patients avec psoriasis ont un risque significatif de développer un Parkinson sur un suivi de 5 ans. Il n'y a pas de référence à un critère de gravité du psoriasis.

>>> Pour les hépatologues, le patient atteint de psoriasis a 70 % de plus de risque de développer une stéatose non alcoolique que ceux sans psoriasis indépendamment de la NASH.

>>> Enfin, pour conclure, la présence de candidose buccale est très élevée

chez les patients avec psoriasis, et cela est en relation avec la sévérité de la maladie. Le traitement n'est pas un biais et cela est constaté quel que soit le type de traitement.

Bibliographie

1. *JAMA Dermatol*, 2013;149:1173-1179.

Conflits d'intérêts: Investigateur et/ou conseiller pour Abbott, Pfizer, Janssen, Leo Pharma, Serono, Merck, Schering Plough.



→ J. PARIER

Les traitements locaux

Il n'existe pas beaucoup de publications intéressantes sur les traitements classiques :

– une étude épidémiologique [1] sur un registre américain de 1994 à 2010 montre une sous-utilisation des dérivés de la vitamine D avec, dans 59 % des cas, de prescription par les dermatologues de dermocorticoïdes, 15 % de dérivés de la vitamine D et 5 % seulement du mélange bétaméthasone/calcipotriol. Nous n'avons pas en France de registre de ce type ;

– un essai comparatif randomisé [2], en double aveugle, sur 65 patients compare le calcipotriol seul au mélange calcipotriol/nicotinamide à deux applications par jour pendant 12 semaines. La baisse du PASI est respectivement de 77 % et 83,6 % au prix de 46 % de prurit et d'érythème léger et de 3 % de photosensibilité.

Les traitements systémiques conventionnels

Ils continuent à donner lieu à d'assez nombreuses publications, soit des revues générales et des recommandations, soit des études portant souvent malheureusement sur des petites séries.

1. Les rétinoïdes

● L'acitrétine

>>> Un essai [3] sur 34 patients porteurs de psoriasis en plaques chronique et 34 patients sains auxquels on administre ou non pendant 3 mois de l'acitrétine montre que cette molécule permet de diminuer l'insulinorésistance, ce qui peut être intéressant chez nos patients diabétiques. L'action de ce traitement sur l'adipocyte n'est pas encore tout à fait éclaircie ; en revanche, les risques de troubles lipidiques sont bien connus.

>>> Un essai doses [4], randomisé en double aveugle sur 61 patients répartis en trois groupes 25 mg, 35 mg et 50 mg par jour pendant 12 semaines. Seuls 48 patients sont allés au bout de l'essai. Le PASI a été réduit respectivement à la fin de l'essai de 54 %, 76 % et 54 %. Les effets secondaires ont été proportionnels à la dose. En général, on attaque à des doses progressives ; devant un PASI 75 atteint en 3 mois, faudrait-il attaquer avec des doses plus fortes en prévenant bien les patients des inconvénients et que l'on va ensuite réduire les doses et alors les effets secondaires s'amenderont ? 22 % des patients ont cependant quitté l'essai.

Ce traitement reste employé surtout pour les psoriasis localisés résistant aux traitements locaux, pour les formes palmo-plantaires de tous types et les formes pustuleuses généralisées ainsi que chez les enfants. Il est difficile à utiliser chez les femmes en âge de procréer car les obligations légales sont délicates à gérer pour un traitement qui se conçoit avant tout au long cours.

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

● *L'alitrétinoïne*

>>> Divers posters dans les congrès montrent anecdotiquement son intérêt dans les psoriasis palmoplantaires de tous types.

>>> Une publication dans le *British Journal of Dermatology* [5] montre une réduction de 60 à 90 % du PPPASI (PASI appliqué aux psoriasis palmoplantaires) à 12 semaines avec 30 mg par jour, au prix de maux de tête gérables le premier mois chez 2 patients mais le tout sur un très petit groupe de 7 patients !

Ce traitement mériterait vraiment des essais dans le psoriasis sur des groupes plus importants et bien effectués car un de ses intérêts principaux est de donner, éventuellement, des rémissions longues et donc de permettre des traitements intermittents.

2. Le méthotrexate (MTX)

>>> L'hépatotoxicité [6], qui a tant fait peur aux dermatologues pour sa prescription au début de son utilisation, est de plus en plus remise en cause par les hépatologues. Une étude rétrospective de biopsies hépatiques, publiée dans le *World Journal of Hepatology* sur 59 patients étudiés sur différents critères (sexe, âge, poids, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, consommation alcoolique et dose cumulatives de MTX), a montré que la fibrose était présente chez 12 % des patients occidentaux biopsiés et était proportionnelle aux signes de syndrome métabolique mais pas aux doses cumulatives de MTX.

>>> Une étude publiée dans le journal de l'EADV [7], là encore sur un petit effectif de 24 patients, montre que dans différents tests de dépistage de la fibrose hépatique non invasifs les dosages du procollagène III et le fibrotest étaient les plus performants. Cependant, les auteurs n'utilisaient pas le fibroscan que les hépatologues reconnaissent comme

également très intéressant. Cet essai montrait, en revanche, une forte efficacité avec 75 % de patients atteignant le PASI 75, très supérieure à celle mise en évidence dans les essais comparatifs bien connus, pratiqués par les laboratoires pour prouver l'efficacité de leurs biothérapies qui montraient des scores de 35 % environ. Des essais plus larges et bien conçus pour mettre en évidence "dans la vraie vie" l'efficacité et la tolérance du MTX manquent cruellement, mais les utilisateurs usuels ont généralement une impression située entre ces deux résultats.

>>> Les recommandations européennes ne mentionnent plus à présent de limite de dose cumulative ou de temps d'utilisation pour ce traitement. Il doit toujours être contrôlé par des examens biologiques réguliers (tous les 3 mois quand on a passé les 3 premiers mois de traitement) et tous les ans ou 6 mois pour le fibrotest ou fibroscan ou procollagène III, selon les habitudes de chacun et ses possibilités locales, en sachant que les tests sanguins ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. S'il y a des anomalies répétées deux à trois fois à ces derniers examens, il faut demander un avis hépatologique. S'il n'y a pas de problème, il peut être poursuivi.

>>> Depuis plusieurs années, les rhumatologues [8] donnent aux enfants atteints de rhumatisme inflammatoire du MTX quand les traitements de première ligne sont insuffisants, et ils ont réalisé des études qui valident cette pratique. Elles manquent en dermatologie ; cependant, une petite étude rétrospective portant sur 46 enfants seulement ouvre la voie en montrant une efficacité bonne à très bonne dans 83 % des cas à 3 mois, d'emblée pour 59 % et après ajustement des doses qui étaient très prudentes en début de traitement pour les 24 % restants.

Ce traitement qui est la base du traitement systémique conventionnel et dont

le profil de tolérance s'est beaucoup amélioré au fil du temps – s'il est un peu plus prescrit depuis que les biothérapies font partie de notre arsenal thérapeutique – reste encore sous-utilisé par rapport aux besoins des patients et pas qu'en France. Une étude épidémiologique américaine portant sur un registre de suivi de patients a montré que les corticoïdes par voie générale avaient été prescrits, entre 1989 et 2010, 650 000 fois et dans 93 % des cas par des dermatologues et bien davantage que le MTX. Un tel registre n'existe pas en France mais, dans les consultations spécialisées, si nous voyons encore des patients traités souvent ainsi par des médecins généralistes ou internistes c'est assez rarement constaté pour des dermatologues.

3. La ciclosporine (CsA)

● *Une étude pharmacologique* [9] a montré que l'un des modes d'action de la CsA est d'agir en diminuant la production d'IL-12/23 p40, IL-12 p70 ainsi que IL-23 hétérodimérique.

● *Une étude sur le psoriasis pustuleux généralisé* chez la femme enceinte confirme l'innocuité déjà constatée pour le fœtus de ce médicament.

● *Une revue détaillée des études récentes* a été réalisée dans le *Scientific World Journal* [10] pour essayer de définir les meilleures méthodes d'utilisation de ce traitement :

>>> **La dose.** Deux essais sur 12 semaines, un randomisé sur 579 patients et un autre ouvert mais prospectif sur 61 patients, ont mis en évidence deux techniques de maniement de dose. Le *step-up* commence à faible dose 2,5 mg/kg/jour et augmente de 0,5 mg à 1 mg/kg/jour toutes les 2 à 4 semaines si besoin ; il atteint le PASI 50 en 6,1 semaines et est recommandé pour les psoriasis modérés stables. Le *step-down* entame le traitement à la dose maximale recommandée

de 5 mg/kg/jour, et quand le résultat est atteint ou qu'apparaissent des effets secondaires on descend la dose au même rythme que pour la montée; le PASI 50 est atteint en 4,3 semaines et il est recommandé pour les psoriasis sévères et instables. Le PASI 75 à 12 semaines est atteint respectivement dans 57 % et 75 % des cas.

En revanche, un essai récent sur 193 patients mais rétrospectif sur 14 mois, à raison d'une à quatre cures dans ce laps de temps avec des doses moyennes de 1,6 mg/kg/jour (de 1,5 à 3,1 mg/kg/jour), met en évidence de bons résultats de PASI 50 dans 91 % des cas et PASI 75 dans 74 % des cas.

>>> Le moment de la prise du médicament semble agir car la prise en préprandial augmente nettement son absorption. Sur un essai comprenant 37 patients en ouvert pour des doses faibles ou moyennes pendant 6 semaines, prises avant ou après les repas, le nombre de patients atteignant le PASI 75 est réduit de 30 % en postprandial.

>>> Le nombre de prise quotidienne joue aussi sur l'efficacité. Dans un essai à dose fixe faible de 100 mg/jour en préprandial pour des patients allant de 66 à 68 kg portant sur 28 patients: 14 prenaient 50 mg matin et soir et 14 autres 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines. À 12 semaines, la différence n'est pas significative mais à 6 semaines une prise par jour donne un meilleur résultat (cependant, il ne faut pas donner une trop forte dose en une prise car la concentration sanguine de CsA devient alors nocive pour le rein).

>>> Le temps de rémission chez les bons répondeurs ayant atteint le PASI 75 après l'arrêt du traitement, la reprise d'un traitement systémique est de 182 jours en moyenne avec, en revanche, une moyenne de 120 jours pour les PASI de départ > 13 et 287 jours pour ceux < 13.

>>> Arrêt brutal ou progressif? Il n'y a pas de différence sur le temps de rémission: 110 jours en moyenne pour des psoriasis tout-venant pas spécialement bon répondeurs, mais l'efficacité globale et le coût du traitement plaident en faveur de l'arrêt progressif surtout que plus les cures sont répétées moins elles sont efficaces.

>>> Les week-ends thérapies en entretien: le problème du traitement d'entretien avec la CsA, qui ne peut être administrée au total plus de 2 ans et en continu plus de quelques mois maintenant que nous possédons des traitements alternatifs, a essayé d'être contourné en administrant des week-ends thérapies après un traitement d'attaque de 3 à 4 mois. Dans des essais randomisés contre placebo, en double aveugle, sur 24 semaines, 162 patients sous CsA et 81 sous placebo, les taux de non rechute sont respectivement de 67 % et 53 % pour le traitement d'entretien le week-end.

>>> Les effets du régime: un essai sur 24 semaines chez des patients obèses à 2,5 mg/kg/jour, avec ou sans régime basse calorie associé, a montré une différence très importante de résultat avec un PASI 75 atteint dans 67 % des cas si régime (perte en moyenne de 7 % du poids) et dans 29 % des cas sans régime. Faisons maigrir nos psoriasis! Tâche encore plus difficile que de faire prendre des médicaments à des patients pourtant souvent réticents à cet exercice en ces temps de diabolisation médiatique des traitements allopathiques.

Globalement, ce traitement par CsA est rapidement efficace; il ne doit pas être administré par cures de plus de 3 à 6 mois et au total plus de 2 ans. Chez les bons répondeurs, il peut donner surtout pour les psoriasis modérés des rémissions longues, si la récurrence est rapide; dans les psoriasis plus sévères, un traitement d'entretien après un court traitement d'attaque peut être tenté sans

danger important car la dose hebdomadaire est alors faible. Il est important de conseiller la prise préprandiale.

Son intérêt est moins important depuis la sortie des biothérapies, mais il est beaucoup moins coûteux, souvent plus rapidement efficace. Il ne faut donc pas l'oublier dans l'arsenal thérapeutique quand le patient a un bon profil de tolérance (patient jeune et mince). Il demeure un atout majeur, en cas de grossesse, chez une femme souffrant de psoriasis sévère.

4. Les associations de traitements

L'ustékinumab [11], dans une étude sur 102 patients, a été associé à d'autres traitements chez 32 patients, soit 22 % pour insuffisance d'efficacité rhumatologique ou dermatologique lors de phase de changement de traitement ou dans les psoriasis palmoplantaires plus résistants, 12 patients ont bénéficié du MTX, 5 de l'acitrétine, 7 de la CsA et 2 d'un deuxième agent biologique. Le PASI 80 a été atteint ainsi qu'une diminution des scores rhumatologiques de 75 % sans effets secondaires, sauf pour la CsA qui a dû être interrompue pour effet secondaire dans 1 cas.

Une patiente supportait depuis 2 ans le MTX à 20 mg par semaine pour un psoriasis sévère, sans autre médication que l'acide folique. Pour la ménopause, elle prend des gélules de trèfle rouge et se met à souffrir de vomissements et de gastralgies. Une épreuve d'arrêt et de réintroduction a prouvé la responsabilité de cette association. Anecdote [12] mais qui montre une fois de plus que les thérapeutiques "naturelles" ne sont pas sans effets y compris secondaires.

Les associations de traitement, surtout avec le MTX, sont très utilisées par les rhumatologues depuis des années. Il est vrai que, pour leurs patients atteints de rhumatismes inflammatoires, ils sont

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

passés des corticoïdes au long cours aux MTX et biothérapies et ont fortement gagné au niveau des effets secondaires, alors que nous sommes passés des traitements locaux aux immunosuppresseurs avec plus de frilosité. De plus en plus, les biothérapies en dermatologie s'associent au MTX notamment avec un gain d'efficacité et de doses ou de diminution des échappements thérapeutiques, comme c'est la règle par exemple pour l'association infliximab et MTX.

5. Les comparaisons de traitements

Le MTX et l'acitrétine [13] ont été comparés dans un essai prospectif randomisé pour des psoriasis palmoplantaires chez 111 patients à 0,4 mg/kg/semaine pour le MTX et 0,5 mg/kg/jour pour l'acitrétine pendant 12 semaines. Le MTX s'est avéré supérieur au rétinoïde avec un PPPASI 75 de 24 % à 12 semaines contre 8 % mais avec des scores assez faibles au demeurant.

La rapidité de réponse aux traitements est essentielle pour l'observance notamment, et des études ont mis en évidence un temps pour que 25 % des patients atteignent le PASI 75 :

- pour le MTX 3,2 semaines à forte dose et 9,9 à faible dose ;
- CsA 6 semaines ;
- infliximab 3,5 semaines ;
- adalimumab 4,6 semaines ;
- étanercept 6,6 semaines à dose élevée et 9,5 à dose faible ;
- ustékinumab 4,6 semaines à dose élevée et 5,1 à dose faible.

Les traitements pour les patients âgés de plus de 65 ans [14] ont été comparés chez 187 patients avec pour l'efficacité un PASI 75 à 12 semaines, atteint dans 49 % des cas pour le MTX, 27 % pour l'acitrétine, 46 % pour CsA, 31 % en photothérapie, 65 % pour l'étanercept, 93 % pour l'adalimumab, 57 % pour l'infliximab et 100 % pour l'ustékinumab. Les effets secondaires sont d'un

taux faible compris entre 0,1 et 0,3 par patients/année sauf pour la CsA, ce qui n'a rien d'étonnant car il ne semble pas indiqué, *a priori*, de donner ce traitement à cet âge où le poids et la tension artérielle en font souvent une mauvaise indication.

La comparaison du coût [15] des traitements en comptant tous les frais afférents (hospitalisations, consultations et examens biologiques), sur 1924 patients dont 66 sous biothérapie et 1855 sous traitements conventionnels, montre respectivement un coût moyen de 8 107 € et 1 678 € par an.

À présent, presque tous les essais thérapeutiques de traitements systémiques sont effectués avant tout en comparatif avec des petits groupes placebo et des groupes comparatifs utilisant souvent le MTX comme traitement de référence, ou d'autres biothérapies, mais pas toujours utilisés à leurs doses optimales.

Ces études comparatives sont de plus en plus nombreuses et riches d'enseignements, d'autant plus qu'elles sont faites dans "la vraie vie".

6. Les traitements moins conventionnels

Tous les ans, il y a des publications à la marge mais récurrentes sur différents sujets qui ressortent comme des serpents de mer sans études suffisamment étayées pour prouver un intérêt majeur, mais il n'y a peut-être pas de fumée sans feu :
 – les statines [16] semblent diminuer le PASI sur de nombreux cas cliniques, et nos patients ont souvent des troubles métaboliques ;
 – le laser Excimer [17] a été essayé sur 41 patients pour des localisations difficiles telles que cuir chevelu (26 patients), paumes et plantes à trois séances par semaine pendant 12 semaines. Le cuir chevelu a été amélioré à 78 % chez 22 patients en moyenne au prix de 20 érythèmes (utilisation de la DEM)

et seulement 6 rechutes légères à 6 mois. Les résultats pour les paumes et les plantes sur cette petite série sont excellents avec 90 % d'amélioration en 16 traitements et seulement 2 rechutes à 6 mois ;

– le LCP pour les ongles a été essayé chez 25 patients à une séance par mois à 595 nm pendant 6 mois. 19 patients ont terminé l'essai. Le PGA est d'au moins 75 %. Pas de détail sur la douleur ou la durée de rémission ;

– le laser monochromatique UVA a été tenté dans les psoriasis palmoplantaires dans un essai ouvert sur 33 patients avec deux à quatre séances par semaine et 80 à 140 joules/cm² pendant 3 mois. Les rémissions cliniques sont présentées comme étant de 100 % au prix d'un léger érythème.

Ces traitements pour des cas difficiles peuvent peut-être présenter une alternative mais il n'y a jamais d'études très bien faites.

Bibliographie

1. *Drugs Derm*, 2013;12:906-910.
2. *Aav Biomed Res*, 2013;30:90.
3. *Act Dermosifiliogr*, 2013;104:598-616.
4. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:305-311.
5. *Br J Dermatol*, 2012;167:1170-1174.
6. *World J Hepatol*, 2013;27:275-280.
7. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:1007-1014.
8. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:252-256.
9. *Clin Exp Dermatol*, 2013;38:545-548.
10. *Scientific World Journal*, 2013 July, publié en ligne le 25 juillet 2013.
11. *J Drug Dermatol*, 2013 Oct;12.
12. *Menopause Int*, 2013;19:133-134.
13. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1963-1970.
14. *Acta Derm Venereol*, 2013;24:173-182.
15. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013 Nov. 15.
16. *Arch Dermatol Res*, 2013;305:467-472.
17. *J Cosmet Ther*, 2013 Oct.



→ M. JEANMOUGIN

Actualités en photothérapie du psoriasis

Pour l'élaboration de ce *Quoi de neuf?*, la sélection des articles, obtenus à partir de données Medline, a privilégié ceux ayant un intérêt pratique en dermatologie quotidienne. La toile de fond de ce "cru 2013" est le coût socioéconomique des différentes thérapeutiques antipsoriques, parmi lesquelles la photothérapie reste la pierre angulaire du management des psoriasis étendus, du fait de son très bon rapport efficacité/coût et sa compatibilité avec les autres thérapeutiques, comme le rappelle justement H. Hönigsman [1].

1. La photothérapie à l'heure des biologiques

Le recours aux biothérapies (en pleine extension) dans les psoriasis sévères doit être évalué en analysant quatre paramètres [2].

– l'efficacité : bien établie pour la photothérapie TL01 (obtention du PASI 90 chez 75 % des patients), elle est variable selon les biothérapies (obtention du PASI 75 chez 34 à 72 % des patients selon la molécule);

– les effets secondaires : le risque photocarcinogène des photothérapies est bien contrôlé alors que certains effets secondaires des biothérapies sont gênants et craints (infections sévères et atypiques, maladies démyélinisantes, phénomènes auto-immuns, induction possible de lymphomes);

– le coût économique : dans une étude française [3], établie sur les données de l'Assurance Maladie pendant une période de 6 mois pour la région Midi-Pyrénées, le coût total moyen des patients sous biologiques (adalimumab, étanercept, infliximab ou ustékinumab) était cinq fois supérieur (8 107 € vs 1 678 €) à celui des traitements systémiques classiques (photothérapie, acitrétrine, méthotrexate ou ciclosporine);

– le côté pratique : avantage indéniable pour les photothérapies.

Pour optimiser l'efficacité des biologiques, plusieurs équipes leur avaient associé une cure de photothérapie TL01, ce qui avait bien sûr amélioré le résultat, sans que l'on puisse conclure à un effet synergique car il manquait toujours un bras comparatif UVB en monothérapie... (cf. *Année Thérapeutique* 2012).

Pour la première fois, une étude italienne démontre un effet synergique de l'association étanercept + UVB TL01 [4]. Chez 322 psoriasisés, la photothérapie TL01 a permis d'atteindre le PASI 75 pour 262 patients (81,4 %), 20 patients résistants à la photothérapie ont été traités par étanercept, mais 8 patients n'y ont répondu que faiblement. Les 8 sujets ont alors bénéficié de l'association étanercept + TL01 et ont tous obtenu une rémission complète après 15 séances de NB-UVB, mais ont tous malheureusement rechuté 3 mois après l'arrêt.

Cette association étanercept + UVB est certes synergique mais ne s'est révélée nécessaire que pour un très petit sous-groupe de psoriasisés (n = 8; 2,5 % des 322 patients) et permet de s'interroger sur le risque photocarcinogène (le risque cancérogène des anti-TNF est estimé à 1,5 pour les carcinomes cutanés non mélaniques et à 2,3 pour le mélanome).

À ce propos, signalons qu'une étude suédoise portant sur 162 patients traités entre 2006 et 2008 par photothérapie UVB (large spectre et/ou TL01), ayant bénéficié de 260 séances en moyenne, ne retrouve

pas un risque cancérogène supérieur à celui de la population générale (2 mélanomes, 6 carcinomes basocellulaires) [5].

2. Optimiser l'efficacité des UVB-TL01

>>> La photo-adaptation, c'est-à-dire l'adaptation de la peau à résister à des doses répétées d'UV, est médiée par deux mécanismes principaux : la synthèse accrue de mélanine (bronzage) et l'épaississement de l'épiderme, accessoirement par des modifications de la réponse immune, ces phénomènes étant longueur d'onde-dépendante.

Nos collègues anglais ont étudié la photo-adaptation cutanée à la fin d'une cure standard de photothérapie TL01 chez 50 psoriasisés [6]. La dose érythémale minimale ([DEM] mesurée sur le dos) est multipliée après 20 séances par un facteur d'adaptation (FA) de 2,7, mais avec une grande variation allant de 1,1 à 6,7. Ce FA est sans corrélation nette avec le phototype (clair ou mat) ni avec la DEM initiale. Il est bien inférieur à la photo-adaptation connue pour les UVB à large spectre (FA de 4,7 à 9,5).

Ces données de photo-adaptation doivent être prises en compte pour le calcul des doses incrémentales en photothérapie TL01 afin de délivrer des doses sub-érythémales efficaces.

>>> L'association des bains de mer à la photothérapie TL01 est un traitement reconnu dans certains pays (mer Morte en Israël, source chaude de Kangal en Turquie, Blue Lagoon en Islande). Les dermatologues islandais ont utilisé les bains dans l'eau de mer géothermique du Blue Lagoon, particulière par sa très haute concentration en silice (140 mg/kg), sa salinité modérée (2,7 %) et la présence de micro-organismes particuliers (*Silibacter lacuscacruentis* et cyanobactéries). 68 patients psoriasisés ont été randomisés en trois groupes [7] :
– groupe I : bain pendant 1 heure suivi d'une séance d'UVB-TL01, trois fois par semaine pendant 6 semaines;

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

– groupe II (intensif) : deux bains d'une heure suivis après le deuxième bain d'une séance d'UVB-TL01, 6 jours par semaine pendant 2 semaines, puis TL01 classique trois fois par semaine pendant 4 semaines ;

– groupe III : photothérapie TL01 classique trois fois par semaine pendant 6 semaines.

À la fin des 6 semaines de traitement, le PASI 75 et le PASI 90 étaient atteints plus rapidement et bien plus souvent dans les groupes ayant bénéficié des bains géothermiques (68,1 % et 18,2 % pour le groupe I ; 73,1 % et 42,3 % pour le groupe II) que dans le groupe TL01 en monothérapie (16,7 % et 0 %). Cependant, dans ce groupe III, la poursuite des UVB pendant 4 semaines supplémentaires (total de 10 semaines) a permis d'atteindre le PASI 75 pour 67 % des patients.

L'intérêt de cette étude (promotionnelle ?) est de montrer que l'association à la photothérapie d'une balnéothérapie permet de réduire plus rapidement le PASI (et la dose cumulée d'UVB) et d'induire une rémission plus longue : le taux de rechute 6 mois après la cure est de 30 % dans les groupes I et II, alors qu'il est de 56 % dans le groupe photothérapie seule. En conclusion, le Blue Lagoon est un cocktail (connu par les amateurs) qui peut être recommandé aux psoriasiques, à condition de prendre un vol pour Reykjavik.

3. Photothérapie à domicile : une alternative intéressante

>>> Depuis 10 ans, la photothérapie UV à domicile (PUVD) connaît un développement important dans les pays du Nord de l'Europe (Hollande, Allemagne, Écosse) et en Amérique du Nord essentiellement motivé par les insuffisances de la prise en charge financière de la photothérapie UV classique, mais aussi par les contraintes liées à la démographie médicale, à l'éloignement géographique des centres de photothérapie (hospita-

liers ou libéraux) et aux occupations professionnelles des patients.

>>> En 2002, une étude écossaise avait établi la faisabilité (sous une surveillance médicale régulière) et l'efficacité d'une PUVD par un module Waldmann équipé de huit tubes TL01. En 2009, une équipe néerlandaise a montré une efficacité et une tolérance similaire entre une photothérapie TL01 hospitalière et une PUVD, pour un coût total identique (752 € vs 800 €), avec une satisfaction des patients (notamment en qualité de vie) plus nette pour la PUVD. En 2013, une étude américaine [8] a comparé le coût d'une photothérapie TL01 réalisée à domicile après achat par le patient pour 2 600 \$ d'un module équipé de six lampes (Panasol II) et le coût pour le patient d'une photothérapie TL01 réalisée en cabinet médical, à raison de trois séances par semaine pendant 12 semaines, en additionnant les frais de déplacement (prix de l'essence, amortissement du véhicule) et la perte salariale horaire. Pour les 12 semaines de traitement, le coût des voyages varie de 1 871 \$ (20 minutes pour un trajet de 10 miles) à 4 864 \$ (2 heures pour un trajet de 50 miles). Ces frais, supportés par le patient, deviennent supérieurs au coût de l'acquisition d'un module PUVD quand le trajet aller-retour est supérieur ou égal à 20 minutes (2 600 \$ vs 2 620 \$).

>>> Une autre approche est la possibilité pour le patient de réaliser la photothérapie en milieu hospitalier ambulatoire en s'auto-administrant les doses (sans intervention médicale ou infirmière). À condition d'avoir suivi un programme de formation sur 2 jours, une étude écossaise [9] montre que l'autogestion de la dose UV par le patient est faisable, efficace et sans danger pour des malades informés et "éclairés".

>>> En France, plusieurs sociétés proposent déjà des unités de PUVD (localisée ou corps entier) à l'achat ou à la location par Internet (<http://puvadom.com>), mettant à disposition des tubes UVA à large

spectre, des tubes UVB à spectre étroit ou des tubes UVB-UVA à spectre UV6. Selon la législation en vigueur (décret n° 97-617 du 30 mai 1997), ces dispositifs font partie des appareils de type UV2, sont réservés à un usage thérapeutique (sur prescription et sous la responsabilité d'un médecin) et ne peuvent être vendus au public ni mis à sa disposition.

D'après les données de la littérature, la PUVD semble constituer une alternative intéressante en termes de sécurité, d'efficacité et de coût à la photothérapie réalisée dans des centres dermatologiques, permettant aux patients d'accéder plus facilement à ces traitements contraignants.

Avant que les dermatologues puissent recommander, voire prescrire la PUVD, des précautions sont indispensables [10] : – seuls les tubes UVB-SE (qui ont été évalués par des études médicales) peuvent être utilisés, avec un matériel muni d'un système de contrôle limitant le nombre de séances et leur durée ;

– la mise à disposition ne peut s'envisager que sous forme de location temporaire à durée limitée, encadrée par une prescription dermatologique qui en précisera et vérifiera le nombre de séances.

À ces seules conditions, la PUVD pourrait constituer une solution thérapeutique intéressante et sûre pour nos patients. Ce traitement reste cependant à la charge du malade, même si la prise en charge par la sécurité sociale pourrait se concevoir.

Bibliographie

1. RICHARD EG, HÖNIGSMANN H. Phototherapy, psoriasis, and the age of biologic. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014;30:3-7.
2. LEHMANN P. Phototherapy in the era of biologicals. *Hautarzt*, 2013;64:345-348.
3. LE MOIGNE M, SOMMET A, LAPEYRE-MESTRE M *et al*. Healthcare cost impact of biological drugs compared with traditional systemic treatments in psoriasis: a cohort analysis in the French insurance database. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013 Nov. 15. doi:10.1111/jdv.12318. [Epub ahead of print].

4. CALZAVARO-PINTON PG, SALA R, ARISI M *et al.* Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2013;169:130-136.
5. OSMONCEVIC A, GILLSTEDT M, WENNBERG AM *et al.* The risk of skin cancer in psoriasis patients treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol*, 2013 Dec. 5 [Epub ahead of print].
6. DARNE S, STEWART LC, FARR PM *et al.* Investigation of cutaneous photoadaptation to narrowband ultraviolet B. *Br J Dermatol*, 2013 Oct. 11 [Epub ahead of print].
7. EYSTEINSDÓTTIR JH, ÓLAFSSON JH, AGNARSSON BA *et al.* Psoriasis treatment: faster and long-standing results after bathing in geothermal seawater. A randomized trial of three UVB phototherapy regimens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014;30:25-34.
8. YENTZER BA, GUSTAFSON CJ, FELDMAN SR. Explicit and implicit copayments for phototherapy: examining the cost of commuting. [Journal Article]; *Dermatol Online J*, 2013;19:18563.
9. YULE S, SANYAL S, IBBOTSON S *et al.* Self-administration of hospital-based narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: a feasibility study in an outpatient setting. *Br J Dermatol*, 2013;169:464-8. doi: 10.1111/bjd.12312.
10. AUBIN F, JEANMOUGIN M, BACHELEZ H. Photothérapie ultraviolette à domicile. *Ann Dermatol Venereol*, 2013;140:645-646.

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



→ E. BEGON

Actualités des biothérapies anti-TNF et anti-IL-12/23

L'arsenal thérapeutique va s'enrichir dans les années futures de nouvelles biothérapies du psoriasis. Cet article vise

à montrer l'actualité des biologiques utilisés à présent dans le psoriasis modéré à sévère par un choix d'articles parus en 2013 et début 2014. Les stratégies d'utilisation et d'optimisation des biologiques, les données actualisées de tolérance et l'obtention de l'AMM de l'ustékinumab dans le rhumatisme psoriasique sont les points forts de cette actualité.

1. Comment utiliser et optimiser le traitement du psoriasis par biologiques ?

Deux interrogations reviennent fréquemment lors de l'utilisation au long cours d'une biothérapie chez un patient psoriasique : si le patient est blanchi, doit-on diminuer voire arrêter ? Si la réponse est insatisfaisante, comment l'améliorer ? Des recommandations ont été émises par un panel d'experts d'Europe et du Canada regroupant 147 dermatologues dans 33 pays au sujet de l'utilisation des biothérapies au long cours [1]. Un consensus a été dégagé concernant le mode d'utilisation – en continu ou à la demande – et sur les modes d'optimisation des biothérapies. En cas de blanchiment continu sous étanercept (Enbrel) et adalimumab (Humira), l'espacement de dose est recommandé. Pour l'infliximab (Remicade), il existe un risque d'échappement et l'espacement de doses n'est pas recommandé. Une diminution de la dose d'infliximab entre 3 et 5 mg/kg/cure, notamment en cas de traitement combiné avec méthotrexate, pourra être réalisée. Pour l'ustékinumab, les espacements de doses au-delà de 12 semaines ne sont pas conseillés, mais il est possible de réduire la dose de l'injection de 90 à 45 mg toutes les 12 semaines.

L'adjonction d'un traitement systémique à une biothérapie est envisageable pour améliorer l'efficacité, optimiser le profil risque/bénéfice, réduire le risque d'immunogénicité et maintenir une rémission à long terme. Les combinaisons possibles sont :

- la combinaison d'une biothérapie anti-TNF avec le méthotrexate entre 5 et 15 mg/semaine, schéma bien connu des rhumatologues, ayant pour avantage de potentialiser l'effet de l'agent anti-TNF et de réduire l'immunisation anti-molécule, notamment en cas de recours aux agents monoclonaux membranaires ;
- l'association biothérapie et acitrétine est possible, mais les données d'efficacité sont plus limitées ;
- la combinaison ciclosporine et biothérapie ne peut être que de recours exceptionnel car susceptible d'augmenter le risque de cancer cutané.

En cas d'échec partiel d'une biothérapie, plusieurs stratégies d'optimisation peuvent être adoptées afin d'atteindre l'objectif thérapeutique :

- réduire l'espacement de dose par exemple en rapprochant les injections d'Humira toutes les semaines ou maintenir l'Enbrel à 50 mg 2 fois/semaine ;
- pour le Stelara, augmenter de 45 à 90 mg toutes les 12 semaines (le prix des deux posologies est identique) ou au besoin passer à 90 mg ;
- envisager une combinaison avec un traitement systémique type méthotrexate ou acitrétine ;
- relayer par une autre biothérapie sans nécessité de période d'attente (*wash out*) entre deux biothérapies.

2. Données de tolérance de l'ustékinumab à 5 ans

Ces données de tolérance sont issues des données poolées des deux grandes études multicentriques PHOENIX 1 et 2 qui ont prouvé l'efficacité de la molécule [2]. Environ 70 % des patients ayant reçu au moins une dose d'ustékinumab ont poursuivi leur traitement au long cours. Environ un tiers des patients a nécessité un ajustement de dose (augmentation de posologie ou rapprochement temporel des injections) afin de maintenir l'efficacité sur le long terme. Les données de tolérance au long cours sont issues de 3 117 patients (soit près de 9 000 patients/année) ayant

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

reçu une ou plusieurs injections d'ustékinumab dont 1 482 patients traités au moins 4 ans et 838 pendant 5 ans. Les effets secondaires les plus fréquents sont les infections bénignes oropharyngées. Aucune infection telle que celle décrite dans les déficits immunitaires de la voie IL-12/23 (salmonellose, candidose, mycobactérioses agressives) n'a été observée. Aucun cas de tuberculose active ou de réactivation tuberculeuse n'est relevé. Aucun surrisque de néoplasie, incluant les néoplasies cutanées, n'a été observé. L'incidence comparée à la cohorte de Framingham des événements ischémiques cardiovasculaires (taux d'événements attendus pour une population aux facteurs de risque cardiovasculaire comparables) n'a pas mis en évidence de risque accru d'accidents ischémiques.

3. Maintien à long terme de l'efficacité des biothérapies : données de la vie réelle

Une étude multicentrique italienne rétrospective s'est intéressée au maintien d'efficacité des biothérapies [3]. L'analyse a inclus 650 patients psoriasiques, entre 2007 et 2011, ayant reçu au moins 3 mois une biothérapie anti-TNF aux posologies habituelles. Tous les patients étaient naïfs de biothérapie. La durée moyenne d'observation était de 29 mois. La biothérapie possédant le plus long maintien était l'Enbrel (51,4 mois) devant le Remicade (36,8 mois) et l'Humira (34,7 mois).

4. Les anticorps anti-médicament réduisent l'efficacité des biologiques

L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact de la concentration sérique d'adalimumab et d'étaanercept et la présence d'Ac anti-médicament (*anti-drug antibodies* [ADA]) sur la réponse clinique à 6 mois dans une cohorte de patients psoriasiques [4]. Les dosages étaient effectués aux semaines 4, 12 et 24 chez 56 patients sous traitement. Un taux sérique faible d'adalimumab était

prédictif d'une mauvaise réponse thérapeutique, mais ce taux n'était pas corrélé à la perte d'efficacité pour l'étaanercept. Des ADA étaient présents chez 25 % des patients non répondeurs à l'Humira. Les auteurs proposent deux options selon les résultats biologiques obtenus : changer de traitement ou l'associer à un système si la concentration sérique est faible et le taux d'anticorps neutralisant élevé ; augmenter les doses en cas de concentration sérique faible et absence ou taux moindre d'ADA. Mais cette technique de dosage n'est pas suffisamment fiable et standardisée à l'heure actuelle pour que nous franchissions l'étape d'une médecine "sur-mesure" adaptée au plus près au profil du patient.

Dans cette autre série de 80 patients traités par adalimumab Humira pendant 1 an, la moitié des patients ont présenté des ADA et ce dans les 24 premières semaines pour la majorité [5]. Ces anticorps influencent négativement le taux sérique et la bonne réponse clinique. Augmenter la posologie en rapprochant les doses n'a pas permis de récupérer une efficacité chez les patients s'étant immunisés contre la molécule.

5. Sécurité d'emploi de l'adalimumab : données issues de méta-analyses

Cette étude est une méta-analyse portant sur 71 essais mondiaux de l'adalimumab dans toutes les indications potentielles dermatologiques, rhumatologiques et gastro-entérologiques [6]. Un calcul de risque d'effet indésirable a été calculé pour 100 patients/année de traitement (100 patients traités pendant 1 an) et comparé au risque relatif du même événement selon les registres épidémiologiques de surveillance. Pour les patients psoriasiques (3 010 patients), il est observé par année de traitement une infection sévère chez 1,7 patients/100, une tuberculose chez 1 patient/1 000, un cancer cutané chez 2 patients/1 000. Le taux d'infections sévères est bien supérieur en rhumatologie et gastro-entérologie (4,6 à

6,7 événements sur 100 patients/année) en raison du terrain immunologique, de l'association aux corticoïdes. Le risque d'infection sévère est stable dans le temps. Ces infections sont principalement des infections bactériennes communes notamment pneumonies, infections des parties molles, pyélonéphrites.

L'adalimumab n'augmente pas l'incidence des néoplasies malignes en général, hormis un surrisque faible de lymphomes dans la polyarthrite rhumatoïde (pathologie prédisposante) et de cancers cutanés mélaniques dans les autres indications. Dans cette méta-analyse, 23 observations de mélanome ont été observées, principalement dans l'indication psoriasis avec un SIR (*Standardized International Ratio*) de 4,37.

6. Quelle biothérapie a la plus grande efficacité ?

Cette méta-analyse a colligé toutes les données des études randomisées vs placebo concernant les quatre biothérapies ayant l'AMM dans le psoriasis en plaques ainsi que les traitements systémiques conventionnels (MTX, ciclosporine) [7]. L'efficacité était jugée sur le taux de réponse PASI 75 entre 8 et 16 semaines. L'infliximab se révélait le traitement le plus efficace. L'efficacité de l'adalimumab et de l'ustékinumab était comparable et était supérieure à celle de l'étaanercept et des traitements systémiques conventionnels. L'ustékinumab se révélait plus efficace que l'étaanercept dans une étude comparative randomisée. Du fait de l'hétérogénéité du mode de recueil des effets indésirables entre les essais, une comparaison du degré de tolérance de chaque molécule était difficile.

7. Quelle biothérapie permet le plus long maintien d'efficacité à long terme ?

Cet article de réflexion biostatistique sur la méthodologie des essais cli-

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

niques montre qu'il est très difficile de répondre à cette question [8]. En effet, si les données concernant le taux de réponse dans le temps d'une cohorte de patients traités sont disponibles, la méthode d'analyse statistique choisie de ces données donne des résultats très variés, rendant impossible une comparaison. Immanquablement, au cours du temps, des patients sont perdus de vue ou sortent de l'étude. Les données manquantes sont nombreuses et la population étudiée s'amenuise. Par exemple si un patient sous traitement est perdu de vue, la sortie d'étude peut être analysée de plusieurs façons : échec alors qu'il est peut être resté en rémission, rémission alors qu'il a pu évoluer ultérieurement vers l'échec, exclu de l'analyse quelle que soit la réponse. La variabilité des méthodes d'analyse choisie selon la molécule ne nous offre pas de données comparatives fiables. Soyons donc toujours vigilant à la méthodologie des chiffres lorsque des données d'efficacité à long terme nous sont proposées.

8. Quelle biothérapie est la plus rapidement efficace ?

Cette étude s'est intéressée à la rapidité d'action des biothérapies et traitements systémiques conventionnels du psoriasis [9]. À ce jour, la littérature psoriasique s'est peu focalisée sur ce paramètre d'efficacité. La rapidité d'action était définie par le nombre de semaines nécessaires pour atteindre le score PASI 75 chez au moins 25 % des patients traités. L'infliximab se révélait le plus rapidement efficace (3,5 semaines) suivi de l'ustékinumab (4,6 à 5,1 semaines selon la dose), similaire à l'adalimumab (4,6 semaines) et devant l'éta-nercept (6,6 semaines posologie haute). Concernant les systémiques, des données robustes existaient pour la ciclosporine (6 semaines) mais étaient parcellaires pour le méthotrexate (3,2 semaines posologie haute).

9. L'adalimumab dans la vraie vie

Cette étude espagnole a analysé rétrospectivement 119 patients psoriasiques traités par adalimumab dans la vie réelle hors essai thérapeutique, entre 2008 et 2013 [10]. La durée moyenne de traitement était de 25 mois. Un blanchiment/quasi blanchiment (PASI 90) était observé chez la moitié des patients à 4 mois, 6 mois et 1 an. Les patients naïfs antérieurement de tout biologique étaient meilleurs répondeurs. En analyse multivariée, le maintien d'une bonne réponse sur le long terme était corrélé à la bonne efficacité PASI 90 à 6 mois. Huit effets secondaires sévères étaient observés, correspondant à 0,032 événements secondaires pour 100 patients/année de traitement incluant une réactivation de tuberculose.

10. Échec de tous les anti-TNF : passer à l'ustékinumab

Ce travail rétrospectif multicentrique a cherché à identifier des facteurs de risque à l'échec successif de toutes les biothérapies anti-TNF (infliximab, étanercept, adalimumab) [11]. 22 patients multiréfractaires aux anti-TNF ont été identifiés sans qu'aucun facteur de risque puisse être clairement établi sur cet échantillon. La grande majorité (94 %) des patients traités ensuite par ustékinumab se révélaient excellents répondeurs suggérant que, dans certains psoriasis, le blocage de la voie du TNF n'est pas la cible immunologique de choix.

11. Initier l'infliximab et... ne plus l'arrêter

C'est la conclusion de cette étude prospective randomisée ayant comparé deux schémas de traitements après 6 mois d'utilisation de l'infliximab [12]: soit poursuivre la molécule, soit choisir un traitement intermittent à la demande en cas de réaggravation. L'étude a comparé 222 patients traités en continu vs

219 traités de façon intermittente. Dans le groupe intermittent, les réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion étaient plus fréquentes (4 % vs < 1 %), et le taux d'efficacité à 1 an moindre (47 % de patients répondeurs PASI 75 à 1 an vs 80 % bras continu).

12. Psoriasis du sujet âgé : les biothérapies sont efficaces et bien tolérées

La prise en charge du psoriasis modéré à sévère du sujet âgé est difficile compte tenu de l'immunodépression liée à l'âge et des comorbidités nombreuses. Un travail rétrospectif italien portant sur 187 patients psoriasiques âgés de plus de 65 ans traités par systémiques (ciclosporine, MTX, acitrétine, puva-thérapie), ou biologiques anti-TNF et ustékinumab, conclut à la nette efficacité et bonne tolérance des biothérapies à cet âge de la vie [13]. L'âge moyen était de 71,3 ans. Les biologiques se révélaient plus efficaces que les traitements conventionnels à S12. Le taux global d'effets secondaires était identique entre les deux types de traitements variant de 0,11 à 0,3 pour 100 patients/années traités par biologiques vs 0,12 pour le méthotrexate. L'éta-nercept était la biothérapie anti-TNF la mieux tolérée. Les infections étaient rares mais plus fréquentes sous biothérapies (0,05 à 0,12 sur 100 patients/année) vs méthotrexate où elles sont quasi inexistantes (0,01 sur 100 patients/année).

13. Quels sont les facteurs associés à un maintien de la réponse par infliximab ?

Aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée aux facteurs de réponse prolongée à une biothérapie. Cette étude rétrospective multicentrique a cherché à identifier les facteurs corrélés à un maintien de la réponse durable sous infliximab [14]. L'analyse a comparé 71 patients présentant une réponse prolongée à l'infliximab Remicade

(maintien d'efficacité au-delà d'un an) vs 23 patients ayant perdu leur bonne réponse initiale à la molécule entre 3 mois et 1 an. Cependant, cette étude qui a analysé des paramètres cliniques, démographiques et de procédures de traitement n'a identifié aucun paramètre prédictif d'échappement ou de réponse prolongée. De plus vastes études multicentriques sont souhaitables.

14. Biothérapies anti-TNF : bientôt des biosimilaires

Les biomédicaments ou biothérapies sont issus de procédures de fabrication complexe, obtenues par génie génétique et non par procédés chimiques. Ces anticorps recombinants ont une structure voisine des Ac naturels. La haute technologie des procédés de fabrication et la haute complexité stéréochimique de ces grosses molécules font qu'il est très difficile d'obtenir une copie en tout point similaire à la molécule princeps. Les médicaments biosimilaires sont similaires et non pas identiques à la molécule biologique de référence. La synthèse d'une copie exacte à partir d'organismes vivants est impossible à garantir. Conscientes de cette difficulté industrielle, les agences ont renforcé les exigences sanitaires permettant de déclarer ces copies génériques de la molécule initiale. Les génériques des petites molécules, faire la preuve de leur qualité irréprochable en matière d'efficacité et tolérance dans des études renouvelées de phase III. Leur lancement sur le marché nécessite donc des études de phase coûteuses avant d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché.

La Commission européenne du médicament a d'ores et déjà approuvé l'AMM de deux médicaments biosimilaires de l'infliximab cet automne 2013. Le Remsima et l'Inflectra (laboratoire Hospira) biosimilaires de l'infliximab sont autorisés dans les mêmes indica-

tions que l'infliximab. Les autres anti-TNF étanercept et adalimumab vont bientôt tomber dans le domaine public, et la course à la mise sur le marché de leurs biosimilaires est déjà furieusement lancée.

15. Efficacité de l'ustékinumab dans la maladie de Crohn

L'ustékinumab, dernière biothérapie anti-IL-12/23, a connu un premier développement dans le psoriasis cutané. À l'instar des anti-TNF, ce biologique a fait l'objet de larges essais multicentriques randomisés dans les indications rhumatologiques et gastro-entérologiques que sont le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn.

Cette étude prospective multicentrique a inclus 526 patients atteints de maladie de Crohn en échec des anti-TNF randomisés en deux bras ustékinumab (à des posologies variant de 1,3 et 6 mg/kg par voie intraveineuse) vs placebo [15]. À la semaine 6, les 145 patients répondeurs au biologique étaient de nouveau randomisés dans une étude d'entretien ustékinumab 90 mg sous-cutané à 2 et 4 mois vs placebo. Notons que les doses de biologique utilisées étaient supérieures à celles employées au cours du psoriasis et que la phase d'induction est intraveineuse. Les résultats initiaux sont décevants : à S6, la molécule ne se détache pas du placebo en termes de réponse. Ultérieurement, la poursuite de l'ustékinumab augmentait significativement le degré de réponse à S22 (41,7 % de répondeurs sous ustékinumab vs 27,4 % sous placebo), mais uniquement chez les bons répondeurs initiaux. L'efficacité sur l'inflammation colique de l'ustékinumab apparaît donc moins nette que sur la peau.

16. L'ustékinumab a obtenu son AMM dans le rhumatisme psoriasique

L'ustékinumab a fait l'objet d'une étude multicentrique prospective vs placebo

de phase III dans le rhumatisme psoriasique. Un total de 312 patients présentant un rhumatisme psoriasique actif malgré le traitement par anti-TNF ou le traitement conventionnel étaient randomisés en deux bras : ustékinumab 45 ou 90 mg selon le poids (< ou > 90 kg) aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines (même schéma que le psoriasis cutané) vs placebo pendant 1 an [16]. Les patients, après la troisième injection, étaient ensuite tous traités par ustékinumab pendant 12 semaines. 180 patients de cette étude avaient déjà reçu un biologique. Une efficacité en ACR 20 était observée à 24 semaines chez 43,8 % des patients sous ustékinumab vs 20,2 % sous placebo. Cette efficacité était aussi bien observée dans la population antérieurement traitée par anti-TNF que chez les naïfs et était maintenue à 1 an. Ces données offrent une nouvelle opportunité de traitement aux rhumatologues chez les patients en échec d'anti-TNF et permettent aux dermatologues un traitement combiné cutané-articulaire quand c'est nécessaire. L'impact de l'ustékinumab sur l'inflammation articulaire reste toutefois inférieur aux anti-TNF en termes de réponse ACR 20/50. L'ustékinumab est surtout efficace sur les enthésites et synovites périphériques.

17. Psoriasis paradoxaux au cours des colites inflammatoires

Le psoriasis paradoxal est la survenue *de novo* d'un psoriasis au cours d'un traitement anti-TNF dans une autre indication que cutanée. Cette étude gastro-entérologique a identifié 27 cas de psoriasis paradoxaux dans une série rétrospective de 1 004 patients traités pour maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique par différents anti-TNF dont infliximab et adalimumab [17]. L'incidence de l'événement est donc de 2,7 % et le délai de survenue – très long – de plus de 2 ans (126,8 semaines sous infliximab). La majorité des patients

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

(60 %) ont poursuivi leur anti-TNF malgré cet effet secondaire. Deux tiers des patients traités par un autre anti-TNF en relais ont vu leurs lésions s'améliorer, suggérant que cette toxidermie n'est pas un effet de classe.

Bibliographie

- MROWIETZ U, DE JONG E, KRAGBALLE K *et al.* A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013.
- PAPP KA, GRIFFITHS CE, GORDON K *et al.* Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*, 2013; 168: 844-854. doi:10.1111/bjd.12214.
- ESPOSITO M, GISONDI P, CASSANO N *et al.* Survival rate of anti-TNF alpha treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicenter observational study. *Br J Dermatol*, 2013;169:666-672. doi:10.1111/bjd.12422.
- MAHIL SK, ARKIR Z, RICHARDS G *et al.* Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single centre, cohort study. *Br J Dermatol*, 2013;169:306-313. doi:10.1111/bjd.12341.
- MENTING SP *et al.* Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA Dermatol*, 2013.
- BURMESTER GR, PANACCIONE R, GORDON KB *et al.* Adalimumab: long-term safety in 23458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:517-24. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201244. Epub 2012 May 5. Review.
- SCHMITT J1, ROSUMECK S, THOMASCHESKI G *et al.* Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2014;170:274-303. doi:10.1111/bjd.12663.
- LANGLEY RG, REICH K. The interpretation of long term trials of biologic treatments for psoriasis: trial designs and the choices of statistical analyses affect ability to compare outcomes across trials. *Br J Dermatol*, 2013;169:1198-206. doi:10.1111/bjd.12583.
- NAST A, SPORBECK B, ROSUMECK S *et al.* Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systemic review on the rapidity on the onset of action. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1963-70. doi:10.1038/jid.2013.78. Epub 2013 Feb 20.
- LÓPEZ-FERRER A, VILARRASA E, GICH JJ *et al.* Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish center. *Br J Dermatol*, 2013;169: 1141-1147. doi:10.1111/bjd.12543.
- VIGUIER M, LIVIDEANU C, BEYLOT-BARRY M *et al.* Observational case series on a group of psoriasis patients who failed to respond to any TNF blockers. *J Dermatolog Treat*, 2014;25:75-7. doi:10.3109/09546634.2013.806766. Epub 2013 Jun 20.
- REICH K, WOZEL G, ZHENG H *et al.* Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomised, long term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*, 2013;168:1325-34. doi:10.1111/bjd.12404.
- PIASERICO S, CONTI A, CONSOLE FL *et al.* Efficacy and Safety of Systemic Treatments for Psoriasis in Elderly Patients. *Acta Derm Venereol*, 2013 Oct 24. doi:10.2340/00015555-1719. [Epub ahead of print].
- MAGIS Q, RICHARD MA. Réponse prolongée à l'infliximab: étude rétrospective multicentrique. Communication orale COO89. Congrès JDP 2013.
- SANDBORN WJ, GASINK C, GAO LL *et al.* Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2012;367:1519-28. doi:10.1056/NEJMoa1203572.
- RTCHLIN C, RAHMAN P, KAVANAUGH A *et al.* Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*, 2014 Jan 30. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204655. [Epub ahead of print].
- AFZALIA A, WHEAT CL, HUIJK *et al.* The association of psoriasiform rash with anti-tumour necrosis factor anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis*, 2013 Nov 20. pii:S1873-9946 (13) 00379-6. doi:10.1016/j.crohns.2013.10.013. [Epub ahead of print].

L'auteur déclare avoir des conflits d'intérêt avec les laboratoires pharmaceutiques Abbvie, Pfizer et Janssen (rémunération pour conseil scientifique, présentation en tant qu'orateur à des réunions sponsorisées, financement de congrès).



→ J. PARIER

Les nouveaux traitements

1. Les traitements locaux

Si les psoriasis modérés à sévères voient la panoplie de traitement pour les soulager s'agrandir énormément depuis quelques années, les psoriasis légers – les plus fréquents – qui pèsent pourtant nettement sur la qualité de vie des patients ont été moins gâtés. Pour ces psoriasis, non seulement l'efficacité est importante mais l'observance est cruciale car la balance efficacité/désagrément du traitement est capitale. Certes, les traitements existants ont fait de gros efforts sur la galénique, mais nous avons grand besoin de nouvelles classes thérapeutiques.

En 2013, pas moins de treize traitements locaux étaient en expérimentation dont un dérivé de la vitamine D [1] en mousse pour les enfants. Nous allons cependant nous intéresser surtout aux nouvelles molécules [2].

Deux anti-Janus kinase (JAK), le tofacitinib et le ruxolitinib, ont donné lieu à des études de phase II et I respectivement. Ils sont donc encore assez loin d'être disponibles pour les patients :

– le premier, concentré à 2 % en pomade contre le véhicule avec 71 patients inclus sur 28 jours, a montré 54 % d'amélioration vs 41 % pour le véhicule en sachant pour mémoire que les dérivés de la vitamine D donnent dans les mêmes

conditions 32 %, les dermocorticoïdes 52 % et l'association des deux 61 % ;
– le second à 1,5 % [3] en crème contre la bétaméthasone, le calcipotriène et le véhicule, a donné des résultats équivalents entre les deux classes thérapeutiques connues.

Ces résultats ne montrent pas des miracles mais sont intéressants. Certains patients ne répondent pas aux dérivés de la vitamine D, plus rarement aux dermocorticoïdes ; ainsi, tout traitement avec une nouvelle voie d'abord physiopathologique est bien venu.

2. Les traitements systémiques

● Par voie orale

Dix-huit traitements *per os* ont été expérimentés en 2013, trois en phase III et les autres en phase II.

On retrouve de “vieux amis” tels que l'acide fumarique qui, par ces essais, sera peut-être un jour commercialisé ailleurs qu'en Allemagne, l'alitrétinoïne pour les psoriasis pustuleux palmoplantaires et le voclosporin, immunosuppresseur de la même famille que la ciclosporine.

Mais nous trouvons des nouvelles molécules au mode d'action plus innovant. Elles agissent en inhibant la fabrication des cytokines pro-inflammatoires comme les TNF alpha, l'IL-17, l'IL-23 et l'interféron gamma, mais indirectement. En effet, les stimuli pro-inflammatoires agissent sur les cellules par différentes voies de signalisation sur des récepteurs membranaires qui entraînent des réactions intracellulaires lesquelles déclenchent le cercle vicieux de l'inflammation. Ces molécules ne sont pas des anticorps anti-cytokines comme les biothérapies – protéines complexes, détruites par la chaleur et les enzymes digestifs et donc administrables seulement par voie parentérale et onéreuses à produire – mais des traitements possibles *per os* et de moindre coût de fabrication.

Les deux principales voies développées actuellement sont les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (APD4) avec l'aprémilast et les anti-JAK kinases avec le tofacitinib, l'AS015K et le baricitinib.

>>> **L'aprémilast** [4] a déjà donné lieu en 2012 à des résultats qui se sont confirmés et complétés avec un essai publié sur 440 patients, 352 sous le traitement à 10, 20 ou 30 mg par jour et 88 sous placebo suivis sur 24 semaines. Un autre essai a porté sur 204 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par 20 ou 40 mg par jour. Le PASI 75 a été atteint en 16 semaines par 41 % des patients à 30 mg ; le NAPSI 50 à 30 mg est atteint par environ 45 % des patients, et le PPGAEO 1 (pour l'appréciation des psoriasis palmoplantaires) s'est amélioré à 30 mg chez 62 % des patients. En rhumatologie, l'ACR20 a été atteint à 40 mg à S12 par 45 % des patients et l'ACR 50 par 17 %. Des effets secondaires sont apparus dans 5 % des cas à S16 au total, surtout digestifs (nausées [18 %] et diarrhées [14 %]) et des céphalées.

>>> **Le tofacitinib** a été testé sur 197 patients en 2012 contre placebo en essai randomisé, en double aveugle, multicentrique. Le PASI 75 est atteint à S12 à 15 mg 2 fois/j par 67 % des patients, le PASI 90 par 33 % et le PGA est “à blanchi ou presque blanchi” pour 73 % des patients. La tolérance est excellente ; il n'y pas de différence significative avec le placebo. Actuellement, il est en essai en phase III dans le psoriasis contre l'étanercept, dans le rhumatisme psoriasique en phase III contre l'adalimumab et, très prochainement, les résultats de deux essais portant sur 1 100 patients devraient être publiés (AAD 2014).

Ces traitements par voie buccale vont venir ajouter des étapes avant de passer aux biothérapies car si le MTX n'est pas efficace ou bien toléré, les autres traitements sont d'indication plus restreinte (compliquée chez les femmes en âge de procréer pour l'acitrétine, limi-

tation nette dans le temps pour la CsA, limitation pour la dose et la possibilité pratique de la réaliser pour la photothérapie).

● Par voie injectable

Sept traitements injectables sont actuellement en essai thérapeutique : deux en phase II et le reste en phase III, des anti-IL-23, un anti-TNF et surtout des anti-IL-17 qui constituent la principale innovation thérapeutique dans cette catégorie des injectables.

L'IL-17 est sécrétée par les lymphocytes Th17. On compte trois types d'IL-17 : la A, la F et la mixte A/F. La fraction A agit sur les kératinocytes, les cellules endothéliales et l'inflammation ; son blocage diminue la prolifération et la différenciation kératinocytaire, le relargage de cytokine pro-inflammatoire et réduit l'infiltrat inflammatoire.

>>> **Le brodalumab** a déjà donné ses résultats en 2012, mais il n'est pas inutile de les rappeler. En phase II randomisée, en double aveugle, une expérimentation a porté sur 198 patients sur 12 semaines. Les injections sous-cutanées se faisaient à J1, J7, J14, puis toute les 2 semaines jusqu'à S10 pour les dosages de 70 mg, 140 mg, 210 mg ou placebo. Un autre groupe à 280 mg était injecté à J1, S4, S8. L'évaluation pour tous les groupes se terminait à S12. L'échantillon était cohérent et 62 patients n'étaient pas naïfs de biothérapie (très souvent ces patients répondent moins bien). Les résultats ont été excellents, quasi équivalents pour les groupes 140 mg et 210 mg avec des PASI 75 et 90 respectivement à 77 % et 72 % d'une part et 82 % et 75 % d'autre part, un peu moins bon pour le groupe 280 mg mais moins souvent injecté avec 67 % et 57 %. De plus, ces résultats étaient déjà pratiquement à ce niveau d'efficacité à 1 mois. Pour les effets secondaires, il n'y a pas de différence significative avec le groupe placebo et aucun effet secondaire grave.

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

>>> **L'ixekizumab** a été expérimenté en phase II randomisée, en double aveugle, pendant 16 semaines sur 142 patients à 10 mg, 25 mg, 75 mg, 150 mg et contre placebo. Les injections sous-cutanées se faisaient à J1, S2, S4 puis toutes les 4 semaines jusqu'à S16. Les résultats ont également été très bons avec, pour les dosages à 75 mg et 150 mg, des PASI 75 et 90 respectivement de 83 % et 59 % vs 82 % et 71 %, ces chiffres étant déjà atteints vers 8 semaines. La tolérance a été excellente sans aucun effet secondaire grave et aucune différence avec le placebo

>>> Pour le **secukinumab**, les résultats de phase II et III ont été publiés en 2013 et sont très encourageants. Une étude en phase II, randomisée, en double aveugle, portait sur 125 patients avec des doses de 25 mg, 75 mg ou 150 mg ou placebo. Puis l'étude FIXTURE en phase III a inclus 1 306 patients à 150 mg ou 300 mg vs étanercept et placebo dans des groupes à peu près égaux en nombre, avec un peu plus de 10 % de patients non naïfs de biothérapie. Ces résultats n'ont pas encore été publiés mais ont été communiqués lors du dernier congrès de l'EADV. Le PASI 75 est atteint par 86,7 % des patients sous 300 mg à S12, le PASI 90 par 72,4 % et le PASI 100 par 36,8 % ; à 1 mois, le PASI 50 est atteint à 150 mg et dépassé à 300 mg. La tolérance montre un accident vasculaire cérébral dans le groupe 150 mg, pas dans le 300 mg, ce qui n'est pas significatif mais une augmentation des effets secondaires non graves par rapport au groupe placebo notamment au niveau des infections légères à modérées. L'immunogénicité montre une apparition d'anticorps anti-

médicaments dans à 0,4 % des cas. Une étude en rhumatologie de petite taille, avec 30 patients inclus, a montré 59 % de bons répondeurs sans problème majeur de tolérance.

L'apparition de ces anti-IL-17 a permis de faire de gros progrès dans la compréhension de la physiopathologie du psoriasis, notamment de faire la jonction entre l'inflammation et le renouvellement accéléré de l'épiderme, et ils élargissent grandement notre arsenal thérapeutique. Les résultats en phase II et III sont positifs mais, bien entendu, ces données seront à confronter ultérieurement à la pratique courante.

Conclusion

L'entrée du psoriasis dans une maladie générale nécessitant un minimum d'interrogatoire et d'examen clinique pour dépister des comorbidités se confirme d'années en années, et il faut absolument prendre conscience de ce fait et dépister les maladies associées.

Il y a eu d'énormes progrès thérapeutique depuis quelques années avec l'apparition des biothérapies qui ont changé la vie des patients qui vivaient difficilement avec leur maladie, et le suivi de ces traitements au fil du temps est plutôt rassurant quant aux effets secondaires. Ceux qui échappent, résistent ou tolèrent mal les médicaments sur le marché ont la perspective de nouvelles molécules innovantes qui vont encore diminuer grandement le nombre de patients non améliorés. Des efforts sont faits pour rentrer les formes non

classiques et difficiles à traiter dans les essais cliniques.

La photothérapie reste un traitement intéressant mais souvent limitant par la difficulté pour les patients d'y accéder. La "photothérapie à domicile" est peut-être une solution.

En revanche, les psoriasis "légers" – de loin les plus nombreux, qui ont moins de 10 à tous les critères d'évaluation de la gravité du psoriasis (PASI, surface atteinte et DLQI) mais qui n'en demeurent pas moins gênants dans la vie quotidienne du patient – sont un peu en manque de traitements locaux nouveaux même si les produits existants ont fait de gros efforts sur la galénique, ce qui augmente l'observance. Cependant, il y a des espoirs de nouveauté. Surtout si un patient vit mal un psoriasis localisé à la limite des 10 % de la surface corporelle, il ne faut pas hésiter à lui donner un traitement systémique classique acitrétine ou méthotrexate dont le profil de tolérance et le rapport bénéfice/risque n'a cessé de s'améliorer ces dernières années.

Bibliographie

1. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:906-910.
2. Intervention du Dr Ziad Reguiat. Réunion Resopso, 13/02/2014.
3. NARESH PUNWANI *et al. J Am Acad Dermatol*, vol. 67 n° 4.
4. *Lancet*, 2012;380:738-746.

Conflits d'intérêt: laboratoires Pfizer et Jansen pour des invitations à des congrès et réunions.