L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER[1], C. COMTE[2], A.-C. FOUGEROUSSE[3], P.-A. BÉCHEREL[4], E. BEGON[5]
[1] Dermatologue libérale, attachée à l'hôpital Saint-Louis, PARIS. Vice-présidente RESOPSO.
[2] Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.
[3] Service de Dermatologie, Hôpital Bégin, SAINT-MANDÉ.
[4] Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital privé, ANTONY.
[5] Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.
Secrétaire général de l'association RESOPSO.

Cette année encore, le psoriasis a donné lieu à de très nombreuses publications. Beaucoup ont pour thème les traitements biologiques. Ceux-ci ont révolutionné la prise en charge de la souffrance des patients porteurs de psoriasis modéré à sévère et s'avèrent avec le temps globalement bien tolérés. Face à cette efficacité et à cette bonne tolérance, la notion de psoriasis relevant de traitements systémiques s'étend à des formes localisées mais très gênantes et la qualité de vie devient l'outil essentiel pour juger du caractère modéré à sévère d'un psoriasis.

→ **J. PARIER**

Traitements locaux et systémiques classiques

1. Traitements locaux

Nous sommes toujours à la recherche de nouveautés pour les traitements locaux qui restent les plus utilisés dans le psoriasis en monothérapie ou en complément des traitements systémiques sur des lésions résiduelles.

On ne compte pas de grandes nouveautés cette année mais des perspectives d'avenir se dessinent. Ainsi, les recherches se poursuivent sur les animaux de laboratoire pour une administration locale efficace du méthotrexate (MTX) ou de la ciclosporine. La ciclosporine est une grosse molécule dont la pénétration cutanée est très faible. L'inclusion dans des liposomes a permis la pénétration de 39 % du médicament dans la peau du lapin sans concentration sanguine problématique. Le MTX associé [1] à des nanoparticules d'or en application locale chez la souris porteuse de lésions de psoriasis provoquées par l'imiquimod entraîne une diminution de l'hyperplasie épidermique, du nombre de cellules T résidentes et de l'IL17, et se montre plus efficace que l'application du mélange bétaméthasone/calcipotriol. Le MTX véhiculé par des liposomes d'acide oléique et de phosphatidylcholine sur des souris traitées par imiquimod a donné de meilleurs résultats qu'en injections avec moins d'effets secondaires [2].

Dans le cadre de la recherche, mais cette fois-ci humaine, en phase I, le laboratoire LEO teste (clinicaltrials.gov) une molécule intéressante, agoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes non stéroïdiens ayant peu d'effets systémiques et peu de risques d'atrophie cutanée qui, comparée à la bétaméthasone, s'est révélée aussi active mais seulement sur 19 patients. À suivre…

Toutefois, quand on en est encore à l'expérimentation animale ou en phase I, on est loin des applications pratiques. Plus proches de la pratique :

>>> La mousse cutanée bétaméthasone/calcipotriol, que nous utilisons maintenant depuis presque 4 ans, continue à donner lieu à des recherches cliniques : sur les adolescents de 12 à 17 ans car il n'y a pas d'AMM, sur les peaux pigmentées de type IV-VI et pour valider une pratique que beaucoup d'entre nous mettent déjà en œuvre et qui consiste à préconiser un traitement d'entretien sur le long cours, à raison de 2 fois par semaine après un traitement d'attaque quotidien d'une durée de 1 mois. L'étude des registres suédois de santé a montré que ce produit avait un meilleur rapport coût/efficacité que ses homologues en pommade et gel, et qu'il avait permis d'économiser des passages à la photothérapie ou au MTX.

>>> Un produit a été mis au point par le laboratoire MC2 therapics avec un essai

L'Année thérapeutique

clinique mené sur 794 patients adultes (essai randomisé, multicentrique, en aveugle pour le thérapeute). Il s'agit d'un mélange de bétaméthasone et de calcipotriol aux mêmes concentrations que dans le Daivobet mais dans une crème non grasse à pénétration cutanée rapide. Il a été essayé contre le Daivobet gel et son propre véhicule. L'application se fait 1 fois par jour et l'essai a porté sur 8 semaines. Il s'est montré bien sûr supérieur à son véhicule mais aussi au Daivobet gel concernant l'efficacité, avec une nette amélioration du DLQI pour les patients. Il a reçu un début d'accord avec les instances européennes et la FDA si bien qu'il devrait faire partie de nos possibilités thérapeutiques dans les prochaines années.

>>> Enfin, un revenant, le tazarotène – qui existe toujours dans notre pharmacopée mais que nous utilisons peu – a donné lieu, en association avec un corticoïde local, l'halobétasol (halobétasol 0,01 %/tazarotène 0,045 % en lotion), à de nombreuses publications. On note ainsi la publication d'une étude [3] menée sur 62 patients, randomisée, sur 2 centres, sur des psoriasis localisés assez épais (PASI [*Psoriasis Area Severity Index*] moyen de 7,4) : l'application se faisait à raison d'une fois par jour pendant 2 mois avec une surveillance au cours du mois suivant. Dans une autre étude, le traitement était poursuivi 1 mois de plus pour les patients répondeurs. Le succès était apprécié sur un PGA (*Physician's Global Assessment*) "blanchi" ou "presque blanchi" et une amélioration > 75 % d'un critère inhabituel le PGA × BSA (surface cutanée). Le "succès" a été obtenu dans 35 % des cas à 2 mois et 46,6 % des cas à 3 mois.

Ces résultats ont stimulé les amateurs de la mousse cutanée béthamétasone/calcipotriol [4]. Un article compare les 2 traitements indirectement sans face/face sur les résultats des essais cliniques et conclut que ce dernier est plus efficace, mais ce type de comparaison est sujet à caution.

2. Quand faut-il prescrire un traitement systémique ?

Recommandations SFD Annales de dermatologie (juin 2019)

"Nous recommandons de proposer un traitement systémique, incluant la photothérapie, aux patients atteints de psoriasis de tous types répondant à au moins un des critères suivants :
– le psoriasis est considéré comme «modéré à sévère», défini comme un psoriasis couvrant plus de 10 % de la surface corporelle (SC), ***ou*** *caractérisé par un score PASI supérieur à 10 et/ou un score de qualité de vie DLQI supérieur à 10 ;*
– le psoriasis a un impact important sur la condition physique et sociale, ***ou*** *sur l'état psychologique, entraînant une dépression ou une anxiété cliniquement significative ;*
– le psoriasis est ***localisé mais ne peut être contrôlé*** *par un traitement topique et est* ***associé à une altération fonctionnelle et/ou une détresse*** *importante, par exemple une atteinte sévère des ongles ou une atteinte des zones à fort impact (paumes et plantes des pieds, organes génitaux, cuir chevelu, visage et plis)."*

Ce qui vient vite et, comme nous l'avons vu bien souvent dans cette revue annuelle, les patients sont sous-traités dans l'ensemble, or nous disposons de traitements efficaces pour soulager leur souffrance, il faut donc les utiliser.

3. Méthotrexate

"*Proposé comme traitement du psoriasis au milieu du siècle dernier, le méthotrexate (MTX) reste le traitement de première intention lorsque le psoriasis justifie d'un traitement systémique, et ce d'autant qu'il est un quasi «passage obligé» avant un biomédicament. Son rapport bénéfice/risque est favorable et son prix nettement inférieur à celui des autres traitements systémiques du psoriasis. Son maniement doit être connu par les dermatologues qui peuvent l'initier et le renouveler quel que soit leur mode d'exercice.*" [5]

Il s'agit de l'introduction au chapitre "Méthotrexate" du numéro de juin 2019 des *Annales de dermatologie* où sont présentées les recommandations françaises relatives au traitement du psoriasis modéré à sévère. Un chapitre consacré à chaque traitement systémique en détaille ensuite l'utilisation. Je partage cette vision du MTX vu le plus souvent comme un traitement de première intention pour ces psoriasis nécessitant un traitement systémique.

Pour le MTX, les recommandations précisent qu'il faut obtenir une amélioration d'au moins 50 à 75 % avec une baisse du DLQI d'au moins 5 points à 3 ou 4 mois. Dans le cas contraire, il faut passer soit à l'aprémilast, soit à une biothérapie.

Une étude française multicentrique [6], observationnelle, a été menée pendant 4 mois en vie réelle sur 256 patients. Les JDP l'ont consacrée meilleure étude de l'année publiée dans les *Annales*. Il y a eu malheureusement, comme cela arrive en vraie vie, 88 dossiers non retrouvés en fin d'étude car 16 patients ont abandonné pour manque d'efficacité, 16 pour effets secondaires non graves, les autres sont perdus de vue ou bien il manque certaines données en fin de traitement. Cependant, malgré ce handicap, une bonne étude statistique a pu montrer qu'à 4 semaines une dose d'attaque d'emblée était plus efficace qu'une dose progressivement croissante comme c'est le cas pour de nombreux traitements du psoriasis. Un traitement antérieur par la ciclosporine était également associé à une moins bonne efficacité du traitement, ce que nous observons en général dans le psoriasis, le premier traitement systémique bénéficiant d'un plus dans l'efficacité par rapport aux suivants. Par conséquent, il ne faut pas hésiter à donner d'emblée la dose cible.

Les recommandations françaises précisent bien qu'il n'est pas nécessaire de commencer par une dose d'essai.

L'Année thérapeutique

● ***Prescription d'une contraception***

La prescription d'une contraception est indispensable. Une étude a montré que, sur 164 femmes, 65 % avaient une contraception efficace, 12 % une contraception peu efficace et 23 % pas de contraception du tout ! Précision importante : les recommandations récusent les consignes des AMM de certaines formes commerciales de MTX qui préconisent jusqu'à 6 mois de non-conception chez les hommes et les femmes après arrêt du MTX, délais problématiques pour bien des patients. En effet, pour les femmes, le cycle suivant l'arrêt est suffisant car le médicament s'élimine en 50 heures environ et pour les hommes 3 mois suffisent (temps d'une spermatogenèse).

● ***Faut-il préférer la forme sous-cutanée à la forme orale ?***

Les rhumatologues ont publié une étude qui montre une plus grande efficacité de la forme injectable dans leurs indications. En dermatologie, dans l'étude précédente en vie réelle menée sur 256 patients, ce facteur ne semble pas avoir d'influence mais ce n'était pas non plus un critère essentiel recherché.

Une étude prospective [7], mais portant sur 18 cas seulement, avec administration de la même dose selon le même schéma thérapeutique à 2 groupes de 14 patients, a montré un passage de PASI 19 à 11 pour les comprimés et de 23 à 3 en injection, avec un blanchiment dans 7 % des cas *per os* et 57 % en sous-cutané. Les résultats sont étonnants et le groupe bien petit, mais il ne faut pas hésiter à utiliser la voie sous-cutanée si le patient l'accepte bien, s'il est difficile à contrôler, s'il a des troubles digestifs et si l'efficacité paraît discordante par rapport à la dose.

● ***Quid des associations de traitement ?***

Le MTX s'associe rarement à l'acitrétine car le risque hépatique augmente, pas du tout avec la ciclosporine car le risque rénal augmente. On peut l'associer avec l'aprémilast et les biothérapies.

Les rhumatologues associent systématiquement le MTX aux biothérapies car, pour eux, réactiver l'inflammation est plus grave que pour nous, dermatologues, en attendant que le biomédicament soit actif et parce que globalement les biothérapies sont proportionnellement moins efficaces chez leurs patients que chez les nôtres. Il y a ainsi eu des essais avec l'étanercept en dermatologie qui montrent que l'efficacité est plus importante en association mais nous n'utilisons plus beaucoup cette biothérapie, moins efficace que certaines molécules plus récentes. Un essai clinique est en cours pour voir si l'association systématique est intéressante en dermatologie.

Notons cependant que les patients qui arrêtent le MTX le font souvent parce qu'ils ne veulent pas revivre une asthénie ou des troubles digestifs, et qu'ils sont également contents de pouvoir arrêter les contrôles biologiques réguliers (contrôles que les biothérapies, elles, ne demandent pas).

● ***La "survie" des traitements***

Nous avons heureusement de nombreux traitements systémiques à notre disposition car ceux-ci ne sont pas pris indéfiniment par les patients. Certains sont arrêtés pour manque d'efficacité d'emblée mais, à long terme, il existe des échappements thérapeutiques pour un traitement efficace au début. Parfois, un effet secondaire fait arrêter le traitement ou bien des problèmes d'observance sont constatés (en raison d'une lassitude, par exemple, ou du désir d'arrêter car tout va bien). Les temps de prescription et de prise des traitements nous intéressent donc et de plus en plus d'études traitent de ce sujet.

Ainsi, cette étude [8] sur un registre suédois a retrouvé, sur 524 patients ayant pris 727 traitements différents, entre le MTX, l'adalimumab et l'étanercept (produits de référence et leurs biosimilaires) une survie plus longue pour l'adalimumab que pour le MTX équivalente à celle de l'étanercept. Cela est lié à une amélioration plus importante et plus prolongée du PASI et du DLQI avec l'adalimumab.

Une autre étude de registre, en France [9] cette fois, sur les données de la Sécurité sociale comparait le MTX et l'aprémilast. Deux groupes homogènes ont été isolés : 3 207 patients sous aprémilast et 2 736 sous MTX. 69 % des patients ont arrêté l'aprémilast dans la première année de traitement contre 59 % pour le MTX. Les registres de la Sécurité sociale sont plus sévères avec les traitements que nos études, nous ne voyons pas en effet les arrêts de traitements des patients perdus de vue.

Une étude prospective observationnelle a été menée en vraie vie [10] sur 2 ans de traitements systémiques chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Le MTX reste prescrit pendant 21,4 mois ainsi que l'étanercept et l'ustekinumab contre 25,5 mois pour l'adalimumab, 11,8 mois pour la ciclosporine et 10,6 mois pour l'acitrétine. L'ustekinumab est le traitement qui est le moins souvent arrêté.

● ***Facteurs influençant l'efficacité du MTX***

Les rhumatologues disposent de 2 études récentes [11] montrant nettement que le MTX est moins efficace chez les fumeurs. Concernant l'alcool, si une consommation excessive (> 21 unités par semaine) en diminue aussi l'efficacité et accroît les intolérances hépatiques, une consommation ≤ 14 unités par semaine augmente en revanche son efficacité dans les rhumatismes inflammatoires. *Quid* de l'effet sur le psoriasis ?

4. La ciclosporine

"*L'indication de l'AMM européenne harmonisée est constituée par « le traitement*

L'Année thérapeutique

du psoriasis sévère chez les patients pour lesquels un traitement conventionnel n'est pas indiqué ou est inefficace». En pratique clinique, le rapport bénéfice/risque de la ciclosporine est meilleur chez les patients jeunes (< 50 ans), sans surpoids ni hypertension artérielle. La ciclosporine est plus facile à utiliser chez la femme en âge de procréer que le méthotrexate et les rétinoïdes, car elle n'est pas tératogène. La majorité des études ont été effectuées dans le psoriasis en plaques. La ciclosporine a également montré son efficacité dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire et dans le psoriasis érythrodermique. Il existe des observations d'efficacité de la ciclosporine dans le psoriasis des ongles."

Cette citation, également issue des *Annales de dermatologie* de juin 2019, retrace globalement bien les indications de la ciclosporine. Il faut insister sur son effet assez rapide, qui en fait un traitement "d'urgence" du psoriasis, et sur son utilisation moindre depuis l'apparition des biologiques en raison de sa toxicité rénale principalement, malgré tout elle rend bien des services.

Une étude rétrospective chinoise menée entre 2013 et 2017 a pu, sur 611 dossiers de patients traités par ciclosporine de façon intermittente, en exploiter 398. Seuls 4,5 % des patients ont été amenés à interrompre définitivement le traitement en raison d'une augmentation de la créatininémie > 25 %. Les facteurs de risque concernant l'apparition de cet effet secondaire étaient l'âge > 60 ans, le diabète et l'obésité, qui sont des facteurs bien connus. Mais il n'y avait pas de rapport entre cet effet secondaire et la durée totale ou la dose cumulative pour ces traitements intermittents [12].

On peut prescrire la ciclosporine en cas de grossesse, en 2e indication jusqu'à il y a peu de temps après les UVBTL01, car elle n'est pas tératogène, cependant elle peut favoriser les hypertensions gravidiques et la prématurité. Maintenant, comme vous le verrez dans le chapitre sur les biothérapies, un anti-TNFα ne passant pas la barrière placentaire, le certolizumab, a pris cette 2e ligne de traitement en cas de psoriasis sévère au cours d'une grossesse.

Il existe une longue liste de contre-indications médicamenteuses avec la ciclosporine et les recommandations précisent les associations drastiquement contre-indiquées : rosuvastatine, stiripentol (un antiépileptique), bosentan et millepertuis.

5. L'acitrétine

L'acitrétine inhibe l'expression de l'IL-17A et de l'IL36 dans les kératinocytes. Elle est antiprolifératives et inhibe la migration des polynucléaires dans l'épiderme. Dans les recommandations, elle reste un traitement de 1re ligne pour l'enfant et le psoriasis pustuleux généralisé. L'acitrétine est intéressante dans le psoriasis palmoplantaire hyperkératosique ou pustuleux.

Les recommandations préconisent de commencer à petites doses, plutôt 10 mg par jour en augmentant par paliers de 15 jours jusqu'à l'obtention de la dose optimale pour le patient. Bien sûr, elles insistent sur la tératogénicité et la contre-indication de toute grossesse jusqu'à 3 ans après l'arrêt, ce qui rend sa prescription très exceptionnelle chez la femme en âge de procréer.

6. Internet

Nous sommes tous confrontés aux informations collectées par nos patients sur internet. Une étude [13] s'est intéressée aux informations offertes en vidéo sur internet au sujet des traitements du psoriasis par photothérapie et laser Excimer, et à leur caractère plus ou moins éducatif. 200 vidéos ont été vues et 124 retenues. 55 % d'entre elles étaient des publicités émanant des fabricants d'appareil, 28 % étaient diffusées par des professionnels de santé et 7 % par des patients. 11 % proposaient un contenu éducatif de qualité, 22 % de qualité moyenne et 60 % de faible qualité, et dans l'ensemble le contenu n'était pas centré sur le patient. Le nombre de vues de ces vidéos ne change pas quelle que soit la qualité du message délivré, avec ou sans preuves scientifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Özcan A, Sahin D, Impellizzieri D *et al.* Nanoparticle-Coupled Topical Methotrexate Can Normalize Immune Responses and Induce Tissue Remodeling in Psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print]
2. Bahramizadeh M, Bahramizadeh M, Kiafar B *et al.* Development, characterization and evaluation of topical methotrexate-entrapped deformable liposome on imiquimod-induced psoriasis in a mouse model. *Int J Pharm*, 2019;569:118623.
3. Halobetasol 0.01%/Tazarotene 0.045% Lotion in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Maintenance of Therapeutic Effect After Cessation of Therapy. *J Drugs Dermatol*, 2019;18:815-820.
4. Wu JJ, Hansen JB, Patel DS *et al.* Effectiveness comparison and incremental cost-per-responder analysis of calcipotriene 0.005%/betamethasone dipropionate 0.064% foam *vs* halobetasol 0.01%/tazarotene 0.045% lotion for plaque psoriasis: A matching-adjusted indirect comparative analysis. *J Med Econ*, 2020:1-9.
5. Beylot-Barry M, Le Maitre M, Goujon C. Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. *Ann Dermatol Venereol,* 2019;146:459-465.
6. Tournier A, Khemis A, Maccari F *et al.* Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:106-114.
7. Attwa EM, Elkot RA, Abdelshafey AS *et al.* Subcutaneous methotrexate *versus* oral form for the treatment and prophylaxis of chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13051.
8. Svedbom A *et al.* Real comparative effectiveness of adalimumab, etanercept and methotrexate: a Swedish register analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:525-532.
9. Sbidian E, Billionnet C, Weill A *et al.* Persistence of apremilast in moderate-to-severe psoriasis: a real-world analysis of 14 147 apremilast- and

methotrexate-naive patients in the French National Health Insurance database. *Br J Dermatol*, 2020;182:690-697.
10. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E *et al.* Drug survival of conventional systemic and biologic therapies for moderate-to-severe psoriasis in clinical practice in Spain: prospective results from the SAHARA study. *J Dermatolog Treat*, 2019;20:1-8.
11. Taylor *et al. J Clin Medecin*, 2019;5:515.
12. Hong JR, Lee YW, Choe YB *et al.* Risk factors for increased serum creatinine level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice. *Dermatol Ther*, 2019;32:e12875.
13. Pithadua *et al.* A cross-sectional study of You Tube videos as a source of patient information about phototherapy and excimer laser for psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2019:1-4 [Epub ahead of print]

L'auteure a déclaré avoir des liens d'intérêts (rémunération pour expertises, animations de FMC ou invitation à des congrès) avec les laboratoires LEO Pharma, Novartis, Janssen, Medac.

→ C. COMTE

Photothérapie

1. Old is gold ?

Richer rappelle, dans le *British Journal of Dermatology,* par cette formule l'intérêt de la photothérapie dans le psoriasis palmoplantaire [1]. De nombreux articles reprennent en effet le thème de l'excellent rapport coût/efficacité de la photothérapie dans le psoriasis. Une nouvelle fonctionnalité du moteur de recherche Pubmed permet d'objectiver que l'intérêt pour la photothérapie n'a pas faibli depuis l'arrivée des biologiques dans le psoriasis : après 2002, date du début de la disponibilité des premières thérapies ciblées (anti-TNF), le nombre de publications concernant la photothérapie du psoriasis n'a pas diminué, au contraire, démontrant ainsi l'intérêt persistant des cliniciens pour cette thérapie dans de nombreuses situations.

Le faible coût reste un critère attractif, aussi bien pour de nombreux pays dont le niveau économique global ne permet pas l'accès aux biologiques [2] que pour des pays au niveau économique florissant mais dont l'accès pour certaines populations est impossible : c'est le cas, aux États-Unis, des patients couverts par Medicare, notamment les patients âgés [3], pour lesquels la photothérapie constitue une option de choix. Dans certains pays européens, ces articles ont également pour but de plaider pour un meilleur accès à la photothérapie : en Écosse, par exemple, Dawe [4] démontre l'économie réalisée par le système de santé grâce à l'élargissement de l'accès à la photothérapie, même en tenant compte de l'arrivée des biosimilaires. Celle-ci serait de 2,4 à 3,4 millions de livres sterling par an.

2. Amélioration de la qualité de vie et de la douleur : photothérapie *versus* adalimumab

Dans une étude multicentrique randomisée *versus* placebo publiée dans le JAAD [2], différents scores de qualité de vie ont été comparés dans le traitement de patients psoriasiques traités par adalimumab, photothérapie et placebo. La photothérapie améliore la qualité de vie (DLQI) aussi bien que l'adalimumab, mais elle permet également un bien meilleur contrôle du paramètre "douleur" (OR : 4,07) mesuré par le score EQ-5D-3L. Ce score ne permet pas de discriminer les douleurs cutanées et articulaires car il s'agit d'un score de douleur globale. Les causes explicatives soulevées sont la production par la peau de bêta-endorphines opioïdes suite à l'irradiation UV, susceptible d'entraîner une action systémique sur la douleur.

3. Photothérapie à domicile

De nombreuses publications ces dernières années ont évalué cette technique, qui fait partie des solutions permettant d'élargir l'accès à la photothérapie. Au Canada notamment, où les distances à parcourir pour rejoindre un centre de santé sont importantes, Hum *et al.* [5] font une revue de la littérature concernant l'utilisation de ce type d'appareils à domicile. Ils en concluent que la photothérapie UVBTL01 est la longueur d'onde dont le rapport efficacité/risque est le plus favorable. L'autre intérêt de cette technique est de permettre un traitement 1 jour sur 2, en incluant les week-ends, ce qui raccourcit légèrement la durée du traitement. Les protocoles de doses sont calculés à partir du phototype du patient. D'après cette revue, même si des cas d'érythème et de phlyctènes liés à un surdosage ont été observés, le profil de sécurité global est toutefois comparable à celui observé en milieu hospitalier.

Se pose également la question de l'adhésion et de la régularité des traitements avec cette technique. Des applications téléchargeables sur téléphone portable, reliées à un site internet dédié, permettent aujourd'hui de suivre le rythme auquel les patients font leurs séances [6]. Cette étude a permis de mesurer une adhésion à 90 % en début de traitement, et une adhésion médiane globale de 80 %.

4. Comparaison de la photothérapie de l'enfant à celle de l'adulte

Une étude rétrospective a comparé, avec 17 ans de recul, une cohorte pédiatrique de 98 patients ayant eu de la photothérapie avant l'âge de 17 ans (48 % de psoriasis, 17 % de vitiligos et 16 % de patients

L'Année thérapeutique

avec dermatite atopique) avec un groupe contrôle de 122 patients adultes ayant effectué de la photothérapie [7]. Il n'y avait pas de différence concernant le dosage, la durée ou le nombre de séances de photothérapie. Un blanchiment total a été obtenu chez 35 % des enfants, comparable à celui des adultes (ces chiffres sont un peu surprenants compte tenu des taux de réponses habituels qui se situent, pour les études étudiant le blanchiment, autour de 68 %). 16 % des enfants ont eu un érythème léger. L'adhésion était meilleure que celle des adultes. Malheureusement, l'étude ne comporte pas de données de suivi au long cours. Espérons que ces données viendront à être publiées ultérieurement.

5. Lentigines sur d'anciennes plaques de psoriasis : pas seulement dues à la photothérapie !

Les lentigines pigmentées sont souvent associées à une surexposition aux ultraviolets. Or, il est utile de savoir, si l'on pratique la photothérapie de patients psoriasiques, que ces lentigines peuvent, dans de rares cas, également être provoquées par différents autres traitements du psoriasis : cela a été décrit avec certains topiques, mais aussi avec le guselkumab [8], l'ustekinumab, l'adalimumab et l'étanercept.

6. Déplétion en folates suite à la photothérapie

Une baisse du taux de folates avait été précédemment décrite au cours de la photothérapie UVBTL01. Une nouvelle étude portant sur un faible échantillon de patients (32) a retrouvé cette même déplétion lors d'un traitement par balnéo-PUVA [9], que ce soit dans l'indication psoriasis ou d'autres dermatoses. Cette déplétion était plus importante chez les phototypes clairs. En conclusion, il est probablement utile de proposer aux femmes en âge de procréer une supplémentation en folates durant le temps de la photothérapie puisqu'il a été montré qu'un taux bas favorise le risque de malformations du tube neural, *a fortiori* si elles ont la peau claire.

7. Guidelines américaines 2019

Une revue [10] fait le point sur les différentes recommandations de l'Académie américaine de dermatologie en 2019 relatives à la photothérapie du psoriasis. Concernant les UVBTL01, il est recommandé d'appliquer une fine couche d'émollient (comme la vaseline) sur le corps avant les séances afin d'en optimiser l'efficacité et de réduire l'érythème. Une couche épaisse d'émollient réduit en revanche l'efficacité des UV. Ces *guidelines* américaines recommandent également, bien que ce sujet soit discuté, un traitement d'entretien, en décroissance ou prolongé indéfiniment. Les divers paramètres des différentes longueurs d'ondes et leurs avantages respectifs sont rappelés. Les UVB ciblés (laser Excimer 308 nm) sont d'usage intéressant, compte tenu de leur rapidité d'action et des effets secondaires réduits permettant une intensification de la dose : un quasi-blanchiment est obtenu dans 85 % des cas en 7 à 13 séances. C'est également un bon traitement de la pustulose palmoplantaire psoriasique, avec un blanchiment dans 57 % des cas (bien que les UVA1 soient plus efficaces dans cette indication), et pour le psoriasis du cuir chevelu.

Une étude menée chez 20 patients a aussi montré l'intérêt de la lumière pulsée (IPL avec filtre à 550 nm) dans le psoriasis des ongles, avec une amélioration de l'atteinte matricielle dans 32 % des cas et une amélioration du NAPSI global dans 82 % des cas (lit de l'ongle davantage amélioré que la matrice). Le laser à colorant pulsé est également efficace dans cette indication. Dans une étude menée sur 40 patients, une amélioration du NAPSI de 50, 75 et 100 % était observée dans 81, 55 et 14 % des cas respectivement. Les paramètres les plus améliorés étaient l'hyperkératose sous-unguéale et l'onycholyse, alors que le *pitting* était le paramètre le moins amélioré.

BIBLIOGRAPHIE

1. Richer V, AlObaida S, Kharazmi P *et al.* Old is gold? Retrospective evaluation of efficacy and safety of topical psoralen-ultraviolet A phototherapy for palmoplantar psoriasis and dermatitis. *Br J Dermatol*, 2019;181:417-418.
2. Noe MH, Wan MT, Shin DB *et al.* Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the Vascular Inflammation in Psoriasis Trial: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:923-930.
3. Pattamadilok B, Kullavanijaya P. International Integrative Photodermatology in Southeast Asia. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019. [Epub ahead of print]
4. Natsis NE, Merola JF, Weinberg JM *et al.* Treatment of Medicare Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis who Cannot Afford Biologics or Apremilast. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:109-117.
5. Hum M, Kalia S, Gniadecki R. Prescribing Home Narrowband UVB Phototherapy: A Review of Current Approaches. *J Cutan Med Surg*, 2019;23:91-96.
6. Cline A, Unrue EL, Collins A *et al.* Adherence to a novel home phototherapy system with integrated features. *Dermatol Online J*, 2019;25:3.
7. Magdaleno-Tapial J, Ortiz-Salvador JM, Valenzuela-Oñate C *et al.* Comparison of Phototherapy in Pediatric and Adult Patients. *Actas Dermosifiliogr*, 2020;111:41-46.
8. Lee EB, Reynolds KA, Pithadia DJ *et al.* Appearance of lentigines in psoriasis patient treated with guselkumab. *Dermatol Online J*, 2019;25.
9. Yousefkhani L, Rafiei R, Darjani A *et al.* Evaluation of serum folate level before and after bath PUVA therapy in patients referred to Razi Hospital, Rasht, Iran. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13000.
10. Elmets CA, Lim HW, Stoff B *et al.* Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:775-804.

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

→ A. FOUGEROUSSE → P.-A. BÉCHEREL

Traitements non conventionnels

1. Les anti-IL17

● *Le bimekizumab : nouvel arrivant prometteur dans la classe des anti-IL17*

Il s'agit d'un anticorps IgG1 humanisé anti-IL17 A et F. Les données de la prolongation de l'étude de phase IIb BE ABLE-2 ont été présentées à l'AAD 2019. Le schéma de l'étude est présenté sur la ***figure 1***.

À la semaine 12, un PASI 90 était obtenu pour 79 % des patients recevant 320 mg de bimekizumab/4 semaines et 72 % des patients recevant 400 mg/4 semaines ou 160 mg/4 semaines. Le maintien thérapeutique jusqu'à la semaine 60 est illustré dans la ***figure 2***, avec un taux de PASI 100 allant de 69 à 83 % selon les posologies utilisées.

Le profil de tolérance était similaire à celui des autres anti-IL17. On notera l'absence de MICI, d'idées ou comportements suicidaires, d'événements cardiovasculaires majeurs. Le taux de candidoses est supérieur à celui des autres anti-IL17 : 13 %, de gravité légère à modérée, résolutives sous traitement [1].

● *Maintien thérapeutique du sécukinumab et de l'ixekizumab*

L'analyse du registre danois DERMBIO [2] a permis d'évaluer la survie à 1 an du sécukinumab. 368 patients traités par sécukinumab et 62 par ixekizumab étaient inclus. Les caractéristiques des 2 groupes de patients étaient comparables, sauf pour le PASI moyen initial (9 pour le sécukinumab et 6,6 pour l'ixekizumab) et le nombre moyen de biothérapies antérieures (1,3 pour le sécukinumab et 3,6 pour l'ixekizumab). À 1 an, 84,2 % des patients continuaient à être traités par sécukinumab et 87,1 % par ixekizumab. Les principaux motifs d'arrêt étaient la perte d'efficacité et les effets secondaires. La survie de ces molécules est comparable.

L'obtention aux semaines 12-16 d'une réponse PASI 90/100 était associée à la poursuite du sécukinumab dans une étude menée au CHU de Toulouse [3] alors qu'une durée d'évolution plus longue de la maladie et une forme clinique pustuleuse palmoplantaire étaient associées à l'arrêt du traitement. Le nombre de biothérapies antérieures n'était pas un facteur de risque d'arrêt du traitement.

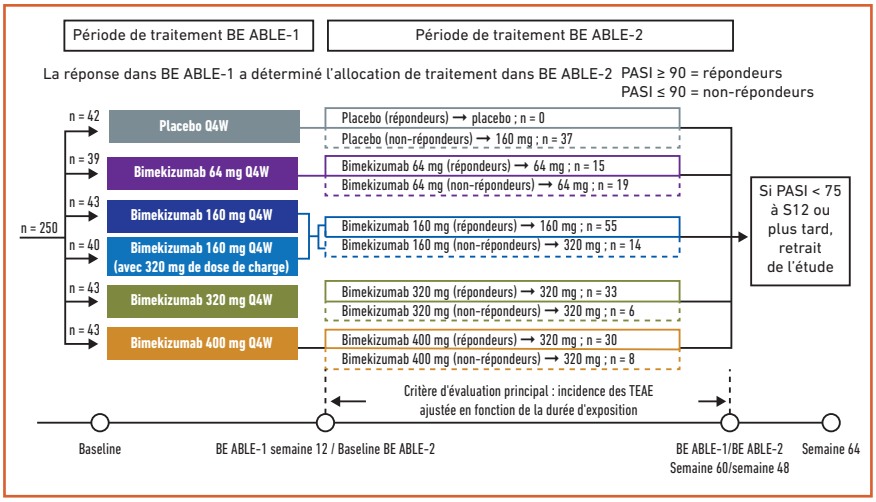

Fig. 1 : Schéma des études BE ABLE-1 et 2. Q4W : toutes les 4 semaines ; TEAE : événements indésirables colligés.

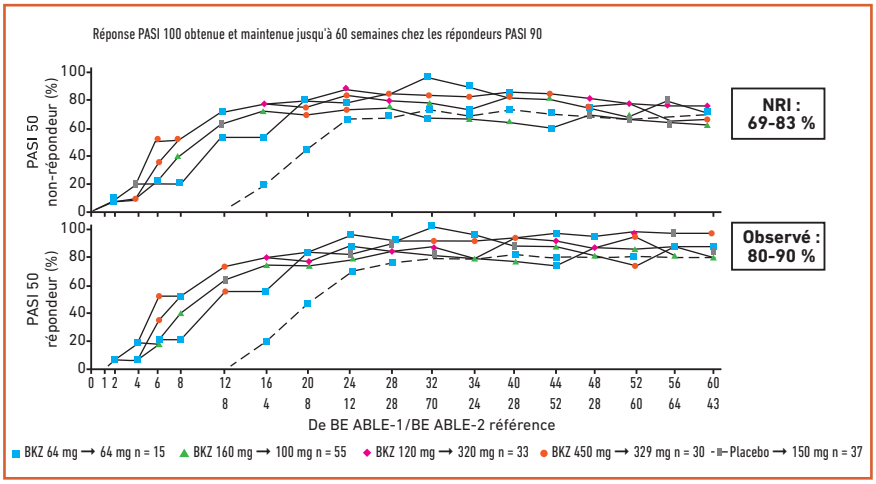

Fig. 2 : Efficacité du bimekizumab en termes de PASI 100. NRI : imputation des non-répondeurs.

● *Peut-on envisager une adaptation de dose des anti-IL17 ?*

Dans une étude rétrospective, Gisondi *et al.* [4] ont comparé l'efficacité (PASI 75 et 90 à S8, 12, 16, 32 et 48) du sécukinumab utilisé avec ou sans phase d'initiation chez 156 patients. Les caractéristiques des 2 groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le poids et la durée d'évolution du psoriasis.

L'Année thérapeutique

50 % avaient un rhumatisme psoriasique associé et 50 avaient déjà reçu un anti-TNF ou de l'ustekinumab. Les patients ne recevant pas la dose d'induction avaient un taux de PASI 75 et 90 statistiquement inférieur aux semaines 8 et 12 par rapport à ceux recevant la phase d'induction. Par la suite, il n'y avait pas de différence d'efficacité significative entre les 2 groupes. Le taux d'interruption pour inefficacité était significativement supérieur pour les patients ne recevant pas la phase d'induction (25 % *versus* 13 %), particulièrement ceux dont le poids était > 80 kg. L'absence de phase d'induction réduit considérablement le coût et le nombre d'injections pour les patients.

L'étude OPTIMISE [5] a ainsi évalué l'adaptation posologique du sécukinumab suivant la réponse PASI à la semaine 24. Les patients ayant atteint un PASI 90 étaient randomisés (1:1) à la dose de 300 mg/4 semaines ou 300 mg/6 semaines. Les patients dont la réponse PASI était de 75 à 90 étaient randomisés (1:1) à la dose de 300 mg/4 semaines ou 300 mg/2 semaines. L'objectif était le taux de PASI 90 à la semaine 52. Le maintien du PASI 90 à S52 était statistiquement inférieur dans le groupe 300 mg/6 semaines (74,9 %) par rapport au groupe 300 mg/4 semaines (85,7 %). Parmi les répondeurs PASI 75-90 à S24, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe 300 mg/2 semaines (57 %) et le groupe 300 mg/4 semaines (46,5 %) en termes de PASI 90. Les patients avec un poids ≥ 90 kg avaient une réponse PASI 90 numériquement plus importante à la dose de 300 mg/2 semaines (57,1 %) qu'à 300 mg/4 semaines (40 %).

Pour l'ixekizumab, une comparaison indirecte a été réalisée entre les patients de l'étude IXORA-R et ceux des études UNCOVER. Dans IXORA-R les patients avec un sPGA > 1 à S12 recevaient de l'ixekizumab/2 semaines jusqu'à S52. Dans les études UNCOVER, les patients avec un sPGA > 1 à S12 recevaient une injection d'ixekizumab/4 semaines jusqu'à S52. Dans IXORA-R, 64 % des patients traités à raison d'une injection/2 semaines obtenaient un sPGA < 1, ce qui était statistiquement supérieur à ceux d'UNCOVER avec 36 % des patients atteignant un sPGA < 1 [6].

Une analyse *post-hoc* des essais de phase III du brodalumab a mis en évidence l'absence de différence d'efficacité (PASI 75, 90, 100) de cette molécule entre les patients obèses et non obèses [7].

• *Premier essai comparant un anti-IL17 (ixekizumab) et un anti-TNF (adalimumab) dans le rhumatisme psoriasique*

Une étude a comparé l'efficacité de l'ixekizumab et de l'adalimumab chez des patients avec un rhumatisme psoriasique actif insuffisamment contrôlé par les DMARDs (*Disease modifying anti-rheumatic drugs*) et naïfs de biothérapie. Le critère d'évaluation était composite (ACR 50 + PASI 100) à S24. Sur le plan cutané il s'agissait de psoriasis légers à modérés principalement (environ 20 % avec un PASI ≥ 12). L'ixekizumab était supérieur à l'adalimumab à S24 sur le critère composite ACR 50 + PASI 100. Il était non inférieur sur le critère ACR 50 à la semaine 24 (***fig. 3***). Il y avait davantage d'effets secondaires en lien avec le traitement dans le bras ixekizumab (infections, en particulier candidoses, réactions au site d'injection, ainsi qu'un cas confirmé de maladie de Crohn en lien avec l'ixekizumab). Sur le plan rhumatologique, l'ixekizumab est donc non inférieur à l'adalimumab en termes d'ACR 50 à S24 [8].

2. Aprémilast

• *Efficacité sur l'atteinte du cuir chevelu*

Une étude de phase III récemment publiée a mis en évidence l'efficacité de l'aprémilast sur le psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère, en échec à au moins un traitement topique. Après 16 semaines de traitement, 43,3 % des patients traités par aprémilast, *versus* 13,7 % de ceux du groupe placebo, atteignaient un score scalp-PGA (ScPGA) de 0 ou 1 et 47,1 % des patients traités par aprémilast *versus* 21,1 % de ceux du groupe placebo amélioraient leur score de prurit du cuir chevelu de plus de 4 points (sur une échelle de 10) [9].

• *Pas de surrisque de dépression et d'anxiété sous aprémilast, en comparaison aux autres traitements systémiques du psoriasis*

Dans une cohorte américaine de 31 274 patients psoriasiques, les auteurs ont analysé le nombre de diagnostics d'anxiété, dépression ou association des deux, établis après l'introduction d'aprémilast, de traitements systémiques, d'anti-TNF et d'anti-IL. Le taux de patients nouvellement traités pour anxiété, dépression ou association des deux était similaire pour

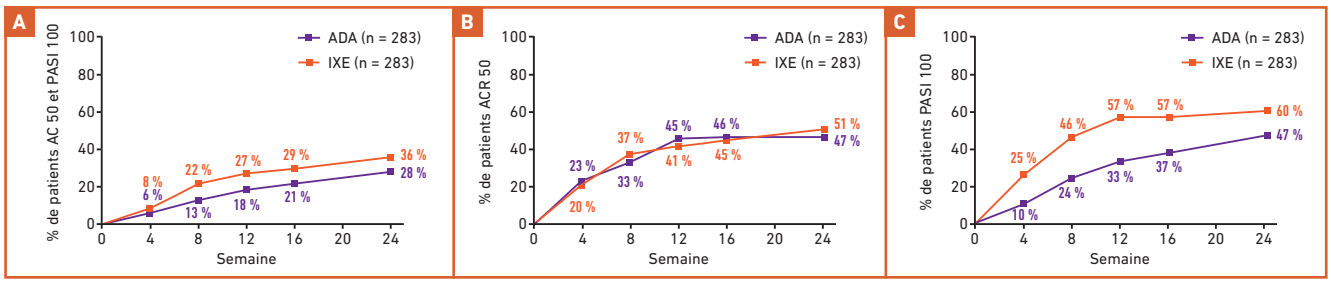

Fig. 3 : Réponses ACR 50/PASI 100, ACR 50 et PASI 100 jusqu'à S24.

L'Année thérapeutique

ceux chez qui avaient été initiés de l'aprémilast, des traitements systémiques, des anti-TNF et des anti-IL [10].

• *Utilisation d'aprémilast chez des enfants et adolescents atteints de psoriasis : données encourageantes d'une étude de phase II*

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude de phase II ayant évalué la pharmacocinétique, la tolérance et le goût des comprimés d'aprémilast chez des enfants atteints de psoriasis modéré à sévère ; l'efficacité était un objectif exploratoire [11].

Les scores PASI à S16 étaient améliorés de 69,6 % pour les adolescents (12-17 ans) traités par 20 mg × 2/jour (poids entre 15 et 70 kg), de 66,5 % pour ceux traités par 30 mg × 2/jour (poids > 70 kg) et de 79,3 % chez les enfants (6-11 ans) traités par 20 mg × 2/jour. La tolérance de l'aprémilast en population pédiatrique était globalement similaire à celle en population adulte, même si l'incidence des effets secondaires usuels (nausées, diarrhées, douleurs abdominales, infections des voies aériennes supérieures, céphalées et vomissements) était supérieure.

• *Maintien du traitement par aprémilast*

Une étude française menée à partir du Système national des données de santé (SNDS) a évalué le taux de persistance de l'aprémilast et du méthotrexate chez les patients psoriasiques, pour qui les traitements étaient initiés entre 2009 et 2017. Dans la première année de traitement, 69 % des patients interrompaient l'aprémilast et 59 % le méthotrexate. Les patients du groupe aprémilast avaient plus de risques d'interrompre leur traitement que ceux du groupe méthotrexate, et ce indépendamment du nombre de traitements systémiques reçus antérieurement. Environ 20 % des patients qui interrompaient le méthotrexate ou l'aprémilast recevaient par la suite un autre traitement du psoriasis. Le motif d'arrêt des 80 % restants était inconnu, mais les auteurs suggéraient qu'un ratio efficacité/tolérance faible pouvait en être la cause [12].

• *Peut-on utiliser l'aprémilast chez des patients à risque (VIH, antécédent de cancer) ?*

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas ou séries de cas de patients avec un antécédent de cancer, cancer en cours de traitement ou d'hémopathie traités par aprémilast sans récidive ou aggravation de la pathologie sous-jacente [13-15]. Un cas d'évolution métastatique 4 mois après l'initiation de l'aprémilast a été rapporté chez une patiente aux antécédents de 2 mélanomes (dont un s'était compliqué antérieurement d'une métastase ganglionnaire traitée chirurgicalement). L'imputabilité de l'aprémilast dans l'évolution métastatique est cependant incertaine [16].

Plusieurs cas de patients avec une infection par le VIH contrôlée par le traitement antirétroviral et traités par aprémilast ont été rapportés, sans complication infectieuse ni problème de tolérance [17].

Même si les cas publiés semblent rassurants concernant l'utilisation de l'aprémilast chez ces patients, des données complémentaires sont nécessaires.

3. Quoi de neuf pour les anti-TNF et les anti-IL23 ?

Voici un schéma récent (***fig. 4***) résumant les différentes cibles thérapeutiques actuellement utilisées. Nous allons ici nous polariser sur les anti-TNF et les anti-IL23. En dehors des anti-IL36, nouveaux et ciblés sur les psoriasis pustuleux, il apparaît peu probable désormais que de nouvelles cytokines soient ciblées à l'avenir, l'arsenal thérapeutique semblant arrivé à maturité, du moins pour les interleukines. Il existe en revanche des nouveautés en préparation, petites molécules orales interférant cette fois avec les signaux intracellulaires médiés par les cytokines, les inhibiteurs de JAK ou de TYK-2 (***fig. 5***).

• *Quoi de neuf pour les anti-TNFalpha ?*

D'année en année, les nouveautés sur cette classe, pionnière dans les biothérapies, se réduisent nettement. La dernière grande nouveauté était représentée par l'arrivée du certolizumab chez les femmes enceintes et au cours de l'allaitement, que nous avions présentée dans la revue de l'an dernier [18]. En revanche, la physiopathologie fait des progrès et ce sont nos confrères gastro-entérologues qui ont révélé l'un des modes d'action inconnu des anti-TNF.

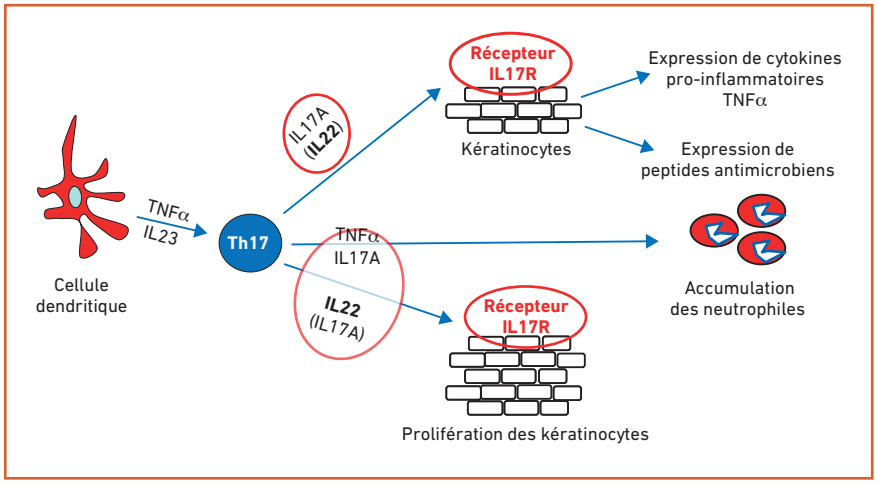

Fig. 4 : Cibles des différentes biothérapies (d'après Blauvelt A. Psoriasis symposium, AAD 2019).

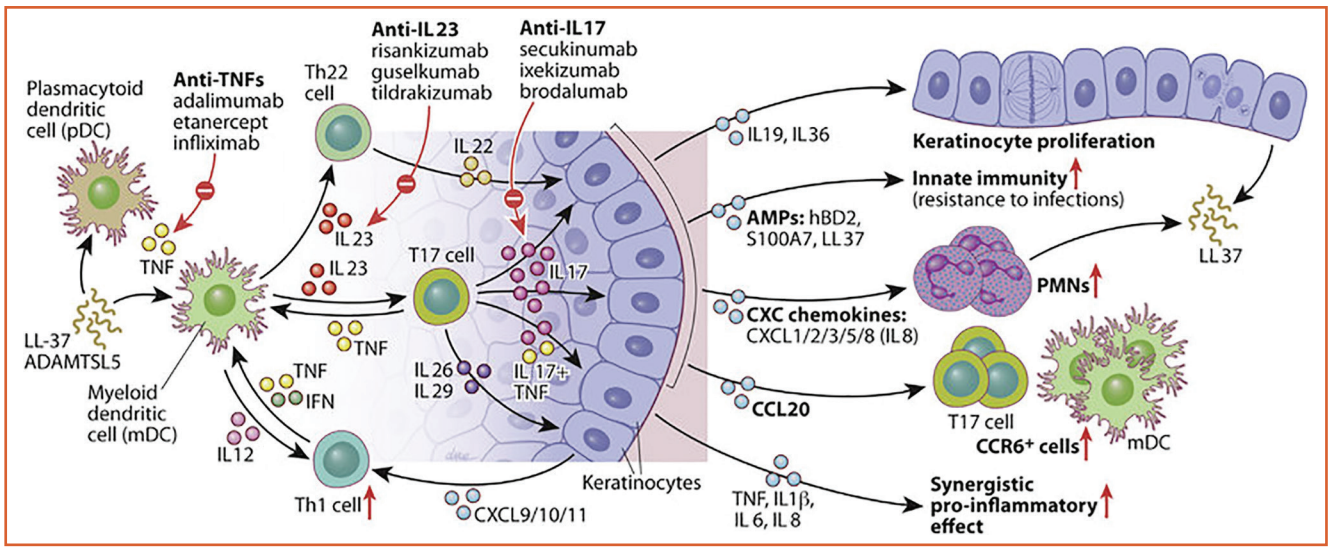

Fig. 5 : D'après Hawkes JE *et al. J Immunol*, 2018;201:1605-1613.

>>> Nouvelles données physiopathologiques avec rôle de l'IL10

Dans la paroi intestinale, les macrophages constituent une des grandes cibles des anti-TNF, comme dans le derme. Cette équipe néerlandaise a montré que les macrophages sécrétaient beaucoup d'IL10, ce qui induisait un phénotype immunorégulateur pour ces cellules, expliquant en partie leur anergie et la perte de leur potentiel pro-inflammatoire dans l'épithélium. Cela est-il extrapolable pour le derme ? C'est en tout cas ce que laissent entendre les auteurs dans leur discussion, y voyant un mécanisme d'action universel pour expliquer une partie de l'efficacité des anti-TNF, en plus bien sûr du blocage évident du TNF circulant (***fig. 6***) [19].

L'IL10 est connue depuis longtemps comme une cytokine Th2, avec une activité anti-inflammatoire. Ces nouveautés cadrent bien avec la nature Th1 du psoriasis comme la plupart des maladies auto-immunes (ou auto-inflammatoires). L'intérêt futur est peut-être d'identifier très tôt des non-répondeurs aux anti-TNF par une sécrétion très faible d'IL10, ce que les auteurs ont montré ici au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), avec des choix d'autres molécules dès le départ, ou avec un *switch* rapide si les taux d'IL10 confirment qu'une résistance primaire est probablement irréversible.

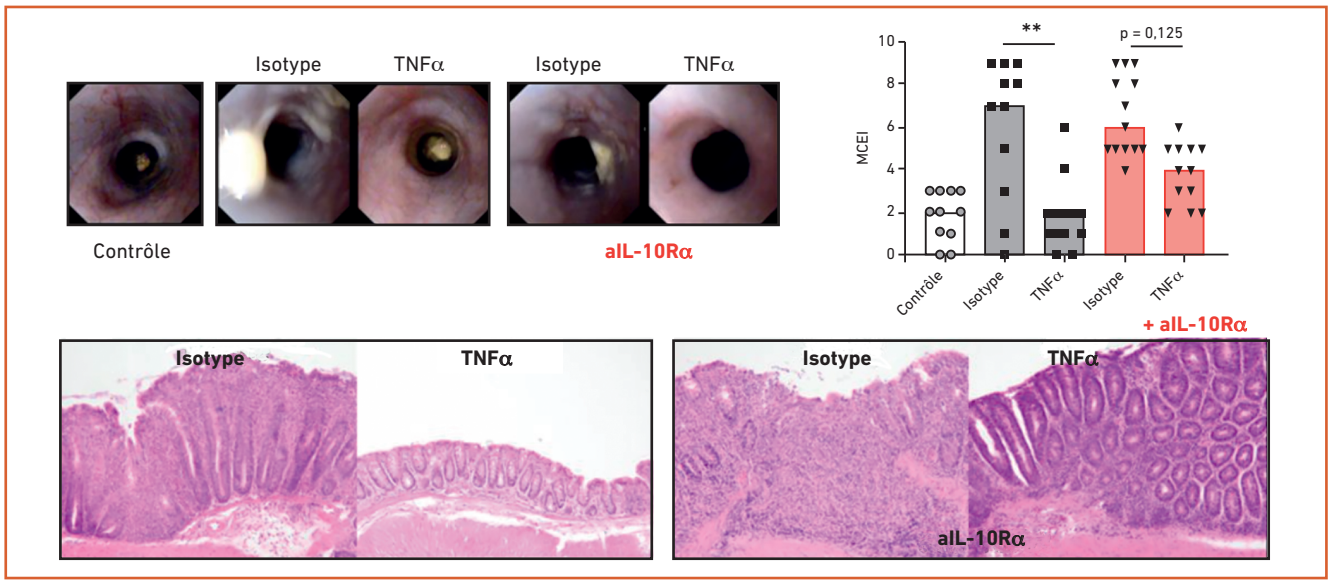

Fig. 6 : La sécrétion de TNF est dépendante de l'IL10, et donc le succès thérapeutique [19].

L'Année thérapeutique

>>> Données sur l'efficacité et considérations bioéconomiques avec les biosimilaires

De nombreux biosimilaires existent désormais pour les 3 grands anti-TNF utilisés en dermatologie : étanercept, infliximab et adalimumab (pas encore pour le certolizumab, récent dans l'indication dermatologique). Les produits biosimilaires sont des produits qui sont similaires ou interchangeables avec les produits biologiques princeps et qui réduisent les coûts de ces médicaments. En Europe, environ 150 000 patients ont été traités par un biosimilaire, générant sans doute près de 1,8 milliard d'euros d'économies de soins en 2019 [20, 21]. Cela peut aider entre autres à alléger le fardeau du système de santé mondial et permettre aux gouvernements d'élargir l'accès aux thérapies innovantes dont certains malades sont exclus. Et ce, d'autant plus que les données s'accumulent pour confirmer l'efficacité et la tolérance des biosimilaires par rapport à leur molécule princeps.

En effet, les anticorps monoclonaux étant obtenus à partir de cultures cellulaires, de minimes différences sont inévitables dans le produit final, les cellules en culture ne pouvant être strictement identiques. La séquence en acides aminés est bien sûr la même, c'est l'ADN recombinant identique introduit dans les cellules en culture, mais la structure tertiaire peut légèrement varier, par exemple la glycosylation. Sur ce point, les études publiées vont toutes dans le même sens : quelles que soient les indications, l'efficacité et la tolérance sont absolument comparables [22].

>>> Tous les anti-TNF ne sont pas équivalents en fonction des indications

Une étude intéressante vient de montrer que la structure moléculaire des 5 anti-TNF disponibles induisait un mode d'action différent et expliquait une efficacité variable en fonction des pathologies. Cela est dû aux différences de leurs caractéristiques (structure et affinités de liaison) et de leurs mécanismes d'action (***fig. 7***) [23]. En plus d'être efficace pour neutraliser les deux formes de TNF (soluble et membranaire), l'infliximab induit en outre une signalisation "de l'extérieur vers l'intérieur" en se liant au mTNF, ce qui déclenche l'apoptose des cellules immunitaires qui expriment ce mTNF.

Étant de longueur plus importante, l'adalimumab, le golimumab et l'infliximab peuvent, après liaison aux cellules exprimant le mTNF *via* leurs régions effectrices Fc (fraction commune des Ig), induire une cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC) des cellules NK et activer la voie classique du complément, puis l'apoptose. Alors que l'ADCC et le CDC (*Complement dependent cytotoxicity*) sont également induits par l'étanercept, qui contient une forme tronquée de domaine Fc, le certolizumab, en raison de sa structure sans domaine Fc, agit différemment.

Un autre mécanisme de leur action est basé sur l'interaction entre les domaines Fc et les récepteurs macrophages Fcγ, résultant en un nombre accru de macrophages régulateurs (CD206+). Ces cellules inhibent à leur tour la prolifération des cellules T. En outre, dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'adalimumab améliore l'expression du mTNF sur les monocytes, favorisant ainsi l'interaction entre le mTNF et le TNFR2 présents sur les cellules T régulatrices (Tregs), qui augmentent par la suite leurs activités immunosuppressives.

Chez les patients atteints de PR, les molécules d'adhérence et les chémokines sont régulées par leur endothélium vasculaire ou articulaire. Le blocage du TNFα par l'adalimumab, le golimumab, l'infliximab ou l'étanercept désactive l'endothélium vasculaire enflammé, diminuant ainsi le nombre de cellules immunitaires inflam-

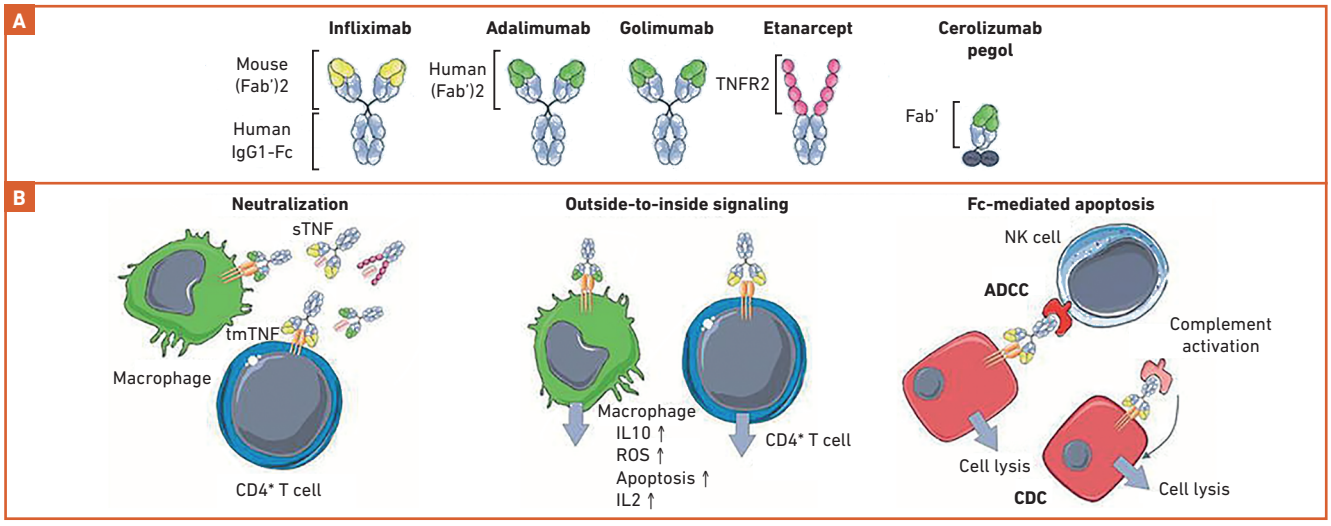

Fig. 7 : Structures (**A**) et mécanismes d'action (**B**) des 5 anti-TNF agréés. D'après Zigon-Branc S, *Intechopen* 2019.

matoires entrant dans les articulations synoviales et améliorant en outre la génération de nouveaux vaisseaux sanguins synoviaux en augmentant les niveaux circulants du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) [23].

>>> Analyse en réseau des différentes biothérapies disponibles dans le psoriasis, en comparant les molécules entre elles, pas seulement contre placebo

En effet, les essais randomisés sur les anti-TNF ou autres biothérapies sont surtout réalisés contre placebo, et beaucoup plus rarement en comparant *head to head* les molécules entre elles. Une équipe française a donc réalisé cette étude, dite méta-analyse en réseau, pour comparer réellement et hiérarchiser les différentes molécules entre elles, en fonction de tous les essais méthodologiquement solides existants.

Les résultats montrent que : les biologiques infliximab, ixekizumab, risankizumab, bimekizumab, guselkumab, sécukinumab et brodalumab sont les meilleurs choix pour atteindre le PASI 90 avec une évidence moyenne à élevée (évidence faible pour le bimekizumab). Ces preuves se limitent au traitement d'induction (les résultats ont été mesurés de 8 à 24 semaines après la randomisation) et ne sont pas suffisantes pour l'évaluation des résultats à long terme de cette maladie chronique. En outre, il n'existe qu'un faible nombre d'études, et le jeune âge (âge moyen de 45 ans) et le niveau élevé de gravité de la maladie (PASI 20 au départ) peuvent ne pas être typiques des patients vus dans la pratique clinique quotidienne.

Une autre remarque est que les essais à court terme fournissent peu de données sur l'innocuité et n'apportent donc pas de preuves utiles pour créer un profil de risque fiable des traitements. Afin de fournir des renseignements à long terme sur l'innocuité des traitements, il sera également nécessaire d'évaluer les études non randomisées et les rapports post-commercialisation publiés par les organismes de réglementation [24].

• *Quoi de neuf pour les anti-IL23 ?*

Ces molécules ont donc obtenu les AMM les plus récentes dans l'arsenal thérapeutique des psoriasis modérés à sévères. Deux peuvent déjà être prescrites : le guselkumab et le risankizumab. Le tildrakizumab le sera prochainement. Leur demi-vie respective les différencie et est respectivement de 18, 23 et 28 jours.

La voie ciblée est la même que pour les anti-IL17, mais le blocage est situé plus en amont, ce qui explique probablement leur meilleure efficacité globale. L'IL23 est la cytokine située à l'interface entre l'immunité innée et adaptative, faisant le lien entre l'activation des cellules dendritiques dermiques d'une part, sentinelles de 1re ligne du derme (traumatisme, infections…), et l'apparition des lymphocytes Th17, qui initient ensuite la réaction auto-inflammatoire chronique, d'autre part (***fig. 8***).

Dans leurs caractéristiques communes de classe, il y a également une efficacité sur le rhumatisme psoriasique, mais uniquement dans les formes périphériques, contrairement aux anti-IL17 qui ont également une AMM pour les spondylarthrites psoriasiques.

Enfin, les anti-IL23 ne provoquent pas de candidoses contrairement à ce que pourrait laisser croire ce blocage commun de la voie Th17/IL23. Il semble que ces molécules laissent actifs certains clones Th17 qui continuent ainsi à assurer l'immunité muqueuse.

>>> Le nouveau venu : le risankizumab

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1. Il a une séquence différente d'acides aminés qui le lie au p19 récepteur comparé au guselkumab [25]. Il est exposé dans le paragraphe "Nouveaux traitements".

>>> Comparaison directe entre guselkumab (anti-IL23) et sécukinumab (anti-IL17)

Les essais directs entre molécules (le classique *head-to-head* des Anglo-Saxons) sont peu fréquents dans le pso-

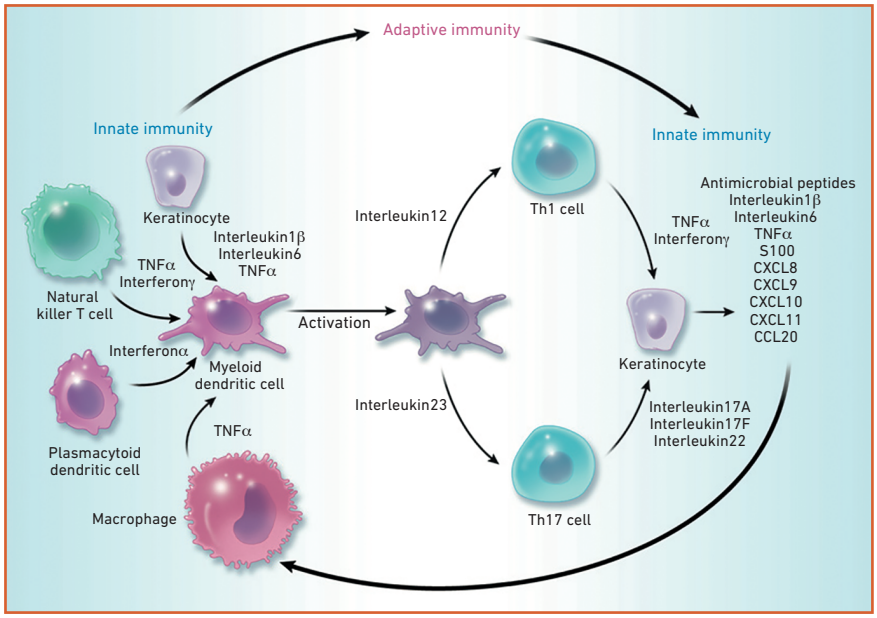

Fig. 8 : Schéma du mode d'action de l'IL23 dans les plaques de psoriasis (d'après NESTLE F, *et al.* Psoriasis: review article. *NEJM*, 2009;361:496-509).

L'Année thérapeutique

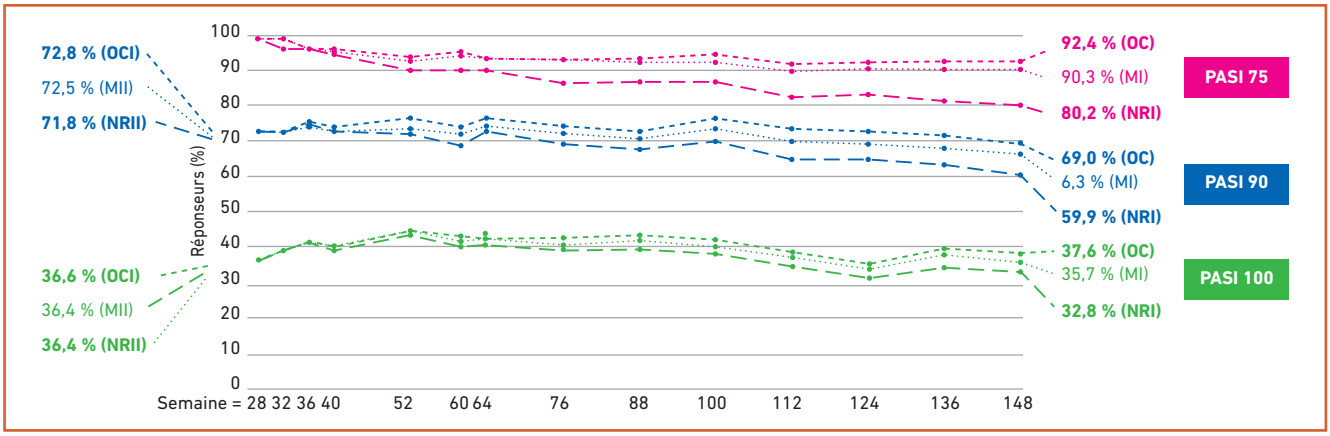

Fig. 9 : Proportion de patients atteignant les PASI 75, 90 et 100 sous tildrakizumab (d'après Reich K, Warren RB, Iversen L *et al. Br J Dermatol*, 2020 ; 182 : 605-617). NRII : *Non responder imputation* ; OCI : *Online curve interpolator* ; MII : *Mean inter-intromission interval* ; OC : *Overall confidence* ; NR : *Non responder* ; MI : *Mean interval.*

riasis, tous les biologiques ayant d'abord obtenu leur AMM par des essais contre placebo. C'est pourquoi les quelques études face/face dont nous disposons sont très intéressantes et permettent d'espérer à l'avenir une hiérarchisation entre les traitements disponibles.

Cet essai a en effet apporté les informations suivantes : à 1 an, le guselkumab est supérieur en termes de PASI 90 : 84 % *versus* 70 % [26]. Le sécukinumab agit par contre plus rapidement, mais à long terme on observe une plus grande perte de réponse. Ce phénomène ne semble pas immunologique, mais peut-être lié à une perte de récepteurs à l'anti-IL17.

>>> Données sur le tildrakizumab (*fig. 9*)

Les études de phase III reSURFACE 1 et 2 rassemblent les résultats du dossier d'AMM de ce nouvel anti-IL23 [27], qui pourrait être disponible courant 2020 :
– la dose unitaire finalement choisie est de 200 mg à J1, J30, puis tous les 3 mois ;
– PASI 75 obtenu chez 64 % des patients *versus* 6 % dans le groupe placebo ;
– maintien thérapeutique à S148 (3 ans) ;
– profil de tolérance favorable strictement comparable aux 2 autres anti-IL23.

Les résultats d'un suivi sur 3 ans des patients issus des essais reSURFACE 1 et 2 ayant eu une amélioration d'au moins 75 % du PASI à la semaine 20 ont récemment été publiés. On a constaté qu'un PASI 75 (ou mieux) était maintenu chez 91 % des personnes qui continuaient à recevoir 100 mg et chez 92 % de ceux qui recevaient 200 mg. Un sous-groupe de répondeurs PASI 75 de reSURFACE1 a alors été mis sous placebo à la semaine 28. Au total, 54 % et 47 % des personnes ont rechuté dans les groupes qui prenaient auparavant la dose de 100 mg et de 200 mg, respectivement. Le temps médian de rechute était très long : soit 226 jours dans le groupe de 100 mg et 258 jours dans le groupe de 200 mg [28].

C'est pourquoi la dose actuelle de tildrakizumab approuvée par la FDA et l'EMA est de 100 mg en SC injectés aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. L'EMA ajoute qu'en outre les patients ayant plusieurs comorbidités et/ou un poids élevé peuvent bénéficier d'une dose de 200 mg (bien que cela n'ait pas été officiellement validé par des essais contrôlés). Les études prospectives futures pourraient mettre l'accent sur la détermination du déclenchement idéal du traitement et de la fréquence d'administration pour une réponse rapide et un maintien thérapeutique prolongé (y compris après arrêt du traitement). De plus, les études qui évaluent l'efficacité du tildrakizumab dans les différentes topographies du psoriasis (scalp, paumes et plantes…) et au cours du rhumatisme psoriasique sont en cours [29].

>>> Maintien à long terme avec les différents anti-IL23

Avec le tildrakizumab, chez les patients répondeurs PASI 75 à S28, la réponse se maintient jusqu'à S148 : environ 30 %, 65 % et 90 % pour les PASI 100, 90 et 75 [28]. Pour le guselkumab, 89 % des répondeurs PASI 90 à S28 ont un PASI 75 à S156 [30]. Avec le risankizumab, la réponse PASI 90 obtenue à S52 est conservée chez 87 % des patients à S136 [31]. Des différences de réponse PGA 0/1 selon l'âge et l'IMC des patients ont été observées avec le guselkumab [32]. Les données avec le risankizumab [25] montrent que, sans tenir compte des caractéristiques de base du patient, la réponse PASI 90 à S52 est atteinte par plus de malades que sous ustekinumab. Par ailleurs, l'exposition antérieure à un autre biologique ne modifie pas le pourcentage de patients répondeurs. C'est un peu moins vrai après échec à 2 biologiques successifs.

Après arrêt du guselkumab, le temps médian pour la perte de réponse PASI 90 est de 15,2 semaines [33]. Chez les malades traités par risankizumab, il est de 28 semaines [34]. En ce qui concerne la tolérance, les anti-IL23 ont peu d'effets indésirables identifiés à ce jour. Il y a peu d'inquiétude pour les MICI comme avec les anti-IL17, et le taux d'infections majeures est similaire à celui de l'ustekinumab.

À noter que d'après une méta-analyse en réseau indirect des biologiques, c'est-à-dire sans comparaison directement face/face, les 3 molécules donnant les meilleures réponses PASI 100 aux semaines 10 à 16 sont : l'ixekizumab (anti-IL17, 39,5 %), le brodalumab (autre anti-IL17, 39,2 %), le guselkumab (anti-IL23, 35,7 %) et le risankizumab (autre anti-IL23, 40,4 %) [35]. À plus long terme (40 à 60 semaines), le risankizumab reste premier en termes de réponse PASI 90 (79,4 %).

BIBLIOGRAPHIE

1. Blauvelt A, Papp K, Merola JF *et al.* Dual neutralization of IL17 A and IL17F with bimekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: 60 weeks results from a randomized, double blinded, phase 2b extension study. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1834.
2. Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of sécukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:173-178.
3. Ferrières L, Konstantinou MP, Bulai Livideanu C *et al.* Long-term continuation with sécukinumab in psoriasis: association with patient profile and initial psoriasis clearance. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44:e230-e234.
4. Gisondi P, Rovaris M, Piaserico S *et al.* Efficacy of sécukinumab without the initial weekly loading dose in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2020;182:175-179.
5. Reich K, Puig L, Szepietowski JC *et al.* Sécukinumab dosing optimization in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the randomized open-label OPTIMISE study. *Br J Dermatol*, 2020;182:304-315.
6. Papp K, Maari C, Cauthen A *et al.* An indirect comparison of long-term efficacy of every-2-week dosing vs. recommended dosing of ixekizumab in patients who had static Physician's Global Assessment > 1 at week 12. *Br J Dermatol*, 2019 Sep 23. [Epub ahead of print]
7. Hsu S, Green LJ, Lebwohl MG *et al.* Comparable efficacy and safety of brodalumab in obese and non obese patients with psoriasis: analysis of two randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2020;182:880-888.
8. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F *et al.* A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomized, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:123-131.
9. Van Voorhees AS , Stein Gold L, Lebwohl M *et al.* Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis of the Scalp: Results of a Phase 3b, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *J Am Acad Dermatol*, 2020. [Epub ahead of print]
10. Vasilakis-Scaramozza C, Persson R, Hagberg KW *et al.* The risk of treated anxiety and treated depression among patients with psoriasis and PsA treated with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids: a cohort study in the United States MarketScan database. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 2020. [Epub ahead of print]
11. Paller AS, Hon Y, Becker EM *et al.* Pharmacokinetics and Safety of Apremilast in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results From a Phase 2 Open-Label Study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82: 389-397.
12. Sbidian E, Billionnet C, Weill A *et al.* Persistence of apremilast in moderate-to-severe psoriasis:a real-world analysis of 14 147 apremilast- and methotrexate-naive patients in the French National Health Insurance database. *Br J Dermatol*, 2019;182:690-697.
13. Kahn JS, Casseres RG, Her MJ *et al.* Treatment of Psoriasis With Biologics and Apremilast in Patients With a History of Malignancy: A Retrospective Chart Review. *J Drugs Dermatol*, 2019;18.
14. Appala Z, Psarakis E, Lallas A *et al.* Psoriasis in patients with active lung cancer: is apremilast a safe option? *Dermatol Pract Concept*, 2019;9:300-301.
15. Vico-Alonso C, Sanchez-Velasquez A, Pinilla-Martin B *et al.* Psoriasis and chronic myeloid leukemia: treatment with apremilast. *Int J Dermatol*, 2020; 59:e102-e103.
16. Salopek TG. Recurrence of melanoma after starting apremilast for psoriasis. *Case Report Dermatol*, 2017;9:108-111.
17. Reddy SP, Shah VV, Wu J. Apremilast for a psoriasis patients with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e481-e482
18. Becherel PA. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2019, n° 281, p. 18-24.
19. Koelink PJ, Bloemendaal FM, Bofeng LI *et al.* Anti-TNF therapy in IBD exerts its therapeutic effect through macrophage IL-10 signalling. *Gut*, 2019. [Epub ahead of print]
20. Krueger J *et al.* BENEFIT Study: A Pan-European Observational Study to Evaluate Real-world Effectiveness of SB4 Following Transition from Originator Etanercept (ETN) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) or Axial Spondyloarthritis (AxSpA). *EULAR,* 2019.
21. Smolen B *et al.* A pooled analysis of 1-year clinical outcome by 6-month disease activity from three TNF inhibitor biosimilar studies in patients with rheumatoid arthritis. *EULAR,* 2019.
22. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB *et al.* Safety and Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Biosimilar Agents in the Treatment of Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2020. [Epub ahead of print]
23. Žigon-Branc S, Barlič A, Matjaž J. (March 25th 2019). Cell-Based Assays for Potency Testing of Anti-TNF-α Biological Drugs [Online First], *IntechOpen* 2019, DOI: 10.5772/intechopen.85237.
24. Sbidian E, Chaimani A, Afach S *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;1:CD011535.
25. 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,* 2018:392:650-61.
26. Lebwohl M *et al.* AAD 2019, P 8108.
27. Reich K, Armstron AW, Langley RG *et al.* Guselkumab *versus* sécukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet,* 2019:394:831-839.
28. Reich K, Papp KA, Blauvelt A *et al.* Tildrakizumab *versus* placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2019;390:276-288.
29. Pithadia Dj, Reynolds KA, Lee EB *et al.* Tildrakizumab in the treatment of psoriasis: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis,* 2019;10:2040622319865658.
30. Gordon KB *et al.* AAD 2019, P 10043.
31. Papp K *et al.* EADV 2019, communication orale.
32. Blauvelt A *et al.* AAD 2019, P 10072
33. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P *et al.* Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2437-2446.e1.
34. Langley RG *et al.* AAD 2019, P 10093.
35. Armstrong AW *et al.* AAD 2019, communication orale et poster.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'Année thérapeutique

→ **E. BEGON**

Nouvelles biothérapies du psoriasis en 2020

1. Un nouvel agent anti-IL17 : le bimekizumab

Le bimekizumab est le quatrième 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 deux autres biologiques anti-IL17A en ciblant à la fois l'IL17A et F. Les cytokines IL17A et IL17F sont toutes deux présentes dans la peau psoriasique et ont la capacité de rentrer en synergie avec d'autres cytokines pour amplifier la réaction inflammatoire.

Un essai de phase IIb randomisé, BE ABLE-1, comprenant 5 bras (dont un 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). Dans la phase d'extension de cette étude, la réponse se maintenait à la semaine 60 chez la majorité des patients bons à excellents répondeurs initiaux [3]. Ce blocage plus complet de la voie IL17 semble s'accompagner d'une immunodépression plus profonde. Les données de tolérance montrent une incidence de 13 % de candidoses orales et d'infections des voies aériennes supérieures. À l'instar des autres biothérapies anti-IL17 existantes, le bimekizumab semble également efficace dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthropathie [4].

2. Une nouvelle biothérapie anti-IL23 : le risankizumab

La première biothérapie ciblant spécifiquement la cytokine IL23 a été commercialisée début 2019 (guselkumab). Une seconde biothérapie anti-IL23, le risankizumab, vient d'être commercialisée. Ces agents anti-IL23 ont en commun d'avoir montré leur supériorité par rapport à l'ustekinumab (anti-IL12/23) dans des études face à face. Les études ultIMMa-1 et ultIMMa-2 ont ainsi comparé l'efficacité du risankizumab à l'ustekinumab et ont inclus au total près de 1 000 patients [5]. À la 16e semaine, 75 % des patients traités par l'anti-IL23 dans les deux études ont atteint une réponse PASI 90. Ce taux de réponse était significativement supérieur à l'ustekinumab (42 et 48 % respectivement dans les deux études).

À 1 an, 56 à 60 % des patients étaient blanchis sous risankizumab (ultIMMa-1 et ultIMMa-2) comparativement à 21 à 30 % sous ustekinumab. Le risankizumab a également montré 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 [6].

Une compilation des trois grandes études randomisées a étudié l'impact du traitement antérieur sur l'efficacité du risankizumab. Quel que soit le traitement antérieur (échec d'un ou deux biologiques, d'un ou deux anti-TNF), le taux de réponse PASI 90 à la semaine 16 varie peu autour de 70 % [7].

L'extension d'étude multicentrique et internationale LIMitless [8] avait pour objectif de mesurer l'efficacité et la sécurité à long terme du risankizumab chez 787 patients enrôlés. Cette cohorte est le prolongement des trois études pivots sus-citées (IMMvent et ultiMMA) et a observé les patients traités par risankizumab 150 mg tous les 3 mois au long cours jusqu'à 2 ans et demi (S136). L'étude montre un plateau de réponse sans échappement : quelle que soit la méthode d'analyse statistique choisie, plus de 4 patients sur 5 (84 %) conservent une réponse PASI 90 et 60 % un blanchiment complet (PASI 100). La tolérance était bonne sans signal d'alerte particulier à presque 3 ans de traitement continu. Les analyses de tolérance poolées des différentes études (4 400 patients/année d'exposition) font apparaître un profil de tolérance tout à fait favorable et comparable aux comparateurs placebo, adalimumab, ustekinumab en termes d'effets secondaires infectieux, thymiques ou cardiovasculaires [9].

Selon les données des méta-analyses, les nouvelles biothérapies du psoriasis ciblant l'IL17 ou l'IL23 ont grossièrement une efficacité comparable [10]. Les anti-IL17 se montrent toutefois un peu plus rapides en termes d'efficacité que les biothérapies anti-IL23 [11].

L'étude princeps risankizumab *versus* ustekinumab avait permis de mettre en lumière un effet immunologique passionnant des anti-IL23 : la rémanence d'action. Cette pérennité spectaculaire d'efficacité n'est pas propre à cette étude. Elle existe au cours des autres essais menés avec les autres anti-IL23 et apparaît comme un effet pharmaco-immunologique particulier à cette classe de biothérapies, bien qu'observée dans une moindre mesure avec d'autres biothérapies anti-IL17. Une autre étude met en lumière une nouvelle fois cette capa-

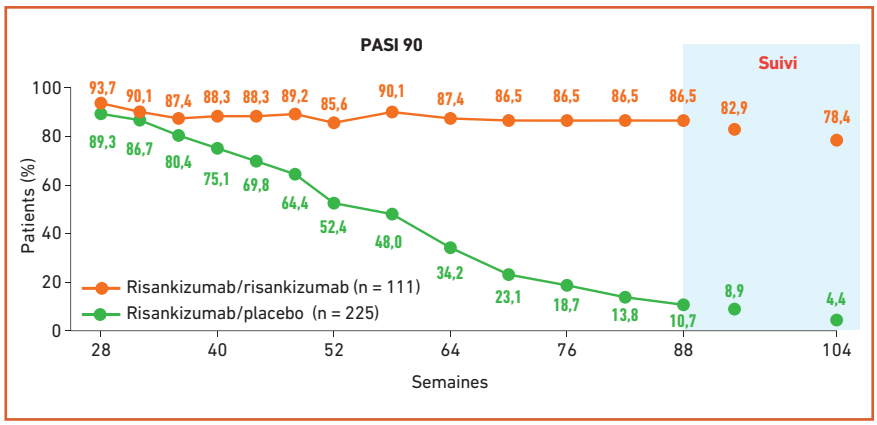

Fig. 1 : Rémanence d'efficacité du risankizumab après arrêt du traitement à la 28e semaine.

cité de rémanence [12]. Après 3 injections de risankizumab aux semaines 0, 4 et 16, les patients ont été randomisés pour poursuivre le traitement ou l'arrêter [12]. Poursuivre le traitement est bien entendu un gage certain de maintien d'efficacité et la rechute inexorable survient au fil du temps, mais il est intéressant de remarquer qu'à 6 mois d'arrêt la moitié des patients conservent un quasi-blanchiment et environ 13 % 1 an après (***fig. 1***).

Le risankizumab est administré à J0 puis 1 mois plus tard, puis tous les 3 mois à la posologie de 150 mg (2 seringues de 75 mg). Son AMM est similaire à celle des autres biothérapies.

3. Une nouvelle biothérapie prometteuse du psoriasis pustuleux : cibler la cytokine IL36

L'actualité dans cette pathologie rare mais sévère est sans conteste la découverte du rôle primordial de la cytokine IL36. En 2001, l'observation de psoriasis pustuleux généralisés (PPG) sévères et précoces dans 9 familles tunisiennes conduit à l'identification d'une mutation dans l'antagoniste du récepteur à l'IL36 [13]. L'IL-36RA (*receptor antagonist*) a une fonction anti-inflammatoire et inhibe l'activation de la voie NF-kappaB par l'IL36. Cette pathologie génétique nouvellement découverte a été baptisée DITRA (*Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist*). Des mutations identiques de l'IL-36RN ont par la suite été mises en évidence dans des formes de PPG "tout venant". Elles existent également dans cette autre pathologie pustuleuse diffuse induite par un médicament qu'est la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et ce sous-type de toxidermie se caractérise par une forte expression d'IL36 dans la peau lésionnelle [14].

Fig. 2 : Psoriasis pustuleux généralisé.

La cytokine IL36 est donc devenue la cytokine "neutrophilique" à cibler. Hervé Bachelez a étudié l'efficacité d'une seule dose d'un anticorps monoclonal anti-IL-36R (BI 655130 – spesolimab) chez 7 patients atteints de PPG (***fig. 2***) avec ou sans mutations retrouvées IL-36RN [15]. Les résultats de cette étude preuve de concept sont spectaculaires par leur efficacité et ont conduit à une étude de phase III actuellement en cours. La biothérapie anti-IL36 est également en cours d'analyse d'efficacité dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire.

4. Une nouvelle classe d'immunomodulateurs oraux : les anti-TIK

La voie JAK-STAT (*Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*) est une voie fondamentale de signalisation intracellulaire de la réponse inflammatoire. La famille JAK comporte 4 tyrosines kinases intracellulaires : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Les anti-JAK font déjà partie de l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Nous attendons beaucoup des recherches en cours d'autres agents anti-JAK dans la dermatite atopique sévère de l'adulte, mais également dans la pelade et le vitiligo. Néanmoins, les résultats d'efficacité modestes d'études de phase III d'un anti-JAK (tofacitinib) se sont révélés décevants dans le psoriasis et cette molécule, à l'aune du lancement de biothérapies plus efficaces et ciblées, n'a pas été développée en dermatologie.

La tyrosine kinase 2 est une kinase intracellulaire jouant un rôle dans la cascade d'activation de cytokines pro-inflammatoires tels l'IL23 et l'interféron. Le récepteur à l'IL23, cytokine clé du psoriasis, est lié à l'hétérodimère JAK/TIK2 pour la transduction du signal et c'est pourquoi la protéine TIK a fait l'objet d'un intérêt particulier en recherche thérapeutique dans le psoriasis. Une étude de phase II, ayant inclus 267 patients, a comparé l'efficacité de différentes doses en 4 bras ran-

L'Année thérapeutique

domisés de l'anti-TIK produit par BMS (BMS-986165) *versus* placebo (1 patient sur 5) [16]. Une réponse PASI 75 était observée à la semaine 12 chez 67-75 % des patients traités *versus* 7 % du bras placebo. Un quasi-blanchiment (PASI 90) et un blanchiment total (PASI 100) étaient observés chez respectivement 43 % et 25 % des patients à 4 mois de traitement avec la plus forte dose. On notait 3 effets secondaires graves dans cette étude dont un mélanome survenu à 3 mois.

Un autre agent anti-JAK et anti-TIK2, le brepocitinib, est actuellement en cours d'étude en traitement oral et topique dans le psoriasis [17]. Les agents oraux anti-JAK/TIK 2 n'ont finalement qu'une efficacité relative, en deçà des résultats d'efficacité des nouvelles biothérapies (environ 70-80 % de réponse PASI 90 pour celles-ci), mais semblent supérieurs à l'aprémilast. Ils peuvent avoir l'avantage de leur dispensation orale et de leur plus faible coût, mais les données de tolérance incitent à la vigilance. Il est difficile de dire si ces traitements s'intègreront utilement dans notre arsenal thérapeutique.

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.e10.
3. Blauvelt A *et al.* Dual neutralization of interleukin (IL)-17A and IL-17F with bimekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: 60-week results from a randomized, double-blinded, Phase 2b extension study. Presented 2019 AAD Meeting, Washington.
4. Richtlin CT, Kavanaugh A, Merola JF *et al.* Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*, 2020;395:427-440.
5. 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.
6. Reich C, Gooderham M, Thaçi D *et al.* Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2019;394:576-586.
7. Strober B *et al.* Poster P187. EADV congress. Paris 2018.
8. Papp K, Leonardi C. Long-term Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab: Results from the Open-Label Extension LIMMitless Trial. Presented at 28th EADV congress Congress,10 October 2019, Madrid, Spain.
9. Bachelez H *et al.* Safety of Risankizumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. Presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, 9-13 October 2019, Madrid, Spain.
10. Armstrong AW, Puig L, Joshi A *et al.* Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2020. [Epub ahead of print]
11. Egeberg A, Andersen YMF, Halling-Overgaard AS *et al.* Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:39-46.
12. Blauvelt A, Leonardi C, Gooderham M *et al.* Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab *versus* Treatment Withdrawal: 2-Year Double-Blinded Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Presented at the 24th World Congress of Dermatology, 10-15 June 2019, Milan, Italy.
13. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR *et al.* Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
14. Meier-Schiesser B, Feldemeyer L, Jankovic D *et al.* Culprit Drugs Induce Specific IL-36 Overexpression in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *J Invest Dermatol*, 2019;139:848-858.
15. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S *et al.* Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med, 2019*;380:981-983.
16. Thaci D. An oral, selective tyrosine kinase 2 inhibitor, BMS 986-165 improves quality of life in psoriatic patients: phase II results. Presented at 28th EADV congress Congress, 10 October 2019, Madrid, Spain.
17. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*, 2020;80:341-352.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêt avec les laboratoires Novartis, Janssen, AbbVie, Sanofi, UCB, Lilly et LEO Pharma.

Conclusion

Il existe toujours un fossé entre les nouveaux traitements locaux réservés aux psoriasis légers mais quelques progrès sont envisageables dans un avenir pas trop éloigné et les recherches continuent d'abonder pour les traitements systémiques. De nombreux patients susceptibles de bénéficier des traitements systémiques ne se les voient pas proposer, nous devrions donc voir leur utilisation progresser dans les années à venir.

En dehors des traitements systémiques classiques auxquels s'est ajouté l'aprémilast, nous disposons à présent de 10 biothérapies. Les dernières sont de plus en plus performantes du point de vue des résultats et semblent bien tolérées, mais il faut un peu plus de recul pour juger complètement de la tolérance. Nous possédons un arsenal à même de soulager pratiquement tous les malades. Il faut donc apprendre à s'en servir et ne pas en priver les patients en souffrance. Leur reconnaissance dès lors que leur vie est catégoriquement changée est assez gratifiante, suffisamment en tout cas pour nous encourager à utiliser ces traitements même quand nous n'en avons pas l'habitude.

Lorsque nous regardons le schéma des étapes biologiques menant de la cellule dendritique au kératinocyte dans le psoriasis, comme le souligne Pierre-André Bécherel, nous aurons parcouru l'étape des interleukines messagères entre les cellules et leur blocage. Concernant les traitements biologiques, les nouveautés commercialisées à un rythme soutenu depuis quelques années devraient devenir plus rares mais notre arsenal thérapeutique est conséquent.

Nous commençons à avoir de bonnes expériences en vraie vie et du recul pour comparer les molécules, affiner les indications pour trouver le bon traitement pour le bon patient. Les recherches dans ce domaine devraient s'intensifier pour élaborer des stratégies sur mesure. Ces stratégies devraient limiter les tâtonnements au niveau des traitements et par là-même les dépenses inutiles car tous ces traitements sont onéreux.