Revues générales

État des lieux sur les anti-IL23 dans le traitement du psoriasis en plaques

RÉSUMÉ : La prise en charge du psoriasis en plaques de stade modéré à sévère a été complètement révolutionnée par l'émergence des biothérapies. Le contrôle de l'inflammation chronique, l'amélioration de la qualité de vie et une prise en charge globale du patient, de ses symptômes et de ses comorbidités deviennent un enjeu crucial. L'utilisation de nouvelles classes thérapeutiques à l'instar des inhibiteurs de l'interleukine 23 (anti-IL23) pourrait permettre d'affiner les stratégies de traitement notamment par le biais de gains d'efficacité et de maniabilité. Un état des lieux concernant l'efficacité, la tolérance et les données de rémanence de cette classe thérapeutique majeure est présenté dans cet article.

Z. REGUIAÏ
Service de Dermatologie,
Polyclinique Courlancy-Bezannes, REIMS.

Au cours des vingt dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension du psoriasis et de ses mécanismes physiopathogéniques.

La prise de conscience de la dimension systémique de la maladie, de ses comorbidités et du fardeau qu'elle pouvait représenter tout au long de la vie du patient s'est traduite par une prise en charge plus globale allant au-delà du "simple" traitement de la peau.

Le ciblage des cytokines impliquées dans la survenue et la pérennisation des phénomènes inflammatoires du psoriasis, notamment au niveau de la voie des lymphocytes Th17, ont pour leur part permis l'émergence de nouvelles classes de traitements ainsi qu'une réactualisation des stratégies et des objectifs thérapeutiques des médecins pour être de plus en plus en phase avec les attentes des patients : le blanchiment complet et maintenu (***fig. 1***) avec le moins d'effets secondaires et une plus grande flexibilité.

Fig. 1 : Évolution à S20 après 3 injections de risankizumab 150 mg (J0, S4, S16) (photos Dr Z. Reguiaï).

Revues générales

Rôle de l'IL23 dans la pathogénie inflammatoire du psoriasis

Le psoriasis est une pathologie inflammatoire ayant une signature Th17 clairement marquée [1-3]. L'interleukine (IL) 23 est une cytokine hétérodimérique comprenant une sous-unité p19 liée à une sous-unité p40 partagée avec l'IL12. Elle va jouer un rôle majeur au niveau de l'axe IL23/Th17.

De manière schématique, IL23 entraîne la dysrégulation des cellules Th17, les conduisant à la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL17, IL21, IL22, TNF et IFNγ, qui entraînent l'activation et l'hyperprolifération des kératinocytes. À leur tour, les kératinocytes produisent des cytokines et des chimiokines qui recrutent des cellules inflammatoires supplémentaires dans le derme. L'activation et l'hyperprolifération des kératinocytes qui en résultent contribuent à l'apparition caractéristique des plaques psoriasiques. De ce fait, l'IL23 joue un double rôle pathogénique dans le psoriasis en permettant, d'une part, l'apparition et le maintien de la différenciation des lymphocytes Th17 en Th17 pathogènes et, d'autre part, en transformant les lymphocytes Treg normaux en Treg secréteurs d'IL17, puis en cellules Th17 pathogènes, qui contribuent à la perpétuation de l'inflammation [4].

L'IL23 joue également un rôle central dans les voies inflammatoires des comorbidités associées au psoriasis [5, 6]. Elle constitue de ce fait une cible thérapeutique majeure pour le traitement du psoriasis.

Molécules ciblant l'IL23 pour le traitement du psoriasis

Trois molécules ciblant l'IL23p19 ont actuellement une AMM et bénéficient d'un remboursement en France pour la prise en charge du psoriasis en plaques de stade modéré à sévère : le guselkumab, le risankizumab et le tildrakizumab. Un quatrième anti-IL23 est encore en phase d'essais thérapeutiques : le mirikizumab.

1. Tildrakizumab

Le tildrakizumab est un anticorps humanisé ciblant l'IL23p19. Reich K *et al.* ont publié en 2017 les résultats des études reSURFACE qui étaient deux études de phase III [7]. 772 patients ont été inclus dans reSURFACE 1 (tildrakizumab *vs* placebo). À la semaine 12, 62 % des patients sous 100 mg de tildrakizumab et 64 % des patients sous 200 mg de tildrakizumab avaient obtenu un PASI 75. 1 090 patients ont pour leur part été inclus dans ReSURFACE 2 (tildrakizumab *vs* étanercept). Un PGA 0/1 (blanchi ou quasiment blanchi) était atteint pour 61 % des patients sous 100 mg de tildrakizumab et 66 % à la posologie de 200 mg (*vs* 48 % des patients sous étanercept). Les patients répondeurs en termes de PASI 75 et PASI 90 maintenaient cette réponse thérapeutique après 3 ans de suivi. 60 % des patients répondeurs partiels à la semaine 28 obtenaient finalement un PASI 75 après 1 an de suivi [8]. Le profil de tolérance demeurait tout à fait rassurant.

Le tildrakizumab a obtenu son AMM en France en juin 2020 mais il est largement utilisé chez nos voisins européens depuis quelques années. La dose recommandée de tildrakizumab est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. Chez des patients présentant certaines caractéristiques (par exemple une charge de morbidité élevée, un poids corporel ≥ 90 kg), 200 mg de tildrakizumab peuvent apporter une plus grande efficacité. Certains patients présentant une réponse partielle en début de traitement peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de la 28e semaine (avec possibilité d'optimisation de la posologie de 100 à 200 mg).

2. Guselkumab

Le guselkumab est un anticorps monoclonal IgG1λ entièrement humain ciblant la sous-unité p19 de l'IL23. VOYAGE 1 et 2 étaient les premiers essais de phase III à étudier le guselkumab dans le traitement du psoriasis. Au total, 1 829 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'adalimumab ou le guselkumab à 100 mg à 0 et 4 semaines, puis toutes les 8 semaines. À la 16e semaine, 85 % des patients étaient blanchis ou quasi blanchis (IGA 0/1), plus de 70 % obtenaient un PASI 90 (75 % à la semaine 24) et plus de 34 % un PASI 100 (44 % à la semaine 24) [9, 10]. Un maintien de cette efficacité thérapeutique persistait après 4 ans de suivi [11].

Les études DISCOVER 1 et 2 ont pour leur part permis de mettre en évidence l'intérêt du guselkumab pour le traitement du rhumatisme psoriasique en termes d'efficacité (réponse ACR, amélioration des enthésites et dactylites) [12].

Le guselkumab a une AMM depuis octobre 2018 pour le traitement du psoriasis et plus récemment pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif. La dose recommandée de guselkumab est de 100 mg administré par injection sous-cutanée (stylo ou seringue) aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines.

3. Risankizumab

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé contre la sous-unité p19 de l'IL23. Les principales études pivotales de phase III ont comparé le risankizumab à l'ustekinumab (études UltIMMA 1 et 2 incluant 906 patients) [13] et à l'adalimumab (IMMvent incluant 605 patients) [14]. À la 16e semaine, 75 % des patients traités par risankizumab atteignaient un PASI 90 (*vs* 42 % sous ustekinumab) et 88 % un sPGA 0/1 (*vs* 63 % sous ustekinumab). Dans l'ensemble, la fréquence des événements graves – y compris les événements cardiovasculaires majeurs, les infections et le risque tumoral – était similaire dans tous les groupes de traitement et reflétait les risques de base chez les patients

	IXORA-R [17]	IMMerge [19]	ECLIPSE [18]	OASIS-2 [20]
Traitement	Ixekizumab	Risankizumab	Guselkumab	Mirikizumab
Comparateur	Guselkumab	Secukinumab	Secukinumab	Secukinumab
Schéma de l'étude	Multicentrique, double aveugle	Multicentrique, en aveugle pour l'évaluateur	Multicentrique, double aveugle	Multicentrique, double aveugle
Durée	24 semaines	52 semaines	48 semaines	52 semaines
Patients inclus	1 027	327	1 048	1 484
Objectifs principaux	PASI 100 à la semaine 12	PASI 90 (non-infériorité) à S16 PASI 90 (supériorité) à S52	PASI 90 à S48	PGA 0/1 à la semaine 16 PASI 90 à la semaine 16

Tableau I : Études face-face des anti-IL23 *vs* anti-IL17.

atteints de psoriasis avec un rapport bénéfice/risque toujours favorable après 3 ans de traitement [15]. Après 3 ans de suivi, 84 % des patients conservaient un PASI 90 et 54 % un PASI 100.

Le risankizumab a une AMM en France depuis novembre 2019. La dose recommandée est de 150 mg (soit 2 seringues de 75 mg) aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines.

4. Mirikizumab

Le mirikizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 ciblant la sous-unité p19 de l'IL23. Le mirikizumab a été évalué pour la première fois dans une étude de phase II de 2019 portant sur 205 patients. Les groupes de traitement ont été divisés en doses de 30, 100 ou 300 mg administrées à 0 et 8 semaines qui ont toutes montré une amélioration significative du PASI 90 par rapport au placebo. Un PASI 90 était obtenu pour 59 % et 67 % des patients traités par 100 ou 300 mg de mirikizumab respectivement [16]. Le profil de tolérance était très comparable aux données des autres anti-IL23 n'objectivant pas de signal majeur en termes d'effets secondaires.

Études face-face des anti-IL23 vs anti-IL17

Quatre études ont comparé l'efficacité et la tolérance des anti-IL23 et des anti-IL17 : IXORA-R [17], ECLIPSE [18], IMMerge [19] et OASIS-2 [20] (***tableau I***).

1. IXORA-R [17]

Sur les 1 027 patients randomisés, 90 % ont terminé l'essai (465 sur 520 pour l'ixekizumab et 459 sur 507 pour le guselkumab). Dès la semaine 2 et jusqu'à la semaine 16, davantage de patients sous ixekizumab ont atteint le PASI 100 ($p < 0,01$). À la semaine 24, l'ixekizumab était non inférieur au guselkumab (50 % *vs* 52 %), sans différence statistiquement significative du PASI 100 ($p = 0,41$). Le délai médian avant le premier PASI 50/75/90 et le PASI 100 était de 2 et 7,5 semaines plus court, respectivement, pour les patients sous ixekizumab par rapport au guselkumab ($p < 0,001$).

2. ECLIPSE [18]

Cet essai contrôlé a randomisé 1 048 patients pour recevoir du secukinumab ou du guselkumab. Les taux de réponse aux scores PASI 75 et 90 étaient similaires à 12 semaines, affichant une non-infériorité à court terme. Cependant, le critère principal du PASI 90 à la semaine 48 a démontré une efficacité à long terme supérieure du guselkumab par rapport au secukinumab avec 84 % *vs* 70 % (test de non-infériorité $p < 0,0001$, test de supériorité $p < 0,0001$).

3. IMMerge

L'étude de phase III IMMerge [19] a comparé directement le risankizumab (150 mg à 0 et 4 semaines, puis toutes les 12 semaines) au secukinumab chez 327 patients. Le critère principal, PASI 90 à la semaine 16, a été atteint à 74 % dans le groupe risankizumab contre 66 % dans le groupe secukinumab, démontrant une non-infériorité à court terme. En outre, le PASI 90 à la semaine 52 a été atteint par 87 % des patients traités par risankizumab contre 57 % des patients traités par secukinumab, affichant une efficacité à long terme supérieure.

4. OASIS-2

Récemment, les premiers résultats de l'étude OASIS-2 [20] comparant le mirikizumab au secukinumab ont été rapportés. 1 484 patients ont été randomisés dans 3 bras : placebo, secukinumab (300 mg à 0, 1, 2, 3 et 4 semaines, puis toutes les 4 semaines) ou mirikizumab (250 mg à 0, 4, 8 et 12 semaines, puis toutes les 8 semaines ; ou 250 mg à 0, 4, 8 et 12 semaines, puis 125 mg toutes les 8 semaines). Les résultats préliminaires ont indiqué une non-infériorité à la semaine 16 et une supériorité à la semaine 52 du mirikizumab par rapport au secukinumab. Le PASI 90 à la semaine 16 a été atteint par 74,4 % des patients traités par mirikizumab contre 72,8 % des patients traités par secukinumab. De plus, le sPGA 0/1 a été atteint chez 79,7 % des patients dans le groupe mirikizumab contre 76,3 % dans le groupe secukinumab.

Rémanence des anti-IL23

Dans l'étude VOYAGE 2 [11], les patients atteignant un PASI 90 après 28 semaines

Revues générales

POINTS **FORTS**

- L'interleukine 23 (IL23) joue un rôle central dans la physiopathogenèse du psoriasis.
- Les anti-IL23 permettent :
  – un contrôle rapide du psoriasis ;
  – un maintien thérapeutique sous traitement ;
  – une rémission prolongée plusieurs semaines après la dernière injection.
- Les données de tolérance des traitements par anti-IL23 à court et moyen terme sont rassurantes.

de guselkumab étaient randomisés à nouveau pour poursuivre du guselkumab ou passer sous placebo. À la 48e semaine, 36,8 % des patients atteignant un PASI 90 à S28 maintenaient cette réponse sous placebo. Dans l'étude IMMHance [15], qui évaluait l'impact de l'arrêt puis de la reprise d'un traitement par risankizumab, les patients atteignant un sPGA 0/1 après 28 semaines ont été re-randomisés pour du risankizumab ou du placebo. À la 48e semaine, soit 20 semaines après la dernière injection de risankizumab, 64,4 % des patients PASI 90 à S28 maintenaient cette réponse sous placebo.

L'analyse de biopsies cutanées d'un sous-groupe de patients ayant participé à l'étude ECLIPSE (guselkumab *vs* secukinumab) pourrait fournir une explication à ces durées de rémanence prolongée sous anti-IL23. Ainsi, l'analyse en cytométrie de flux objectivait pour les patients traités par guselkumab une diminution des lymphocytes T mémoires en zone lésionnelle tandis que le nombre des lymphocytes T régulateurs était inchangé. Alors que l'on notait l'exact inverse pour les patients traités par secukinumab.

Le blocage spécifique de l'IL23p19 avec des anticorps monoclonaux de haute affinité semble donc être capable d'induire des rémissions à long terme de l'activité inflammatoire dans le psoriasis et pourrait éventuellement représenter un changement de paradigme dans le traitement du psoriasis (blanchiment durable et potentiel intérêt d'un traitement très précoce).

Conclusion

En 2016, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) soulignait dans son rapport la nécessité d'une intervention précoce du psoriasis avec des traitements dont l'efficacité était prouvée en plaçant les besoins des malades au centre de notre prise en charge. Le rôle central de l'IL23 dans la pathogenèse du psoriasis a été établi. De multiples études appuient son rôle et sa pertinence thérapeutique. Les résultats cliniques des essais ont démontré une efficacité et une tolérance remarquables de cette nouvelle classe de biothérapie qui renforce de manière substantielle notre arsenal thérapeutique pour la prise en charge du psoriasis de manière à être en phase avec les recommandations de l'OMS avec des traitements efficaces, bien tolérés et potentiellement plus flexibles dans leur utilisation au quotidien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2009;129:1339-1350.
2. Chiricozzi A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J *et al.* Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe pso- riasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2016;174:136-145.
3. Girolomoni G, Strohal R, Puig L *et al.* The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1616-1626.
4. Mehta H, Mashiko S, Angsana J *et al.* Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. *J Invest Dermatol*, 2021; 141:1707-1718.e9.
5. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1111-1119.
6. Egerberg A, Gisondi P, Carrascosa JM *et al.* The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34: 1695-1706.
7. 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 randomized controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2017;390: 276-288.
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. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:405-417.
10. Reich K, Armstrong AW, Foley P *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:418-431.

11. Reich K, Armstrong AW, Foley P *et al.* Maintenance of response through up to 4 years of continuous guselkumab treatment of psoriasis in the VOYAGE 2 phase 3 study. *Am J Clin Dermatol*, 2020;1:881-890.
12. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB *et al.* Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1126-1136.
13. 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.
14. Reich K, Gooderham M, Thaçi D *et al.* Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a ran-domised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2019;394:576-586.
15. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M *et al.* Efficacy and safety of continuous risankizumab therapy vs treatment withdrawal in patients with moderate to severe plaque psoriasis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:649-658.
16. 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 randomized phase II study. *Br J Dermatol*, 2019;181:88-95.
17. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B *et al.* A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*, 2021;184:1047-1058.
18. Reich K, Armstrong AW, Langley RG *et al.* Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*, 2019;394:831-839.
19. Crowley JJ, Langley RG, Gordon KB *et al.* Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Subgroup Analysis from the IMMerge Study. Dermatol Ther (Heidelb), 2022 Jan 20. doi: 10.1007/s13555-021-00679-6. Online ahead of print.
20. A Study to Assess if Mirikizumab is Effective and Safe Compared to Secukinumab and Placebo in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (OASIS-2) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03535194.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Almirall, Amgen, BMS, Celgene, Celltrion, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer et UCB.