

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER¹, A.-C. FOUGEROUSSE²,
C. COMTE³, P.-A. BECHEREL⁴, E. BEGON⁵

¹ Cabinet de Dermatologie,
SAINT-MAUR-DES-FOSSES.

Vice-présidente de l'association RESOPSO.

² Service de Dermatologie, Hôpital Béglin,
SAINT-MANDÉ.

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

⁴ Unité de Dermatologie et Immunologie clinique,
Hôpital privé, ANTONY.

⁵ Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos,
PONTOISE.

Secrétaire Général de l'association RESOPSO.



Les recherches dans le psoriasis continuent très activement et la compréhension de cette pathologie a fait avancer grandement notre connaissance sur les maladies inflammatoires et leurs intrications avec la découverte de toutes les comorbidités qui sont régies par les mêmes mécanismes biologiques intimes.

La liste des articles consacrés à ces comorbidités ne cesse de se compléter. Celles-ci sont parfois surprenantes mais continuent de prouver que le psoriasis est une pathologie multifactorielle qui nécessite de ne pas se cantonner aux seuls signes cutanés dans nos consultations.

Cette compréhension a permis de décrypter les étapes biologiques et de trouver des parades de plus en plus efficaces pour chacune d'elles, d'où l'apparition de biothérapies de plus en plus performantes pour traiter les psoriasis modérés à sévères. Le recul sur ces molécules ne fait désormais plus de nous des apprentis sorciers et la tolérance à long terme est de plus en plus rassurante.



→ A.-C. FOUGEROUSSE

Les comorbidités

Cette année encore, la littérature concernant les comorbidités du psoriasis a été riche. Cette sélection, volontiers hétéroclite, vise à sortir des sentiers battus.

1. Psoriasis et maladie de Verneuil

Des auteurs israéliens ont mené une étude visant à évaluer la prévalence de la maladie de Verneuil chez des patients atteints de psoriasis et des témoins [1]. Il s'agissait d'une étude rétrospective menée sur environ 4,4 millions de patients. 68 836 patients atteints de psoriasis (diagnostiqué entre 2011 et 2017) étaient inclus, appariés (sur l'âge, le sexe et l'ethnicité) à un nombre égal de témoins.

La prévalence de la maladie de Verneuil était augmentée dans le groupe psoriasis (0,3 %) par rapport au groupe contrôle (0,2 %) (OR : 1,8 ; IC 95 % : 1,5-2,3 ; $p < 0,001$). En analyse multivariée ajustée sur le tabagisme, l'obésité et les autres comorbidités, cette association était toujours présente (OR : 1,8 ; IC 95 % : 1,4-2,2).

Les patients avec psoriasis et maladie de Verneuil avaient un âge de début plus précoce du psoriasis, une prévalence plus élevée d'obésité et de tabagisme que le groupe contrôle. Le *sex ratio* était de 1 dans cette population (contrairement aux données épidémiologiques habituelles sur la maladie de Verneuil où une large prédominance féminine est retrouvée).

D'un point de vue physiopathologique, la voie IL23/Th17 est impliquée dans les deux pathologies, lesquelles partagent des facteurs aggravants et des comorbidités (tabac, obésité, syndrome métabolique).

Il est donc important de reconnaître la coexistence de ces deux pathologies afin de pouvoir proposer une thérapeutique efficace à la fois sur le psoriasis et sur la maladie de Verneuil.

I L'Année thérapeutique

2. Psoriasis et troubles sexuels

Une méta-analyse a été réalisée afin de déterminer si le psoriasis était un facteur de risque de dysfonction érectile [2]. Huit études regroupant 39 490 patients psoriasiques et 1 789 959 contrôles étaient analysées. L'âge moyen des patients allait de 44 à 56,3 ans. Le psoriasis était associé à un surrisque de dysfonction érectile (OR : 1,62 ; IC 95 % : 1,37-1,91 ; $p < 0,001$ et hétérogénéité : $I^2 : 62,6\%$; $p : 0,009$).

Les dysfonctions érectiles chez les patients psoriasiques sont multifactorielles et leurs facteurs de risque sont fréquemment associés au psoriasis : dyslipidémie, diabète, hypertension, obésité, syndrome métabolique, tabagisme, dépression, sédentarité. Par ailleurs, les traitements systémiques usuels du psoriasis (rétinoïdes, méthotrexate) peuvent également être à l'origine de dysfonction érectile [3].

Ainsi, 48 à 68 % des patientes atteintes de psoriasis rapportent des dysfonctions sexuelles. Il s'agit principalement de troubles du désir, de l'excitation, de l'orgasme et de la satisfaction sexuelle. Ces troubles sont multifactoriels, liés aux lésions elles-mêmes (qui sont fréquentes en topographie génitale et parfois responsables de prurit, de brûlures) et aux conséquences psychologiques de la maladie (modification de la perception de l'image corporelle, perte de confiance en soi...) [3].

Les patients attendent de leur dermatologue qu'il aborde en consultation les questions liées à la sexualité.

3. Les patients adultes atteints de psoriasis ont un surrisque de comorbidités cardiovasculaires et métaboliques : *quid* des enfants ?

Les auteurs ont mené une revue systématique de la littérature afin d'évaluer la fréquence des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques chez les enfants atteints de psoriasis [4]. Seize articles ont pu être analysés, regrou-

pant 11 787 patients (7 660 enfants et 4 127 adultes). L'existence d'un psoriasis de l'enfant est associée à un surrisque de surpoids et d'obésité. Pour les autres comorbidités (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle, syndrome métabolique, événements cardiovasculaires), aucun surrisque n'est démontré, et ce d'autant plus que certaines sont mal définies en population pédiatrique. Ces résultats ne sont pas en faveur d'un dépistage systématique des comorbidités chez les enfants atteints de psoriasis.

4. Psoriasis modéré à sévère : facteur de risque de réaction allergique lors de procédures de coronarographie

C'est le résultat surprenant d'une étude menée à partir du registre polonais des procédures de coronarographie [5]. Elle visait à décrire les complications survenant chez les patients psoriasiques par rapport aux non-psoriasiques bénéficiant d'une procédure de coronarographie. Les patients atteints de psoriasis modéré à sévère (définis par un PASI > 10) représentaient 0,4 % de la cohorte. Il n'y avait aucune différence en termes de décès, d'arrêt cardiaque ou d'infarctus péri-procédure par rapport aux non-psoriasiques. Cependant, un surrisque de réaction allergique (OR : 6,2 ; IC 95 % : 1,44-25,22) était observé sans qu'une explication soit apportée par les auteurs.

5. La reconnaissance du surrisque cardiovasculaire chez les patients psoriasiques modérés à sévères a-t-elle permis de diminuer le risque d'infarctus du myocarde ?

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude de cohorte danoise évaluant le risque d'infarctus du myocarde chez les patients psoriasiques en comparaison à la population générale, avant et après l'ère des biothérapies et la reconnaissance du surrisque cardiovasculaire chez ces patients [6].

La 1^{re} cohorte était constituée de 4 302 sujets (nés < 1955 avec diagnostic

de psoriasis entre 1995 et 2002), la 2^e de 4 577 sujets (nés < 1966 diagnostiqués entre 2006 et 2016). 47 % étaient de sexe masculin. Chez les sujets psoriasiques, l'incidence cumulative d'infarctus du myocarde dans les 5 ans suivant le diagnostic était de 2,5 % pour la 1^{re} cohorte, 2,2 % pour la 2^e. En comparaison à la population générale, le *hazard ratio* (HR) était respectivement de 1,40 (IC 95 % : 1,09-1,8) et 1,39 (IC 95 % : 1,10-1,75) après ajustement sur le niveau d'éducation et l'utilisation de traitements à visée cardiovasculaire. Parmi les utilisateurs de biothérapie dans la 2^e cohorte, le HR était de 2,26 (IC 95 % : 0,48-10,7), le HR ajusté de 4,12 (IC 95 % : 0,69-24,5).

Le risque d'infarctus du myocarde ne diminue pas malgré les recommandations sur la nécessité du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires dans cette population à risque. Il n'y a pas d'effet positif des biothérapies sur le risque cardiovasculaire dans cette étude.

6. Les patients atteints de psoriasis ont-ils plus de risques de cancer ?

À partir du registre de l'assurance médicale de Taïwan, les auteurs ont mené une étude cas-témoins visant à évaluer le risque de cancer chez les patients atteints de psoriasis [7].

Il existait un surrisque de cancer en général (HR : 1,065 ; IC 95 % : 1,049-1,081) et pour les cancers suivants : prostate, thyroïde, foie, ovaire, poumon, leucémie, cancers cutanés, lymphome et testicules.

Le risque de cancer en général était augmenté en cas de psoriasis léger (HR : 1,062 ; IC 95 % : 1,046-1,078) et en cas de psoriasis sévère (HR : 1,120 ; IC 95 % : 1,061-1,184), en particulier pour les cancers suivants : poumon, lymphome, prostate, cancers oraux, testicules, vessie, myélome et leucémie.

Les limites de cette étude étaient la définition du psoriasis sévère basée sur

l'utilisation de traitements systémiques/biologiques sans données concernant le PASI et l'absence de données concernant le tabagisme, l'alcoolisme, l'obésité et les antécédents familiaux de cancer qui sont des facteurs de risque de cancer.

Ces données ne sont certainement pas totalement extrapolables à la population française mais elles doivent nous inciter à insister auprès de nos patients psoriasiques modérés à sévères pour qu'ils effectuent les dépistages adaptés à leur âge/sexe.

7. Psoriasis et mortalité

Les auteurs ont mené une étude de cohorte rétrospective dont l'objectif était d'évaluer le risque et les causes de mortalité des patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, en comparaison à des témoins appariés sur l'âge, le sexe, le statut marital, le lieu d'habitation dans la population danoise avec une durée de suivi de 17 ans [8]. 12 160 patients atteints de psoriasis et 9817 atteints de rhumatisme psoriasique étaient inclus et appariés respectivement à 23 936 et 19 398 témoins.

Le taux de décès pour 1 000 patients-années était supérieur chez les patients psoriasiques (22,29; IC 95 % : 19,71-24,87) par rapport aux témoins (13,89; IC 95 % : 11,75-16,03). Ce n'était pas le cas pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique : 11,63 (IC 95 % : 9,64-13,62) *versus* 10,83 (8,9-12,76) pour les témoins. Les risques de mortalité les plus importants pour les patients psoriasiques concernaient les pathologies du système digestif (HR : 3,61) et les pathologies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (HR : 3,02).

Les données de survie retrouvaient un âge moyen de décès inférieur pour les patients psoriasiques par rapport aux témoins (70,96 *versus* 74,51 ans; $p < 0,0001$), il n'y avait pas de différence entre les patients atteints de rhumatisme psoriasique et les témoins.

Les limites de cette étude sont le caractère observationnel, rétrospectif, et la réalisation en milieu de soins secondaires, ce qui a sélectionné des patients psoriasiques plus sévères. L'effet des traitements du psoriasis n'a par ailleurs pas été évalué.

Ces deux dernières études sur le risque de cancer et la mortalité des patients atteints de psoriasis modéré à sévère peuvent sembler alarmistes. Il ne faut cependant pas oublier en lisant ce type d'étude que, même si le risque relatif peut sembler important, le risque absolu peut être faible et que la significativité statistique n'est pas toujours associée à une pertinence clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. KRIDIN K, SHANI M, SCHONMANN Y *et al.* Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: A Large-scale Population-based Study. *J Am Acad Dermatol*, 2018 Nov 28. pii: S0190-9622(18)32962-1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.036
2. ZHAO S, WANG J, XIE Q *et al.* High prevalence of erectile dysfunction in men with psoriasis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*, 2019;31:74-84.
3. DUARTE GV, CALMON H, RADEL G *et al.* Psoriasis and sexual dysfunction: links, risks, and management challenges. *Psoriasis (Auckl)*, 2018;8:93-99.
4. BADAOUI A, TOUNIAN P, MAHE E. Psoriasis and metabolic and cardiovascular comorbidities in children: A systematic review. *Arch Pediatr*, 2019;26:86-94.
5. SIUDAK Z, WYSOCKA-DUBIELECKA K, MALINOWSKI K *et al.* Psoriasis is an independent predictor of increased risk of allergic reaction during percutaneous coronary interventions. Big data analysis from the Polish National PCI Registry (ORPKI). *Cardiol J*, 2018 Aug 29. doi: 10.5603/CJ.a2018.0076. [Epub ahead of print]
6. LEISNER MZ, LINDORFF RIIS J, GNIADIECKI R *et al.* Psoriasis and risk of myocardial infarction before and during an era with biological therapy: a population-based follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:2185-2190.
7. LEE JH, KIM HJ, HAN KD *et al.* Cancer risk in 892 089 patients with psoriasis in Korea: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol*, 2019;46:95-102.
8. SKOV L, THOMSEN SF, KRISTENSEN LE *et al.* Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*, 2019;180:100-107.

L'auteure a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires AbbVie, Novartis, Lilly, Janssen et Celgene.



→ J. PARIER

Les traitements locaux et systémiques conventionnels

1. Traitements locaux

● Le calcipotriol/bétaméthasone en mousse cutanée

Le calcipotriol/bétaméthasone dipropionate en mousse cutanée a été commercialisé en 2018. Il a démontré sa supériorité dans plusieurs essais (1024 patients) multicentriques, randomisés, en double aveugle, par rapport aux formes déjà commercialisées en gel et en pommade ayant pourtant la même concentration en produits actifs. Sur les plaques traitées par la forme en mousse aérosol, le PASI a diminué de 38,2 % à 1 semaine et de 71,9 % à 4 semaines avec un PGA (*Physician's global assessment*) à 4 semaines à 0 ou 1 (c'est-à-dire blanchi ou presque blanchi) dans 53,3 % des cas

I L'Année thérapeutique

pour une application quotidienne. Le prurit a également diminué de 70 % dès le 3^e jour d'application.

La mousse est globalement bien tolérée, les effets indésirables sont peu fréquents (entre 1/1 000 et 1/100) : folliculite, hypersensibilité, hypercalcémie, hypopigmentation cutanée, prurit et irritation au site d'application, effet rebond. La mise au point de cette nouvelle galénique semble avoir été un tour de force pharmaceutique car la concentration cutanée est augmentée alors que le produit est peu gras et non occlusif.

Il s'agit bien sûr – comme avec les autres formes ayant les mêmes principes actifs – d'un traitement ne s'appliquant pas sur la totalité du corps (ne pas dépasser 30 % de la surface corporelle). Une pulvérisation de 2 secondes délivre 0,5 g de produit permettant de couvrir la surface d'une main (1 % de la surface corporelle). On ne dépassera pas 15 g/j, soit pas plus d'un flacon de 60 g tous les 4 jours. Au-delà, non seulement cela ne constitue plus du tout l'indication d'un traitement purement local mais les risques d'hypercalcémie et d'effets secondaires des dermocorticoïdes augmentent.

Il ne s'agit pas à proprement parler d'une nouveauté thérapeutique en termes de produit mais de galénique qui apporte réellement un "plus" pour les patients. J'avais présenté cette nouvelle forme l'année dernière, quelques mois avant sa commercialisation.

Des études contrôlées en "vraie vie", notamment en Allemagne [8], ont été menées sur 410 patients avec des psoriasis de 15 ans d'ancienneté et des PGA 2 (41,8 % : psoriasis léger), 3 (49,6 % : psoriasis modéré) et 4 (8,3 % : psoriasis sévère). Sur les 390 patients analysés (20 patients ont donc été perdus de vue, ce qui est peu compte tenu du nombre de patients initialement inclus), 96,6 % ont suivi le traitement 1 fois par jour pendant 4 semaines. L'observance était

excellente (en général, en traitement d'attaque, elle ne dépasse pas 50 %). 49,5 % des patients ont atteint un PGA 0 ou 1, avec une plus grande efficacité dans les psoriasis sévères. Le PASI est passé en moyenne de 10,4 à 5,2, la surface atteinte de 12,9 à 7,6 et le DLQI (*Dermatology life quality index*) de 8,3 à 3,4. Enfin, 99 % des patients ont rapporté une bonne ou très bonne tolérance, 70 % ont trouvé le produit agréable et 90 % facile à appliquer.

● Les traitements systémiques utilisés en traitement local

Les différents traitements systémiques continuent d'inspirer les recherches concernant l'utilisation locale, surtout depuis que les nanoparticules existent. Pour l'instant, aucun n'a pu franchir le cap de la commercialisation :

– la ciclosporine [10] a été préparée en une microémulsion qui se concentre de manière persistante dans la peau à dose thérapeutique sans pratiquement d'absorption systémique, ce qui pourrait aboutir à un produit efficace avec un nombre limité d'applications et une absence d'effet systémique ;

– l'acitrétine a été conditionnée en nanoparticules dans un gel *a priori* efficace et peu irritant ;

– le méthotrexate a été associé à des nanoparticules de sels d'or et appliqué sur des modèles expérimentaux de psoriasis cellulaires ou sur des souris, avec un bon résultat concernant l'hyperprolifération kératinocytaire, l'épaisseur épidermique et l'infiltrat inflammatoire.

● Les dermocorticoïdes

Les recherches continuent sur de nouveaux corticoïdes utilisables localement. Le furoate de mométasone [13] a donné lieu à une large revue de la littérature démontrant une efficacité supérieure à la bétaméthasone, un faible passage systémique et un caractère peu atrophiant. Pour le moment, il n'existe qu'en pulvérisation nasale.

● Les traitements inédits

Comme à l'accoutumée, les Chinois ont présenté des résultats étonnants sur la base d'essais apparemment corrects. C'est le cas de cet article évaluant 4 semaines d'application, 2 fois par jour, de fluméthasone vs une huile ozonisée, avec comparaison droite/gauche chez 40 patients ayant des psoriasis vulgaires stables avec des lésions symétriques [12]. À 4 semaines, une même efficacité (blanchiment ou quasi-blanchiment) est observée dans environ 70 % des cas pour les 2 produits ! Et une étude en microscopie confocale confirme la très nette diminution des signes inflammatoires.

Des Égyptiens [15] ont conduit un essai monocentrique sur 2 248 patients évaluant sur plusieurs années (2012-2015), contre placebo, en double aveugle, une pommade contenant 50 % de propolis et 3 % d'aloë vera vs véhicule seul. Là aussi, les résultats sont étonnants : 64,4 % de blanchiment ou de quasi-blanchiment à S12 et, sur des biopsies, une réduction de l'hyperkératose et de l'acanthose. Le fait que le placebo ne semble avoir aucun effet positif est également étonnant.

● Augmenter l'observance des traitements locaux

On le sait, l'observance globale des traitements locaux est médiocre. De nouveaux essais évaluant des technologies utilisées au quotidien tentent d'améliorer l'observance sans trop compliquer la vie des patients. 120 patients [14] ont été inclus dans une étude évaluant l'application de l'aérosol calcipotriol/béthaméthasone fluorate 1 fois par jour pendant 28 jours avec présence d'un matériel de contrôle dans le flacon pour mesurer le rythme d'application et la quantité appliquée pour tous les patients. La moitié de ces patients disposait en plus d'une application sur smartphone avec un rappel visuel et sonore afin de ne pas oublier le traitement. Les résultats seront disponibles l'année prochaine. Ce type d'étude offre toujours

un intérêt car les objets connectés font désormais partie de la vie quotidienne de la plupart des patients et leur utilisation pourrait contribuer à améliorer l'observance (chez des patients volontaires bien entendu).

2. Ciclosporine

Il y a peu de publications sur ce traitement, moins utilisé depuis l'avènement des biothérapies. La ciclosporine (CsA) est habituellement considérée par les experts comme un médicament "d'urgence" du psoriasis, ne nécessitant pas un gros bilan de prétraitement, agissant vite et bien mais ne devant pas être administré plus de 2 ans sur toute une vie en raison de potentiels effets délétères sur la fonction rénale. La ciclosporine sera réservée aux patients ayant un bon profil de tolérance, c'est-à-dire jeunes et minces.

Ce traitement est également proposé en 1^{re} ligne en cas de psoriasis sévère pendant la grossesse lorsque les traitements locaux (à la dose maximale respectée) et la photothérapie ne suffisent pas ou ne sont pas applicables. Hormis parfois des naissances un peu prématurées et des poids de naissance plus petits, la CsA n'est pas considérée comme toxique pendant la grossesse. Elle perd cependant sa place au profit d'une biothérapie anti-TNF α pégylé, le certolizumab, désormais indiqué en 1^{re} ligne.

Ce médicament offre, en effet, l'avantage d'un passage transplacentaire presque inexistant et des études rétrospectives, menées sur plus de 400 femmes, n'ont pas mis en évidence de malformations, ni de petit poids de naissance ou d'accouchements prématurés. Dans ce contexte, une étude prospective menée chez 16 femmes a rapporté un dosage du médicament inférieur à la limite de quantification chez les nouveau-nés.

Une revue de la littérature – qui, étant donné le faible nombre de publications et d'études récentes sur la CsA porte sur 3 revues systématiques, 3 essais ran-

domisés et 9 essais non randomisés – a comparé ce traitement au méthotrexate (MTX) et, de manière inattendue, les a évalués au même niveau d'efficacité pour atteindre les PASI 90 ou 75 [1].

Inattendus aussi les résultats d'une étude [2] portant sur les anomalies biologiques observées chez des patients prenant de la CsA de façon prolongée : 22 % présentaient des anomalies biologiques après en moyenne 12 mois. Les doses administrées étaient classiques : 3 à 4 mg/kg avec une baisse progressive de la dose lorsqu'il y avait rémission et stabilisation avec la dose minimale d'entretien. De façon inattendue, ce ne sont pas les anomalies du bilan rénal qui sont les plus fréquentes (3/28 patients) mais les perturbations des transaminases (19/28) ainsi qu'une augmentation de l'uricémie (10/28). Surveillons donc plus souvent le bilan hépatique et l'uricémie que nous ne le faisons habituellement. Les anomalies rénales apparaissent la plupart du temps, sans surprise, chez les patients âgés et les altérations des transaminases chez les hommes.

Les Italiens disposent d'un générique de la CsA qui n'existe pas encore en France. Une étude [3] a été réalisée chez 20 patients stabilisés par le médicament princeps qui ont été switchés pour le générique. Les auteurs ne retrouvent pas de modifications significatives en termes d'efficacité et de tolérance après ce *switch*.

Les ongles constituent toujours une atteinte particulière surtout s'ils sont atteints de manière isolée et qu'on hésite à prescrire un traitement systémique au long cours. Les injections intra-matricielles de triamcinolone sont effectuées par les spécialistes avec un bon résultat mais le problème est la durée de la rémission. Avec les corticoïdes, il n'est pas possible de répéter les injections trop souvent à cause du risque d'atrophie.

Des auteurs indiens [22] – qui doivent manquer plus que nous de traitements

systémiques – ont évalué les effets d'injections intra-matricielles de MTX et de CsA aux doses de 25 mg/mL et de 50 mg/mL, à raison de 2 injections à 6 semaines d'intervalle avec évaluation du NAPSI (*Nail psoriasis severity index*) à 24 semaines. Un NAPSI 75 est obtenu dans 50 % des cas avec la triamcinolone et le MTX, et dans 33 % des cas seulement avec la CsA.

3. Acitrétine

Des publications, chinoises ou indiennes, ont évalué cette molécule relativement peu onéreuse pour des pays qui n'ont pas facilement accès aux biothérapies et qui se débrouillent (comme nous avant leur émergence) avec les traitements systémiques conventionnels en les exploitant aux mieux. Comme c'est souvent le cas avec ce type de publications, celles-ci manquent de rigueur tant du point de vue du nombre de cas que du caractère rétrospectif des essais.

Les essais portent avant tout sur les psoriasis pustuleux où l'acitrétine garde un intérêt (en attendant la sortie de biothérapies ciblant ces psoriasis), ainsi que chez les enfants qui tolèrent mieux l'acitrétine que les adultes et chez lesquels elle est plus efficace. Une revue de 15 cas [5] – mais avec une étude de la littérature portant sur 107 cas et 21 articles – a ainsi évalué l'acitrétine en monothérapie chez des enfants atteints de psoriasis pustuleux généralisé (10 cas), de psoriasis pustuleux palmoplantaire (3 cas) et d'acrodermatite continue d'Hallopeau (2 cas). Globalement, les auteurs rapportent une efficacité dans 88,8 % des cas et une bonne tolérance dans 93 % des cas.

Le temps pendant lequel les patients poursuivent leur traitement est de plus en plus étudié. Une étude rétrospective, monocentrique, non randomisée, conduite sur 104 patients entre 2012 et 2017, a évalué le "*drug survival*" de l'acitrétine [6]. Administré à la dose de 20 à 25 mg, le traitement est encore pris au bout de 5 ans par 53,5 % des patients.

I L'Année thérapeutique

9 patients seulement l'ont interrompu en raison d'effets secondaires mais aucun pour cause d'effet hépatique grave ou d'hyperlipidémie non contrôlable. Les patients dyslipidémiques, obèses ou porteurs d'un syndrome métabolique présentent le même "drug survival".

Un effet secondaire très rare, présenté comme de "fréquence indéterminée" dans le Vidal, a donné lieu à une publication dans un journal de pneumologie [7] : le syndrome de l'acide rétinoïque. Il s'agit d'une pneumopathie grave, souvent mortelle, due à une libération de cytokine parallèle à une augmentation de la concentration d'acide rétinoïque visible en général dans les leucémies à promyélocytes. Quelques cas ont été observés secondairement à des prises d'acitrétine à doses thérapeutiques. Il faut savoir les reconnaître car ils répondent très bien aux corticoïdes.

4. Méthotrexate

Deux publications sont très intéressantes cette année :

>>> La première est un essai thérapeutique prospectif en double aveugle, randomisé, multicentrique, international, d'une durée de 52 semaines [16], relatif au MTX en injection sous-cutanée contre placebo en association à la prise d'acide folique 5 mg par semaine. Les patients recevaient 17,5 mg par semaine et si à 8 semaines l'amélioration n'atteignait pas 50 %, la dose hebdomadaire passait à 22,5 mg jusqu'à la semaine 16. À partir de 16 semaines, tous les patients recevaient du MTX dans un essai ouvert jusqu'à 52 semaines avec une augmentation à la semaine 24 à 22,5 mg si le PASI 50 n'était pas atteint. 120 patients ont été inclus dans cet essai : tous avaient un long passé de psoriasis modéré à sévère et il s'agissait plutôt d'hommes avec un IMC moyen de 30. 41 % ont atteint le PASI 75 à 16 semaines contre 10 % pour le placebo. À 52 semaines, le MTX était globalement bien toléré et aucun effet secondaire grave n'était survenu.

>>> Le second essai intéressant, publié en février 2019, est une étude en vie réelle, prospective, multicentrique, réalisée chez 256 patients [17] et destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du MTX. Les patients ont été suivis sur 12/16 semaines. 56 patients ont été perdus de vue. Malgré tout, l'analyse, tant globale qu'en tenant compte des perdus de vue, a montré que les patients ayant reçu une dose cumulée > 60 mg à S4 étaient associés à un taux de PASI 75 plus élevé. Ce résultat tendrait à prouver que, comme dans le cas des biothérapies, il est préférable de donner une dose "de charge" en début de traitement plutôt que de commencer à une dose faible.

Une autre étude [18] pose la question pertinente des différences de modalités de suivi du traitement par le MTX selon qu'il s'agit de rhumatologues ou de dermatologues. Les dossiers de 190 patients psoriasiques suivis en dermatologie et de 196 patients souffrant de rhumatisme psoriasique suivis en rhumatologie ont été rétrospectivement étudiés du point de vue des examens biologiques, de la durée du traitement et des effets secondaires graves. Il en ressort que les rhumatologues demandent beaucoup moins d'examens biologiques (notamment NFS et transaminases) que les dermatologues.

De même, le suivi du traitement est nettement plus long chez les rhumatologues et les motifs d'arrêt en rhumatologie sont liés avant tout à l'inefficacité alors que, pour les dermatologues, de nombreux arrêts sont motivés par des anomalies biologiques. Il faut noter que les rhumatologues utilisaient pourtant des doses supérieures de MTX par rapport aux dermatologues. Les effets secondaires sévères, quant à eux, ne sont pas plus nombreux en rhumatologie qu'en dermatologie.

Une étude [19] portant sur 50 patients traités par MTX en monothérapie pendant 12 semaines éclaire un peu plus le mode d'action de ce traitement. En effet, un prélèvement sanguin a été

pratiqué chez les patients avant traitement et après 12 semaines dans le but d'analyser les phénotypes des lymphocytes T circulants. Après traitement, il se produit une augmentation des Th2 et des Treg et une diminution des Th1 et des Th17 restaurant l'équilibre immunitaire vers une diminution des cellules pro-inflammatoires.

Des études épidémiologiques et des mesures de la paroi artérielle avaient précédemment montré que le MTX était un protecteur cardiovasculaire. Une étude [20] menée sur 24 patients a montré qu'en 12 semaines, avec des injections de 15 mg/semaine de MTX, la CRP diminuait de 54,7 % et des facteurs protecteurs cardiovasculaires comme l'endocan (un protéoglycane endothélial) et l'IL10 augmentaient significativement.

Enfin, un effet secondaire rare du MTX, qui se produit en cas de surdosage, doit être connu. Il s'agit d'une inflammation avec des érosions sur les plaques de psoriasis préexistantes lesquelles, lorsqu'elles s'accompagnent de pustules des paumes et des plantes (comme dans un cas clinique rapporté dans les *Annales de Dermatologie* [21]), peuvent abusivement conduire à évoquer une insuffisance de traitement nécessitant une augmentation de la dose. Heureusement, les ulcérations muqueuses alertent habituellement et font penser à une neutropénie liée ici au MTX.

■ Le laser

Une étude [23] portant comme toujours sur un nombre restreint de patients (16 patients) interpelle cependant pour le psoriasis des ongles car, chaque année, cette localisation donne lieu à des publications montrant de bons résultats. Il s'agit cette fois-ci non pas de laser à colorant pulsé, bien douloureux dans cette localisation, mais de laser Yag administré sans anesthésie locale car non douloureux sur des atteintes matricielles, du lit ou mixtes. Trois séances

I L'Année thérapeutique

ont été réalisées, espacées de 1 mois, avec une évaluation à 1 mois puis à 1 an par le NAPS. Le NAPS de base était de $26 \pm 7,2$, puis il passait à $5,7 \pm 4,3$ après la 3^e séance. Le traitement était plus efficace sur la composante lit que sur la matrice. L'atteinte des ongles isolée ou quasi isolée reste donc problématique pour les patients ne souhaitant pas de traitements systémiques ou ayant une contre-indication et pour lesquels les injections de corticoïdes *in situ* n'ont pas donné de résultat (ou bien un résultat insuffisant). Si le patient peut payer ces séances, il faut certainement y penser.

BIBLIOGRAPHIE

1. PINTER A, THORMANN H, ANGELETTI F *et al.* Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: case series and review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2018;11:451-459.
2. BENIGNI M, PESCHINA S, GRIMAUDO MA *et al.* Development of microemulsions of suitable viscosity for cyclosporine skin delivery. *Int J Pharm*, 2018; 545:197-205.
3. SPADA F, BARNES TM, GREIVE KA. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *Australas J Dermatol*, 2018;59:e168-e174.
4. TAN L, HUANG J, LU J *et al.* Clinical efficacy of ozonated oil in the treatment of psoriasis vulgaris. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018;43:173-178. [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]
5. EL-GAMMAL A, NARDO VD, DAABOUL F *et al.* Is There a Place for Local Natural Treatment of Psoriasis? *Open Access Maced J Med Sci*, 2018;6:839-842.
6. SVENDSEN MT, ANDERSEN F, ANDERSEN KH *et al.* Can an app supporting psoriasis patients improve adherence to topical treatment? A single-blind randomized controlled trial. *BMC Dermatol*, 2018;18:2
7. SINGH K, ARGÁEZ C. Cyclosporine for moderate to severe plaque psoriasis in adults: a review of clinical effectiveness and safety (internet). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018. CADTH Rapid Response Reports.
8. KIM BR, YANG S, DOH EJ *et al.* Risk factors affecting adverse effects of cyclosporine A in a real-world psoriasis treatment. *Ann Dermatol*, 2018;30:143-149.
9. BULIGAN C, PINZANI C, CIMAROSTI R *et al.* Comparison of clinical effects, trough and peak levels between branded and generic formulation of Cyclosporine A in stable psoriatic patients. *G Ital Dermatol Venerol*, 2018. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05860-1. [Epub ahead of print]
10. MITTAL J, MAHAJAN BB. Intramatrix injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of trimethoprim, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018;84:419-423.
11. CHEN P, LI C, XUE R *et al.* Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis from 15 cases and a literature review. *J Dermatol Treat*, 2018;29:353-363.
12. CHULAROJANAMONTI L, SILPA-ARCHA N, WONGPRAPARUT C *et al.* Long term safety and drug survival of acitretin in psoriasis a retrospective observational study. *Int J Dermatol*, 2019;58:593-599.
13. METAGE C, HAZARIKA B, SARMA J *et al.* Retinoid acid syndrome in an elderly male with psoriasis- a case report. *Respir Med Case Rep*, 2018;24:81-83.
14. TSAKOK T, JABBAR-LOPEZ ZK, SMITH CH. Subcutaneous methotrexate in patients with moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*, 2018;179:50-53.
15. TOURNIER A, KHEMIS A, MACCARI F *et al.* GEM Resopso. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:106-114.
16. BUSGEROP VOLLENBROEK FTM, DOGGEN CJM, JANSSENS RWA *et al.* Dermatological guidelines for monitoring methotrexate treatment reduce drug-survival compared to rheumatological guidelines. *PLoS One*, 2018;13:e0194401.
17. PRIYADARSSINI M, CHANDRASHEKAR L, RAJAPPA M. Effect of methotrexate monotherapy on T-cell subsets in the peripheral circulation in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/ced.13795. [Epub ahead of print]
18. OWZCZARZYK-SACZONEK A, DROZDOWSKI M, MACIEJEWSKA-RADOMSKA A *et al.* The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic syndrome in psoriatic patients - preliminary report. *Postepy Dermatol Alergol*, 2018;35:53-59.
19. HABER R, BAROUDJIAN B, BATTISTELLA M *et al.* Apparent worsening of psoriasis lesions revealing methotrexate overdose. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:104-108.
20. KARTAL SP, CANPOLAT F, GONUL M *et al.* Long-Pulsed Nd: YAG Laser Treatment for Nail Psoriasis. *Dermatol Surg*, 2018;44:227-233.

Le Dr Josiane Parier déclare avoir des liens d'intérêts (rémunération pour expertises, animations de FMC ou invitation à des congrès) avec les laboratoires LEO Pharma, Novartis, Janssen.



→ C. COMTE

■ La photothérapie

1. La photothérapie : en déclin ?

Depuis l'arrivée des traitements biologiques, contrairement à ce qui pouvait être attendu, le recours à la photothérapie aux États-Unis n'a pas diminué : une étude menée entre 2000 et 2015 [1] a montré que **son utilisation a augmenté de 5 % par an** pendant cette période. Les UVB ont représenté 77 % de cette augmentation, aux dépens de l'utilisation de la PUVA qui déclinait de 9 % par an. Le laser Excimer a également augmenté de 29 % par an. Son bon rapport coût-efficacité en est vraisemblablement la cause.

En Italie, une équipe [2] a montré que, sur les 5 dernières années, sur une cohorte de 1 090 patients référés dans un centre de référence habilité à prescrire des traitements biologiques dans le psoriasis, 70 % ont eu au moins une cure de photothérapie et 55 % ont eu exclusivement de la photothérapie.

2. Photothérapie UVB TL01 : innocuité chez les phototypes foncés

Une équipe taïwanaise [3] a étudié la question fondamentale de l'innocuité des UVB TL01 sur les populations de **phototype III et IV**. Elle a conduit une étude de cohorte comparant la prévalence des cancers cutanés mélaniques et non mélaniques dans 2 sous-groupes d'une population de 22 891 patients psoriasiques traités par photothérapie UVB TL01 entre 1997 et 2013 : ceux ayant reçu moins de 90 séances (S-cohorte, 13 260 patients) *versus* ceux ayant reçu plus de 90 séances (L-cohorte, 3 315 patients). Dans la cohorte L, le nombre moyen de séances allait de 108 à 391. Plus de 80 % des patients de cette cohorte ont reçu des UVB TL01 3 fois/semaine pendant au moins 3 ans. Et au moins 30 % des patients de cette cohorte avaient reçu des traitements soutenus et continus pendant au moins 6 ans.

La conclusion de cette étude est qu'il n'y avait **pas plus de cancers cutanés** (mélanomes et cancers cutanés non mélaniques) chez les patients ayant eu plus de 90 séances que dans la population comparable ayant reçu moins de 90 séances (tous autres risques égaux par ailleurs, notamment même utilisation de médicaments immunosuppresseurs et de biothérapies dans les 2 groupes). Une augmentation de 0,5 % du risque de kératose actinique (1 % *versus* 0,5 %) était notée.

Les résultats de cette étude sont rassurants, mais il serait toutefois prudent d'attendre une prolongation de ces résultats sur une période plus longue, l'effet carcinogène des UV pouvant se manifester plus de 15 ans après l'exposition.

3. Photothérapie UVB TL01 et médicaments photosensibilisants : quels risques en vie réelle ?

Une étude rétrospective de l'équipe de G. Harrop en Écosse [4], portant sur la période entre 2012 et 2015, a comparé 880 patients prenant un traitement photosensibilisant et recevant une photothérapie UVB TL01, *versus* patients contrôles n'en prenant pas. Les patients étaient essentiellement des patients de phototype clair, et la moitié d'entre eux était traitée pour psoriasis. La prise de médicaments photosensibilisants a entraîné un surrisque de 6 % d'érythème de grade 2 (bien démarqué et inconfortable) (42 % *versus* 36 %) et de 4 % de grade 3 (douloureux) (7 % *versus* 3 %).

Les médicaments les plus susceptibles d'entraîner des érythèmes de grade 2 ou plus étaient : la quinine (82 % d'érythème), suivie par les tétracyclines (69 %) et les antidépresseurs tricycliques (62 %). La mesure d'une DEM préalable normale sous traitement n'empêchait pas le risque de brûlure.

4. Les UV : quel effet local et systémique ?

Avec l'avancée de la connaissance en immunologie, de nombreuses équipes se sont intéressées au mode d'action des ultraviolets (UV) dans le psoriasis. Le rôle du microbiome a été exploré, et une étude [5] a montré qu'il existait une immuno-modulation locale des ultraviolets sur le microbiome cutané *via*, entre autres, une action sur la fonction barrière de la peau, sur l'équilibre microbien et sur la flore résidente de lymphocytes T mémoires.

Une étude menée sur 70 patients [6] a montré que les patients améliorés par la photothérapie UVB TL01 avaient, après photothérapie, un taux circulant en Th1, Th17 et T8 cytotoxiques significativement réduit, en même temps qu'un taux augmenté en Treg ($p < 0,001$). Ces résultats suggèrent que la photothérapie pourrait améliorer le psoriasis en inhibant les

voies Th1, Th17 et T8 cytotoxiques, et en stimulant les T régulateurs.

5. Associer la photothérapie à d'autres traitements ?

La photothérapie a été essayée en association avec presque tous les traitements du psoriasis.

Peu utilisés en France, les **esters de l'acide fumarique** (EAF) sont plus largement utilisés ailleurs en raison d'un bon profil de sécurité d'utilisation. Cependant, ils sont lents à agir : une équipe autrichienne [7] a proposé à 30 patients d'associer aux EAF une photothérapie UVB TL01 en induction lors des 6 premières semaines de traitement : cette association a permis d'atteindre un PASI 75 chez 79 % des patients après 6 semaines (0 % de PASI 75 avec EAF seuls). À la fin de l'étude (26 semaines), le PASI 75 était obtenu chez 83 % des patients dans le groupe association *versus* 79 % dans le groupe EAF seuls (différence non significative). Il manquait toutefois à cette étude un bras UVB seuls. La qualité de vie était également améliorée, avec une DLQI (*Dermatology life quality index*) médiane à 1 en fin d'étude, plus rapidement améliorée dans le groupe association.

BIBLIOGRAPHIE

1. TAN SY, BUZNEY E, MOSTAGHIMI A. Trends in phototherapy utilization among Medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2015. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:672-679.
2. CALZAVARA-PINTON P, ZANCA A, ARISI M *et al*. Prevalence of phototherapy in the age of biologics. *Dermatology*, 2018;234:166-172.
3. LIN TL, WU CY, CHANG YT *et al*. Risk of skin cancer in psoriasis patients receiving long-term narrowband ultraviolet phototherapy: results from a Taiwanese population-based cohort study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018. doi: 10.1111/phpp.12443. [Epub ahead of print]
4. HARROP G, DAWE RS, IBBOTSON S. Are photosensitising medications associated with increased risk of important erythe-

L'Année thérapeutique

- mal reactions during UVB phototherapy? *Br J Dermatol*, 2018;179:1184-1185.
5. PATRA V, LAOUBI L, NICOLAS JF *et al.* Perspective on the Interplay of Ultraviolet-Radiation, Skin Microbiome and Skin Resident Memory TCRαβ+ Cells. *Front Med (Lausanne)*, 2018;5:166.
 6. FATTOUH M, EL-DIN AN, EL-HAMD MA. Role of Lymphocyte Subpopulations in The Immunopathogenesis of Psoriasis and The Effect of Narrow Band UVB Phototherapy on The Immunological Profile of Psoriasis Patients. *Egypt J Immunol*, 2017;24:105-117.
 7. TZANEVA S, GEROLDINGER A, TRATTNER H *et al.* Fumaric acid esters in combination with a 6-week course of narrowband ultraviolet B provides an accelerated response compared with fumaric acid esters monotherapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized prospective clinical study. *Br J Dermatol*, 2018;178:682-688.

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



→ P. BECHEREL

Quoi de neuf pour les biothérapies (anti-TNF, anti-IL17, ustekinumab) et pour l'aprémilast ?

1. Anti-TNF

Concernant les anti-TNF, les nouveautés sont bien sûr de moins en moins marquantes avec le temps. Ce sont en effet les

1^{res} biothérapies disponibles historiquement dans le psoriasis, et les biosimilaires sont déjà disponibles pour l'éta nercept, l'infliximab et l'adalimumab.

● Grossesse et certolizumab

Le certolizumab (CZP) est le 1^{er} anti-TNF à pouvoir spécifier dans ses RCP la possibilité de traiter le psoriasis et le rhumatisme psoriasique au cours de la grossesse. Certes, on savait déjà pour tous les anti-TNF qu'aucun signal alarmant de tératogénicité ne s'était allumé, et si le principe de précaution recommandait de les interrompre en début de grossesse, il restait possible en cas d'absolue nécessité de poursuivre le traitement.

Cette fois, cette recommandation spécifique a été accordée [1]. En effet, cet anticorps monoclonal a perdu sa fraction Fc et ne peut donc plus se fixer et traverser la barrière placentaire. Il s'agit donc d'un fragment F(ab')₂ comme décrit sur la **figure 1** : la spécificité de liaison à l'antigène persiste (fragment Fab), mais les propriétés fonctionnelles du fragment Fc disparaissent (liaison au complément, adhésion aux cellules placentaires...).

Concernant l'allaitement, les concentrations de certolizumab dans le lait sont très faibles, voire indétectables. Le certolizumab est indétectable dans le plasma d'enfants allaités de mères traitées. Le suivi d'environ 300 enfants allaités en moyenne 7 mois par des mères sous anti-TNFα, dont une soixantaine sous certolizumab, ne met pas en évidence

d'augmentation des infections pendant les 12 premiers mois de vie. De plus, du fait de sa structure polypeptidique, le certolizumab est probablement détruit dans le tube digestif, ce qui rend peu vraisemblable une exposition systémique de l'enfant *via* le lait. Au vu de ces éléments, l'utilisation de certolizumab est **possible chez une femme qui allaite** [2].

Néanmoins, rappelons que les enfants dont la mère a été traitée par certolizumab en cours de grossesse sont considérés malgré tout comme **immunodéprimés pendant 2 mois et demi après la dernière injection maternelle (vie fœtale comprise)**.

En conséquence :

- pour **les vaccins vivants** (BCG...), le protocole vaccinal doit être adapté (lire à ce sujet "Vaccination des personnes immunodéprimées", p. 266 du *Guide des vaccinations*, INPES 2012);
- pour les **vaccins inactivés**, il n'y a pas lieu de retarder la vaccination.

● Anti-TNF et risque de cancer

Une étude récente n'a pas montré de surrisque chez les malades ayant déjà eu précédemment un cancer non cutané et chez lesquels un anti-TNF était prescrit (étude sur 460 malades avec polyarthrite rhumatoïde dans un registre suédois entre 2001 et 2015). Cela pourrait faire évoluer à l'avenir la règle de non-prescription d'anti-TNF dans les 5 ans suivant la rémission complète [3]. Il est à noter, ce qui n'est pas souvent remarqué,

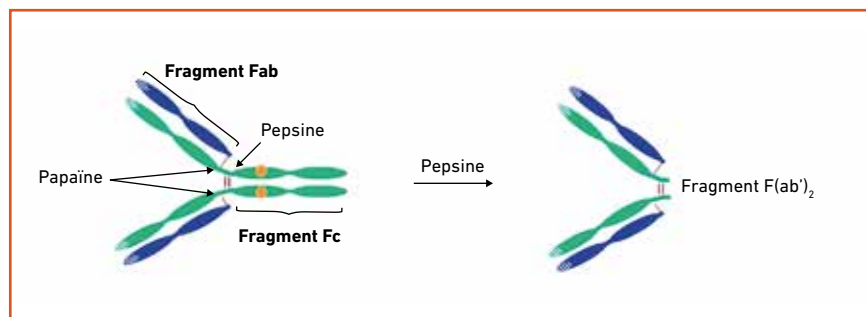


Fig. 1 : Schéma de synthèse d'un anticorps clivé (F(ab')₂).

L'Année thérapeutique

qu'il n'existe pas de telles restrictions dans les RCP concernant les 3 anti-IL17 actuellement disponibles.

2. Anti-IL17

● Données récentes sur l'ixekizumab : efficacité sur les zones difficiles et absence de résistance croisée

Il s'agit donc du 2^e anti-IL17 disponible sur le marché français. Globalement, les résultats sont très proches parmi les 3 membres de la classe. Mais nous disposons maintenant des données de maintien à 3 ans des résultats, toujours important car, depuis les anti-TNF, nous savons que des pertes d'efficacité sont possibles (parfois jusqu'à 20 % des malades).

L'étude UNCOVER-3 [4] confirme un excellent maintien à 3 ans des résultats obtenus à 6 mois, c'est-à-dire PASI 75 maintenu à 80,5 %, PASI 90 à 66 % et PASI 100 à 45 % (fig. 2). La tolérance est restée bonne sans effets secondaires supplémentaires, et l'efficacité supérieure à l'ustekinumab.

Quand on s'intéresse maintenant aux différents phénotypes plus difficiles de psoriasis, la molécule est efficace sur le psoriasis génital, les localisations unguéales, palmoplantaires et sur le cuir chevelu [5]. On retrouve donc un effet classe partagé avec le secukinumab. Cet effet classe anti-IL17 est en fait plus complexe : une étude très intéressante a montré que, chez 12 malades présentant un psoriasis multirésistant après 3 lignes de biothérapie dont au moins le secukinumab, l'introduction de l'ixekizumab permettait de parvenir au PASI 75 dans 100 % des cas, au PASI 90 dans 100 % des cas et au PASI 100 dans 58,3 % des cas, sans aucun effet secondaire. Le changement de classe thérapeutique après résistance à un des anti-IL17 ne semble donc pas prédictif de l'échec à tous les membres de la classe thérapeutique [6].

Le rhumatisme psoriasique est également amélioré, ce qui a conduit récem-

ment à une extension d'AMM de la molécule dans cette indication.

● Données à long terme sur le secukinumab et efficacité sur les zones difficiles

Le secukinumab montre lui aussi un excellent maintien de son activité, cette fois en allant même jusqu'à 5 ans,

chez 126 patients inclus dans l'étude SCULPTURE (fig. 3) [7]. Le PASI 75 était maintenu chez 88,5 % des malades, le PASI 90 chez 66,4 %, le PASI 100 chez 41 %. Là non plus, on ne retrouve aucun signal d'intolérance sur cette période prolongée. Quand on étudie là aussi des sous-groupes de patients, l'efficacité est au rendez-vous sur l'atteinte articulaire

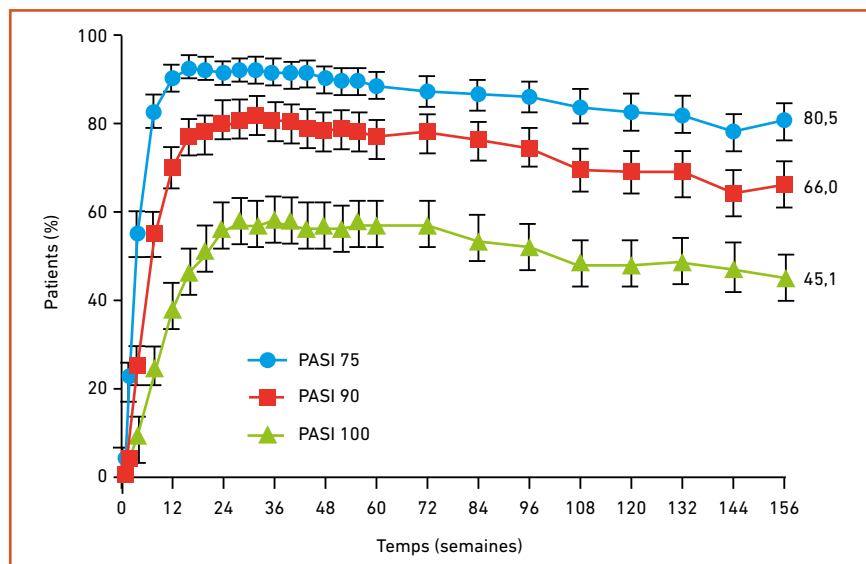


Fig. 2 : Maintien à 3 ans des résultats sous ixekizumab.

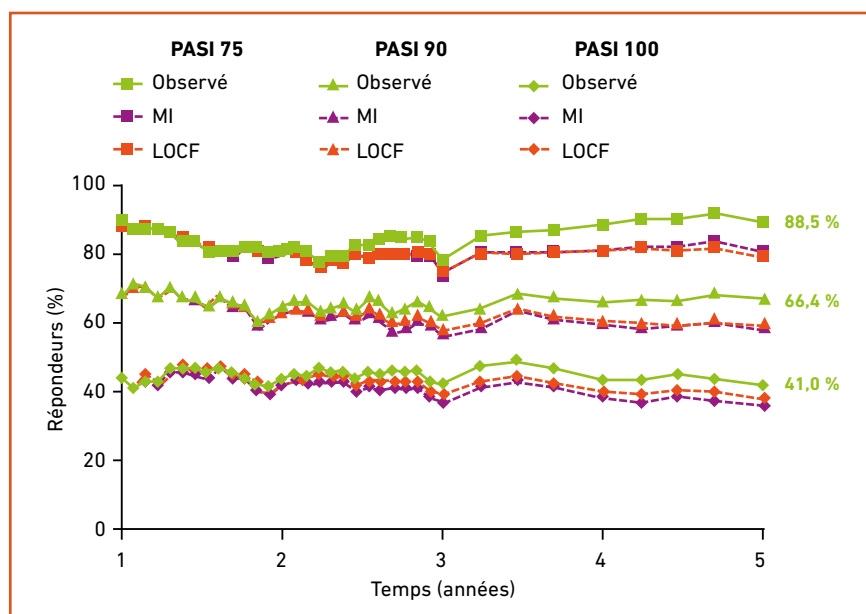


Fig. 3 : Maintien à 5 ans des résultats sous secukinumab.

et l'atteinte unguéale (FUTURE 2). Enfin, il n'existe finalement, après un doute et une polémique initiaux, pas de sur-risque de syndrome anxio-dépressif à 52 semaines chez les malades traités [8].

● Le plus récent de la classe : le brodalumab

Il s'agit cette fois d'un inhibiteur du récepteur de type A de l'IL17, qui a obtenu son AMM en 2017. Celle-ci est pour l'instant limitée au psoriasis cutané pur, les données sont trop récentes pour permettre l'extension à l'atteinte rhumatismale, mais les données préliminaires laissent espérer là encore une extension future.

Les IL-17A, IL-17F et IL-17A/F se lient au même récepteur formé de deux sous-unités IL-17RA et IL-17RC. Ceci est important pour le ciblage de l'IL-17RA par le brodalumab, qui va donc bloquer à la fois les voies pro-inflammatoires médiées, les IL-17A, F et A/F, conférant donc en théorie un pouvoir anti-inflammatoire plus puissant à cette molécule *versus* bloqueurs de l'IL17 seule.

Les résultats sont donc comparables entre les 3 anti-IL17 disponibles, au moins sur l'atteinte cutanée, chez les

patients naïfs de biomédicaments [9]. Là encore, les résultats sont supérieurs à ceux de l'ustekinumab, mais il n'existe pas de comparaison frontale entre les 3 anti-IL17 disponibles (**fig. 4**).

L'histoire de cette molécule est avant tout marquée par un taux de suicides élevé dans les études préliminaires qui avait conduit à un quasi-abandon de la molécule. Puis en reprenant les résultats, les erreurs méthodologiques constatées ont permis de relancer le processus de développement. Les derniers résultats sont plus rassurants : 6 suicides ont été rapportés dans les études AMAGINE-2 et 3, sans différences significatives *versus* sujets contrôles. Par contre, des troubles anxio-dépressifs sont parfois présents et incitent à la vigilance [10]. Les durées d'observation sont plus faibles que pour les 2 autres représentants de la classe, et ces données vont donc se compléter lors de la prochaine revue.

3. Aprémilast

Cette molécule déjà bien installée connaît un certain succès, notamment en ville : elle ne nécessite ni prescription initiale hospitalière ni bilan préalable, et son suivi est simple, sans examens

de surveillance, contrairement au méthotrexate par exemple.

Les données sur les résultats à long terme finissent par nous parvenir. Ainsi, à 2 ans, le PASI 75 se maintient chez 45,9 % des malades (**fig. 5**) [11].

L'efficacité sur les localisations unguéales, le cuir chevelu et le prurit sont identiques à celles de l'étanercept. Nous ne disposons pas de comparaisons avec les autres biologiques.

Les signaux de tolérance sont bons. Nous connaissons tous les effets indésirables gastroentérologiques initiaux (diarrhées++) mais ceux-ci semblent bien s'amender avec le temps.

Si nous étudions là encore les résultats en fonction des sous-groupes et des phénotypes psoriasiques, il existe un intérêt incontestable de la molécule dans les formes palmoplantaires [12], si difficiles à contrôler, et dans le rhumatisme psoriasique. L'effet dans l'arthrite psoriasique est modeste mais bien présent [13]. Les critères ACR 20 et ACR 50 (les équivalents de nos PASI pour les rhumatologues) sont atteints chez près de la moitié des malades inclus.

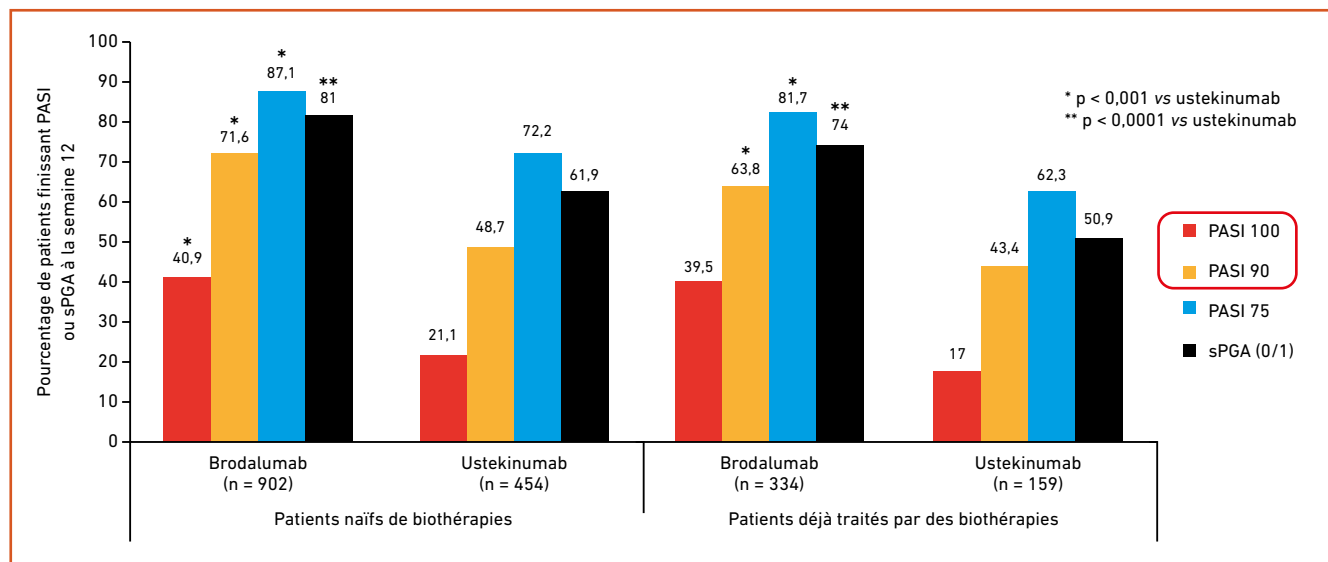


Fig. 4: Résultats de l'étude AMAGINE comparant brodalumab et ustekinumab.

L'Année thérapeutique

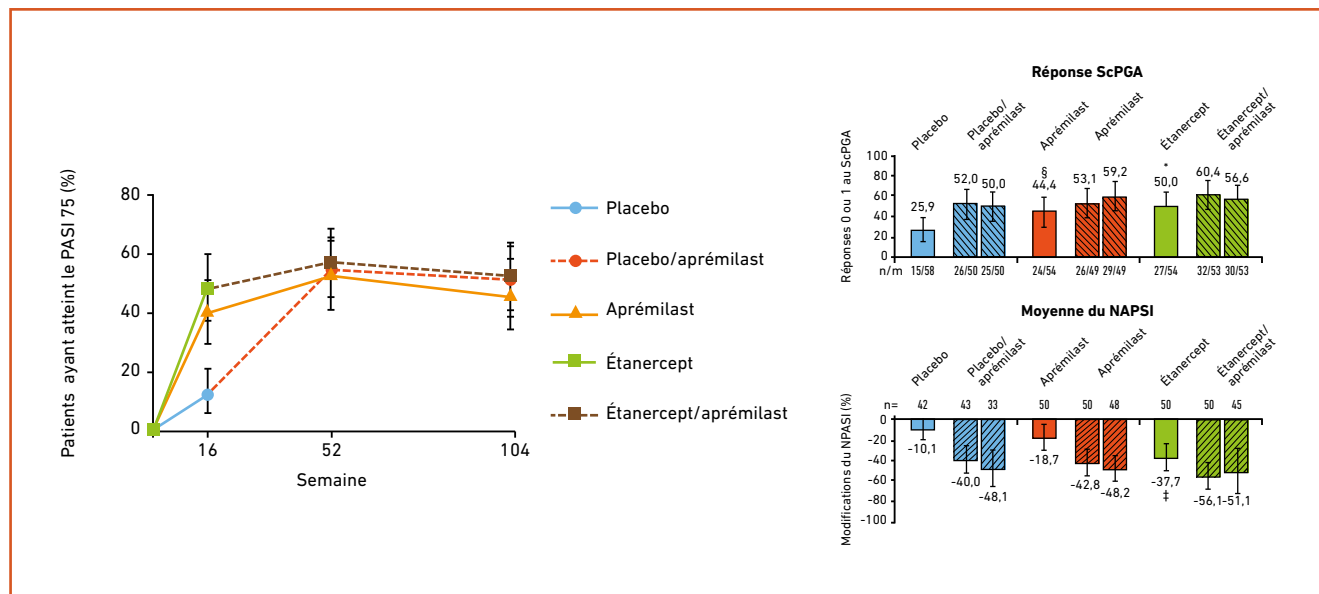


Fig. 5 : Résultats de l'aprémilast sur le maintien à 2 ans et dans les topographies unguéales.

4. Nouveautés chez nos confrères rhumatologues : complexité des voies IL12/IL23

L'ustekinumab (anti-IL12/IL23) et le risankizumab (anti-IL23) sont efficaces, bien que partiellement, dans le rhumatisme psoriasique, notamment dans les spondylopathies, ainsi que dans les maladies inflammatoires digestives. De récents essais randomisés ont par contre montré que ces 2 molécules étaient inefficaces dans les spondylarthrites ankylosantes, qu'elles soient ou non radiologiquement actives.

Cette dissociation avec l'efficacité démontrée dans l'atteinte axiale du rhumatisme psoriasique est très intéressante et souligne bien l'hétérogénéité du spectre des spondylarthrites, et la nécessité de déterminer plus précisément le rôle précis de chaque cytokine pro-inflammatoire [14].

On réalise d'ailleurs de façon générale qu'en termes de rhumatisme psoriasique, les molécules ont rarement un effet parallèle sur les atteintes axiales ou périphériques. La raison en est mal connue, mais la physiopathologie doit

présenter des différences en termes de réseau cytokinique activé dans ces conditions.

5. Les méta-analyses comparatives

La littérature est de plus en plus riche en méta-analyses concernant le psoriasis, qui s'expliquent par l'offre thérapeutique de plus en plus large, l'absence souvent de comparaisons frontales guidant la décision thérapeutique, et donc la nécessité de rechercher des critères discriminants pour nous aider.

Une des plus importantes l'année dernière est celle d'une équipe française ayant inclus plus de 40 000 malades issus de 109 essais, le critère de jugement étant l'obtention d'un PASI 90 entre S12 et S16 [15].

Les données essentielles en sont les suivantes :

- les traitements systémiques sont bien supérieurs au placebo ;
- les anti-TNF, l'ustekinumab, les anti-IL17, les anti-IL23 sont plus efficaces que l'aprémilast ;
- le tofacitinib (que nous n'avons que dans le rhumatisme psoriasique et la PR)

est supérieur au méthotrexate et à la ciclosporine ;

– l'ixekizumab est supérieur au secukinumab, lui-même supérieur au brodalumab, au guselkumab (tout nouvel anti-IL23 disponible), à l'ustekinumab puis aux anti-TNF.

Les données de tolérance sont rassurantes.

Il faut toujours être circonspects devant les méta-analyses : les effectifs ne sont pas toujours comparables, la qualité méthodologique des études peut grandement varier, les effectifs n'ont pas tous la même puissance. D'autres études de ce type vont sortir et peut-être nous guider un peu plus au fil du temps.

6. Comment se maintiennent les biomédicaments dans le temps ?

Une autre grande méta-analyse récente s'est penchée sur la question : la réponse thérapeutique se maintient-elle longtemps chez les patients sous biothérapie ? La base de données de l'Assurance Maladie permet de savoir si les malades ont changé de traitement, dans quel délai, et s'il existe plusieurs lignes de traitement.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**
sur internet la **webconférence**

Pour un changement de la relation entre les dermatologues et leurs patients souffrant de psoriasis



- Comment a évolué la relation entre les dermatologues et leurs patients souffrant de psoriasis ?

Dr Bruno HALIOUA (dermatologue)



- Quels sont les freins à une bonne relation des dermatologues avec leurs patients souffrant de psoriasis ?

Roberte AUBERT (présidente de France Psoriasis)



- Comment améliorer la relation entre les dermatologues et leurs patients souffrant de psoriasis ?

Émilie SOULEZ (coach en communication)

Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://pso3.realites-dermatologiques.com>



La retransmission est strictement réservée au corps médical.
Inscription obligatoire.

Cette webconférence a été organisée avec le soutien institutionnel de



L'Année thérapeutique

● 16 545 malades ont ainsi été suivis sur 3,6 ans en moyenne [16].

● Arrêt ou *switch* : 39 % à 1 an, 78 % à 5 ans !

Ce résultat est très intéressant et va à l'encontre des idées médicales reçues : nos traitements entraînent plus de résistances qu'espéré par les essais de phase III.

Le taux de maintien à 3 ans des anti-TNF est de 25 à 30 % contre 55 % pour l'ustekinumab. Cela s'explique sans doute par l'immunogénicité connue des anti-TNF. Les facteurs d'un bon maintien sont l'existence d'un rhumatisme psoriasique ou d'une maladie de Crohn. En revanche, un *switch* est favorisé par le sexe féminin, des comorbidités telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'hypertension artérielle (HTA) ou le diabète.

BIBLIOGRAPHIE

1. CLOWSE MEB, SCHEUERLE AE, CHAMBERS C *et al.* Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results from a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*, 2018; 70:1399-1407.
2. MATRO R, MARTIN CF, WOLF D *et al.* Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology*, 2018;155:696-704.
3. RAASCHOU P, SÖDERLING J, TURESSON J *et al.* Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients with Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*, 2018;169: 291-295.
4. LEONARDI C, MAARI C, PHILIPP S *et al.* Maintenance of Skin Clearance with Ixekizumab Treatment of Psoriasis: 3-year Results from the Uncover-3 Study. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79:824-830.e2.
5. RYAN C, MENTER A, GUENTHER L *et al.* Efficacy and Safety of Ixekizumab in a Randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIB Study of Patients with Moderate-to-severe Genital Psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018; 179:844-852.
6. BOKOR-BILLMANN T, SHÄKEL K. No Need to Change the Drug Class: Ixekizumab-following Secukinumab-therapy in Psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2018:1-5.
7. BISSONNETTE R, LUGER T, THAÇI D *et al.* Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a favourable Safety Profile in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1507-1514.
8. STROBER BE, LANGLEY RGB, MENTER A *et al.* No Elevated Risk for Depression, Anxiety or Suicidality with Secukinumab in a Pooled analysis data from 10 Clinical Studies in Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018;178:e105-e107.
9. PAPP KA, GORDON KB, LANGLEY RG *et al.* Impact of Previous Biologic Use on the Efficacy of Brodalumab and Ustekinumab in patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: Integrated Analysis of the Randomized Controlled Trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol*, 2018;179:320-328.
10. LEBWOHL MG, PAPP KA, MARANGELL LB *et al.* Psychiatric Adverse Events During Treatment with Brodalumab: Analysis of Psoriasis Clinical Trials. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:81-89.e5.
11. REICH K, GOODERHAN M, BEWLEY A *et al.* Safety and Efficacy of Apremilast through 104 Weeks in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis who Continued on Apremilast or Switched from Etanercept Treatment: Findings from the LIBERATE Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:397-402.
12. BISSONNETTE R, HAYDEY R, ROSOPH LA *et al.* Apremilast for the Treatment of Moderate-to-severe Palmoplantar Psoriasis: Results from a Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:403-410.
13. NASH P, OHSON K, WALSH J *et al.* Early and Sustained Efficacy with Apremilast Monotherapy in Psoriatic Arthritis: a Phase IIIB, Randomized Controlled Trial (ACTIVE). *An Rheum Dis*, 2018;77:690-698.
14. BAETEN D, ØSTERGAARD M, WEI JC *et al.* Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1295-1302.
15. SBIDIAN E, CHAIMANI A, GARCIA-DOVAL I *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;12:CD011535.
16. SBIDIAN E, MEZZAROBBA M, WEILL A *et al.* Persistence of Treatment with Biologics for Patient with Psoriasis: a Real-world Analysis of 16 545 Biologic-naïve Patients from the French National Health Insurance -Database (SNIIRAM). *Br J Dermatol*, 2019;180:86-93.

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



→ E. BEGON

Nouvelles biothérapies du psoriasis

L'innovation thérapeutique se poursuit dans le domaine des biothérapies. Elle est dominée par la mise sur le marché d'une nouvelle classe prometteuse de biologiques ciblant l'IL23. Cette classe de molécules a pour avantage son efficacité, le faible nombre d'injections, son bon profil de tolérance et surtout sa haute capacité de rémanence de blanchiment à l'arrêt des injections.

Une nouvelle biothérapie anti-IL17, le bimekizumab, ainsi que la mise à disposition en dermatologie d'un anti-TNF ancien, le certolizumab, aux indications potentielles chez la femme psoriasique souhaitant procréer, viennent compléter cette année thérapeutique.

1. Nouvelle biothérapie anti-IL17

● *Un nouvel agent anti-IL17 : le bimekizumab*

Le bimekizumab est le 4^e venu de la classe des biologiques ciblant l'IL17. Selon les études de phase II, il ne semble pas être un simple “*me too*” (molécule redondante d'une classe destinée à gagner une part du marché) mais un concurrent sérieux. Il se différencie des 2 autres biologiques anti-IL-17A en ciblant à la fois l'IL-17A et F.

Un essai de phase IIb randomisée, BE ABLE-1, comprenant 5 bras (dont 1 placebo et 4 bras d'étude de dose) a inclus 250 patients psoriasiques [1, 2]. L'efficacité PASI 90 était atteinte à 3 mois à la posologie de 320 mg toutes les 4 semaines par 79 % des patients et 55 % étaient blanchis (PASI 100). La réponse était rapide : près de 80 % des patients étaient nettement améliorés après une seule injection (PASI 75).

Une étude preuve de concept montre également son efficacité dans le rhumatisme psoriasique.

2. Nouvelle classe de biologiques dans le psoriasis : les agents anti-IL23

● *Cibler la cytokine IL23 : avantages par rapport à la biothérapie anti-IL12 et 23 ustekinumab*

La compréhension de la physiopathologie moléculaire nous apprend que l'axe IL23/Th17 est central dans l'inflammation psoriasique. L'IL23 est une cytokine clé car elle conduit à l'expansion et à la différenciation des lymphocytes Th17, sous-type lymphocytaire au cœur de cette dermatose inflammatoire. Les inhibiteurs sélectifs de l'IL23, *via* l'inhibition de la sous-unité p19, possèdent plusieurs avantages comparatifs par rapport à l'ustekinumab qui bloque à la fois les interleukines 12 et 23.

En effet, l'inhibition de la cytokine IL12 n'a pas d'intérêt dans le traitement du

psoriasis. Cette cytokine n'a pas d'implication dans cette dermatose inflammatoire et joue au contraire un rôle dans la surveillance immune antitumorale et l'immunité contre les pathogènes intracellulaires *via* l'interféron γ . La biothérapie anti-IL12/23 la bloque “involontairement” en ciblant la sous-unité p40 commune aux 2 cytokines.

● *Données générales d'efficacité*

Les données des études de phase II et III randomisées ont montré la capacité des agents anti-IL23 à induire un fort taux de réponse quasi complète à complète. À ce jour, 3 biologiques inhibent la cytokine IL23 par le biais de la sous-unité p19 : risankizumab, guselkumab et tildrakizumab. De même mécanisme, ces molécules ont pourtant des taux d'efficacité PASI assez différents. Bien que partageant une cible commune, de petites différences dans la composition d'un anticorps peuvent en modifier l'affinité, la spécificité et la solubilité et ainsi contribuer aux différences d'efficacité.

Un quasi-blanchiment (PASI 90) est obtenu sous guselkumab, tildrakizumab ou risankizumab chez 73,3 %, 39 % et 77 % des patients respectivement tandis qu'un blanchiment (PASI 100) est observé chez 33 %, 14 % et 48 % des patients traités par guselkumab, tildrakizumab et risankizumab, respectivement [3-5].

Les biothérapies anti-IL23 ont une plus grande efficacité que les anti-TNF et l'ustekinumab [6].

● *Efficacité des anti-IL23 dans le rhumatisme psoriasique*

Une étude prospective randomisée contre placebo phase IIa a inclus 149 patients atteints de rhumatisme psoriasique en échec des traitements standard pour recevoir soit le placebo (49 patients), soit le guselkumab 100 mg à S0, S4 puis tous les 2 mois. Le critère

de jugement principal, qui était l'ACR 20 à 24 semaines, était atteint par 58 % des patients traités par guselkumab et 18 % des patients sous placebo. Cette différentielle de 40 points est importante à considérer car la réponse des patients sous placebo dans les études rhumatologiques est généralement beaucoup plus importante que dans les études psoriasis cutané pur [7].

● *Qu'en est-il de la forme axiale ?*

La classe des anti-IL23 n'est toutefois peut-être pas la solution pour les formes axiales à type de spondylarthropathie (SPA) psoriasique. Dans cette étude de dose risankizumab *versus* placebo ayant inclus 159 patients, la réponse jugée à 12 semaines sur un score d'activité propre à la SPA ne différait pas du placebo. Étrangement, la plus petite dose de risankizumab semblait même supérieure à la plus élevée...

Les auteurs concluent que cette classe de biologique n'est sans doute pas prometteuse dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique [8]. À la lumière de cet échec, le guselkumab ne mènera pas d'étude dans la SPA. Cet échec était pour les auteurs inattendu et ils posent la question d'une production indépendante d'IL17 dans le tissu vertébral qui ne serait pas sous la dépendance de l'IL23.

● *Efficacité des anti-IL23 dans la maladie de Crohn*

À la différence des biothérapies anti-IL17 défavorables dans les colites inflammatoires, les biothérapies anti-IL23 pourraient élargir la palette des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Deux essais prospectifs randomisés de phase II ont évalué l'efficacité des anti-IL23 risankizumab et brazikumab dans la colite de Crohn [9, 10]. Les résultats, nécessitant d'être confirmés, sont prometteurs et pourraient offrir une

I L'Année thérapeutique

alternative supplémentaire à nos collègues gastroentérologues.

Des études sont également en cours dans la maladie de Verneuil où l'efficacité des anti-IL23 est suggérée par de petites études ouvertes [11].

● **Maintien de l'efficacité du guselkumab**

Les données à long terme de l'étude VOYAGE 1 montrent un maintien d'efficacité chez les patients traités par guselkumab au long cours [12]. Les données à 3 ans (S 156) montrent une stabilité de la réponse PASI 90 chez environ 83 % des patients et un blanchiment (PASI 100) chez 50 % (700 patients inclus).

● **Le guselkumab est plus efficace que l'adalimumab dans le psoriasis palmoplantaire et du cuir chevelu**

Une étude de l'efficacité dans des zones spécifiques réputées difficiles à traiter a été analysée suite aux essais contrôlés VOYAGE 1 et 2, ayant inclus 1 929 patients et qui visaient initialement à comparer l'efficacité du guselkumab *versus* placebo et adalimumab. Sur le total de cette population, de nombreux patients étaient affectés significativement par un psoriasis du cuir chevelu (86 %), des paumes et plantes (27 %) et des ongles (57 %). L'efficacité était jugée selon des scores spécifiques adaptés à chacune de ces topographies à la semaine 24, l'objectif étant le blanchiment ou quasi-blanchiment (score 0 à 1).

Le guselkumab se montrait supérieur au placebo et à l'adalimumab avec une excellente réponse chez près de 3/4 des patients présentant une atteinte du scalp et palmoplantaire, résultat d'environ 15 à 20 points supérieur à son compétiteur anti-TNF adalimumab. En revanche, les deux biologiques faisaient jeu égal dans le psoriasis des ongles avec une normalisation unguéale obtenue par 27 % des patients en 6 mois pour les deux biologiques [13].

● **Le guselkumab se montre modestement efficace dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire**

La forme pustuleuse acrale du psoriasis (ou psoriasis pustuleux palmoplantaire [PPPP]) est de notoriété bien plus difficile à contrôler que la forme hyperkératosique. Les biologiques anti-TNF et l'ustekinumab ont une efficacité inconsistante dans le PPPP et aucune étude randomisée n'a démontré formellement leur intérêt. Une étude randomisée prospective avait démontré l'efficacité d'un anti-IL17 secukinumab mais les résultats restaient décevants.

Dans cette étude randomisée *versus* placebo ayant inclus 49 patients au Japon, le guselkumab était administré à 200 mg aux semaines 0 et 4 (25 patients) *versus* placebo (24 patients). Les patients étaient suivis jusqu'à la semaine 24. Le guselkumab se montrait supérieur au placebo bien que les résultats invitent encore une fois à la déception. À 4 mois, un blanchiment ou une maladie résiduelle minimale étaient constatés chez 24 % des patients sous guselkumab *versus* 8 % sous placebo. Une amélioration de 50 % d'un score adapté au PPPP et appelé PPPASI-50 était atteinte par 60 % des patients sous anti-IL23 *versus* 24 % sous placebo [14]. Il est à noter que deux injections seulement ont été administrées et on peut supposer de meilleurs résultats avec une stratégie de posologie différente.

Notons d'ailleurs que, dans une série ouverte japonaise, le guselkumab se montre très efficace dans le psoriasis pustuleux généralisé et le psoriasis érythrodermique [15].

● **Efficacité comparée du risankizumab**

Les études ultIMMa-1 et ultIMMa-2 sont deux études de phase III ayant comparé l'efficacité du risankizumab à l'ustekinumab. Ces études ont inclus au total près de 1 000 patients : 598 patients sous risankizumab, 199 sous usteki-

numab et 200 sous placebo initial. À la 16^e semaine, 75 % des patients traités par l'anti-IL23 dans les 2 études ont atteint une réponse PASI 90. Ce taux de réponse était significativement supérieur à celui de l'ustekinumab (42 et 48 % respectivement dans les 2 études).

À 1 an, 56 à 60 % des patients étaient blanchis sous risankizumab (ultIMMa-1 et ultIMMa-2) comparés à 21 à 30 % sous ustekinumab. Le risankizumab montre donc une capacité importante de quasi-blanchiment à blanchiment, objectif actuel désigné d'un traitement biologique [16]. La tolérance en termes de fréquence d'événements indésirables majeurs était similaire à l'ustekinumab. Le risankizumab a montré également sa supériorité d'efficacité face à l'anti-TNF adalimumab.

L'étude IMMven a comparé face à face la biothérapie anti-IL23 risankizumab (301 patients) à l'anti-TNF adalimumab (304 patients) : à 16 semaines, une réponse PASI 90 était obtenue chez 72 % des patients sous risankizumab *versus* 47 % sous adalimumab [17].

Une compilation des 3 grandes études randomisées a étudié l'impact du traitement antérieur sur l'efficacité du risankizumab. Quel que soit le traitement antérieur (échec de 1 ou de 2 biologiques, de 1 ou de 2 anti-TNF) le taux de réponse PASI 90 à la semaine 16 varie peu autour de 70 % [18].

● **Profil de tolérance des anti-IL23**

Dans toutes les études prospectives randomisées ayant concerné les biothérapies anti-IL23, les données de sécurité montrent un profil de tolérance favorable globalement identique au placebo ou aux comparateurs (ustekinumab, adalimumab, étanercept) en termes de complications infectieuses, événements cardiovasculaires ou néoplasies. Il n'existe pas de signal d'alerte en matière de dépression ou de troubles suicidaires [19]. Contrairement aux agents inhibant

I L'Année thérapeutique

l'IL17, les biologiques anti-IL23 n'augmentent ni le risque d'infections candidosiques, ni les colites inflammatoires.

● **Autres anti-IL23**

D'autres molécules anti-IL23 sont en cours de développement. Le mirikizumab a fait l'objet d'une étude de phase III randomisée contre placebo avec étude de dose sur 205 patients au total. L'efficacité PASI 90 à 16 semaines est atteinte par 67 % des patients après seulement 2 doses de 300 mg administrées à J0 et 8 semaines [20].

● **Un effet particulier des anti-IL23 : la rémanence d'action**

L'étude princeps risankizumab *versus* ustekinumab [3] a permis de mettre en lumière un effet immunologique passionnant des anti-IL23 : la rémanence d'action. En effet, dans cette étude, les patients étaient traités par seulement 3 injections aux semaines 0, 4 et 16 puis simplement surveillés jusqu'à 1 an. Après 3 injections, les 4 premiers mois de risankizumab et l'interruption de tout traitement, la moitié des patients restaient quasiment blanchis à blanchis à 1 an. La médiane de perte de réponse PASI 90 chez plus de 50 % des patients était longue de 231 jours. Un résultat très différent de l'ustekinumab qui perdait graduellement son efficacité après la cessation des injections.

Cette pérennité spectaculaire d'efficacité n'est pas propre à cette étude. Elle existe au cours des autres essais menés avec d'autres anti-IL23 et apparaît comme un effet pharmaco-immunologique particulier à cette classe de biothérapies, bien qu'observée dans une moindre mesure avec la biothérapie anti-IL17 secukinumab [4, 5]. Un quasi-blanchiment est en effet observé chez 40 % des patients 20 semaines après la dernière injection de guselkumab (dernière injection à S28) et chez 95 % des patients 20 semaines après la dernière injection de tildrakizumab (dernière injection à S52).

Cette efficacité pérenne des anti-IL23 suppose qu'ils ne se contentent pas de bloquer un mécanisme physiopathologique délétère mais qu'ils le modifient profondément. Qu'ils le réparent en quelque sorte. Plusieurs pistes fondamentales ont été avancées pour comprendre ce maintien de l'effet thérapeutique après arrêt du traitement : déplétion prolongée pérenne et/ou modification phénotypique de la population lymphocytaire ciblée Th17, modulation du profil d'expression génique lymphocytaire ou augmentation de la population des lymphocytes T régulateurs Treg.

Il existe donc une proportion de patients "super répondeurs" ou "longs répondeurs" qui restent blanchis sans traitement. On ne peut toutefois pas parler de guérison. D'après les données à la semaine 72 de l'étude Voyage 2, 12 % des patients se sont montrés longs répondeurs en gardant un blanchiment 1 an après leur dernière injection de guselkumab. Ont donc perdu leur réponse quasi complète 88 % des patients au fil du temps... Les courbes de réponse PASI 90 tendent inexorablement à rejoindre l'asymptote, la rechute restant la règle [21].

● **Pourquoi rechute-t-on ?**

La rechute, qui semble à ce jour inexorable dans le psoriasis, est expliquée par un réservoir de cellules pro-inflammatoires dans le derme, notamment une catégorie bien particulière : les cellules T mémoires résidentes (*Tissue resident T cells/memory* ou *T_{rm}*). Ces cellules résidentes, non circulantes, se concentrent dans les tissus barrières et nous confèrent la capacité à répondre rapidement à un agent infectieux déjà rencontré. Il existe d'ailleurs deux fois plus de cellules T mémoires dans la peau que dans le sang. Notre système immunitaire a été bien conçu : il faut toujours que quelqu'un garde la maison...

Ce sous-type de lymphocytes mémoires persiste dans la peau psoriasique même après blanchiment et garde la potentia-

lité de sécréter de l'IL17, de l'IL22 et de l'IFN γ conduisant à la récurrence. La peau n'est ainsi jamais blanchie : elle garde une cicatrice immunologique (*molecular scar*) [22, 23].

● **Comparaison anti-IL17 et anti-IL23**

L'arsenal des biologiques dans le psoriasis devient très large et il est difficile de dire actuellement quelle molécule est la plus puissante en termes de capacité de blanchiment au long cours. Les biothérapies anti-IL17 récemment commercialisées et la toute nouvelle classe des anti-IL23 n'ont été comparées face à face que dans une seule étude (*cf. infra*). Si l'on compare les données PASI 90 à 12 semaines (*fig. 1 et 2*), en piochant dans les études pour ne retenir de chaque molécule que la donnée la plus favorable, les deux classes font jeu égal. Il semble exister une petite différence en faveur des agents anti-IL23 (hormis le tildrakizumab) à 1 an et en termes de blanchiment total (PASI 100).

Les biothérapies anti-IL23 semblent donc supérieures dans leur capacité de blanchiment à long terme, et offrent l'avantage d'un moins grand nombre d'injections et d'un bon profil de tolérance. Cependant, la rapidité d'action est une marque des anti-IL17 qui tendent à obtenir une réponse significative en un temps plus court. En cas d'association à un rhumatisme, rappelons que les anti-IL17 secukinumab et ixekizumab ont montré leur efficacité et possèdent une AMM alors que les études sont en cours pour les IL23 et que ces derniers sont inefficaces dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique [24, 25].

● **Le match attendu : comparaison face à face anti-IL23 et anti-IL17**

L'étude ECLIPSE est la première à comparer les 2 nouvelles classes de biologiques du psoriasis. Cette étude randomisée en double aveugle a mis en rivalité le biologique anti-IL23 guselkumab à son concurrent anti-IL17 secukinumab.

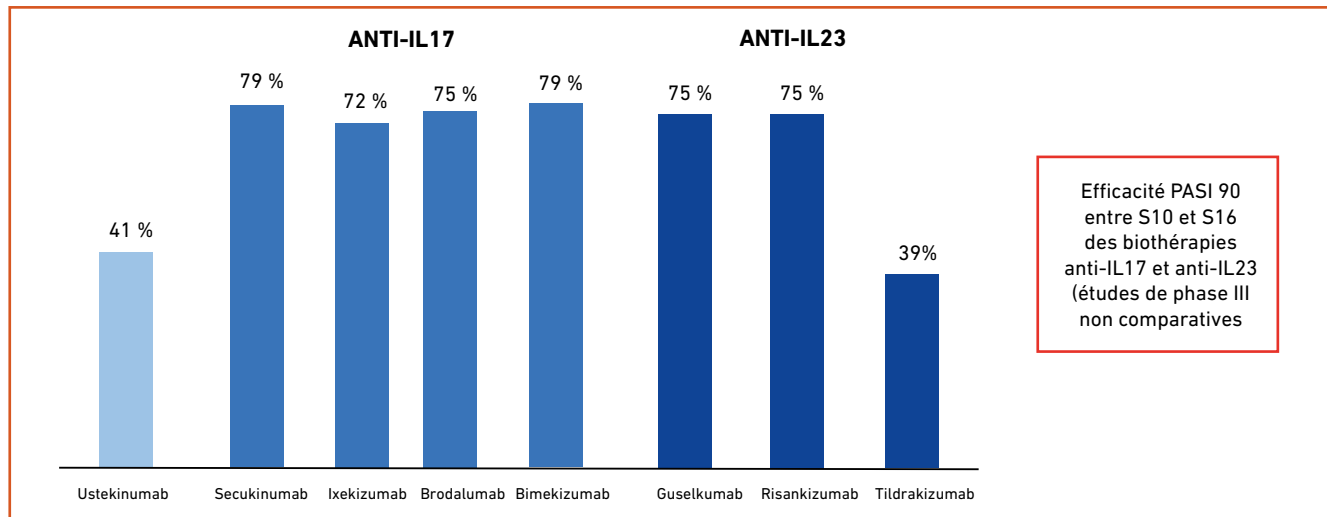


Fig. 1.

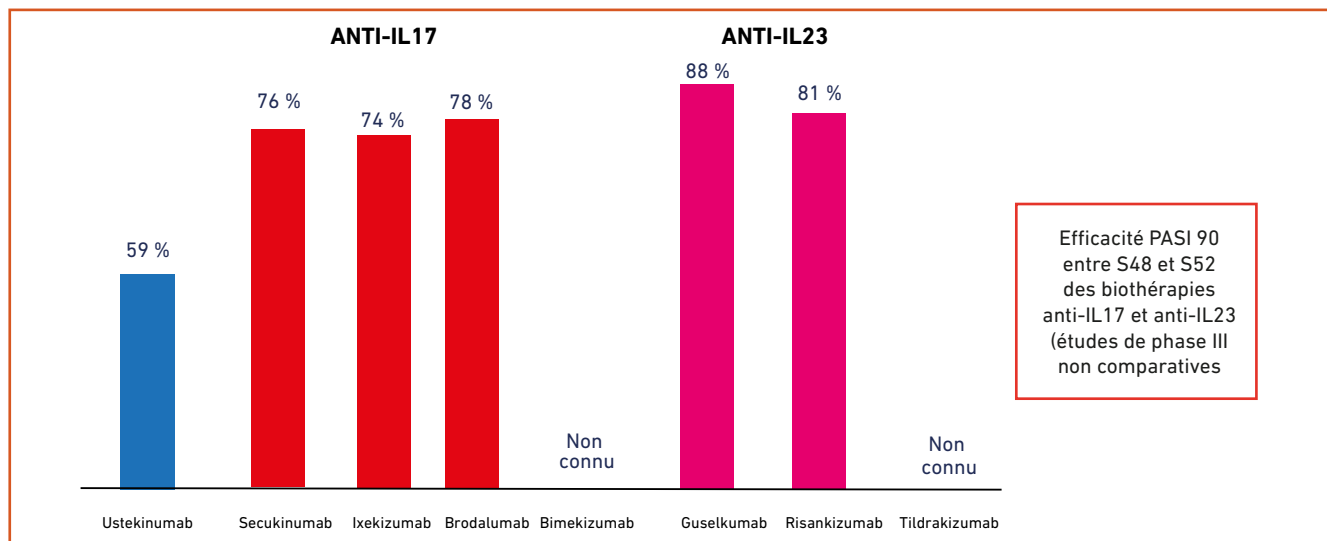


Fig. 2.

L'étude multicentrique a inclus 2 bras : guselkumab 100 mg à S0, S4 puis toutes les 8 semaines (534 patients) et secukinumab 300 mg à S0, S1, S2, S3, S4 puis toutes les 4 semaines (524 patients). Le critère principal était la réponse PASI 90 à la semaine 48.

Dans les 2 groupes, un peu moins de 1/3 des patients avait reçu des biologiques. À S48, le guselkumab se montrait supérieur au secukinumab avec 84 % versus 70 % des patients atteignant une

réponse PASI 90. Il est intéressant de constater que les courbes (fig. 3) sont en faveur d'une efficacité plus rapide pour le secukinumab, puis se rejoignent, se croisent et se séparent à la semaine 20, le taux d'efficacité du secukinumab déclinant ensuite lentement, suggérant un mécanisme d'échappement non observé sous guselkumab [26].

Le taux d'effets indésirables infectieux et candidosiques était un peu supérieur dans le bras secukinumab. Trois colites

inflammatoires induites étaient observées sous secukinumab contre aucune sous anti-IL23. Une étude comparative est en cours, comparant cette fois l'autre anti-IL23 risankizumab au secukinumab.

● *Changer nos stratégies de traitement ?*

L'arrivée des nouvelles biothérapies nous invite à reconsidérer nos opinions sur le traitement au long cours d'une maladie chronique telle que le psoriasis. Pourrait-on traiter moins ? Moins longtemps ?

L'Année thérapeutique

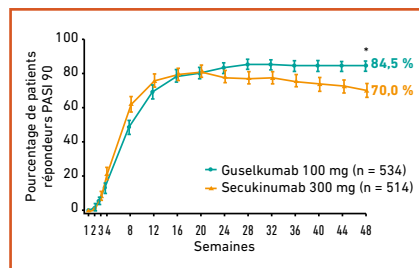


Fig. 3 : Étude ECLIPSE. Comparaison de l'efficacité PASI 90 guselkumab versus secukinumab à S48.

Faut-il traiter plus tôt et plus fort ? Et en cela modifier le cours naturel de la maladie (*treatment modifying disease*) ? L'observation d'une rémanence, de patients longs répondeurs nous interroge sur la possibilité d'allonger les intervalles de traitement, de traiter uniquement à la demande après l'obtention du blanchiment et donc de diminuer l'exposition de nos patients aux molécules.

Des études vont être lancées à ce sujet. Ainsi, l'étude GUIDE analysera le devenir des patients "super répondeurs" sous guselkumab. L'étude STEPIn, quant à elle, teste l'hypothèse qu'un traitement précoce dans le psoriasis *de novo* (moins de 1 an) par un traitement puissant comme le secukinumab, comparé au schéma habituel de progression thérapeutique (UVB), modifierait le cours de l'affection [27].

3. Conclusion

Nous disposons maintenant d'un arsenal thérapeutique large dans le psoriasis modéré à sévère. Les traitements biologiques les plus récents nous permettent une excellente réponse chez 8 patients sur 10.

Au-delà de cette efficacité accrue, leur capacité de rémanence et de modification profonde de l'immunologie cutanée nous invite à repenser nos stratégies thérapeutiques. D'ores et déjà une biothérapie anti-IL23, le guselkumab, est commercialisée sous le nom de Tremfya® (sous-cutané 100 mg à S0, S4 puis tous les 2 mois).

BIBLIOGRAPHIE

1. NATSIS NE, GOTTLIEB A. Bimekizumab for the treatment of psoriatic disease. *Expert Opin Biol Ther*, 2018;18:1193-1197.
2. PAPP KA, MEROLA JF, GOTTLIEB AB *et al*. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:277-286.
3. PAPP KA, BLAUVELT A, BUKHALO M *et al*. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2017;376:1551-1560.
4. PAPP K, THAÇI D, REICH K *et al*. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2015;173:930-939.
5. REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P *et al*. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis [...] VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:418-431.
6. TONINI A, GUALTIERI B, PANDURI S *et al*. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther*, 2018;18:135-148.
7. DEODHAR A, GOTTLIEB AB, BOEHNCKE WH *et al*. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*, 2018;391:2213-2224.
8. BAETEN D, ØSTERGAARD M, WEI JC *et al*. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1295-1302.
9. MA C, JAIRATH V, KHANNA R *et al*. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials targeting interleukin 23 (IL23) for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018;1-12.
10. FEAGAN BG, PANÉS J, FERRANTE M *et al*. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018;3:671-680.
11. KOVACS M, PODDA M. Guselkumab in the treatment of severe Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e140-e141.
12. GRIFFITHS CEM, PAPP KA, KIMBALL AB *et al*. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:826-832.
13. FOLEY P, GORDON K, GRIFFITHS CEM *et al*. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*, 2018;154:676-683.
14. TERUI T, KOBAYASHI S, OKUBO Y *et al*. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Anti-interleukin 23 Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2018;154:309-316.
15. SANO S, KUBO H, MORISHIMA H *et al*. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *Br J Dermatol*, 2018;45:529-539.
16. GORDON KB, STROBER B, LEBWHOL M *et al*. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*, 2018;392:650-661.
17. REICH C *et al*. Etude IMMven. Poster 1813. EADV congresso, 2018.
18. STROBER B *et al*. Poster P187. EADV congress, Paris 2018.
19. BLAUVELT A, REICH K, PAPP KA *et al*. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2018;179:615-622.
20. REICH K, RICH P, MAARI C *et al*. Efficacy and Safety of Mirikizumab (LY3074828) in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from a Randomised Phase 2 Study. *Br J Dermatol*, 2019. Doi: 10.1111/bjd.17628. [Epub ahead of print]
21. GORDON K *et al*. Late breaker. AAD, 2018.
22. PARK CO, KUPPER TS. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nat Med*, 2015;21:688-697.
23. WU H, LIAO W, LI Q *et al*. Pathogenic role of tissue-resident memory T cells

■ L'Année thérapeutique

- in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 2018;17:906-911.
24. TONINI A, GUALTIERI B, PANDURI S *et al*. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis : anti IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther*, 2018;18:135-148.
 25. AMIN M, LEE EB, WU JJ. How to choose between IL-17 inhibitors and IL-23 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2018 ;1-2. Doi: 10.1080/09546634.2018.1510174. [Epub ahead of print]
 26. LANGLEY R *et al*. Guselkumab demonstrate superior long term responses to secukinumab at week 48 in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from the ECLIPSE trial. *Third Inflammatory Skin Disease Summit*, 2018.
 27. IVERSEN L, EIDSMO L, AUSTAD J *et al*. Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification - rationale and design of the randomized, multicenter STEPIn study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1930-1939.
 28. MEASE PJ, FLEISCHMANN R, DEODHAR AA *et al*. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*, 2014;73:48-55.
 29. GOOTLIEB AB, BLAUVELT A, THAÇI D *et al*. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:302-314.e6.
 30. LEBWOHL M, BLAUVELT A, PAUL C *et al*. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:266-276.e5.
 31. CAMPANATI A, BENFAREMO D, LUCHETTI MM *et al*. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*, 2017;17:387-394.
 32. MARIETTE X, FÖRGER F, ABRAHAM B *et al*. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:228-233.
 33. AMIN M, NO DJ, EGEGERG A *et al*. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say?. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:1-13.

L'auteur déclare avoir un lien d'intérêt (rémunération pour expertises ou animations de FMC) avec tous les laboratoires cités dans cet article (hormis Almirall).

■ Conclusion

Depuis plusieurs années, le psoriasis n'est plus cette maladie désespérante dont peu de dermatologues voulaient s'occuper compte tenu des faibles possibilités thérapeutiques. Il n'existe quasiment plus de psoriasique que l'on ne puisse soulager correctement. Il convient de traiter les patients à la hauteur des difficultés qu'ils rencontrent dans leur vie.

Si les psoriasis légers restent un peu plus difficiles à traiter, le dernier traitement commercialisé constitue un progrès, d'autres restent à venir. Par ailleurs, le caractère léger doit être revu à l'aune de la gêne et du désir du patient.

La dédramatisation d'un traitement comme le méthotrexate doit, au fil des données rassurantes, permettre son utilisation à dose thérapeutique efficace pour des psoriasis peu étendus mais très gênants. L'aprémilast, occasionnant peu d'effets secondaires graves et nécessitant peu de surveillance, a déjà trouvé une place en dermatologie de ville et des études en "vraie vie" paraîtront probablement dans l'année pour affiner ses indications et son utilisation.

Enfin, les nouvelles molécules biologiques semblent pouvoir modifier en profondeur le cours de la maladie. Nous observons ainsi un groupe de patients longs répondeurs qui restent blanchis de nombreux mois après l'arrêt du traitement. Cette découverte bouscule nos représentations mentales et pose les questions du "traiter tôt" et "traiter peu". Elle va nous contraindre à réfléchir différemment aux modes de prescription des biothérapies.

Les bilans préthérapeutiques et de surveillance des comorbidités font de cette maladie une pathologie complexe et chronophage lors des consultations. Ce fait vient enfin d'être reconnu par les autorités de santé qui ont attribué deux cotations en dehors de l'APC de première consultation – la possibilité de coter MTX pour bilan de maladie complexe et MPB majoration pour biothérapie – afin de rémunérer plus justement ces actes.