

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

Que pouvons-nous attendre des nouvelles biothérapies dans le psoriasis ?

RÉSUMÉ : De nouvelles thérapeutiques immunomodulatrices sont en cours de développement avancé dans le psoriasis modéré à sévère et devraient être commercialisées dans les prochaines années. D'autres voies de l'inflammation et d'autres cytokines que le TNF et la voie IL12/IL23 sont les cibles de ces nouvelles biothérapies. Cet article se donne pour objectif de dresser le panorama des molécules existantes, en cours d'essais thérapeutiques, et de déterminer quels nouveaux espoirs elles font naître en matière d'avancée thérapeutique.



→ E. BEGON
Président de RESOPSO



Centre hospitalier René-Dubos,
PONTOISE.

La palette thérapeutique des biothérapies du psoriasis est déjà large. Outre les traitements systémiques conventionnels, nous disposons de quatre biothérapies ayant l'AMM dans le psoriasis : trois molécules anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab) et un Ac monoclonal anti-IL12/23 l'ustekinumab. La machinerie biologique de l'inflammation est complexe, impliquant de nombreuses cytokines et agents transcriptionnels. De nombreuses autres protéines sont donc appelées à devenir la cible d'agents thérapeutiques inhibiteurs destinés à moduler l'auto-inflammation. L'attention portée récemment en immunodermatologie à la voie IL23/Th17 a permis le développement de molécules inhibant la cytokine IL17 et son récepteur ainsi que la cytokine IL23.

Au nombre de trois, les biothérapies anti-IL17 dont les résultats sont prometteurs vont prochainement élargir notre arsenal thérapeutique. Deux biothérapies ciblant l'IL23 sont en cours de développement. De nouveaux immunomodulateurs oraux (qui ne sont pas des biothérapies mais des molécules de synthèse pharmacochimique), ciblant

les JAK kinases et la phosphodiesterase, voient également le jour. Nous disposons actuellement de huit traitements systémiques à offrir à nos patients psoriasiques modérés à sévères. Dès lors que peuvent nous apporter l'arrivée de ces nouvelles molécules ?

Avons-nous des besoins non satisfaits ?

Les biothérapies existantes ont profondément transformé notre prise en charge du psoriasis modéré à sévère. Elles nous ont offert un gain substantiel d'efficacité associé à une tolérance satisfaisante chaque jour mieux connue et maîtrisée. Pour autant nous persistons à rencontrer avec ces molécules des problèmes d'insuffisance d'efficacité, de tolérance, d'échappement et d'immunogénicité. Des progrès thérapeutiques sont donc attendus, notamment en termes :

- d'efficacité concernant la rapidité et l'obtention d'un blanchiment (PASI 90 à 100) ;
- de réduction des effets secondaires infectieux, de sécurité d'emploi en cas d'antécédent néoplasique ;

- de réduction de l'immunogénicité anti-médicament, du taux d'échappement secondaire et donc du maintien accru de la réponse sur le long terme;
- d'un gain d'efficacité dans des formes particulières ou topographiques de psoriasis dans lesquelles les biothérapies actuelles présentent une efficacité moindre : unguéal, pustuleux palmo-plantaire, pustuleux généralisé, érythrodermique;
- d'une réduction du coût via la concurrence exacerbée ou via la simplicité des processus de fabrication des petites molécules orales;
- de nouvelles galéniques notamment orales pour les molécules de synthèse.

Elles nous permettront également de proposer un traitement à des patients en impasse thérapeutique réfractaire ou ayant développé un psoriasis paradoxal sous anti-TNF.

Panorama des nouvelles molécules (tableau I)

1. Voie de l'IL17

Les interleukines 17 jouent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire, activent la prolifération kératinocytaire et induisent la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF. Les cytokines IL17A et IL17F sont produites par les lymphocytes Th17. La voie de différenciation des lymphocytes naïfs en lymphocytes LTh17 est sous la dépendance de l'IL23. L'ustekinumab, Ac monoclonal bloquant l'IL12/IL23 agit donc en amont.

Les Ac monoclonaux ciblant l'IL17 comptent actuellement trois molécules d'administration sous-cutanée dont le développement est très avancé : le secukinumab et l'ixekizumab ciblent spécifiquement l'IL17A tandis que le brodalumab cible l'IL17RA. Le secukinumab est actuellement la molécule anti-IL17 la plus avancée dans son

développement avec 3 376 patients psoriasiques inclus dans quatre études contrôlées *versus* placebo et deux études d'efficacité au long cours.

2. Voie de l'IL23

La cytokine IL23 est un hétérodimère constitué des sous-unités p40 et p19. L'IL23 régule la différenciation des lymphocytes Th17 qui produisent la cytokine pro-inflammatoire IL17. L'ustekinumab, biothérapie anti-IL12/IL23, bloque cette voie mais des travaux suggèrent que l'IL23 a une importance prédominante dans la physiopathologie du psoriasis par rapport à l'IL12. Ces travaux fondamentaux ont conduit à développer deux biothérapies actuellement en phase II ciblant spécifiquement l'IL23 (tildrakizumab et guselkumab) via la sous-unité p19.

3. Voie JAK/STAT

Les cytokines sont des molécules extracellulaires transmettant leur signal par différentes voies de signalisation couplant des récepteurs membranaires et des voies moléculaires intracellulaires en cascades, aboutissant à une modulation de la transcription génique. La voie JAK/STAT est une de ces voies de signalisation. Cette voie est ciblée par une molécule anti-JAK, le tofacitinib inhibiteur de JAK 1/3 (Pfizer). Deux autres anti-JAK kinases sont en cours d'étude : ASP015K (Astellas) et baracitinib (Lilly). Le baracitinib a montré, dans une étude randomisée de phase IIb ayant inclus 238 patients, une efficacité PASI 75 à 3 mois chez 54 % des patients traités *versus* 17 % pour le placebo [21].

4. Autres petites molécules orales

La phosphodiesterase 4 (PDE4) est la prédominante phosphodiesterase impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire leucocytaire. Le niveau d'AMP cyclique intracellulaire est contrôlé par PDE4. L'inhibition de

PDE4 élève le taux de l'AMP cyclique, molécule intracellulaire messagère fonctionnant comme immunomodulateur en diminuant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Cette molécule est ciblée par un immunomodulateur de synthèse, l'apremilast.

Le pomesimod est un immunomodulateur ciblant le récepteur de S1P (sphingosine-1-phosphate) intervenant dans divers processus inflammatoires médiés par les lymphocytes T. Le fingolimod, molécule phare de cette classe, est déjà approuvé dans l'indication sclérose en plaques.

Une efficacité plus nette ?

Les biothérapies actuelles ont montré une efficacité très nette dans le psoriasis en plaques. L'efficacité PASI 75 à 12 semaines est respectivement de 49 % pour l'etanercept (Enbrel), 68 % pour l'adalimumab (Humira), 80 % pour l'infliximab (Remicade) et 67 % pour l'ustekinumab (Stelara). L'efficacité PASI 90 (quasi blanchiment) est respectivement de 21 % pour l'etanercept, 37 % pour l'adalimumab, 57 % pour l'infliximab et 41 % pour l'ustekinumab. Plus de deux tiers des patients obtiennent donc une réponse satisfaisante à très satisfaisante. Ces bons résultats sont difficilement dépassables. C'est pourtant ce que parviennent à réaliser les biothérapies anti-IL17 qui obtiennent des résultats supérieurs prouvés *versus* placebo, dans des populations similaires de patients.

En ne prenant en compte que l'objectif thérapeutique le plus exigeant (PASI 90), les résultats sont respectivement à la semaine 12 de 70 % pour le secukinumab [1, 19], 71 % pour l'ixekizumab [2] et 75 % pour le brodalumab [3]. Environ 4 patients sur 5 atteignent le PASI 75. Les courbes chronologiques d'efficacité montrent une réponse rapide dès le premier mois. Le brodalumab permet ainsi

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

TABLEAU I.

	Secukinumab	Ixealizumab	Brodalumab	Tofacitinib (Xeljanz)	Pomesimod	Apremilast	MK-3222 Tildrakizumab	Guselkumab
Mécanisme d'action	Anti-IL17A	Anti-IL17A	Anti-récepteur IL17 RA	Anti-Janus kinase (JAK) Anti-JAK 1 et JAK3 JAK3	Inhibiteur S1P	Inhibiteur phosphodiesterase 4	Anticorps monoclonal sélectif IL23	Anticorps monoclonal sélectif IL23
Laboratoire	Novartis	Lilly	Amgen	Pfizer	Actelion	Celgene	Merck	Janssen
Type molécule	Ac monoclonal recombinant humain	Ac monoclonal recombinant humanisé	Ac monoclonal recombinant humain	Molécule de synthèse	Molécule de synthèse	Molécule de synthèse	Ac monoclonal recombinant humanisé IL23 p19	Ac monoclonal recombinant humain anti-IL23
Voies d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Orale	Orale	Orale	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Rythme d'injection	Jo, S1, S2, S4 puis mensuel	Jo, S2, S4, S8, S12, S16 puis mensuel	Injection/15 jours	2 prises par jour	Prise quotidienne	2 prises par jour	Jo, S4 puis/3 mois	Jo, S4 puis/8 à 12 S
Nombre de patients inclus dans les essais et type d'essai	Essai phase III randomisé versus PBO 738 patients [1]	Essai phase III randomisé versus PBO 142 patients [2]	Essai phase III randomisé versus PBO 198 patients [3]	Essai phase IIb randomisé versus PBO 197 patients [9]	Essai phase II randomisé versus PBO 326 patients [8]	Essai phase III randomisé versus placebo 840 patients [6]	Essai phase II randomisé versus placebo et adalimumab 355 patients [4]	Essai phase II randomisé versus placebo et adalimumab 293 patients [20]
Durée étude	12 semaines puis extension	12 semaines	12 semaines	12 semaines	16 semaines	16 semaines	16 semaines	16 semaines
Efficacité PASI 75	82 % à la posologie de 300 mg (S 12)	77-82 % selon posologie 25/150 mg	82 % à la posologie de 210 mg/15 j	67 % à la posologie de 15 mg × 2/j	48 % à la posologie de 40 mg	33 % à la posologie de 30 mg	76 % à la posologie de 200 mg	81 % à la posologie de 200 mg
Efficacité PASI 90	70 % à la posologie de 300 mg (S16)	50-71 % selon posologie 25/150 mg	75 % à la posologie de 210 mg/15 j	33 % à la posologie de 15 mg × 2/j			51 % à la posologie de 200 mg	
Efficacité PASI 100	42 % à la posologie de 300 mg (S 16)	17-39 % selon posologie 25/150 mg	62 % à la posologie de 210 mg/15 j					
Tolérance	Tolérance similaire au placebo. Cas de neutropénie non compliquée. Infections candidosiques mineures.	Tolérance similaire au placebo. Cas de neutropénie non compliquée.	Tolérance similaire au placebo. Cas de neutropénie non compliquée.	Anémie et neutropénie transitoires en début traitement Hyperlipémie – Cytolyse.	Tolérance similaire au placebo. Cas de lymphopénie réversible.	Effets secondaires mineurs. Troubles digestifs dose-dépendants.	Tolérance satisfaisante à préciser.	Tolérance satisfaisante à préciser.
Projet de développement et autres indications potentielles	PR et rhumatisme psoriasique, SPA** SEP, asthme. Essai négatif défavorable dans le Crohn.	Rhumatisme psoriasique, SPA**.	PR, asthme. Essai négatif défavorable dans le Crohn.	Crohn/RCH *** AMM accepté indication PR par FDA**** mais AMM européen rejeté en appel.	SEP	Rhumatisme psoriasique, PR. Petites études ouvertes lupus discoïde et dermatite atopique.		
Remarque globale	Efficacité nette supérieure aux anti-TNF. Efficacité prouvée sur un grand nombre de patients (3 376). Tolérance satisfaisante. AMM attendue en 2015.	Efficacité nette supérieure aux anti-TNF. Tolérance satisfaisante.	Efficacité très nette supérieure aux anti-TNF. Molécule anti-récepteur bloquant. Immunosuppression cytokinique plus importante.	Petite molécule orale. Efficacité similaire MTX/biothérapies intérêt forme orale et tolérance. Prix moindre que Ac monoclonal ?	Études sur plus grande échelle en cours. À suivre.	Petite molécule orale. Efficacité modeste PASI 75 mais prouvée. Intérêt forme orale et tolérance. Prix moindre que Ac monoclonal ?	Bloque sélectivement l'IL23 et non l'IL23/IL23 comme l'ustekinumab Stelara. Profil d'efficacité/tolérance et rythme d'injection assez similaire à son demi-frère ustekinumab.	Bloque sélectivement l'IL23 et non l'IL23/IL23 comme l'ustekinumab Stelara. Efficacité supérieure à l'adalimumab dans cet essai de phase II (PASI 75 à S16 de 81% versus 69,8%).

* Bloc auriculoventriculaire; ** Spondylarthrite ankylosante; *** Rectocolite hémorragique; **** Food and Drug Administration.

un quasi blanchiment à blanchiment chez un tiers des patients (38 %) dès la 2^e semaine. Un autre Ac monoclonal dirigée cette fois contre l'IL23 (tildrakizumab) a également montré une efficacité PASI 75 chez 74 % des patients à 4 mois [4]. Il en est de même pour le guselkumab [20], autre Ac monoclonal anti-IL23 (81 %).

Cette efficacité supérieure a été démontrée dans une étude comparative face à face. L'étude FIXTURE [5] a comparé le secukinumab à l'etanercept. Un total de 1 306 patients a été inclus dans quatre bras : secukinumab 150 mg et secukinumab 300 mg/semaine pendant 1 mois puis dose mensuelle, etanercept 50 mg × 2/semaine et placebo. À la semaine 12, le secukinumab se montrait supérieur à l'etanercept avec un score PASI 75 et PASI 90 atteint par 77 % et 54 % des patients dans le bras secukinumab 300 mg respectivement, comparé à 44 % et 20 % des patients dans le bras etanercept. La tolérance globale était similaire quelle que soit la biothérapie. D'autres études comparatives de biothérapies sont actuellement publiées ou en cours.

Le guselkumab (anti-IL23) s'est montré légèrement plus efficace que l'adalimumab dans une étude de phase II ayant inclus 293 patients [20]. L'étude OPT (étude dite de non infériorité) a comparé l'efficacité de l'inhibiteur de JAK kinase oral tofacitinib au biologique anti-TNF sous-cutané etanercept. Un nombre important de 1 100 patients a été randomisé en quatre bras : deux doses tofacitinib, etanercept à posologie forte 50 mg × 2/S et placebo. L'étude prouve une non infériorité en termes d'efficacité du tofacitinib versus etanercept (résultat PASI 75 respectif à S12 de 63 % versus 59 %). Cette étude ouvre donc la voie à une biothérapie orale biquotidienne [22].

Les immunomodulateurs oraux ont une efficacité prouvée mais plus modeste. L'efficacité PASI 75 de l'apremilast (33 %)

[6, 7] et du pomesimod (46 %) [8] se situe entre l'acitrétine et le méthotrexate. Le tofacitinib (anti-JAK) [9] a une efficacité similaire aux biothérapies actuelles avec deux tiers des patients atteignant l'objectif PASI 75 à la semaine 12 et un tiers quasi blanchi à blanchi.

Un maintien d'efficacité prolongée ?

La plupart des études de phase II et III ont pour objectif la démonstration d'une efficacité *versus* placebo et d'une étude de dose sur un temps court de 12 à 16 semaines.

Nous ne disposons actuellement que de données de traitement au long cours sur 1 à 2 ans pour un certain nombre de molécules et sur un nombre limité de patients. Il est donc prématuré d'aboutir à des conclusions sur le maintien au long cours d'efficacité, le taux d'échappement secondaire et l'immunogénicité de la plupart des nouvelles biothérapies.

La biothérapie anti-IL17 secukinumab du laboratoire Novartis est actuellement la plus avancée dans son développement. L'étude ERASURE [1] a analysé, dans une étude de phase III *versus* placebo incluant 720 patients, le maintien d'efficacité de la molécule sur 52 semaines. Dans cette étude, 70 % des patients étaient naïfs de biothérapie avec un score PASI initial médian de 22. Plus de deux tiers des patients (76 %) restaient répondeurs à 1 an en termes de PASI 75. L'immunogénicité anti-médicament est la source d'échappement secondaire par le biais des Ac neutralisants, notamment pour l'infliximab et l'adalimumab. Des anticorps anti-médicament n'ont été découverts que de façon très marginale dans les études secukinumab ERASURE et FIXTURE (cinq tests positifs sur 1 718 patients testés).

L'ixekizumab, dans une extension d'étude de phase II [10], a montré une

efficacité maintenue chez les patients répondeurs jusqu'à la semaine 52.

Le brodalumab [11] a également confirmé son maintien d'efficacité dans une étude sur 96 semaines incluant 153 patients traités à la posologie de 210 mg à J0, S1, S2 puis toutes les 2 semaines au long cours jusqu'à 2 ans (S96). Une majorité de patients conservait une bonne réponse avec un taux PASI 90 de 78 % à 2 ans.

L'Ac anti-IL23 (tildrakizumab) confirme également un maintien de réponse à un an chez 339 patients randomisés [12]. L'autre Ac anti-IL23 (guselkumab) montre un blanchiment (PASI 100) chez plus de la moitié des patients à la 40^e semaine [20].

Une meilleure tolérance ?

La tolérance des anti-TNF est parfaitement connue grâce à leur ancienneté (15 à 20 ans), les nombreux registres, le grand nombre de patients traités dans le monde (2 millions). Plus récent sur le marché, l'ustekinumab a publié des données de tolérance satisfaisante à 5 ans [13].

Les études concernant les nouvelles biothérapies ne peuvent nous offrir que des données parcellaires de tolérance car :

- les critères d'exclusion à l'entrée dans l'étude sont nombreux et sélectionnent une population de patients différente (plus saine ?) de celle qui recevra la molécule dans la "vraie vie" ;
- la durée d'exposition au traitement est courte d'environ 16 semaines *versus* placebo et ne permet pas de mettre en évidence des effets secondaires tardifs ;
- le nombre de patients est limité, ne permettant pas la détection d'effets secondaires rares et l'interprétation statistique d'événements disparates (un cas de mélanome, un cas d'angiocholite...) est difficile sur de petits échantillons.

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

Globalement, la tolérance de toutes ces molécules est satisfaisante, et le nombre d'effets secondaires majeurs est similaire au placebo dans la période comparative. Aucun cas d'infection opportuniste sévère, de tuberculose, n'a été détecté.

>>> **Sur le plan infectieux**, la génétique moléculaire indique que l'IL17A et l'IL17F sont impliquées dans la physiopathologie de la candidose mucocutanée chronique. Il est ainsi à signaler une incidence discrètement supérieure d'infections candidosiques non sévères dans l'étude FIXTURE [5] comparant le secukinumab à l'etanercept. Le secukinumab et l'ixekizumab sont des anticorps monoclonaux anti-IL17A, donc sans effet sur l'IL17F. Le brodalumab cible le récepteur commun à l'IL17A et l'IL17F diminuant davantage l'immunité antimicrobienne, et nécessite donc une vigilance accrue en termes de complications infectieuses. Dans une étude concernant la maladie de Crohn [14], signalons une proportion d'effets secondaires infectieux (43 % *versus* 0 %) nettement majoré dans le bras secukinumab (39 patients) *versus* placebo (20 patients). Il en est de même pour le brodalumab. Cette tolérance médiocre dans la population gastro-entérologique n'est pas observée chez les patients psoriasiques.

>>> **Sur le plan hématologique**, des cas de neutropénie ont été signalés avec tous les Ac anti-IL17 utilisés. Le tofacitinib est compliqué d'une anémie et neutropénie dose-dépendante réversible [15]. Le pomesimod est compliqué de lymphopénie réversible [8].

>>> **Sur le plan cardiologique**, les résultats concernant le rôle de l'IL17 dans l'athérosclérose font actuellement l'objet de vives controverses dans le monde cardiologique. Plusieurs travaux suggèrent que l'IL17 est une cytokine protectrice, notamment en réduisant l'activation endothéliale et plus spécifiquement l'expression de VCAM-1, une molécule d'adhérence importante pour le recrute-

ment des cellules inflammatoires dans la paroi vasculaire. Les accidents cardiovasculaires ischémiques, survenus sous briakinumab (anti-IL12/23) et qui ont conduit à son retrait d'AMM, ont été potentiellement expliqués par l'inhibition de l'IL17.

Dans toutes les études randomisées impliquant les Ac anti-IL17, aucun signal d'alerte fort cardiovasculaire concernant le risque ischémique n'est observé. Signalons toutefois, dans l'étude ERASURE [1] ayant inclus 738 patients (études de deux doses de secukinumab 150 et 300 mg *versus* un bras placebo), quatre événements cardiovasculaires majeurs chez 3 patients (1 accident cardiovasculaire cérébral, 1 angor et 2 infarctus du myocarde, tous dans le bras secukinumab dans la période maintenance, exposition moyenne des patents de 313 jours dans les bras secukinumab et 101 jours dans le bras placebo). Ces éléments nous incitent à la vigilance.

L'apremilast anti-PDE4 a une efficacité modeste mais est dénuée de toxicité d'organe, de complications infectieuses et n'a pas montré d'anomalie biologique identifiée [6]. D'efficacité moindre, il se distingue par sa bonne tolérance.

Une diminution du prix ?

Le coût mensuel des actuelles biothérapies varie de 1 200 à 1 300 €. Comparativement au coût mensuel moyen des topiques (140 € trois tubes de bétaméthasone/calcipotriol), du méthotrexate (51 €), de l'acitrétine (77 €) et de la puvathérapie (160 €). L'utilisation de ces molécules est donc très onéreuse et doit respecter strictement les conditions d'AMM.

Le prix des nouvelles biothérapies n'est pas connu en l'absence d'AMM actuelle. La concurrence entre biothérapies pourrait faire baisser le prix des molécules

entrantes. Toutefois, la fixation du prix d'un médicament fait l'objet d'une négociation entre le laboratoire et l'Assurance Maladie, prenant en compte le service médical rendu et l'investissement. Ce calcul ne répond pas à la logique marchande habituelle de fixation de coût des autres biens de consommation. Il est donc peu probable que le coût mensuel des nouvelles biothérapies anti-IL17 et IL23 soit moindre que celui des plus anciennes.

En revanche, une réduction de ce coût est attendue pour les petites molécules de synthèse (anti-JAK, anti-PDE4) car ces molécules, moins complexes, sont de fabrication industrielle plus aisée, et leur profil d'efficacité/tolérance offre un avantage moindre par rapport aux thérapeutiques existantes. Une diminution de prix est à attendre de la mise sur le marché des biosimilaires, mais il ne sera pas drastique – comme d'autres génériques – car ces molécules sont difficiles à copier industriellement et nécessitent un nouvel investissement en études de preuve de biosimilarité (cf. infra). L'introduction des biosimilaires d'anticorps monoclonaux en Europe devrait toutefois permettre d'économiser 20,4 milliards d'euros d'ici à 2020, notamment dans les trois pays les plus prescripteurs : France, Allemagne et Royaume-Uni.

L'efficacité des nouvelles biothérapies doit également être prise en compte dans notre calcul de coût. Un patient traité 3 mois sans aucune efficacité pour un coût de 1 200 euros mensuel équivaut à une perte sèche pour les finances collectives. La même somme d'argent convertie en un bénéfice thérapeutique est d'une autre nature.

De nouvelles et anciennes biothérapies : les biosimilaires

Les biomédicaments, ou biothérapies, sont issus de procédures de fabrication complexe obtenue par génie génétique

POINTS FORTS

- ⇒ De nombreuses nouvelles biothérapies (anti-IL17, anti-IL23) et immunomodulateurs de synthèse (anti-JAK, anti-PDE4) sont en développement dans le psoriasis modéré à sévère.
- ⇒ La classe des anti-IL17 compte trois nouveaux biologiques inhibant la cytokine IL17.
- ⇒ Les anti-IL17 sont des biothérapies très rapidement efficace, permettant un quasi blanchiment à la 12^e semaine chez 70-75 % des patients traités avec un bon maintien de la réponse sur le long terme.
- ⇒ L'immunomodulateur de synthèse anti-JAK tofacitinib permet une réponse PASI 75 chez deux tiers des patients traités.
- ⇒ Une diminution de prix est à attendre de la plus grande simplicité de production des molécules immunomodulatrices non biologiques et de la mise sur le marché des biosimilaires des anti-TNF.

et non par procédés chimiques. Ces anticorps recombinants sont caractérisés en différentes familles : murins, chimériques, humanisés, intégralement humains ou protéines de fusion. Ils 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 sanitaires ont renforcé les exigences permettant de déclarer ces copies génériques de la molécule initiale. Les génériques des biomédicaments doivent, à la différence des autres molécules, faire la preuve de leur qualité irréprochable en matière d'efficacité et de tolérance dans des études renouvelées de phase III. Leur lancement sur le marché nécessite donc des études coûteuses afin 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 (Remicade) cet automne 2013. Le Remsima et l'Inflectra (laboratoire Hospira) sont autorisés dans les mêmes indications que le Remicade. Les autres anti-TNF, etanercept 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.

Efficacité dans d'autres pathologies inflammatoires ?

Ces biothérapies et nouveaux immunomodulateurs enrichissent un arsenal thérapeutique déjà riche. À l'instar des anti-TNF, ces molécules sont également en cours de développement dans différents rhumatismes inflammatoires tels que polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthropathie. Toutefois, pour des raisons immunologiques qui restent à éclaircir, les études des anti-IL17 dans les indications polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique sont moins prometteuses que dans le psoriasis cutané. Leur efficacité

semble, dans l'actuel des connaissances, moindre et plus retardé dans les indications rhumatologiques. Décevant également les espoirs placés en eux, deux anti-IL17 (secukinumab, brodalumab) n'ont montré aucune efficacité – voire une aggravation – dans la maladie de Crohn [14]. Le panel d'efficacité des anti-IL17 en comparaison des anti-TNF paraît donc bien plus restreint (à la peau ?).

Le tofacitinib a, en revanche, montré son intérêt dans le traitement de la rectocolite hémorragique. Il est approuvé par la FDA aux États-Unis en rhumatologie. L'apremilast, dont l'efficacité dans le psoriasis en plaques est modeste, est en cours d'étude dans des indications particulières telles que le psoriasis palmoplantaire, le psoriasis pustuleux palmoplantaire et le psoriasis unguéal. Cet immunomodulateur a été également étudié dans de petites ouvertures dans d'autres dermatoses inflammatoires tels qu'eczéma atopique sévère, lichen plan, sarcoïdose cutanée et lupus discoïde. Les résultats sont modestes, et sa place au sein d'un arsenal médicamenteux plus restreint méritera d'être précisée.

Quand disposerons-nous de ces molécules ?

Le secukinumab, le tofacitinib et l'apremilast sont arrivés au terme d'études randomisées d'envergure, et le dépôt d'AMM est en cours. Les deux autres molécules anti-IL17 verront le jour en 2015. Les anticorps monoclonaux anti-IL23p19 sont attendus pour 2016-2017. Toutefois, il n'est pas certain à l'heure actuelle que toutes ces thérapies obtiendront leur AMM. Du fait de leur efficacité très nette, cette obtention est probable pour les Ac anti-IL17.

Le tofacitinib (Xeljanz) a obtenu une AMM américaine de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde, mais son dossier européen a été rejeté par l'EMA

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

en raison d'une insuffisance de preuve de rapport bénéfice/risque (en appel). L'apremilast connaît des résultats d'efficacité modeste (33 à 41 % d'efficacité PASI 75 dans le psoriasis en plaques), et ce service médical rendu mineur au regard des autres traitements pourrait compliquer son acceptation. Le prix demandé, son utilité dans d'autres formes de psoriasis (unguéal, cuir chevelu, palmoplantaire) devraient être déterminants.

Et les topiques ?

Les topiques sont les grands oubliés de cet essor thérapeutique. Des molécules immunomodulatrices testées sous cette forme galénique ont fait pour l'instant l'objet d'études peu probantes. Ainsi, l'inhibiteur de JAK1/3 (tofacitinib) en topique a été étudié *versus* calcipotriène et bétaméthasone. De nombreuses molécules sont en cours d'études préliminaires, et il nous faudra attendre avant de quitter l'horizon inchangé de notre familier calcipotriol/bétaméthasone.

Conclusion

Le psoriasis est actuellement la pathologie inflammatoire qui bénéficie le plus des progrès de l'immunothérapie. Notre spécialité prend chaque année davantage pied dans cette ère moderne des biothérapies. Déjà le mélanome et l'urticaire chronique, bientôt la dermatite atopique sévère et – on peut l'espérer un jour – le vitiligo ont ou auront leur biologique. C'est un basculement fascinant d'une

ère thérapeutique à une nouvelle fondée sur la connaissance physiopathologique précise des pathologies cutanées auquel nous assistons.

Bibliographie

1. ELEWSKI B *et al.* Secukinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from the efficacy of response and safety of 2 fixed secukinumab regimens in psoriasis (ERASURE) poster 1501. EADV Congress, Istanbul, 2013.
2. LEONARDI *et al.* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2012;366:1190-1199.
3. PAPP K *et al.* Brodalumab, anti-interleukin-17 receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*, 29:366:1181-1189.
4. REICH P *et al.* Treatment with an anti IL23p19 humanized monoclonal (MK-3222) provides significant improvement in psoriasis that is maintained for up to 52 weeks. P 1540. EADV Congress, Istanbul, 2013.
5. Étude Fixture. LANGLEY R *et al.* Oral presentation at 22nd EADV Congress Istanbul, Turkey. 2-6 october 2013.
6. REICH K *et al.* Oral Apremilast Achieves Statistical Significance for the Primary Endpoint of PASI-75 in the First Phase III Study (ESTEEM 1) in Patients with Psoriasis. Congrès AAD 2013.
7. PAPP K *et al.* Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012;380:738-746.
8. ARENBERGER P *et al.* A phase 2 study of ponesimod in psoriasis: disease characteristic subgroup and results in psoriatic arthritis sub-study. P 1595. EADV Congress, Istanbul, 2013.
9. PAPP K *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*, 2012;167:668-677.
10. P 1782. EADV Congress, Istanbul, 2013.
11. PAPP K *et al.* Maintenance of clinical response with long term brodalumab (AMG 827) therapy for psoriasis: week 96 results from an open label extension study. Poster 1506. EADV Congress, Istanbul, 2013.
12. P 1540. EADV Congress, Istanbul, 2013.
13. PAPP K *et al.* Long term safety of istekinumab: 5 years of follow up from the psoriasis clinical development program including patients with psoriatic arthritis. P 1592. EADV Congress, Istanbul, 2013.
14. HUEBER W *et al.* Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*, 2012; 61:1693-1700.
15. STROBER B *et al.* Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *Br J Dermatol*, 2013;169: 992-999.
16. DE SOUZA A *et al.* Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:1224-1226.
17. SAMRAO A *et al.* A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*, 2012;148:890-897.
18. BAUGHMAN RP, JUDSON MA, INGLEDDUE R *et al.* Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*, 2012;148:262-264.
19. RICH P *et al.* Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol*, 2013;168:402-411.
20. CALLIS DUFFIN K *et al.* American Academy of Dermatology Congress. 2014. Denver, Colorado. Poster 8353.
21. MENTER A *et al.* American Academy of Dermatology Congress. 2014. Denver, Colorado. Poster 7491.
22. American Academy of Dermatology Congress. 2014. Denver, Colorado. Oral session.

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).