## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans le psoriasis ?

**J. PARIER[1], C. COMTE[2], P.-A. BECHEREL[3], A.-C. FOUGEROUSSE[4]**
[1]Dermatologue libérale, attachée à l'hôpital Saint-Louis, PARIS. Vice-présidente RESOPSO.
[2]Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.
[3]Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital privé, ANTONY. Directeur scientifique de l'OMCCI (Observatoire des maladies cutanées chroniques inflammatoires).
[4]Service de Dermatologie, Hôpital Bégin, SAINT-MANDÉ.

**Les publications sur le psoriasis sont toujours aussi nombreuses et la recherche est active, surtout pour les traitements par biothérapies, comme c'est le cas depuis de nombreuses années. Ces molécules ont effectivement bouleversé le traitement de cette maladie et nous avons désormais un tel choix que le problème est plutôt d'instaurer une stratégie claire, d'autant que les molécules sortent plus vite que les recommandations qui, elles, sont rapidement dépassées dans la vie réelle. Mais beaucoup de patients sont encore découragés par le parcours de soins complexe qui les attend avant de réussir à bénéficier de ces traitements même s'ils constituent une bonne indication.**
**Cette année, l'apparition de la pandémie SARS-CoV-2 a posé des questions importantes sur l'innocuité (ou l'absence d'innocuité) de ces traitements dans ce contexte, ce qui a donné lieu a de rapides publications qui nous ont permis de clarifier notre attitude.**

→ **J. PARIER**

## Traitements locaux et systémiques classiques

### 1. Traitements locaux connus

Les essais se poursuivent sur la mousse de calcipotriol (Cal)/dipropionate de bétaméthasone (DB).

>>> Un essai a été rapporté par le Dr Thierry Passeron lors d'une communication aux JDP : 30 patients ont reçu, en double aveugle, un traitement à base de mousse sur des plaques de psoriasis localisées. Ces mousses contenaient soit du clobétasol, soit du DB, soit un mélange de DB et de Cal, soit il s'agissait d'une mousse placebo. L'infiltrat cellulaire dans les lésions a été étudié. Dans le psoriasis, on retrouve une augmentation des lymphocytes CD8 et NK. L'infiltrat inflammatoire diminue nettement, surtout dans un premier temps pour les CD8 et plus tardivement pour les NK, et le mélange DB/Cal est plus actif que les dermocorticoïdes seuls et bien sûr que le placebo.

>>> Un essai de phase III [1] s'est révélé très intéressant concernant l'intérêt du traitement proactif avec la mousse Cal/DB. Les traitements locaux, quand ils sont commercialisés, sortent en général avec des études de traitement d'attaque sur 3 mois mais le psoriasis nécessite un traitement d'entretien. Un essai mené sur 52 semaines a consisté à traiter dans un premier temps, pendant 1 mois, tous les patients à l'aide d'une application quotidienne de mousse traitante. 545 patients ont été blanchis ou presque blanchis avec une amélioration moyenne de leur PASI ≥ 2 par rapport à l'inclusion. Ils ont ensuite été répartis en deux groupes randomisés, en double aveugle : 272 ont reçu un traitement "proactif" avec application de la mousse traitante 2 fois par semaine et 273 ont reçu un traitement "réactif" avec application de mousse placebo (le véhicule) 2 fois par semaine. En cas de récidive, les deux groupes reprenaient l'application de mousse médicamenteuse à un rythme quotidien pendant 4 semaines.

Le temps moyen de rechute était de 56 jours dans le groupe proactif et de 30 jours dans le groupe réactif. Le temps de rémission sur l'année était de 41 jours de plus dans le groupe proactif et le nombre de rechutes sur 1 an de 3,1/4,8. Le traitement d'entretien avec la mousse

# L'Année thérapeutique

médicamenteuse a été bien toléré. Cet essai a permis au laboratoire Leo Pharma de faire modifier l'indication qui permet désormais officiellement un traitement d'entretien de 2 jours par semaine ,espacés de 2 à 3 jours. Nous étions déjà nombreux à le pratiquer, mais c'est toujours mieux quand c'est officiel !

>>> Un essai de phase II [2] a également été mené sur la mousse Cal/DB, cette fois chez les adolescents entre 12 et < 17 ans. Il visait surtout à évaluer l'innocuité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'homéostasie du calcium d'un traitement d'attaque quotidien sur 4 semaines, ce qui est le cas. L'objectif secondaire était d'évaluer son efficacité, qui semblait plus importante chez les adolescents que chez les adultes, avec une amélioration moyenne du PASI de 82 %, mais il s'agissait d'un essai ouvert sur un nombre assez peu élevé de patients (106).

>>> Des publications d'essai du même produit sur le cuir chevelu ont eu lieu avec de bons résultats mais pas d'évaluation de l'adhésion au traitement qui reste, à mon avis, assez gras à utiliser pour le cuir chevelu, surtout en application quotidienne, et ce malgré son changement de texture.

>>> Une revue d'études [3] en vie réelle de la mousse Cal/DB (avec des études germaniques, américaines et espagnoles portant sur un grand nombre de patients) retrouve, à 4 semaines, une efficacité identique à celle des essais cliniques : 50 % de patients blanchis ou quasi blanchis avec 82-93 % de bonne observance et 85-95 % de patients satisfaits sur 4 semaines.

### 2. Nouveaux traitements locaux

Trois nouveaux traitements sortent du lot et seront peut-être un jour commercialisés :

>>> **Le crisaborole pommade à 2 %** [4] semble intéressant pour le psoriasis du visage et des plis, zones très gênantes en termes de qualité de vie des patients et pour lesquelles nous sommes un peu démunis du point de vue des traitements. Il s'agit d'une molécule inhibitrice de la phophodiestérase 4 donc, comme l'aprémilast, d'un immulomodulateur non stéroïdien.

Le crisaborole pommade s'est montré très intéressant dans un essai randomisé en double aveugle contre le véhicule randomisé 2:1. Le nombre de patients est malheureusement faible (21 : 14 pour le crisaborole et 7 pour le véhicule) et l'essai n'a eu lieu que dans un seul centre, mais les résultats sont très encourageants. Pour 4 semaines de traitement à raison de 2 applications par jour, 66 % de patients ont été très améliorés dans le groupe crisaborole contre 9 % dans le groupe véhicule. Le groupe crisaborole a poursuivi l'essai jusqu'à 8 semaines avec 81 % de bons résultats dont 71 % blanchis. Il n'y a pas eu de problème de tolérance.

Il s'agit donc d'une molécule très intéressante mais il faut voir si les résultats sont confirmés sur des études de plus grande ampleur, notamment dans le cas d'une seule application quotidienne : la texture de la pommade et les deux applications quotidiennes pour un résultat lent à se mettre en place en vraie vie peuvent en effet diminuer l'observance.

>>> **Le roflumilast crème** [5] est également une molécule non stéroïdienne inhibitrice de la phospodiestérase 4. Un essai de phase IIb a comparé sur 331 patients, en double aveugle, randomisés et répartis en 3 groupes égaux, des concentrations de 0,3 %, 0,15 % et le véhicule en placebo, à raison d'une application par jour sur le psoriasis des plis. L'amélioration était évaluée au bout de 6 semaines. Globalement, l'amélioration moyenne est de –50 % pour le roflumilast et –17,8 % pour le placebo. Pour les psoriasis légers, le blanchiment ou quasi-blanchiment est obtenu dans 73 % des cas avec la crème à 0,3 %, 44 % avec la concentration à 0,15 % et 29 % avec le véhicule. Les effets secondaires sont identiques dans les groupes roflumilast et le groupe placebo.

>>> **Le tapinarof crème 1 %** [6, 7] est une molécule dont le mode d'action est original par rapport aux produits habituellement utilisés en dermatologie. Il s'agit d'un modulateur des récepteurs aryl-hydrocarbone qui réduit l'inflammation (en diminuant les IL17A/F, IL4, IL5 et IL13), augmente la réponse antioxydante et normalise la barrière cutanée. Des essais de phase IIb et III ont été menés chez 1 025 patients sur 12 semaines avec un résultat apparaissant à 2 semaines, très net à 8 semaines et se maintenant à 16 semaines. La crème était appliquée 1 fois par jour (les essais à 2 fois par jour ne montrent pas d'intérêt pour cette fréquence d'application) et sur toute localisation du psoriasis.

Le PASI 50 est obtenu dans 71-92 % des cas, le PASI 75 dans 46-65 % et le PASI 90 dans 18-40 % des cas, avec une différence toujours très significative par rapport au véhicule. Les effets secondaires sont légers à modérés : folliculites (15,7-20,5 %), eczéma de contact (3,8-4,7 %) et prurit (0,5-1,2 %). Cette molécule semble avoir vraiment un avenir intéressant comme le montre son passage en phase III pour les essais cliniques.

### 3. L'acitrétine

Cet ancien médicament fait toujours partie de notre arsenal thérapeutique même si nous l'utilisons beaucoup moins. Il n'est pratiquement pas utilisable chez la femme en âge de procréer étant donné les risques tératogènes persistant jusqu'à 3 ans après l'arrêt et les prescriptions limitées renouvelables tous les mois avec nécessité de réaliser un test de grossesse chaque mois. Cependant, il reste intéressant chez les enfants et dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire et généralisé.

Son action nette et rapide dans le psoriasis pustuleux généralisé est mieux comprise si on tient compte d'une étude [8]

# L'Année thérapeutique

de recherche en laboratoire sur des cultures de cellules kératinocytaires stimulées par l'IL17 mises en contact avec de l'acitrétine et des souris modèles de "*psoriasis-like*" induits par l'imiquimod dont on étudie l'expression des récepteurs à l'IL36 après ingestion d'acitrétine. Dans les deux cas, on observe une inhibition de l'IL36, dont on connaît à présent le rôle primordial dans le psoriasis pustuleux. Par ailleurs, une biothérapie est à l'étude dans cette indication, le spesolimab, qui devrait changer la prise en charge de cette pathologie.

Les études de survie des médicaments sont intéressantes car elles donnent une bonne idée de leur tolérance et de leur efficacité. Une étude rétrospective menée sur 6 centres de référence pour le psoriasis en Turquie, de 2014 à 2020, a suivi 412 patients sous acitrétine [9]. La survie du traitement était en moyenne de 18 mois (13,6-22,4) avec un bon intervalle de confiance à 95 %. Pourtant, ils devaient donner des doses assez élevées car 50 % des patients ont eu une augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides et 37 % une desquamation palmoplantaire. Les facteurs de moindre temps de survie étaient la coexistence d'une arthropathie, l'âge > 65 ans et le fait d'avoir reçu un autre traitement systémique antérieur. Ces chiffres seraient certainement inférieurs en France où l'on peut accéder plus facilement à des traitements plus efficaces.

L'hépatotoxicité éventuelle de l'acitrétine avait incité à faire, au début de son utilisation, des biopsies hépatiques systématiques. Il y a très longtemps que cela ne se pratique plus mais un livre est paru en hépatologie qui fait le point sur cette hépatotoxicité. Elle est rare et les formes graves sont exceptionnelles mais elles nécessitent de doser régulièrement les transaminases, les phosphatases alcalines et la bilirubine car il peut y avoir des signes de rétention ou d'atteinte hépatocellulaire. Il n'est pas exceptionnel de voir apparaître une augmentation ≤ 3 fois la norme, il suffit alors de diminuer la dose et de surveiller si ces résultats se prolongent à plus d'un examen biologique.

Des augmentations brutales à 10 fois la norme sont exceptionnelles mais imposent toutefois un arrêt définitif du traitement et de l'utilisation des rétinoïdes *per os* globalement. Ces anomalies peuvent être asymptomatiques et survenir au bout de quelques mois de prise, pas seulement au début du traitement. Il ne s'agit pas d'une accumulation du produit de type toxicité de la vitamine A mais d'une hypersensibilité de mécanisme non élucidé. En arrêtant la prise du traitement, ces hépatites régressent sans séquelle en quelques mois. Il faut donc bien continuer à pratiquer une surveillance du bilan hépatique chez les patients prenant de l'acitrétine [10].

### 4. La ciclosporine

Cette molécule reste utilisée pour des psoriasis modérés à sévères, sur des durées courtes (quelques mois), pour des patients au bon profil de tolérance en situation "d'urgence" car elle agit vite et bien. On compte désormais peu d'études portant sur ce médicament ancien. Il est également utile en cas de projet de grossesse ou pendant la grossesse mais, depuis l'année dernière, le certolizumab, biothérapie anti-TNF alpha ne passant quasiment pas la barrière placentaire, est privilégié en cas de nécessité de traitement systémique pendant cette période de la vie des femmes psoriasiques.

Une étude italienne [11] en vraie vie, multicentrique, prospective et observationnelle a été menée sur 196 patients pendant 12 semaines. Il y avait 40 % de très bons répondeurs atteignant un PASI ≥ 90, 22 % entre 75 et ≤ 90, 17 % entre 50 et ≤ 75 et 21 % de non-répondeurs < 50. Seulement 40 % des patients étaient satisfaits du traitement du point de vue de la qualité de vie. Comme il y a eu une prise de conscience depuis que les biothéprapies anti-IL17 et anti-IL23 existent, les patients ne sont vraiment satisfaits du traitement que lorsqu'ils sont blanchis ou quasi blanchis. La ciclosporine donne cependant un résultat plus rapide.

### 5. Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est très utilisé pour les psoriasis modérés à sévères. Il constitue la première ligne des traitements systémiques dans les recommandations françaises.

- ***Per os ou en injection ?***

Il peut être administré en comprimés ou en injections sous-cutanées. Il y a 2 ans, les rhumatologues ont publié une étude montrant qu'il était plus efficace, en rhumatologie, en injection que *per os* surtout au-dessus de 15 mg à cause d'une meilleure biodisponibilité à ces doses.

Les données dermatologiques évaluant l'efficacité de ces deux voies d'administration sont limitées et contradictoires. Dans une étude allemande [12], les auteurs ont voulu comparer l'efficacité du MTX sous-cutané/oral à partir des données du registre allemand PsoBest. Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients avec un psoriasis modéré à sévère (défini par un PASI ≥ 10) pour lesquels un traitement par MTX oral ou sous-cutané était initié, avec une période de suivi de 12 mois. Les patients pour lesquels la voie d'administration du MTX était modifiée pendant la période de suivi étaient exclus.

Les critères d'évaluation étaient un PASI absolu et relatif aux semaines 12 et 52. 59 patients traités par voie orale et 157 par voie sous-cutanée étaient inclus. Ils étaient comparables concernant l'âge, le genre, le poids, la durée d'évolution de la maladie, les antécédents familiaux, l'existence d'un rhumatisme psoriasique ou d'une atteinte unguéale. Le PASI moyen initial était de 20,2 pour les patients du groupe traitement oral et 18,6 pour le groupe traitement sous-cutané, le DLQI moyen était respectivement de 9,8 et 11,8. 42,9 % des patients du groupe

traitement oral et 45,9 % de ceux du groupe traitement sous-cutané avaient déjà reçu un traitement systémique, principalement de l'acide fumarique (disponible en Allemagne mais pas en France), seul un patient du groupe sous-cutané avait déjà reçu une biothérapie.

À la semaine 12, une réponse minimale (définie comme PASI 50, PASI < 5) était plus fréquemment obtenue avec la forme sous-cutanée que *per os* (analyse en NRI [*non-responder imputation*]). Il existait une tendance à une meilleure réponse (PASI 90, PASI < 3) à la semaine 52 pour le groupe sous-cutané. Les motifs d'arrêt du traitement étaient l'intolérance (16,3 % *per os*, 4,5 % sous-cutané) et l'obtention d'un blanchiment du psoriasis (2 % oral, 3,8 % sous-cutané).

Les résultats de cette étude soulignent l'intérêt d'administrer le méthotrexate par voie sous-cutanée, pour une action plus rapide, un meilleur maintien de la réponse et un meilleur profil de tolérance. Les limites de cette étude sont le nombre réduit de patients inclus et l'absence de données sur la posologie de méthotrexate administrée.

- ***La surveillance hépatique***

Sur le plan hépatique, le principal risque associé au MTX est la fibrose menant à la cirrhose, celle-ci pouvant se compliquer d'hépatocarcinome.

Des études antérieures ont montré que le MTX est peu fibrosant mais que, si la fibrose est plus fréquente qu'en population générale chez les psoriasiques et ce parallèlement à la sévérité, cela est dû avant tout aux comorbidités (obésité, syndrome métabolique, diabète, consommation d'alcool statistiquement plus importante). Cependant, le MTX ne doit pas être donné à un patient présentant déjà une fibrose et un patient avec comorbidités devra être surveillé de près. Nous dosons régulièrement les transaminases et nous pratiquons au moins une fois par an différents examens selon les habitudes de chacun : le procollagène III, le FibroTest et le FibroScan (ces deux premiers tests ne sont pas remboursés et coûtent un peu plus de 40 €).

Un article [13] et une conférence du Dr Vincent Di Martino, hépatologue, lors de la Journée du Groupe Psoriasis ont bien précisé l'intérêt ou non de ces examens. Les transaminases ne sont pas un marqueur de fibrose. Le procollagène III a été abandonné par les hépatologues car non spécifique de fibrose hépatique. Le test non invasif et très peu onéreux de première ligne pour les hépatologues semble être le FIB-4. Il s'agit d'un calcul savant fait à partir de constantes biologiques simples : l'âge en années, les ALAT et ASAT en U/L et le nombre des plaquettes en $10^9$/L. On trouve sur internet et même en application sur smartphone le calcul du FIB-4 :
– pour un résultat < 1,3 : 90 % de probabilité qu'il n'y ait pas de fibrose significative ;
– pour un résultat > 2,67 : 80 % de risque de fibrose.

Entre les deux, il convient de faire un FibroScan. Dans les deux derniers cas, il ne faut pas hésiter à envoyer le patient en hépatologie. L'hépatologue conseillait de faire ce calcul avant de commencer le traitement et une fois par an en surveillance. Les autres examens de deuxième ligne étaient selon lui le FibroScan et le FibroTest peu validé pour le MTX et non remboursé par la Sécurité sociale. La fibrose est classée en 4 stades et seuls les deux derniers sont significatifs.

- ***MTX et mélanome ?***

Des rhumatologues ont publié un article mettant en évidence une plus grande fréquence de mélanomes cutanés chez les patients atteints de poyarthrite rhumatoïde traités par MTX.

Une étude rétrospective cas-contrôle [13] a été publiée à partir des registres suédois appariant 395 patients psoriasiques ayant eu un mélanome cutané, dont 97 avaient reçu un traitement par MTX, et 3 950 patients psoriasiques traités par MTX. Le résultat montre qu'il n'y a pas de surrisque de mélanome cutané en dermatologie chez des patients traités par MTX, et ce quelle que soit la dose cumulée.

- ***Survie du traitement MTX comparée à celle de l'aprémilast***

Une étude [14] basée sur des données du Système national des données de santé (SNDS) français a comparé la survie des traitements par l'aprémilast et le MTX à 1 an chez des patients qui étaient naïfs de ces traitements au début de l'étude. Cette étude a porté sur la période 2009-2017.

14 147 patients ont été recrutés après appariement selon le sexe, l'âge, l'existence ou non d'un rhumatisme psoriasique, les comorbidités et les traitements antérieurs topiques et généraux. Il en est ressorti deux groupes comparables pour tous ces critères de 4 805 patients chacun. À 1 an, 6 207 patients (soit 69 %) du groupe aprémilast et 2 734 (soit 59 %) du groupe MTX ont arrêté le traitement. Ce dernier a donc une meilleure survie à 1 an mais, globalement, ces deux traitements ont une survie médiocre.

### 6. L'hydroxychloroquine

Ce médicament n'est pas un traitement du psoriasis. Il est même connu depuis longtemps comme éventuel inducteur de psoriasis *de novo* ou comme étant susceptible d'aggraver ou de faire rechuter un psoriasis préexistant.

Au début de la pandémie de COVID-19, l'utilisation de façon plus importante que d'habitude de ce traitement s'est soldée par une augmentation de ce phénomène signalée dans un article [15] qui comptait, sur les bases MEDLINE et EMBASE, 18 cas retrouvés de psoriasis apparus dans ces circonstances, dont 9 *de novo*.

Toutefois, on sait qu'une maladie virale intercurrente peut entraîner une poussée de psoriasis…

# L'Année thérapeutique


## BIBLIOGRAPHIE

1. Lebwohl M, Kircik L, Lacour JP *et al.* Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Dermatol*, 2020;S0190-9622(20)32625-6.
2. Seyger M, Abramovits W, Liljedahl M *et al.* Safety and efficacy of fixed-dose combination calcipotriol (50 µg/g) and betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) cutaneous foam in adolescent patients (aged 12 to <17 years) with plaque psoriasis: results of a phase II, open-label trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2026-2034.
3. Gerdes S, Velasco M, Wu JJ *et al.* Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: a review of real-world evidence (RWE). *J Dermatolog Treat*, 2020;1-11.
4. Hashim PW, Chima M, Kim HJ *et al.* Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:360-365.
5. Lebwohl MG, Papp KA, Stein Gold L *et al.*; ARQ-151 201 Study Investigators. Trial of Roflumilast Cream for Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2020; 383:229-239.
6. Stein Gold L, Bhatia N, Tallman AM *et al.* A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Secondary efficacy and patient-reported outcomes. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:624-631.
7. Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS *et al.* Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic AhR modulating agent (TAMA). *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1059-1067.
8. Tu J, Yin Z, Guo J *et al.* Acitretin inhibits IL-17A-induced IL-36 expression in keratinocytes by down-regulating IχBζ. *Int Immunopharmacol*, 2020;79: 106045.
9. Kara Polat A, Oguz Topal I, Aslan Kayiran M *et al.* Drug survival and safety profile of acitretin monotherapy in patients with psoriasis: A multicenter retrospective study. *Dermatol Ther*, 2021;e14834.
10. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]: Acitretin. Last Update: November 4, 2020.
11. Marsili F, Travaglini M, Stinco G *et al.* Effectiveness of cyclosporine A in patients with moderate to severe plaque psoriasis in a real-life clinical setting in Italy: the TRANSITION study. *J Dermatolog Treat*, 2020;1-7.
12. Reich K, Sorbe C, Griese L et al. The value of subcutaneous *versus* oral methotrexate – real-world data from the German psoriasis registry PsoBest. *Br J Dermatol*, 2020 Nov 21. [Epub ahead of print]
13. Polesie S, Gillstedt M, Paoli J *et al.* Methotrexate treatment for patients with psoriasis and risk of cutaneous melanoma: a nested case-control study. *Br J Dermatol*, 2020;183:684-691.
14. Sbidian E, Billionnet, 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.
15. Sachdeva M, Mufti A, Maliyar K *et al.* Hydroxychloroquine effects on psoriasis: a systematic review and a cautionary note for COVID-19 treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:579-586.


L'auteure a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires Janssen, Novartis, Médac, Léo Pharma et Amgen.

→ **C. COMTE**

## Photothérapie

### 1. Rôle de la photothérapie au temps des biologiques

Les chiffres comparatifs de l'utilisation de la photothérapie aux États-Unis entre la période 2001-2005 et 2011-2015 [1] montrent que la montée en puissance de l'utilisation des biologiques ne s'est paradoxalement pas accompagnée d'une baisse des alternatives thérapeutiques : en effet, la prescription des immunosuppresseurs et de la photothérapie est restée stable.

Une revue du *JAAD* [2] rappelle la pertinence de ce traitement, à l'efficacité éprouvée depuis plus de 40 ans, l'innocuité probable des UVB vis-à-vis des cancers cutanés (contrairement à la PUVA, qui est plus précisément une photochimiothérapie responsable de l'augmentation du risque de carcinomes spinocellulaires), la possibilité de son utilisation chez les femmes enceintes, les enfants et les patients souffrant de pathologies hépatiques ou rénales ou de VIH, ainsi que son coût peu élevé, qui permet aux systèmes nationaux d'assurance maladie une économie substantielle ainsi que l'accès des populations les plus défavorisées à un traitement.

### 2. Peut-on associer la photothérapie avec tous les biologiques ?

Plusieurs études et revues [2] ont montré que l'association de la photothérapie avec les biomédicaments était synergique, bien tolérée, sans effet secondaires immédiats, et pouvait apporter une augmentation des effets avec une minimisation des doses de chaque produit pris indépendamment et augmenter les options thérapeutiques dans le psoriasis.

**>>>** Botsali *et al.* [3] questionnent l'association de la photothérapie concomitamment avec l'utilisation de biothérapies potentiellement responsables de cancers cutanés, notamment les anti-TNFα : ils ont administré ensemble à des souris SKH-1 des UVB (longueur d'onde moyenne 304 nm) et de la ciclosporine, de l'étanercept ou de l'infliximab pendant 14 semaines. Après 24 semaines, il a été observé un nombre plus important de néoplasies kératinocytaires dans le groupe étanercept. Les auteurs concluent que, bien que les résultats ne puissent

# L'Année thérapeutique

être extrapolés à l'homme, il convient de conseiller la prudence dans l'association de ces catégories avec la photothérapie.

>>> L'équipe de Torres [4] leur répond en admettant la nécessité de prudence dans toute association, mais mettent en avant qu'effectivement, les études concernant la souris sont loin d'être extrapolables à l'homme. Prenant l'exemple de l'épidémie de COVID-19, ils arguent qu'en dépit des craintes que l'on pouvait avoir pour les patients poursuivant leur traitement par anti-TNFα, en raison de leur potentiel immunosuppresseur, la réalité des chiffres a montré que les patients traités par cette classe thérapeutique n'avaient eu, dans les faits, ni surmortalité ni formes plus graves que les contrôles. L'innocuité de l'utilisation de la photothérapie chez les patients VIH est également mise en avant pour suggérer que cette association peut être essayée, en gardant à l'esprit le rapport bénéfice/risque inhérent à tout traitement en médecine.

### 3. Photothérapie du psoriasis de l'enfant

La photothérapie UVBTL01 du psoriasis de l'enfant est utilisée depuis longtemps, mais les études cliniques sur cette population étaient malheureusement peu nombreuses à ce jour.

Kim *et al.* [5] ont conduit une méta-analyse sur 10 études de faible effectif. Ils ont conclu que la photothérapie UVBTL01 était efficace dans le psoriasis pédiatrique dans en moyenne 80 % des cas, avec une association positive avec la dose cumulée. L'érythème était l'effet indésirable le plus fréquent. Il n'existait pas d'études concernant la sécurité au long cours dans cette population.

### 4. Données concernant la durée de la rémission

Seccombe *et al.* [6] ont publié les résultats obtenus sur 100 enfants traités par photothérapie dont 72 pour psoriasis : dans cette population, 85 % avaient eu une amélioration cliniquement significative et 72 % n'avaient pas rechuté après 2 ans.

### 5. Quel protocole d'augmentation des doses d'UVB chez les phototypes III à V ?

Yu *et al.* [7] ont questionné la différence observée dans les préconisations internationales sur les protocoles de photothérapie UVB : les *guidelines* S3 européennes préconisent une incrémentation de 30 % entre les séances, tandis que les *guidelines* de l'AAD conseillent une incrémentation de 10 %. Yu *et al.* ont donc conduit en Chine (phototypes III à V) une étude prospective comparative sur 111 patients en comparant les schémas d'augmentation des UVBTL01 dans 3 bras d'augmentation de doses : 10 %, 20 % et 30 %. Les résultats montraient un pourcentage d'érythème comparable dans les bras 10 et 20 % (environ 20 %), avec une réponse clinique plus rapide dans le bras 20 %, contre 72 % d'érythème dans le bras 30 %. Ils en concluaient que, pour les phototypes III et plus, une incrémentation de 20 % était optimale et qu'il fallait éviter l'augmentation de 30 % (à noter : les protocoles de la Société française de photodermatologie recommandent en pratique une incrémentation de 20 %).

### 6. Quel bénéfice les patients dont le psoriasis ne s'améliore pas l'été tirent-ils de la photothérapie ?

Dans cette même étude, Yu observe les pourcentages de réponse clinique chez les patients ayant constaté une amélioration l'été *versus* les autres : les résultats montrent que, si les résultats sont moins bons, ils ne sont pas nuls pour autant : les premiers obtenaient 70 % de PASI 70 et 30 % de PASI 90, alors que chez les seconds ces pourcentages étaient inférieurs : 56 % et 16 %.

### 7. Photothérapie UVBTL01 à faibles doses au long cours

L'équipe de De Gruijl en Hollande [8] relance l'idée très débattue du traitement d'entretien dans la photothérapie du psoriasis, en partant de deux principes : tout d'abord, que le psoriasis est une maladie chronique et qu'un traitement ponctuel est moins adapté, ensuite que la limitation des doses est basée sur le risque carcinogène de la PUVA, alors que ce risque ne semble pas démontré actuellement pour les UVB. Si des schémas de doses classiques permettent une rémission plus rapide, des doses subérythémales d'UVB peuvent avoir des effets immunologiques tout aussi intéressants, et des appareils de photothérapie à domicile disponibles en Hollande (comme le Sunshower, un dispositif médical permettant de faire quelques minutes de photothérapie UVB lors de sa douche) permettent de réaliser de faibles doses régulièrement avec un grand confort pour le patient. Des études plus précises seraient toutefois nécessaires pour pouvoir confirmer cette opinion.

### 8. Photothérapie UVA1 dans le psoriasis en plaques chez les patients VIH

Alors que les UVA1 sont considérés classiquement comme inefficaces dans le psoriasis, Arisi *et al.* [9] ont testé cette longueur d'onde dans une étude pilote menée sur 5 patients porteurs du VIH. La dose était de 50 J/cm$^2$, 3 fois par semaine. Deux patients ont obtenu un PASI 90 après une dose moyenne cumulée de 1 400 J (28 séances), 2 patients ont obtenu un PASI 75 avec une dose moyenne de 850 J/cm$^2$ (17 séances) et un patient n'a pas été amélioré après 30 séances. La charge virale n'a pas été diminuée après le traitement. Chez ces patients, pour lesquels les traitements immunosuppresseurs sont contre-indiqués, il est toujours utile de pouvoir disposer d'une option thérapeutique supplémentaire.

### 9. La photothérapie UVB est efficace pour traiter les psoriasis induits par les biothérapies

Les inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires sont devenus des traitements importants dans les cancers. Ils sont toute-

fois souvent pourvoyeurs d'effets immunitaires multiples, l'un d'entre eux étant les réactions psoriasiformes, responsables dans certains cas de la nécessité d'arrêt du traitement. Aucune recommandation de traitement n'existe sur la gestion de ces *rashs* spécifiques, mais l'emploi d'immunosuppresseurs est contre-indiqué. L'équipe de Lin [10] a traité par photothérapie UVBTL01, en association aux traitements locaux, un patient ayant développé une réaction annulaire psoriasiforme après la prise d'un anti-PDL1, le durvalumab (utilisé pour le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules). L'efficacité de ce traitement a permis la poursuite du traitement anticancéreux avec un suivi de 2 ans.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Singh P, Silverberg JI. Real-world trends in biologic, oral systemic, and phototherapy in US patients with psoriasis or psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:256-257.
2. Torres AE, Lyons AB, Hamzavi IH *et al.* Role of phototherapy in the era of biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:479-485.
3. Botsali A. Commentary on "Role of phototherapy in the era of biologics". *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:E93.
4. Torres AE, Lyons AB, Hamzavi IH *et al.* Response to: "Commentary on 'Role of phototherapy in the era of biologics'". *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:e95-e96.
5. Kim E, Lee G, Fischer G. Use of narrowband ultraviolet B (NBUVB) in paediatric psoriasis: A systematic literature review and meta-analysis. *Australas J Dermatol*, 2020 Oct 18. [Epub ahead of print]
6. Seccombe E, Wynne MD, Clancy C *et al.* A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021;37:34-38.
7. Yu Y, Yi X, Zhang Y *et al.* Comparison of different incremental dose regimens of narrow-band ultraviolet B in skin types III-V: a prospective, randomized, single-blind parallel study in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1136-1138.
8. Van de Kerkhof PCM, de Gruijl FR. Phototherapy in the perspective of the chronicity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:926-931.
9. Arisi M, Gelmetti A, Focà E *et al.* UVA1 phototherapy as a treatment option for plaque psoriasis in HIV-positive patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2020;36:478-480.
10. Lin WH, Lee KY, Lee WR *et al.* Durvalumab-induced de novo annular psoriasiform drug eruption successfully treated with a combination of narrowband ultraviolet B phototherapy and topical treatment. *J Dermatol*, 2020;47:1041-1045.


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

➜ **P.-A. BECHEREL**

## Nouveautés 2020 pour les biothérapies (anti-IL17 et anti-IL23) et l'aprémilast au cours du psoriasis – molécules en développement

### 1. Nouveautés concernant les anti-IL17 et anti-IL23

#### • *Le switch intraclasse est possible au sein des anti-IL23*

Ces molécules sont déjà bien connues et établies dans le traitement des psoriasis sévères. Néanmoins, des nouveautés continuent à enrichir régulièrement notre pratique. Ainsi, après les anti-IL17 pour lesquels cette notion est bien établie, il apparaît que le *switch* est également possible au sein même de la classe des anti-IL23 : l'échec d'une des molécules de cette classe ne la condamne donc pas dans son intégralité.

En effet, pour les patients qui échouent à un traitement biologique quel qu'il soit, la réaction naturelle est de supposer que tous les produits thérapeutiques de cette classe seront probablement tout aussi inefficaces pour ce patient en particulier et de simplement passer à autre chose. L'étude ici référencée a permis de démontrer que les patients recevant un anti-IL23 ont réussi à changer de traitement dans la même classe avec d'excellents résultats. Dans cette étude, les patients qui n'ont jamais répondu au guselkumab et/ou qui ont perdu leur réponse ont pu obtenir des résultats significatifs après passage au risankizumab.

Même si nous choisissons généralement le passage à un traitement anti-TNF ou anti-IL17 pour ces patients échouant au guselkumab, cela n'est semble-t-il plus justifié. Il faut noter que les patients qui n'avaient jamais répondu au guselkumab n'étaient pas susceptibles d'obtenir une réponse aussi forte que les patients qui avaient dans un premier temps répondu à la molécule. De plus, il convient de préciser qu'il s'agissait d'un passage à sens unique du guselkumab au risankizumab, de sorte que nous ne pouvons pas encore faire les mêmes hypothèses dans le sens inverse [1].

#### • *Effets protecteurs cardiaques des anti-IL17 et anti-IL23 de plus en plus démontrés*

Pour mesurer les effets des anti-IL17 et anti-IL23 sur les artères coronaires, une équipe a réalisé des tomodensitométries cardiaques (TDM) systématiquement avant de commencer le traitement puis 1 an plus tard. Au début de l'étude, les participants atteints de psoriasis présentaient un faible risque cardiovasculaire selon les scores conventionnels, et le psoriasis sévère était associé à un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé et à une CRP élevée, connue pour son lien avec le développement de plaques coronaires.

# L'Année thérapeutique

Après 1 an de traitement, les patients ayant reçu un traitement biologique ont été comparés au groupe témoin. Les chercheurs ont établi ce constat très net : la thérapie biologique a été associée à une réduction de 8 % de la plaque coronaire. En revanche, les témoins ont connu une légère augmentation de la progression de la plaque. Même après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaire et la gravité du psoriasis, les patients traités par thérapie biologique avaient réduit leur plaque coronaire. Cette réduction de 6 à 8 % de la plaque est identique à celle induite par les statines, d'où l'importance de ce résultat [2].

### ● *Résultats du guselkumab dans le rhumatisme psoriasique*

L'AMM européenne dans le rhumatisme psoriasique a effectivement été accordée en 2020, à la suite des essais DISCOVER (***fig. 1***). En voici les points essentiels :

**>>>** Dans l'essai DISCOVER-1, les patients recevant du guselkumab 100 mg toutes les 4 ou 8 semaines ont montré des taux de réponse ACR 20 % qui ont été maintenus à la semaine 52 chez 73,4 % (4 semaines) et 59,8 % (8 semaines) d'entre eux. Des profils de réponse semblables ont également été observés pour les critères ACR 50 et 70. Le traitement aux deux doses de guselkumab (100 et 200 mg) a permis d'améliorer les symptômes articulaires et cutanés, les dactylites, les enthésites et les paramètres de qualité de vie pendant 52 semaines chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique actif qui étaient biologiquement naïfs ou qui avaient déjà reçu un anti-TNF. Le traitement était bien toléré et conforme aux études antérieures sur l'innocuité du guselkumab dans le psoriasis.

**>>>** Dans l'essai DISCOVER-2, le traitement par guselkumab a entraîné une amélioration prolongée des symptômes articulaires et cutanés ainsi qu'une inhibition de la progression radiographique jusqu'à la semaine 52 [3-5].

C'est pourquoi l'AMM rhumatologique, contrairement à la dermatologique, permet d'administrer la molécule à 100 mg toutes les 4 semaines en cas de risque articulaire élevé.

### ● *Efficacité du risankizumab à long terme dans le traitement du psoriasis unguéal, palmoplantaire et du cuir chevelu*

Cette efficacité s'appuie sur les données suivantes :
– étude LIMItless : 62,3 % des patients avaient une atteinte unguéale, 90,9 % une atteinte du cuir chevelu et 31,2 % une atteinte palmoplantaire à la *baseline* ;
– amélioration des scores NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) de 73,8 %, PPSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*) de 94,1 % et PPASI (*Palmoplantar Psoriasis Severity Index*) de 97,4 % jusqu'à la semaine 172 en LOCF (*last observation carried forward*) ;
– atteinte de scores NAPSI, PPSI ou PPASI = 0 respectivement de 61,2 %, 76,9 % et 87,8 % en mNRI (*modified non responder imputation*) à la semaine 172 ;
– atteinte d'un score DLQI 0/1 pour 80,7 % des patients avec un psoriasis unguéal, 82,4 % des patients avec un psoriasis du cuir chevelu et 79,3 % des patients avec un psoriasis palmoplantaire (analyse en mNRI) à la semaine 172 [6].

### ● *Étude du maintien de la réponse après interruption du guselkumab*

Analyse de VOYAGE 2 concernant l'évaluation du maintien de la réponse après arrêt du guselkumab chez les patients présentant un PASI = 0, un PASI 0 à 1 et un PASI < 1 à la semaine 28 (dernière injection de guselkumab à la semaine 20). Le temps de perte de réponse (PASI ≥ 1, ≥ 3, ≥ 5) était évalué dans les groupes PASI = 0, PASI 0 à 1 et PASI < 1.

Parmi les patients avec un PASI = 0 à la semaine 28, le temps médian d'obtention d'un PASI ≥ 1 est de 25 semaines après la dernière injection de guselkumab. Parmi les patients avec un PASI 0 à 1 à la semaine 28, le temps médian d'obtention d'un PASI ≥ 1 est de 16 semaines après la dernière injection de guselkumab.

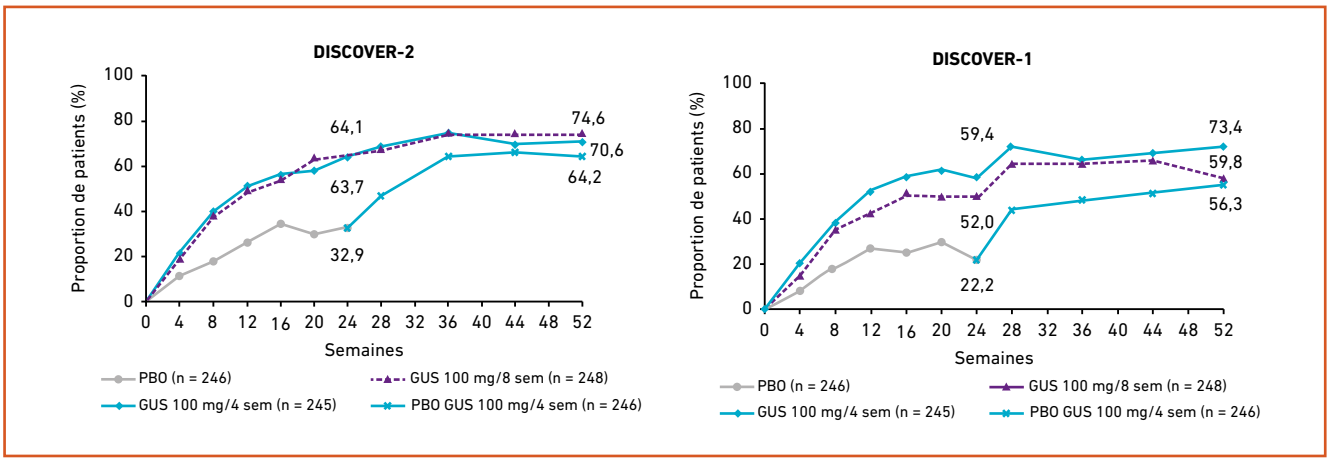


**Fig 1 :** Résultats en terme d'ACR 20 du guselkumab dans le rhumatisme psoriasique (DISCOVER-1 et 2).

# L'Année thérapeutique

Ces données illustrent que le temps médian de perte de réponse dépend de la réponse PASI initiale. Cela permet d'évaluer le maintien de la réponse si le guselkumab doit être interrompu pour un problème intercurrent, tel qu'une infection, grossesse… [7]

### • *Tildrakizumab : efficacité et tolérance à long terme (5 ans)*

Ces données sont issues des études reSURFACE 1 et 2 dans lesquelles les patients répondeurs PASI 50 à la semaine 50 pouvaient entrer dans une étude d'extension de 4 ans. Au total 1 800 patients ont été inclus (tildrakizumab 200 mg : n = 928 ; 100 mg : n = 872). Il est remarquable de noter qu'une molécule introduite dans la pharmacopée française il n'y a que quelques mois peut déjà nous présenter des données sur une aussi longue période.

Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs, ou MACE (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, angor, revascularisations coronariennes, arrêts cardiaques et morts d'origine cardiovasculaire) était de 0,7/100 patients-années pour la dose de 200 mg et de 0,5/100 patients-années pour la dose de 100 mg.

Le ***tableau I*** précise le taux d'incidence pour 100 patients-années en fonction de la dose de tildrakizumab pour les MACE les plus fréquents. Il n'y avait pas d'effet dose dans le taux de MACE. À noter qu'un décès d'origine cardiovasculaire était rapporté à la dose de 100 mg.

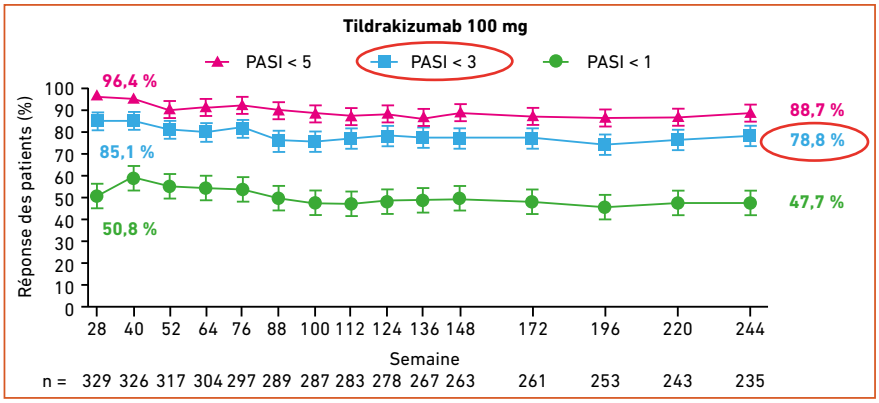


**Fig. 2 :** Maintien de la réponse thérapeutique (mesurée en PASI absolu) sur 5 ans. Adapté de Thaçi D *et al.* Late breaking news, EADV 2020.

Les cancers incluaient les cancers en général et les cancers cutanés non mélanomes. Le taux d'incidence pour les cancers cutanés non mélanomes était de 0,4 pour 100 patients-années aux doses de 100 et 200 mg, il s'agissait principalement des carcinomes basocellulaires. Le taux d'incidence des cancers (hors cancers cutanés non mélanomes) était de 0,6/100 patients-années pour la dose de 200 mg et de 0,7/100 patients-années pour la dose de 100 mg. Les cancers les plus fréquents étaient les mélanomes *in situ* et les adénocarcinomes rectaux.

Les infections sévères étaient les infections répondant aux critères des effets secondaires sévères ou nécessitant une antibiothérapie. Le taux d'infection sévère était de 1,3/100 patients-années pour la dose de 200 mg et 1,2/100 patients-années pour la dose de 100 mg. Le taux d'infection sévère était faible et stable au cours du temps. Aucun nouveau signal n'était mis en évidence au cours du temps.

La tolérance à 5 ans est donc excellente, comme le maintien d'ailleurs. De plus, les niveaux élevés d'efficacité sont bien maintenus au cours des 5 ans de traitement par tildrakizumab chez les patients ayant obtenu une réponse PASI < 3 à la semaine 28 (analyse groupée des essais de phase III reSURFACE 1 et reSURFACE 2) (***fig. 2***). Cela semble être une caractéristique de la classe des anti-IL23 [8].

### • *Comparaison entre risankizumab et secukinumab*

Il faut s'attendre à voir de plus en plus d'études comparatives comme celle-ci entre les biologiques les plus récents (études dites "*head to head*"). En effet, les traditionnelles études contre placebo ou contre étanercept, molécule la plus ancienne et guère plus utilisée dans le psoriasis, ne sont plus satisfaisantes et les autorités de santé elles-mêmes demandent de telles études comparatives plus pertinentes, pour aider à défi-

| | Incidence pour 100 patients-années | |
|---|---|---|
| **Type de MACE** | Tildrakizumab 100 mg | Tildrakizumab 200 mg |
| Infarctus du myocarde | 0,07 | 0,15 |
| Maladie coronarienne | 0,04 | 0,15 |
| Angor | 0,04 | 0,07 |
| Accident vasculaire cérébral | 0,07 | 0,04 |
| Sténose coronarienne | 0 | 0,11 |

**Tableau I :** Taux d'incidence pour 100 patients-années des MACE les plus fréquents.

nir enfin des algorithmes thérapeutiques plus à jour.

Ainsi, il s'agissait ici d'une étude de phase IIIb, randomisée mais ouverte (ça existe encore, plus souple bien sûr dans sa réalisation de ne laisser qu'un seul aveugle), comparant risankizumab et secukinumab avec évaluation du PASI 90 à S16 et S52. 164 patients ont ainsi été randomisés dans chaque groupe. À noter qu'il y a eu plus d'arrêts dans le groupe secukinumab pour effets indésirables et perte d'efficacité. Le PASI moyen à l'inclusion était de 20, et 85 % des patients avaient un PGA à 3. 1/3 des patients avait déjà reçu une ligne de systémique et 30 % avaient un poids > 100 kg. Il s'agissait donc de psoriasis assez étendus et sévères.

Les résultats concernant le critère principal sont présentés dans la ***figure 3***, avec une non-infériorité du risankizumab à S16 et une supériorité à S52. Cette supériorité concernait aussi bien le PASI 100 (66 *vs* 40 % ; p < 0,001) que le sPGA 0/1 (88 *vs* 58 % ; p < 0,001).

Le taux d'effets indésirables était comparable dans les deux groupes. Le taux d'interruption pour effets indésirables était donc supérieur dans le groupe secukinumab (4,9 %) *vs* risankizumab (1,2 %).

Deux cas de MACE étaient rapportés dans le groupe risankizumab, aucun dans le groupe secukinumab. On recensait plus d'infections dans le groupe secukinumab (3 *vs* 0) [9].

Ces résultats préliminaires (poster à l'AAD) demandent à être interprétés en fonction d'algorithmes décisionnels futurs : ces résultats bruts devront-ils être modulés en fonction de l'effet des deux molécules sur le rhumatisme psoriasique ? Sur le contrôle éventuel des comorbidités associées ?

## 2. Cas particuliers des psoriasis pédiatriques

### ● *Ixekizumab*

L'étude IXORA-PED de phase III, randomisée, contrôlée en double aveugle, a évalué l'efficacité de l'ixekizumab (dose dépendant du poids) chez des patients pédiatriques (6-18 ans) atteints de psoriasis modéré à sévère. L'étude incluait un bras étanercept (ETN) dans les pays d'Europe ayant l'AMM pour le psoriasis pédiatrique.

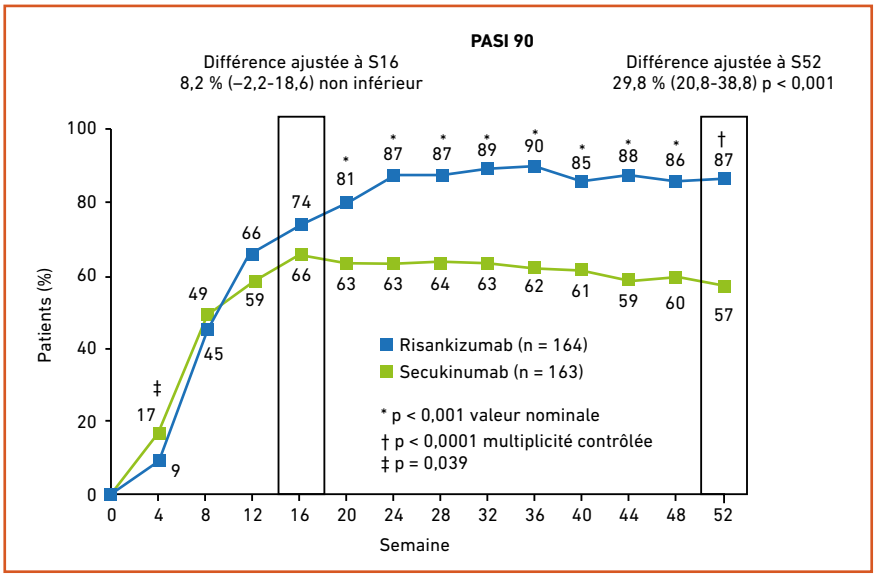


**Fig. 3 :** Différence d'obtention du PASI 90 entre risankizumab et secukinumab à S16 et S52 dans l'étude IMMerge.

Il s'agissait d'une analyse *post hoc* dont l'objectif était d'évaluer la réponse à l'ixekizumab, à l'ETN et au placebo en PASI absolu (plutôt qu'en amélioration du PASI), et de déterminer si le score PASI absolu est corrélé aux PRO (*patients reported outcomes*, dont le Child DLQI).

171 patients étaient inclus dans l'étude IXORA-PED (ixekizumab n = 115, placebo n = 56) et 87 dans la sous étude ETN (placebo n = 19, ETN n = 30 et ixekizumab n = 38). L'ixekizumab était supérieur au placebo sur tous les points ; il est supérieur à l'étanercept pour les PASI absolus ≤ 1 et ≤ 2 à tous les points d'évaluation, mais pas à la semaine 12 pour le PASI absolu ≤ 5. Un PASI absolu bas est corrélé avec un score 0/1 au Child DLQI, au PGA 0 ou 1 et au score de prurit = 0 à la semaine 12 chez les patients traités par ixekizumab [10].

### ● *Le secukinumab aussi se révèle efficace et bien toléré*

Il s'agit ici des résultats à 1 an d'une étude de phase III, évaluant deux doses de secukinumab (faible et forte dose) *versus* placebo et étanercept chez des patients pédiatriques (6 à 18 ans) avec un psoriasis sévère. 125 patients de 12 à 18 ans et 37 patients de 6 à 12 ans étaient inclus, avec un poids moyen de 53,5 kg (poids > 50 kg pour 52,5 % des patients) et un PASI moyen de 28.

Les deux doses de secukinumab étaient statistiquement supérieures au placebo à la semaine 12 pour les scores PASI 75, 90 et 100 et à l'étanercept pour le PASI 90. Les données d'efficacité jusqu'à la semaine 52 sont présentées dans la ***figure 4***. Parmi les patients de plus de 50 kg, les résultats étaient meilleurs pour la dose élevée par rapport à la dose faible de secukinumab.

Concernant la tolérance, les effets secondaires étaient de sévérité légère à modérée. Les plus fréquents étaient les nasopharyngites, les céphalées et les pharyngites. L'incidence des candidoses

# L'Année thérapeutique

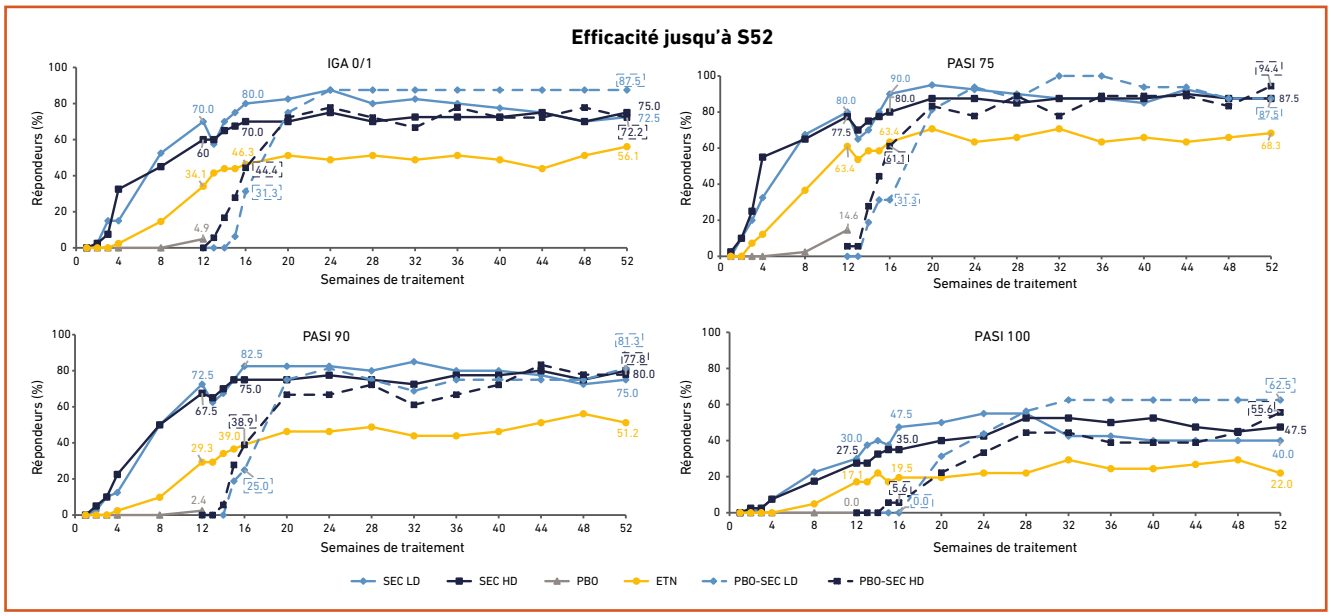


**Fig. 4 :** Résultats du secukinumab chez les patients pédiatriques, courbes montrant les deux doses.

était de 2,5 % dans les bras secukinumab (0 % dans le bras étanercept). Aucun cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin n'était rapporté. Un cas d'idées suicidaires était reporté dans le bras secukinumab faible dose [11].

On le voit, les psoriasis pédiatriques pourront à l'avenir bénéficier de plus en plus des nouvelles biothérapies les plus efficaces.

### 3. Aprémilast

La grande nouveauté concernant la molécule ne concerne pas le psoriasis mais son efficacité démontrée dans les ulcérations buccales de la maladie de Behçet.

Dans cet article très important du *NEJM*, 207 patients ont été randomisés (104 patients dans le groupe aprémilast et 103 dans le groupe placebo). Le nombre d'ulcères buccaux après traitement était de 129,5 pour le groupe aprémilast, comparativement à 222,1 pour le groupe placebo (différence moyenne des moindres carrés : 92,6 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 130,6-54,6 ; p : 0,001). Le changement par rapport à l'indice de référence du *Behçet's Disease Quality of Life* était de 4,3 points dans le groupe aprémilast, comparativement à 1,2 point dans le groupe placebo (différence moyenne des moindres carrés : 3,1 points ; IC 95 % : 4,9-1,3). Les effets indésirables de l'aprémilast comprenaient la diarrhée, des nausées et des maux de tête, comme ce que nous connaissons au cours du psoriasis.

Par conséquent, chez les patients atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet, l'aprémilast a entraîné une réduction plus importante du nombre d'ulcères buccaux que le placebo, mais a été associé à des événements indésirables, notamment la diarrhée, les nausées et les céphalées. Cela dit, vu la difficulté de traiter cette maladie, notamment pour les aphtes buccaux, et les effets secondaires de la thalidomide, une telle option est une vraie avancée dans la pratique [12].

### 4. Molécules en développement avancé dans le psoriasis (dans la classe des biothérapies)

Il s'agit essentiellement d'un anti-IL23 et d'un double anti-IL17.

#### ● *Le mirikizumab*

Le mirikizumab (anti-IL23p19) est donc un nouvel anti-IL23 prometteur (étude OASIS : *versus* secukinumab [13]).

Il s'agit de l'étude la plus claire montrant l'intérêt de ce nouvel anti-IL23.

**>>>** L'objectif principal était de démontrer la supériorité de la dose d'induction du mirikizumab *versus* placebo (SPGA/1 et PASI 90) à la semaine 16.

**>>>** Les objectifs secondaires étaient les suivants :
– démontrer la non-infériorité *versus* secukinumab à la semaine 16 et à la semaine 52 (SPGA 0/1, PASI 90 et PASI 100) ;
– démontrer la supériorité *versus* secukinumab à la semaine 52 (SPGA 0/1, PASI 90 et PASI 100).

Le mirikizumab est supérieur au placebo sur tous les critères d'évaluation à la semaine 16. Il est non inférieur au secukinumab sur tous les critères secondaires d'évaluation à la semaine 16, il est supérieur au secukinumab sur tous les critères secondaires d'évaluation à partir de la

# L'Année thérapeutique

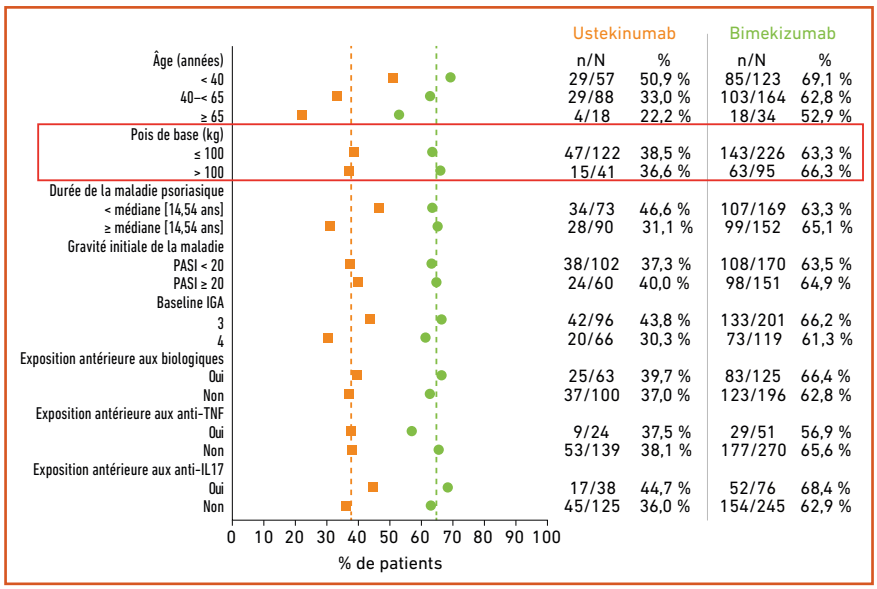


**Fig. 5 :** Proportion de patients atteignant un PASI 100 à la semaine 52 : la supériorité du bimekizumab se retrouve sur tous les critères étudiés (expositions antérieures, durée du psoriasis…).

semaine 52 [13]. La réponse au mirikizumab est maintenue entre les semaines 16 et 52. Le profil de tolérance était comparable dans les différents bras [14].

### • *Bimekizumab*

C'est un nouvel anti-IL17 dont la particularité est de présenter un double tropisme contre deux isoformes de l'IL17 (A et F). L'étude BE VIVID contre l'ustekinumab illustre particulièrement son intérêt.

**L'étude BE VIVID** est une étude de phase III comparant les deux molécules en PASI 90 et IGA 0/1. Le bimekizumab s'est montré supérieur à l'ustekinumab en termes de PASI 90 et 100 aux semaines 16 et 52. À S52, 81,6 % des malades du groupe bimekizumab atteignaient un PASI 90 *versus* 55,8 % du groupe ustekinumab. La réponse au bimekizumab était comparable dans les différents sous-groupes de patients analysés (***fig. 5***) [15].

Le profil de tolérance du bimekizumab était comparable aux données déjà existantes.

Ce double blocage semble donc apporter un vrai bénéfice à cette molécule. Il est vrai que le nombre important d'isoformes de l'IL17 (6 en tout) se prête bien au design de tels multibloqueurs. À noter que le bimekizumab apparaît aussi très intéressant au cours de l'hidradénite suppurée.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Reddy R, Pannu S, Fiumara K *et al.* Efficacy of In-Class Interleukin-23 Inhibitor Switching: Risankizumab Following Guselkumab Failure in Moderate-to-Severe Psoriasis Treatment. *Br J Dermatol*, 2021;184:559-561.
2. Choi H, Uceda DE, Dey AK *et al.* Treatment of Psoriasis With Biologic Therapy Is Associated With Improvement of Coronary Artery Plaque Lipid-Rich Necrotic Core. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020;13:e011199.
3. Mcinnes I, Rahman P, Gottlieb AB *et al.* SAT0402 Efficacy and safety of guselkumab, a monoclonal antibody specific to the p19-subunit of interleukin-23, through Week 52 of a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79:1152-1153.
4. Helliwell P, Gladman DD, Poddubnyy D *et al.* Efficacy of guselkumab, a monoclonal antibody that specifically binds to the p19-subunit of IL-23, on endpoints related to axial involvement in patients with active PsA with imaging-confirmed sacroiliitis: Week-24 results from two Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Abstract OP0054. EULAR E-CONGRESS, 3-6 June, 2020.
5. Mcinnes I, Mease PJ, Eaton K *et al.* AB0820 Comparative efficacy of guselkumab in patients with psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2020;79 (Suppl 1): 1713-1714.
6. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:173-192.
7. 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.
8. Reich K, Warren RB, Iversen L *et al.* Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol*, 2020;182:605-617.
9. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y *et al.* Efficacy and safety of Risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase 3, randomized, open label efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*, 2021;184:50-59.
10. Blauvelt A *et al.* A Pinter Absolute Psoriasis Area and Severity Index comparison of ixekizumab to etanercept and placebo in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. EADV Sept 2020 Poster 217.
11. Bodemer C, Kaszuba A, Tsianakas A *et al.* Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:938-947.
12. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y *et al.* Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*, 2019;381:1918-1928.
13. Reich K, Rich P, Maari C *et al.* Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a rand-

omized phase II study. *Br J Dermatol*, 2019;181:88-95.
14. Petronelli M. Mirikizumab beats secukinumab in phase 3 plaque psoriasis study. *Dermatology Times*. August 26, 2020.
15. Reich K, Papp K, Blauvel A *et al*. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2021;397:487-498.

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

➜ **A.-C. FOUGEROUSSE**

## Psoriasis et COVID

L'année 2020 aura été marquée par la pandémie à COVID-19 et son impact sur le système de santé. En 1 an, les connaissances ont évolué et nous permettent de prendre en charge au mieux nos patients.

### 1. Risque de forme grave de COVID chez nos patients psoriasiques sous traitement systémique ou biologique

**>>>** Dès le début du mois de mars 2020, des auteurs italiens s'interrogeaient sur le risque encouru vis-à-vis du SARS-CoV-2 par les patients psoriasiques sous traitement systémique (en particulier le méthotrexate, la ciclosporine et les anti-TNF). Ils rapportaient l'importance d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ces traitements ayant une action sur la réponse immunitaire, en particulier dans les zones épidémiques [1].

**>>>** Mi-avril une autre équipe italienne publiait son expérience à propos de 1 678 patients psoriasiques traités par biothérapie vus en téléconsultation entre le 9 mars et le 8 avril 2020. Trois présentaient des symptômes pouvant évoquer une infection à SARS-CoV-2 d'évolution spontanément favorable (mais sans que des tests PCR aient pu être réalisés). Ils proposaient de ne pas interrompre préventivement de façon systématique les biothérapies [2]. Ces données rassurantes sur l'absence de risque de forme grave de COVID-19 étaient progressivement confirmées par d'autres équipes italiennes [3-5].

**>>>** Une publication italienne récente a évalué au niveau national la prévalence et la sévérité des cas de COVID-19 chez les patients psoriasiques traités par biothérapie pendant la première phase épidémique (février à avril 2020). Sur 12 807 patients inclus, 36 avaient un diagnostic confirmé virologiquement de COVID-19, 11 étaient hospitalisés et 2 patients décédaient (un homme de 83 ans avec de multiples comorbidités sous anti-TNF et un homme de 77 ans avec des comorbidités cardiovasculaires sous ustekinumab). 125 cas suspects (1 %) étaient rapportés (sans confirmation virologique). La prévalence des infections à SARS-CoV-2 dans cette cohorte était comparable à celle de la population générale italienne et il n'y avait pas de surrisque d'hospitalisation ou de décès [6].

**>>>** Une étude française incluant 1 418 patients psoriasiques sous traitement systémique ou biologique a retrouvé 5 formes graves (justifiant une hospitalisation), sans décès. Il n'y avait pas de différence dans la fréquence des formes graves entre les patients en phase d'initiation de traitement (4 premiers mois) et ceux en phase d'entretien. Les auteurs concluaient à la possibilité de reprendre au cas par cas les initiations de ces traitements [7].

**>>>** Des données espagnoles issues de la cohorte BIOBADADERM ont été publiées avec 73 patients présentant une infection à SARS-CoV-2 confirmée biologiquement sur 2 329 patients sous traitement systémique ou biologique, 13 hospitalisations et un décès. Les ratios d'incidence standardisés étaient numériquement supérieurs à ceux de la population générale, mais cette différence n'était pas significative [8].

**>>>** Une étude de cohorte danoise a évalué le risque d'infection à SARS-CoV-2 et de forme grave de la maladie chez les patients atteints de pathologie inflammatoire chronique et auto-immune. La fréquence des infections confirmées à COVID-19 au sein de cette cohorte était inférieure à la population générale. En revanche, la fréquence, la durée d'hospitalisation, le taux d'hospitalisation en soins intensifs et la proportion de décès de ces patients étaient supérieurs à ceux de la population générale. En analyse multivariée, l'âge supérieur à 65 ans, le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'interruption du traitement immunosuppresseur étaient associés à un risque augmenté d'hospitalisation ; l'âge supérieur à 65 ans, l'insuffisance cardiaque, une CRP > 10 mg/L et un traitement par corticothérapie générale étaient associés à un risque augmenté de décès par COVID-19. En analyse univariée, les traitements biologiques étaient associés à une diminution du risque d'hospitalisation [9].

**>>>** Une étude internationale a voulu identifier les facteurs associés à l'hospitalisation pour COVID-19 chez des patients psoriasiques. Un registre a colligé 374 patients dont 77 étaient hospitalisés et 9 décédaient. L'âge élevé, le sexe masculin, l'ethnicité (non blanche), une pathologie pulmonaire sous-jacente étaient associés à un risque augmenté d'hospitalisation. L'hospitalisation était plus fréquente chez les patients avec un traitement systémique que chez ceux avec une biothérapie (sans différence entre les diverses classes de biothérapie) [10].

# L'Année thérapeutique

>>> La National Psoriasis Foundation a proposé des recommandations vis-à-vis de la COVID-19 s'appuyant sur les données de la littérature comprenant :
– la prise de décision partagée avec le patient ;
– la poursuite du traitement systémique ou biologique durant la pandémie, dans la majorité des cas ;
– l'utilisation de la téléconsultation si les conditions sanitaires le nécessitent, sauf dans les situations suivantes : patients à risque de mélanome ou carcinome cutané, nouveau patient, psoriasis instable ou en poussée, nécessité d'un examen rhumatologique ;
– l'interruption des traitements ciblant le système immunitaire en cas d'infection confirmée à SARS-CoV-2, sauf exception [11, 12].

### 2. Impact de la pandémie de COVID-19 sur les patients psoriasiques

Différentes études menées eu Europe ou aux États-Unis ont mis en évidence les inquiétudes des patients vis-à-vis du risque d'infection grave à COVID-19, en lien avec leur traitement. Les taux d'interruption des traitements de façon spontanée par les patients vont de 2,6 % à 18,4 %, l'information des patients étant un facteur limitant le risque d'interruption. Une étude américaine a souligné la faible proportion (20,2 %) de patients ayant discuté de l'impact du traitement de leur psoriasis sur le risque d'infection à SARS-CoV-2 avec leur médecin [13-16].

Par ailleurs, une enquête internationale, menée auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, a mis en évidence que les patients présentant des facteurs de risque de forme grave de COVID-19 et ceux sous traitements ciblés ont davantage appliqué des mesures de protection maximales vis-à-vis du virus que les autres. Cette observation est un élément d'explication possible à l'absence de surrisque de forme grave de COVID-19 dans cette population [17].

### 3. Vaccinations vis-à-vis du SARS-CoV-2 des patients psoriasiques sous traitements systémiques et biologiques

Le méthotrexate ou la ciclosporine peuvent diminuer la réponse vaccinale humorale (titres d'anticorps inférieurs). L'immunogénicité des vaccins non vivants est préservée au cours des biothérapies anti-IL17, anti-IL12/23 et anti-TNF. Il n'y a pas de données concernant l'aprémilast et les anti-IL23p19 [18].

La population des patients sous traitements biologiques/systémiques n'est pas identifiée au sein des recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner contre le SARS-CoV-2 de la HAS en France. Les recommandations de l'American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) considèrent que les vaccins ARNm contre le SARS-CoV-2 peuvent être administrés chez les patients immunodéprimés, en les prévenant de la possibilité d'une réponse vaccinale diminuée.

La National Psoriasis Foundation recommande que les patients psoriasiques soient vaccinés vis-à-vis du SARS-CoV-2 (avec des vaccins à ARN, les autres n'étant pas encore disponibles à la date de la publication), sans interrompre leur traitement systémique ou biologique [12].

Dans une étude menée en Grèce, les patients psoriasiques sous traitement systémique ou biologique étaient 32 % plus nombreux à déclarer vouloir être vaccinés vis-à-vis du SARS-CoV-2 que ceux recevant ce même type de traitement pour d'autres dermatoses. Parmi les patients psoriasiques, ceux avec un rhumatisme psoriasique, d'âge jeune, de sexe féminin, avec un niveau d'éducation élevé, sous traitement biologique, porteurs d'une pathologie pulmonaire obstructive, diabétiques ou avec un antécédent de cancer étaient plus favorables au vaccin [19].

### 4. Conclusion

À ce jour, les traitements systémiques ou biologiques ne sont pas associés à un surrisque de forme grave de COVID-19 et les recommandations proposent de les poursuivre dans le contexte pandémique. Cependant, nos patients psoriasiques peuvent présenter des comorbidités (âge élevé, obésité…) les exposant à une forme grave. Il est important qu'ils puissent être correctement informés sur l'ensemble des questions en lien avec le psoriasis/les traitements et la COVID-19, la problématique d'actualité étant celle de la vaccination.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C *et al.* COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13298.
2. Megna M, Ruggiero A, Marasca C *et al.* Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatolog Treat*, 2020;31:328-329.
3. Gisondi P, Zaza G, Del Giglio M *et al.* Risk of hospitalization and death from COVID-19 infection in patients with chronic plaque psoriasis receiving a biologic treatment and renal transplant recipients in maintenance immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:285-287.
4. Gisondi P, Facheris P, Dapavo P *et al.* The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol*, 2020;183:373-374.
5. Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL *et al.* Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatol Ther*, 2020; 33:e13475.
6. Talamonti M, Galluzzo M, Chiricozzi A *et al.* Characteristic of chronic plaque psoriasis patients treated with biologics in Italy during the COVID-19 Pandemic: Risk analysis from the PSO-BIO-COVID observational study. *Expert Opin Biol Ther*, 2021;21:271-277.

# L'Année thérapeutique


7. Fougerousse AC, Perrussel M, Bécherel PA *et al.*; GEM Resopso. Systemic or biologic treatment in psoriasis patients does not increase the risk of a severe form of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e676-e679.
8. Baniandrés-Rodríguez O, Vilar-Alejo J, Rivera R *et al.*; BIOBADADERM Study Group. Incidence of severe COVID-19 outcomes in psoriatic patients treated with systemic therapies during the pandemic: A Biobadaderm cohort analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:513-517.
9. Attauabi M, Seidelin JB, Felding OK *et al.* Coronavirus disease 2019, immune-mediated inflammatory diseases and immunosuppressive therapies - A Danish population-based cohort study. *J Autoimmun*, 2021;118:102613.
10. Mahil SK, Dand N, Mason KJ *et al.*; PsoProtect study group. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis-insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:60-71.
11. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S *et al.* National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 1. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1704-1716.
12. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S *et al.* National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 2 - Advances in Psoriatic Disease Management, COVID-19 Vaccines, and COVID-19 Treatments. *J Am Acad Dermatol*, 2021:S0190-9622(21)00016-5.
13. Fougerousse AC, Maccari F, Reguiai Z *et al.* Impact of the COVID-19 Pandemic on Chronic Inflammatory Dermatoses: Mixed Messages Regarding the Dermatologist's Point of View and the Patient's Concerns. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00248.
14. Bragazzi NL, Riccò M, Pacifico A *et al.* COVID-19 knowledge prevents biologics discontinuation: Data from an Italian multicenter survey during RED-ZONE declaration. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13508.
15. Gondo GC, Bell SJ, Slayden J *et al.* Concerns and perceptions of patients with psoriatic disease during the COVID-19 pandemic: results from a two-wave survey by the National Psoriasis Foundation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021. [Epub ahead of print]
16. Talamonti M, Galluzzo M, Chiricozzi A *et al.*; PSO-BIO-COVID study group. Management of biological therapies for chronic plaque psoriasis during COVID-19 emergency in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e770-e772.
17. Mahil SK, Yates M, Langan SM *et al.*; PsoProtect and CORE-UK study groups. Risk mitigating behaviours in people with inflammatory skin and joint disease during the COVID-19 pandemic differ by treatment type: a cross-sectional patient survey. *Br J Dermatol*, 2020 Dec 23. [Epub ahead of print]
18. Chiricozzi A, Gisondi P, Bellinato F *et al.* Immune Response to Vaccination in Patients with Psoriasis Treated with Systemic Therapies. *Vaccines* (Basel), 2020;8:769.
19. Sotiriou E, Bakirtzi K, Papadimitriou I *et al.* Intention of COVID-19 vaccination among psoriatic patients compared to immunosuppressed patients with other skin diseases and factors influencing their decision. *Br J Dermatol*, 2021 Feb 20. [Epub ahead of print]


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

## Conclusion

**Comme d'habitude, les traitements locaux sont les moins bien représentés dans la recherche et pourtant la plupart des psoriasiques en relèvent en monothérapie et ceux qui prennent un traitement systémique les utilisent souvent en complément. Cependant, des précisions sur l'utilisation en traitement d'entretien du mélange Cal/DB en mousse et des essais chez les adolescents sont intéressants ainsi que le fait que les résultats semblent identiques en vie réelle avec une bonne observance. Les essais sur le Topinarof en crème une fois par jour sur toutes les localisations du psoriasis et dans une nouvelle classe thérapeutique ouvrent des perspectives intéressantes.**

**Le méthotrexate, qui est la base des traitements systémiques classiques, simplifie sa surveillance dès lors que l'on adopte le FIB-4 utilisé par les hépatologues pour évaluer l'effet fibrosant de la molécule tant discuté depuis des années et qui semble néanmoins faible. Faire ce calcul simple avant la mise en place du traitement puis une fois par an permet de savoir avec précision qui envoyer en hépatologie. Certains ont l'habitude de le prescrire *per os*, d'autres en injections sous-cutanées, toutefois les dernières études semblent donner raison aux seconds car la voie injectable est un peu plus efficace et, bien sûr, donne moins de nausées. Cela est à juger en fonction de l'aversion plus ou moins grande des patients pour les injections.**

**La photothérapie garde ses indications et, dans des pays où elle semble plus facile d'accès qu'en France, son utilisation n'a pas diminué depuis la commercialisation des biothérapies. Les UVBTL01**

**semblent de plus en plus ne pas être cancérigènes : en effet, les études, désormais anciennes, qui montraient une augmentation des carcinomes épidermoïdes portaient sur la PUVA (photochimiothérapie). L'association aux anti-TNFα ne semble pas recommandée mais de nombreuses publications montrent la possibilité de les associer si besoin aux autres classes de biothérapie. Et bien sûr, elle garde tout son intérêt en cas de grossesse ou de VIH (pour les UVB mais aussi peut-être les UVA1). Les UVBTL01 sont utilisables chez l'enfant avec de bons résultats et de longues rémissions, mais il n'existe pas d'étude d'innocuité sur le long cours.**

**Les biothérapies se comparent de plus en plus entre elles, ce qui nous permet de faire plus raisonnablement notre choix à l'initiation. Les classes récentes anti-IL17 et anti-IL23 voient leurs gammes se compléter de nouveaux produits tous très efficaces, avec des études sur au moins 1 an. Ces traitements ont révolutionné les biothérapies car les critères primaires sont désormais l'atteinte d'un PASI 90 ou 100, seules cibles qui semblent vraiment satisfaire les patients.**