

■ Revues générales

Anti-IL23 : un saut conceptuel dans la prise en charge du psoriasis

RÉSUMÉ : Les anticorps anti-IL23 constituent un vrai saut conceptuel dans le traitement du psoriasis. En ciblant la cytokine régulatrice clé initiant la plaque psoriasique, ils permettent non seulement d'obtenir d'excellents résultats maintenus dans le temps mais également d'espérer une rémanence thérapeutique, c'est-à-dire une période de rémission prolongée en l'absence de traitement. Enfin, leur mode d'action même peut faire envisager, en cas de traitement à un stade précoce, une possible interruption de l'histoire naturelle de la maladie.



P.-A. BECHEREL

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

L'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les psoriasis modérés à sévères est déjà large, entre les divers anti-interleukines et les JAK inhibiteurs en devenir, et pourtant l'arrivée des anti-IL23 entraîne un nouveau saut conceptuel dans la prise en charge de la maladie.

Rappel physiopathologique : comment expliquer ce changement de concept ?

C'est essentiellement en raison de la précocité du blocage de la voie d'activation. Il existe 5 phases successives pour qu'une plaque de psoriasis se constitue, impliquant un "ménage à 3 cellulaire" (cellule épithéliale = kératinocyte, cellule dendritique [DC] = macrophage dermique, cellule immunitaire = lymphocyte T) :

1. Activation de l'immunité **innée** cutanée, immédiate, défense d'urgence de 1^{re} ligne, principalement par le biais des kératinocytes et des DC, par des stimuli environnementaux (Koebner, stress par le biais des terminaisons nerveuses activées, irritants comme le tabac...).

2. Production de fortes quantités de cytokines et chimiokines par les kératinocytes ainsi activés et les DC sous-jacentes, principalement de l'IL23.

3. Activation de l'immunité **adaptative**, élaborée principalement par expansion de lymphocytes Th17 (LT) à partir de lymphocytes T naïfs, médiée par ces grandes quantités d'IL23 : la réaction auto-inflammatoire se met alors en place à cette étape critique.

4. Activation de l'endothélium vasculaire, angiogenèse et recrutement de nouveaux lymphocytes et polynucléaires dans l'épiderme où ils perpétuent l'activation des kératinocytes.

5. Prolifération des kératinocytes avec altération de leur programme de différenciation (prédisposition génétique) aboutissant à la génération des plaques que nous diagnostiquons alors à ce stade déjà avancé de l'activation immunologique sous-jacente [1].

On voit donc que l'étape 3 est cruciale, avec passage d'une simple réaction de l'immunité innée locale (réactive à des stimuli classiques) vers une activation des lymphocytes T et donc constitution

Revue générale

d'une réaction auto-immune complète avec lymphocytes T mémoires, etc. Il est alors trop tard, l'activation est définitive. Et c'est l'IL23, cytokine régulatrice à l'interface entre immunité innée et acquise, qui délivre en grande partie ce message d'activation lymphocytaire systémique, les sécrétions d'IL17 et de TNF α s'effectuant en aval (d'où leur nom de cytokines effectrices). Le blocage de l'IL23 cible donc clairement ce passage crucial entre les 2 types d'immunité [2].

Pour l'ustékinumab, qui cible pourtant 2 cytokines à la fois (IL23 et IL12), les résultats sont paradoxalement moins bons que pour les anti-IL23 purs. Le blocage simultané de l'IL12 (via un récepteur commun appelé p40) va en fait aboutir à l'effet inverse : l'IL12 inhibe en effet la réactivité auto-immune (en inhibant l'interféron par exemple) et son blocage va donc lever l'inhibition de certaines voies auto-immunes, d'où un contrepois apporté à l'effet bénéfique du blocage de la voie IL23 (fig. 1).

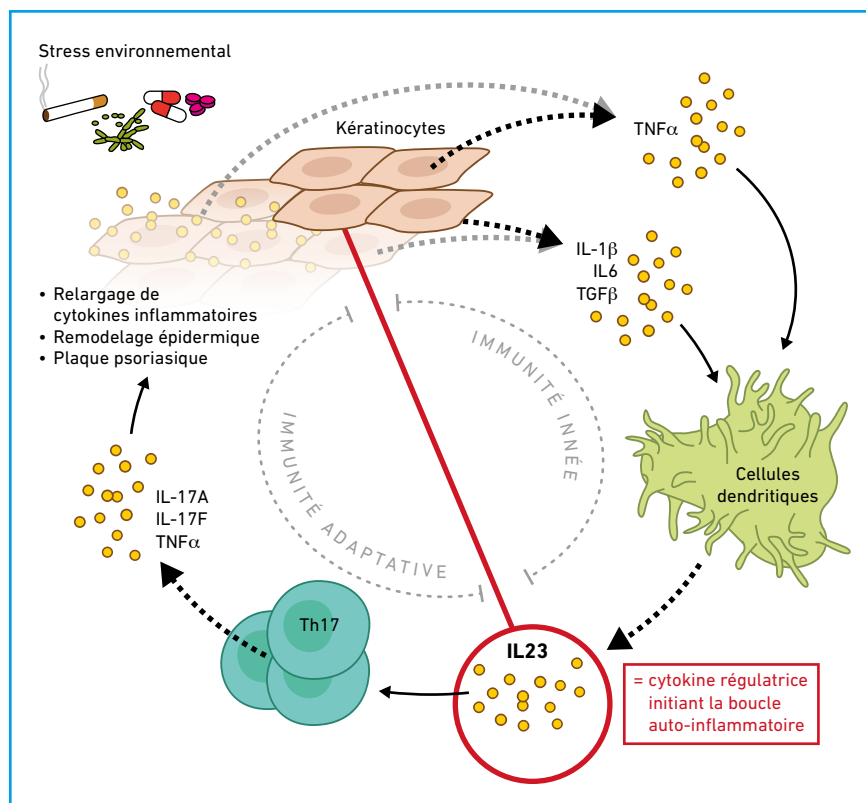


Fig. 1 : Adaptée de Gooderham MJ et al. Shifting the Focus: The Primary Role of IL-23 in Psoriasis and other Inflammatory Disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1111-1119.

Les molécules disponibles

Deux molécules sont disponibles – ou presque – en France :

- le guselkumab (laboratoires Janssen), dont le remboursement à hauteur de 65 % a été annoncé au *Journal officiel* du 31 janvier dernier ;
- le risankizumab (laboratoires AbbVie), en attente de remboursement.

Avec la plupart des biothérapies actuelles, on observe une perte d'efficacité dans le temps, d'où l'intérêt de multiplier les options thérapeutiques pour un même patient au cours du temps.

Ces deux molécules partagent les indications des autres biologiques : en seconde intention, destinées aux adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère défini par un échec à au moins 2 traitements systémiques non biologiques (dont la photothérapie) et une forme

étendue et/ou avec un retentissement psychosocial important.

Les programmes d'études cliniques

Les études cliniques évaluant cette nouvelle classe thérapeutique nous permettent d'espérer un bon contrôle de la maladie, durable dans le temps, avec une persistance de l'effet thérapeutique à l'arrêt du traitement.

L'intérêt des anti-IL23 a été mis en évidence à travers différentes études de phase III.

1. Le guselkumab

>>> L'étude VOYAGE 1 a démontré une efficacité du guselkumab supérieure au placebo et à l'adalimumab (anti-TNF α).

En effet, à 2 ans, la disparition des lésions était totale (score PASI 100) chez 47,4 % des patients sous guselkumab versus 23,4 % des patients sous adalimumab [3] (fig. 2). Les résultats en termes de qualité de vie étaient également en faveur du guselkumab.

>>> VOYAGE 2 a essentiellement mis en évidence un maintien des bénéfices du guselkumab dans le temps. Ainsi, 28 semaines après une dernière injection effectuée à 20 semaines, 36,8 % des patients en PASI 90 le maintiennent encore et 18 % pour le PASI 100 [4]. Cette rechute lente après arrêt du traitement permet une flexibilité assez spécifique de cette classe médicamenteuse (fig. 3). C'est ce concept que l'on décrit souvent sous le nom de "rémanence".

>>> L'étude NAVIGATE a, quant à elle, montré l'intérêt de *switcher* vers le

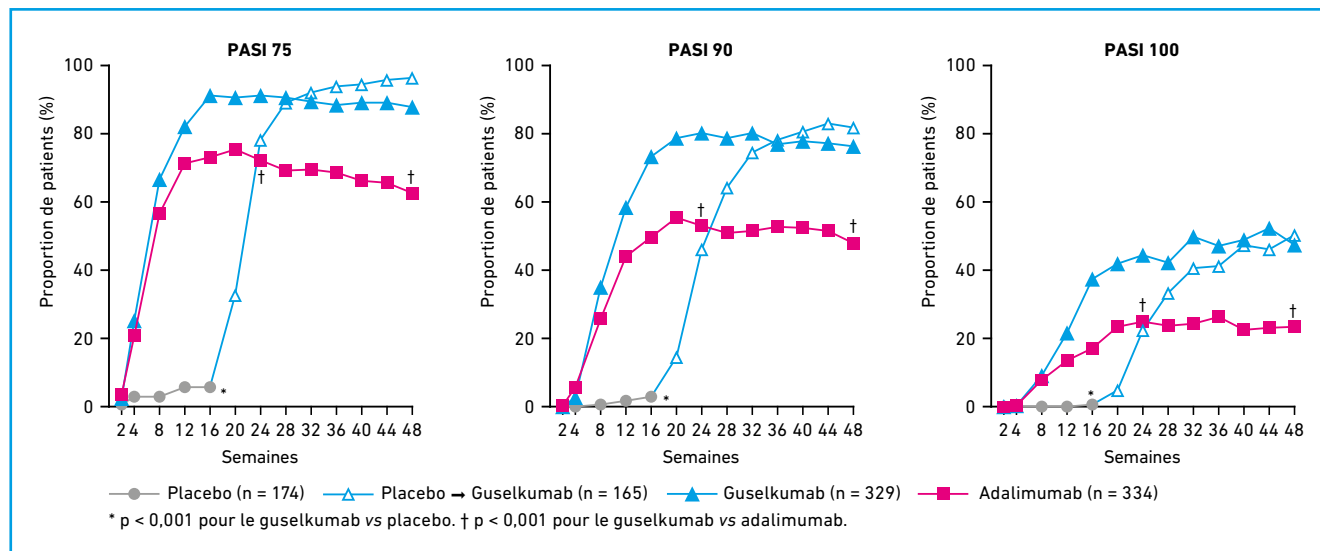


Fig. 2 : Résultats du guselkumab versus adalimumab (étude VOYAGE 1), d'après [3].

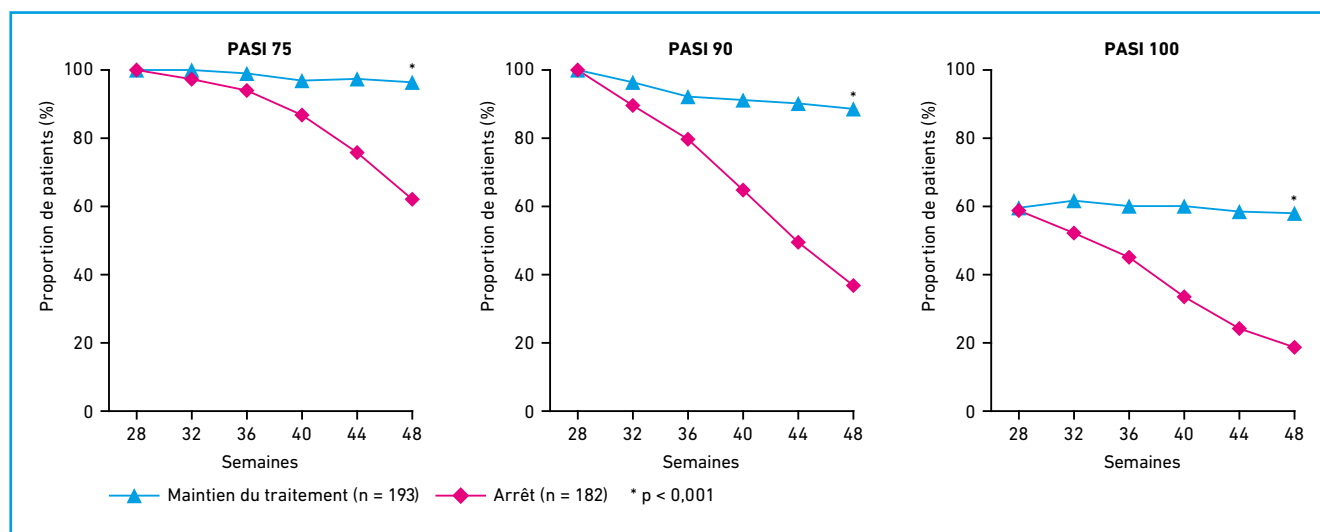


Fig. 3 : Courbe extraite de l'étude VOYAGE 2 sur le maintien thérapeutique, d'après [4].

guselkumab chez les patients présentant une faible réponse à l'ustékinumab (anti-IL23 et anti-IL12) [5].

>>> Une autre étude de phase III, ECLIPSE, a comparé le guselkumab au sécukinumab (anti-IL17) et c'est la 1^{re} étude "head to head" (face à face) entre un anti-IL23 et un anti-IL17. L'analyse des résultats à 2 ans montre que 90 % des lésions ont disparu chez 84,5 % des patients sous guselkumab contre 70 % de

ceux sous sécukinumab [6]. Mais, chez les patients répondeurs, le sécukinumab parvenait au PASI 90 plus rapidement. Cette étude a adopté un design assez remarquable et inhabituel puisque le jugement s'est fait sur l'obtention d'un PASI 90 à 48 semaines ! Et c'est somme toute logique car, quand on veut montrer une supériorité à long terme, il faut dépasser les sempiternels objectifs primaires à 16 semaines... S'agissant de la première étude de comparaison frontale, il est encore

trop tôt pour déterminer dans quelles situations préférer telle ou telle molécule.

2. Le risankizumab

Des résultats similaires ont été retrouvés avec le risankizumab.

>>> Des études de phase III (études UltIMMa-1 et -2) ont confirmé l'efficacité de cette nouvelle molécule et le maintien thérapeutique à l'arrêt. Le PASI 90 est

Revue générale

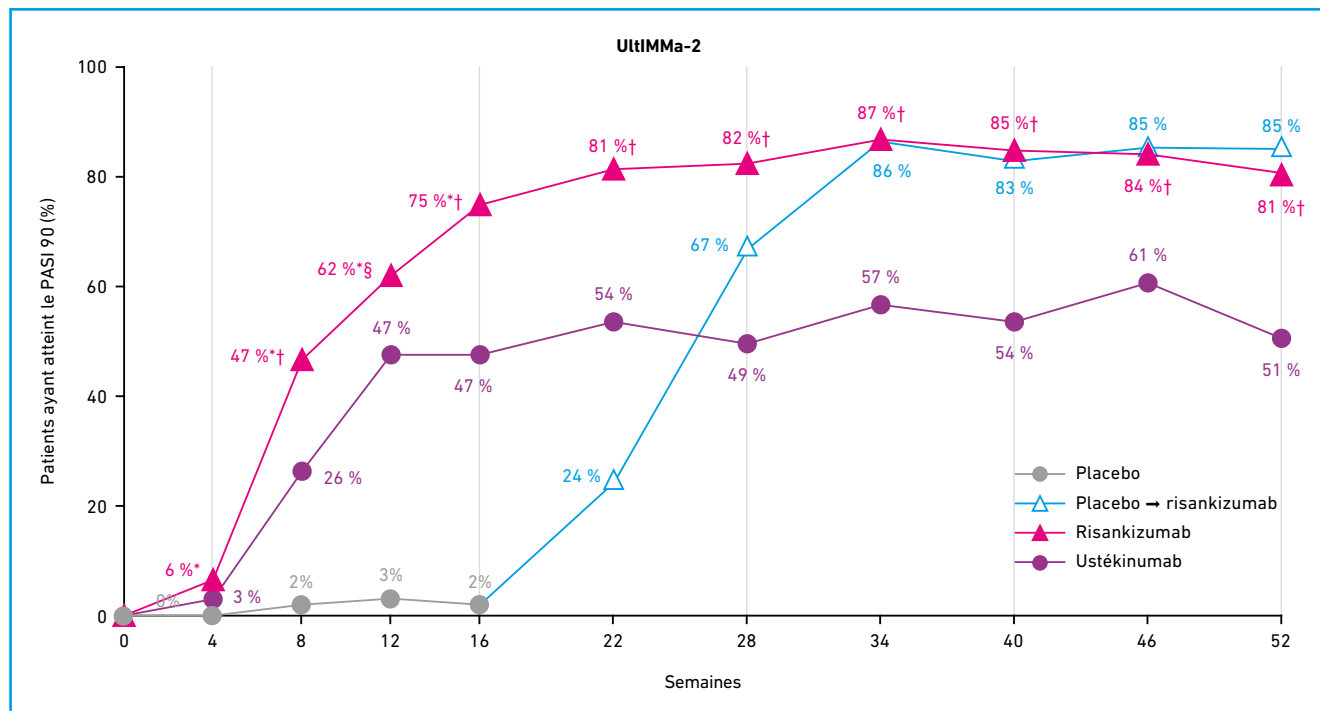


Fig. 4 : Proportion de patients ayant atteint PASI 90 dans l'étude UltIMMa-2. La posologie de risankizumab utilisée est ici de 150 mg à S0, 150 mg à S4 puis 150 mg toutes les 12 semaines. À 16 semaines, le patient a déjà eu 2 injections de 150 mg (2 × 75 mg) et 5 injections à 52 semaines. À 52 semaines, le PASI 90 est atteint par 81 % des patients sous risankizumab versus 51 % sous ustékinumab (5 doses). Les valeurs de p sont les suivantes : * versus placebo, $p < 0,0001$; versus ustékinumab, $\dagger = p < 0,0001$; § $p = 0,0107$. Figure adaptée de [7].

ainsi atteint chez 81 % des malades à 1 an et le PASI 100 chez 60 % d'entre eux à 1 an (fig. 4 et 5) [7].

Une rémanence a été également démontrée avec le risankizumab. Il sera donc possible d'interrompre le traitement chez un certain nombre de malades et de conserver le bon résultat sur une longue période. La rechute est plus ou moins tardive, ce qui permet une souplesse avec des pauses prolongées et une réduction des coûts de santé (fig. 6) [8].

Changements prévisibles dans les stratégies de long terme du traitement du psoriasis

Cette notion de rémanence ouvre la voie à de nouvelles stratégies désignées dans la littérature anglo-saxonne sous le terme évocateur de “stop and go”. En effet, la possibilité d'obtenir des pauses prolongées chez certains malades

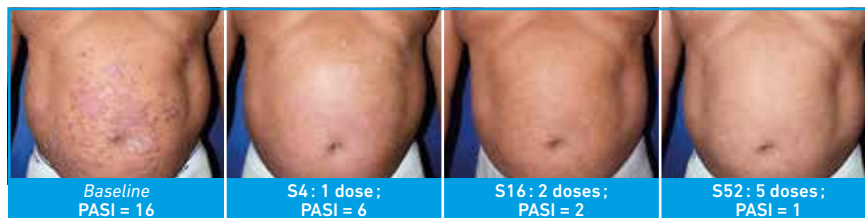
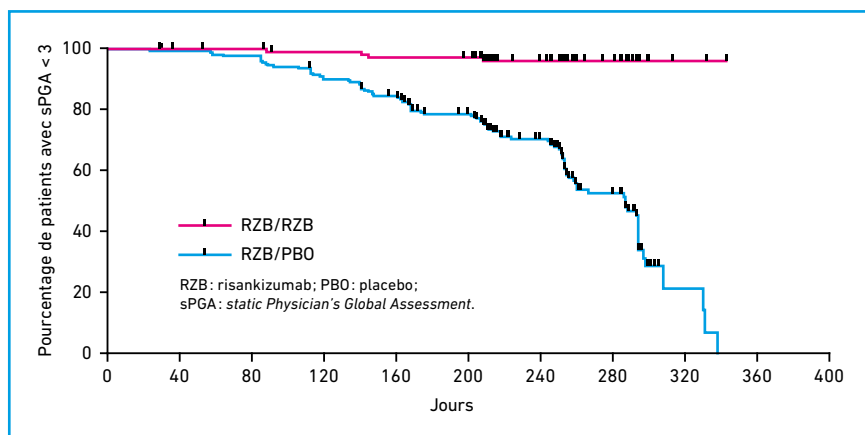


Fig. 5 : Exemple clinique d'amélioration sous risankizumab [7].



permet d'effectuer des arrêts de traitement plus ou moins prolongés, parfois sur plus d'une année, avec un excellent maintien thérapeutique [9]. Certaines situations de la vie courante vont pouvoir bénéficier d'une telle stratégie : arrêt avant une grossesse en espérant un maintien de l'effet pendant les 9 mois, interruption avant un séjour prolongé à l'étranger, avant de pratiquer un vaccin vivant atténué... Il faut rappeler ici que ce maintien thérapeutique après arrêt des anti-IL23 a également été décrit avec les 3 anti-IL-17 actuellement disponibles en France.

L'enjeu est désormais de déterminer chez quels patients cette stratégie s'avèrera raisonnable. En effet, les données des essais de phase III montrent que, chez certains malades, la rechute sera rapide, en moins de 2 mois. Il nous faudra donc disposer de marqueurs suffisamment prédictifs d'une rémanence prolongée. Quelques marqueurs cliniques sont issus des études de phase III. Ainsi, l'ancienneté du psoriasis et un IMC (indice de masse corporelle) bas seraient prédictifs d'une réponse prolongée après arrêt [4]. Mais nous aurons certainement besoin de paramètres plus fins, sanguins, tissulaires, ou moléculaires probablement, pour prédire au mieux chez quel malade arrêter le traitement avec une probabilité suffisante de rémanence prolongée.

Une étude a débuté en Europe pour déterminer ces paramètres potentiels et guider nos stratégies d'arrêt/reprise des anti-IL23 (étude GUIDE sur le guselkumab). Cette étude comparera la rémanence clinique à des données moléculaires colligées *in situ*, sur des biopsies itératives, en recherchant notamment l'infiltration résiduelle en lymphocytes Th17 à mémoire et à vie longue dans les anciennes plaques. En se projetant encore plus loin, s'ouvre l'espoir d'une intervention plus précoce dans l'histoire de la maladie : sera-t-il possible de traiter à une phase très débutante un malade présentant quelques plaques

seulement et de bloquer, voire d'inverser, l'histoire naturelle de la maladie ? Pourra-t-on, avec les anti-IL23, reprogrammer (*reset* immunologique) les lymphocytes Th17 autoréactifs et ainsi éteindre la réaction auto-inflammatoire ?

Plusieurs hypothèses expliqueraient cet éventuel *reset* immunologique des lymphocytes impliqués [10] :

- déplétion de la population lymphocytaire autoréactive ciblée Th17 au cours du traitement ;
- modification phénotypique de la population lymphocytaire Th17 avec perte de leur ciblage anti-kératinocytaire ;
- modulation du profil d'expression génique lymphocytaire avec extinction des gènes de certaines cytokines inflammatoires ;
- augmentation de la population des lymphocytes T régulateurs (Treg) qui parviennent à bloquer l'auto-immunité et équilibrer les Th17 infiltrant les plaques.

Il ne s'agit pas de médecine-fiction. Nous avons en dermatologie plusieurs exemples de maladies auto-immunes contrôlées (peut-être guéries parfois mais nous manquons encore du recul suffisant) par des molécules immunomodulatrices : pemphigus vulgaire ou certaines vascularites (granulomatose avec polyangéite, micropolyangéite) grâce à un anti-lymphocyte B, le rituximab [11]. On postule en effet dans ces 2 exemples que les lymphocytes (de

POINTS FORTS

- L'IL23 est la cytokine clé de la physiopathologie du psoriasis.
- Son ciblage permet donc d'excellents résultats avec PASI 100 dans 50 % des cas après 12 semaines de traitement en moyenne.
- Ce mode d'action entraîne des espoirs de rémanence thérapeutique parfois prolongée à l'arrêt du traitement.
- Il permet d'espérer pouvoir peut-être traiter très précocement certains malades pour stopper l'évolution naturelle de la maladie (malades qu'il faudra sélectionner soigneusement).

phénotype B et non T dans ces 2 situations) ont perdu leur réactivité auto-immune après la déplétion profonde provoquée par le rituximab. L'hypothèse envisagée est que la reconstitution du répertoire B aboutit à la dilution des cellules autoréactives et à leur incapacité à resynthétiser les anticorps pathogènes.

Conclusion

L'arrivée des anti-IL23 dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis marque une nouvelle étape dans la prise en charge de la maladie. En effet, le ciblage de cette cytokine régulatrice, essentielle dans le passage d'une immunité innée "primitive" vers une immunité adaptative plus élaborée et initiant la boucle auto-inflammatoire définitive du psoriasis, permet d'espérer un blocage très précoce de la maladie. Des stratégies d'arrêt/reprise (*stop and go*) pourraient ainsi se dessiner à l'avenir, et il ne serait plus insensé d'envisager un jour de reprogrammer les lymphocytes Th17 autoréactifs et par là-même de "guérir" le psoriasis.

Nous en sommes cependant encore loin. Il faudra d'abord définir quels patients vus à un stade initial seraient susceptibles d'évoluer vers une forme sévère et pour lesquels une telle intervention thérapeutique lourde pourrait se justifier. La dermatologie moléculaire nous

Revue générale

aidera sans doute à définir ces profils, sans doute par l'étude *in situ* dans les plaques des profils cytokiniques impliqués. Ainsi, même si plusieurs molécules dédiées aux psoriasis sévères sont déjà disponibles, la fin de l'histoire n'est pas encore écrite dans le psoriasis. Ces nouveaux traitements par anti-IL23, en induisant ce vrai saut conceptuel, constituent la promesse potentielle de prises en charge profondément modifiées dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. NICOLAS JF. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un "ménage à trois" : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bull Acad Natle Méd*, 2014;198:17-30.
2. FRIEDER J, KIVELEVITCH D, HAUGH I *et al*. Anti-IL-23 and Anti-IL-17 Biologic Agents for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Conditions. *Clin Pharmacol Ther*, 2018;103:88-101.
3. BLAUVELT A, PAPP K, GRIFFITHS C *et al*. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:405-417.
4. 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 with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:418-431.
5. LANGLEY RG, TSAI AF, FLAVIN S *et al*. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*, 2018; 178:114-123.
6. REICH K. Guselkumab demonstrates superior long-term responses compared with secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: Results from the ECLIPSE trial. P004, *SPIN* 2019, 25-27 April, Paris, France.
7. GORDON KB, STROBER B, LEBWOHL 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.
8. LANGLEY RG, BLAUVELT A, GOODERHAM M *et al*. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Poster 10093. AAD 2019.
9. GIROLOMONI G, GRIFFITHS CE, KRUEGER J *et al*. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. *J Dermatolog Treat*, 2015;26:103-112.
10. CHAN TC, HAWKES JE, KRUEGER JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018;9:111-119.
11. AHMED AR, KAVERI S. Reversing Autoimmunity Combination of Rituximab and Intravenous Immunoglobulin. *Front Immunol*, 2018;9:1189.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : orateur et/ou consultation pour Abbvie, Celgene, Janssen, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi.