L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER[1], A.-C. FOUGEROUSSE[2]
[1]Dermatologue libérale,
attachée à l'hôpital Saint-Louis, PARIS.
[2]Service de Dermatologie,
Hôpital Bégin, SAINT-MANDÉ.

Les publications sur le psoriasis sont toujours nombreuses quoiqu'un peu moins cette année tant la communauté dermatologique est polarisée sur l'apparition de traitements efficaces pour la dermatite atopique modérée à sévère. Nous arrivons de plus au bout de la chaîne métabolique aboutissant à la formation de la plaque de psoriasis et les nouvelles biothérapies sont dans le même registre. Heureusement, les recherches se poursuivent car, pour les quelques patients qui échappent aux traitements, les nouveautés sont toujours bienvenues.
Les biothérapies ont révolutionné le traitement du psoriasis modéré à sévère et, après presque 20 ans d'utilisation, nous sommes rassurés quant à leur relative innocuité. Le fait qu'elles n'exposent pas plus nos malades à la COVID-19, ce qui nous a permis de reprendre les initiations, montre qu'elles sont plus immunodépressives que suppressives. Malgré tout, de nombreux patients restent découragés par un parcours de soins complexe avant de pouvoir bénéficier de ces traitements, et ce même s'ils sont une bonne indication.

→ J. PARIER

Les traitements locaux

1. Traitements connus

>>> Les dermocorticoïdes, le tacrolimus local et la COVID-19 [1]

Les corticoïdes par voie générale et les anti-inflammatoires non stéroïdiens aggravent le risque d'attraper la COVID-19 et de faire des formes graves. Une étude française menée par téléphone au début de la pandémie a permis d'interroger 87 patients traités par dermocorticoïdes (DC) forts ou très forts et/ou tacrolimus topique pour un psoriasis ou une dermatite atopique depuis au moins 4 semaines. Les patients avaient en moyenne 50,3 ans et le *sex ratio* était de 1. Les patients avec comorbidités à risque étaient éliminés de cette étude pour éviter d'ajouter des facteurs de confusion. L'étude a montré que le taux de contamination était similaire à celui de la région et qu'il n'y avait pas plus de formes graves.

>>> La mousse de calcipotriol/bétaméthasone

L'an dernier, nous avons vu les résultats d'un essai randomisé et contrôlé PSOLONG comparant, après un traitement d'attaque de 4 semaines par la mousse calcipotriol/bétaméthasone (Cal/BD), les résultats objectifs d'un essai comparatif entre un traitement proactif (application de la mousse 2 fois par semaine) et réactif (arrêt du traitement et reprise en cas de récidive). L'intérêt du traitement proactif était net et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament a été modifiée.

Cette année sont publiés les résultats sur la qualité de vie du traitement proactif [2]. Les patients affectés à la gestion proactive avaient des scores DLQI (*dermatology life quality index*) et PSI (*psoriasis symptom inventory*) significativement meilleurs.

2. Nouveaux traitements

>>> La crème de calcipotriène/bétaméthasone

Cette forme de crème (Cal/BD crème) mélangeant un dérivé de la vitamine D, le calcipotriène et la bétaméthasone, est

L'Année thérapeutique

en phase III des essais [3] et devrait donc arriver sur le marché dans quelques mois.

Cet essai randomisé, multicentrique, à l'insu des investigateurs, a été réalisé contre le véhicule bien sûr mais aussi contre un comparateur actif, le Cal/BD gel, sur 796 patients à raison d'une application par jour pendant 8 semaines. La proportion de patients ayant atteint un PGA (*patient global assessment*) 0 ou 1 après 8 semaines était statistiquement significativement plus élevée pour la crème Cal/BD (37,4 %) par rapport au gel Cal/BD (22,8 %, p < 0,0001) et le véhicule (3,7 %, p < 0,0001).

Une différence statistiquement significative similaire en faveur de la crème Cal/BD à la semaine 8 a été démontrée pour le pourcentage de variation du mPASI (*modified psoriasis area severity index*) par rapport à l'inclusion et la proportion de patients obtenant un mPASI 75. La commodité du traitement rapportée par les patients pour la crème Cal/BD a été jugée supérieure à celle du gel Cal/BD. Les évaluations de l'innocuité au cours de l'essai ont démontré que la crème Cal/BD était bien tolérée, sans effets indésirables, avec une fréquence supérieure à 1 % (***fig. 1***).

Quant à la comparaison de la crème avec la mousse Cal/BD, sans essais comparatifs, il est difficile d'extrapoler. On verra en vraie vie l'efficacité et ce que les patients considèrent comme le plus agréable à utiliser et avec la meilleure observance. Plus il y a de produits intéressants, plus de patients trouvent ce qui leur convient et l'adoptent.

>>> Une lotion mélangeant le tazarotène 0,045 % et l'halobétasol propionate 0,01 %

Depuis plusieurs années, des publications paraissent sur ce produit mais les essais arrivent en phase III. Cette année, la publication porte sur un essai mené au départ sur 555 patients ayant tous à l'inclusion un PGA 3 ou 4 et une BSA (surface corporelle) comprise entre 3 et 12 % [4]. À l'arrivée, on se retrouve avec 318 patients. Il s'agit d'un essai ouvert sur 1 an, il n'y a donc plus de risque de perte de patients même si les abandons sont quand même très nombreux. Ces abandons sont peut-être liés aux effets secondaires rapportés, sans gravité mais susceptibles de décourager les patients (dermatite, prurit, douleur et irritation). Les plus âgés d'entre nous se souviennent du tazarotène local que nous ne pouvions prescrire qu'avec un DC associé car trop irritant et qui même dans ce cadre-là était souvent abandonné par les patients. Le produit est appliqué 1 fois par jour en lotion, pendant 8 semaines, puis à la demande.

Parmi les 318 patients (57,8 %) ayant poursuivi le traitement au cours de l'étude, 54,4 % ont atteint le PGA 0 ou 1 au cours des 8 premières semaines ; le retraitement n'a pas été nécessaire pendant > 4 semaines dans plus de la moitié (55,3 %) des cas et 6,6 % n'ont pas eu besoin de retraitement.

Ce produit en phase III sera probablement commercialisé, car nous n'avons pas trop de traitements locaux pour les

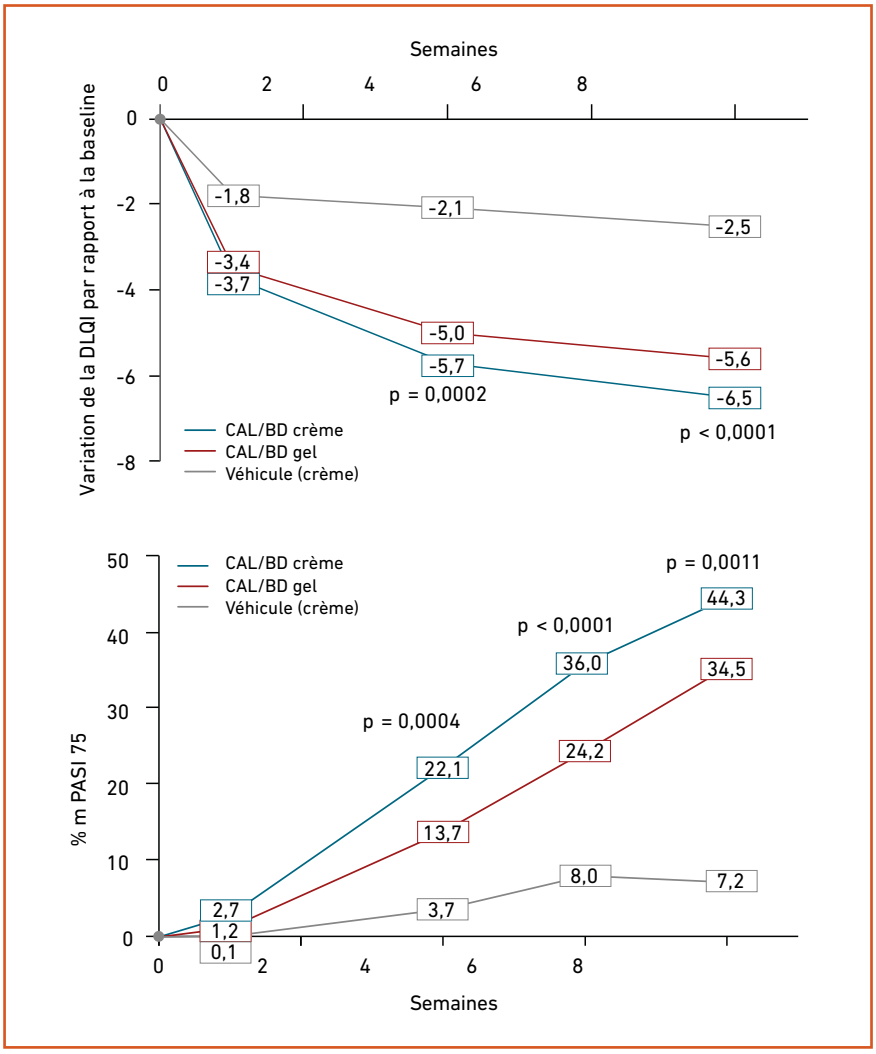

Fig. 1.

L'Année thérapeutique

psoriasis légers localisés et il trouvera sans doute sa place.

>>> Le tapinarof arrive en phase III dans les essais [5]

La crème tapinarof est un agent topique modulateur des récepteurs d'aryle hydrocarbure à l'étude pour le traitement du psoriasis. Le tapinarof module l'expression de l'interleukine (IL) 17 et des protéines de la barrière cutanée, la filaggrine et la loricrine.

Deux essais randomisés de phase III identiques ont été menés sur le tapinarof chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques léger à sévère avec à l'inclusion un score PGA de 2 (léger) à 4 (sévère) et un pourcentage de BSA affectée de 3 à 20 %. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 2:1 pour utiliser la crème tapinarof 1 % ou la crème véhicule 1 fois par jour pendant 12 semaines. Le critère d'évaluation principal – la réponse PGA – était un score PGA de 0 ou 1 et une diminution par rapport à l'inclusion d'au moins 2 points à la semaine 12. Les critères secondaires d'efficacité à la semaine 12 étaient une réduction d'au moins 75 % du score PASI, le changement moyen par rapport à l'inclusion du pourcentage de BSA affectée et une réduction d'au moins 90 % du score PASI. Les résultats rapportés par les patients étaient les modifications entre l'inclusion et la semaine 12 dans la population de ceux qui avaient rapporté une diminution d'au moins 4 points du score de l'échelle EVA (échelle visuelle analogique) du prurit, du score total du DLQI et du score du journal des symptômes du psoriasis.

Dans les essais 1 et 2, un total de 692 et 674 patients, respectivement, ont été dépistés, avec 510 et 515 patients enrôlés. Une réponse PGA 0-1 est survenue chez 35,4 % des patients du groupe tapinarof et chez 6,0 % de ceux du groupe véhicule dans l'essai 1 et chez 40,2 % et 6,3 %, respectivement, dans l'essai 2 ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les résultats pour les critères d'évaluation secondaires et les critères de jugement rapportés par les patients allaient généralement dans le même sens que ceux du critère d'évaluation principal. Les événements indésirables associés à la crème tapinarof comprenaient une folliculite, une rhinopharyngite, une dermatite de contact, des maux de tête, une infection des voies respiratoires supérieures et un prurit.

Manifestement, ce traitement ne dépasse pas en efficacité les traitements locaux existants et ses effets secondaires généraux, peu fréquents avec les traitements locaux, requièrent des études complémentaires.

>>> Un essai randomisé contrôlé pour accroître l'observance des traitements locaux par une aide médicalisée a présenté sa méthode mais pas encore les résultats [6]

Les patients atteints de psoriasis léger en plaques auxquels ont été prescrits des DC et/ou du calcipotriol sont divisés en deux groupes. Le premier groupe est suivi avec le processus standard de consultation et prescription par le médecin et revu en consultation. Le second est suivi entre les consultations par une infirmière formée à la dermatologie, dédiée à chaque patient, qui met en œuvre une aide à l'observance par des rappels et des mises en confiance pour le traitement. Les deux processus seront évalués pour le résultat en critères objectifs et qualité de vie pour le patient mais aussi en évaluation économique, le tout sur 1 an.

Au temps des aides médicales, cette approche est innovante et intéressante, attendons les résultats.

Le méthotrexate

Traitement de première ligne utilisé depuis plus de 40 ans pour le psoriasis, le méthotrexate (MTX) donne toujours lieu à des publications pour affiner son usage et traquer ses effets secondaires.

1. *Per os* ou en injection ?

Les rhumatologues ont publié il y a 3 ans une étude montrant que le MTX 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.

L'an dernier, une étude allemande basée sur le registre PsoBest a montré l'intérêt d'administrer le MTX par voie sous-cutanée pour une action plus rapide, un meilleur maintien de la réponse et un meilleur profil de tolérance.

Cette année, une étude de cohorte prospective et multicentrique [7] a observé l'évolution des nausées (fréquence de 25 % *per os*) et de l'asthénie (15 % *per os*) en cas de passage de la forme *per os* (oMTX) à la forme sous-cutanée (scMTX). Des sujets traités avec de l'oMTX pendant au moins 3 mois ont été sondés le jour du *switch* (point de référence) puis à M3. 83 des 114 (73 %) patients admissibles ont répondu au sondage au départ, 8 ont été perdus de vue. Le passage d'oMTX à scMTX a réduit les effets indésirables gastro-intestinaux et systémiques : la fréquence et l'intensité des nausées ont diminué, en particulier chez les patients qui ont cité les nausées comme l'une des principales raisons de la permutation ($p < 0,0001$). Une diminutioin similaire de l'asthénie a également été notée ($p < 0,0001$).

79 % des patients ont préféré la voie scMTX ($\chi 2 = 33,82$, $p < 0,0001$). Il n'y avait aucune corrélation linéaire entre les doses de MTX par voie orale et sous-cutanée. Lorsque les patients ont des nausées et de l'asthénie avec l'oMTX, le passage à scMTX peut aider les patients à mieux tolérer la molécule. Les limites d'une telle étude sont principalement :
– descriptives : biais de sélection possible, par exemple l'effet placebo

potentiellement fort en passant d'un médicament oral à un médicament sous-cutané ;
– la supplémentation en acide folique, qui est un facteur de confusion potentiel, a été utilisée par 79 patients sur 83 ;
– des facteurs de confusion potentiels, par exemple une nouvelle maladie gastro-intestinale ou des antécédents médicaux concomitants, n'ont pas été signalés. On peut supposer que de telles variables confusionnelles sont limitées par cette étude de courte durée.

Sur la base de cette étude, le passage à la voie scMTX peut être pertinent pour les patients souffrant d'asthénie et de nausées sous MTX oral. C'est ce que nous faisons volontiers, mais cette étude en démontre objectivement l'intérêt.

La voie sous-cutanée d'emblée est certainement préférable mais les patients ne sont pas toujours prêts psychologiquement à cette voie d'administration même si les stylos injectables facilitent l'acte. Il ne faut pas hésiter, à mon avis, à leur présenter, avant de les mettre sous MTX, les avantages et les inconvénients des deux formes d'administration pour leur laisser le choix.

2. Toxicité hépatique

>>> Une étude comparative danoise [8] **a étudié la fréquence des problèmes hépatiques chez les patients recevant du MTX pour le PsO, le PsA et la PR**

Les auteurs ont comparé le risque de maladie hépatique chez les patients atteints de psoriasis cutané (PsO), de rhumatisme psoriasique (PsA) ou de polyarthrite rhumatoïde (PR) recevant du MTX dans une étude de cohorte basée sur la population danoise atteinte entre 1997 et 2015 selon 4 degrés de gravité de la maladie hépatique : légère, modérée à sévère, cirrhose et cirrhose entraînant une hospitalisation.

Parmi 5687, 6 520 et 28 030 patients atteints de PsO, PsA et PR, respectivement, le taux d'incidence de toute maladie hépatique était plus élevé pour le PsO, suivi du PsA ; la PR, quant à elle, présentait le plus faible taux d'incidence. Par rapport aux patients atteints de PR, les patients atteints de PsO étaient 1,6 à 3,4 fois plus susceptibles de développer au moins un des degrés de la maladie hépatique tandis que ceux atteints de PsA étaient 1,3 à 1,6 fois plus susceptibles d'en être atteints après ajustement pour les données suivantes : démographiques, tabagisme, consommation d'alcool, comorbidités et doses de MTX.

Les limites de cette étude sont les confusions en raison de variables non mesurées, d'erreurs de classification et de biais de surveillance.

La conclusion qui s'impose toutefois est que les patients psoriasiques présentent, indépendamment de la dose de MTX reçue et des comorbidités favorisant les hépatopathies, des prédispositions à développer des problèmes hépatiques. C'est ce qui justifie la surveillance régulière que nous appliquons en dermatologie et que les rhumatologues n'exercent pas systématiquement, rassurés par leur expérience dans la PR alors même que les patients PsA présentent aussi dans cette étude un surrisque d'hépatopathie non négligeable.

>>> Les gastroentérologues s'intéressent aussi au psoriasis associé à des problèmes hépatiques dans une revue systématique [9] **qui confirme la propension des psoriasiques à développer des problèmes hépatiques**

Ils affirment qu'il existe des preuves épidémiologiques et des hypothèses pathogéniques liant le psoriasis à la NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) qui associe la simple stéatose hépatique non ou très peu inflammatoire non alcoolique et la NASH, stéatohépatite non alcoolique.

Van der Voort *et al.* ont analysé une cohorte hollandaise de 2 292 individus > 55 ans et ont constaté que la prévalence de la NAFLD parmi les 118 patients atteints de psoriasis était significativement plus élevée que parmi les 2 174 témoins sains (46,2 % *versus* 33,3 %, $p < 0,005$). De plus, après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion, y compris le syndrome métabolique, ils ont déterminé que les patients âgés atteints de psoriasis sont 70 % plus susceptibles d'avoir une NAFLD que ceux qui n'en sont pas atteints. En comparant les patients atteints de psoriasis et de NAFLD *vs* les patients non-NAFLD, ils ont constaté une plus grande gravité du psoriasis mesurée selon le score PASI chez les patients atteints de NAFLD. Ils ont également constaté que les patients atteints de psoriasis modéré à sévère avaient un risque 2 fois plus élevé de NAFLD. Ces données ont récemment été confirmées dans une revue systématique mise à jour et une méta-analyse ajustée (n = 3 019 308 sujets).

Ce lien clinique a un substrat pathogénique commun, à savoir le déséquilibre entre la surproduction de cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL1, IL6, IL17) et la diminution des anti-inflammatoires, principalement l'adiponectine. Ces médiateurs favorisent le psoriasis et la NAFLD. Ces hypothèses pathogéniques peuvent expliquer pourquoi les patients atteints de psoriasis et de NAFLD ont des formes plus avancées de maladie hépatique et des lésions cutanées sévères.

D'un point de vue pratique, l'association psoriasis-NAFLD a non seulement un impact sur la sévérité des lésions cutanées et hépatiques mais elle peut également influencer les décisions des dermatologues lors du choix d'un traitement systémique du psoriasis. En effet, les gastroentérologues font la revue des mesures thérapeutiques qui conviendraient aux deux pathologies. Ils vantent en premier lieu la perte de poids par la diététique, l'exercice physique voire la chirurgie bariatrique, favorable pour les deux pathologies. Mais nous savons bien que ces mesures ne sont pas suffisantes pour traiter un psoriasis modéré à sévère. Ils ne contre-indiquent

L'Année thérapeutique

pas le MTX mais ne sont pas favorables à l'acitrétine ni à la ciclosporine qui peuvent perturber le métabolisme lipidique (et la tension artérielle pour la ciclosporine). Quant aux biologiques, ils préconisent plutôt les anti-IL17, qui semblent être efficaces contre l'inflammation rencontrée dans la NAFLD.

Conscients de l'impact de la NAFLD sur les patients atteints de psoriasis, des experts des académies européennes et américaines de dermatologie ont récemment publié des recommandations pour la prise en charge des comorbidités du psoriasis, notamment la NAFLD. Selon les preuves disponibles, ils considèrent que le dépistage de la NAFLD est indiqué chez les patients présentant un phénotype à risque (psoriasis modéré à sévère et facteurs métaboliques) par des mesures des transaminases et un Fibroscan, ainsi qu'une évaluation par l'hépatologue en cas de suspicion de maladie hépatique. Ils recommandent en outre qu'un diagnostic de NAFLD soit pris en compte lors du choix du traitement du psoriasis.

Retenons qu'il s'agit de mesures que nous prenons déjà, à savoir les dosages réguliers des transaminases, le Fibroscan avant traitement et tous les ans (que beaucoup d'entre nous pratiquent déjà), en tout cas chez les patients à risque, et l'envoi chez un hépatologue au moindre doute. Et bien sûr, il convient d'essayer de faire maigrir les patients en surpoids ou obèses bien que le MTX ne présente pas de contre-indication.

3. Méthotrexate et associations thérapeutiques

>>> Biothérapies et méthotrexate

Une méta-analyse [10] d'essais contrôlés randomisés (ECR) a comparé, dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, l'efficacité et la fréquence des effets secondaires des monobiothérapies et des biothérapies associées au méthotrexate.

Les réponses PASI (y compris PASI 50, 75 et 90) et la proportion de patients avec un score de 0 ou 1 sur l'échelle d'évaluation globale du médecin PGA ont été utilisées pour l'évaluation du psoriasis. Les indices de réponse 20/50/70 de l'American College of Rheumatology (ACR) ont été utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement du PsA. L'incidence des événements indésirables et le développement d'anticorps antimédicament ont également été enregistrés.

Un total de 15 études avec 4 221 patients a été inclus dans cette revue. Trois des 15 ECR ont été classés comme à faible risque de biais, 9 études comme peu claires et 3 comme à haut risque.

Une amélioration significativement plus importante dans le groupe association que dans le groupe monothérapie pour le psoriasis a été observée à la semaine 12, à la semaine 24 et à la semaine 48, sans risque accru d'événements indésirables graves et d'arrêts de traitement en raison d'événements indésirables.

Il n'y avait pas de différence significative dans la comparaison de l'efficacité clinique pour le traitement du PsA à la semaine 24.

Ces résultats sont étonnants car les rhumatologues associent presque systématiquement le MTX aux biothérapies, mais de plus en plus d'essais cliniques bien faits par les laboratoires qui obtiennent des AMM pour le PsA montrent que cette association n'a pas d'intérêt. Les dermatologues, en revanche, associent très peu le MTX aux biothérapies, sauf dans le cas de l'infliximab pour diminuer l'apparition des anticorps neutralisants. Mais il est vrai que les patients en dermatologie sortent souvent d'un traitement par le MTX avant de commencer une biothérapie soit parce qu'ils sont en échec, soit à cause d'effets secondaires, ce qui ne nous pousse pas à le poursuivre. De plus, les biothérapies sont maintenant si efficaces pour le psoriasis que nous avons tendance à les utiliser en monothérapie.

>>> Aprémilast et méthotrexate

Une essai contrôlé et randomisé [11] a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'aprémilast et du méthotrexate chez des patients atteints de psoriasis palmoplantaire (PPP).

Dans cet essai clinique prospectif, randomisé, à contrôle actif et à l'insu des observateurs, mené dans une clinique du psoriasis d'un institut de soins en Inde du 1er juillet 2019 au 1er juin 2020, 84 patients atteints de PPP ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit du méthotrexate (0,4 mg/kg/semaine par voie orale), soit de l'aprémilast (30 mg 2 fois par jour). Le protocole de traitement a été poursuivi pendant 16 semaines ou jusqu'à l'obtention d'une amélioration ≥ 75 % de l'indice modifié de surface et de gravité du psoriasis palmoplantaire (m-PPPASI 75), selon la première éventualité. Les changements dans les scores m-PPPASI et DLQI par rapport à l'inclusion, la proportion de patients atteignant m-PPPASI 75 et les événements indésirables ont été évalués.

84 patients ont été inclus (76 psoriasis palmoplantaires et 8 pustuloses palmoplantaires). L'âge moyen (écart type) était de 44,5 (12,9) ans et 53 (63 %) étaient des femmes. Le score m-PPPASI après 16 semaines de traitement a montré une amélioration significative par rapport à l'inclusion dans les groupes aprémilast (-6,3 [10,9] ; p < 0,001) et méthotrexate (-8,5 [9,9] ; p < 0,001). La différence médiane estimée entre les groupes était de -1,2 (p = 0,39 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % -4,2 à 2,1). À 16 semaines, un m-PPPASI 75 a été atteint par 14/42 (33 %) et 17/42 (41 %) patients dans les groupes aprémilast et méthotrexate, respectivement (p = 0,49). Une réduction significative du score DLQI a été observée dans les deux groupes (aprémilast : -3,0 [6,0], p < 0,001 ; méthotrexate : -3, 0 [6,3], p < 0,001) avec une différence médiane estimée de 0,0 (p = 0,99 ; IC95 % de -1,0 à 2,0). La proportion de patients

L'Année thérapeutique

ayant subi des événements indésirables était comparable (p = 0,49).

L'aprémilast a montré un profil d'efficacité et de sécurité comparable au méthotrexate dans la prise en charge du psoriasis palmoplantaire. Les deux ont une efficacité modérée sur le psoriasis palmoplantaire mais c'est une localisation difficile à traiter pour laquelle on ne trouve pas souvent le bon traitement pour un patient en première intention. En multipliant les traitements cependant, on finit en général par soulager ces patients très invalidés.

>>> Essai comparatif méthotrexate, ciclosporine et acitrétine dans le PPP

Il existe peu d'études évaluant l'efficacité de médicaments individuels et peu d'études comparatives de l'efficacité de deux médicaments dans la littérature, mais aucun essai contrôlé randomisé comparant les trois médicaments les uns contre les autres n'a été réalisé. 75 patients atteints de PPP ont été recrutés pour l'étude et répartis au hasard en trois groupes A, B, C de 25 chacun et affectés à un traitement par ciclosporine (CSA) (2,5-5 mg/kg/j), méthotrexate (MTX) (7,5-15 mg/semaine) et acitrétine (ACT) (25-50 mg/j), respectivement.

Indice modifié de surface et de gravité du psoriasis (PASI), échelle de gravité du psoriasis, échelle visuelle analogique, évaluation globale par le médecin et PPQOL (*palmoplantar quality of life instrument score*) ont été utilisés pour surveiller la réponse au traitement et l'amélioration de la qualité de vie jusqu'à la fin de l'étude, puis un suivi mensuel a été mis en place pour déterminer la durée de la rémission pendant les 90 jours suivants. Les effets secondaires ont été enregistrés.

Il y avait une différence statistiquement significative dans le PASI modifié pour le CSA, le MTX et l'ACT. Le PASI modifié moyen au départ était de 12,8 ± 4,8 pour le CSA, 12,57 ± 3,8 pour le MTX et 11,92 ± 3,28 pour l'ACT (p = 0,75). Le PASI modifié moyen réduit était à 2,91 ± 1,8 pour le CSA, 6,57 ± 2,2 pour le MTX et 4,7 ± 2,2 pour l'ACT à la semaine 5 (p = < 0,01). Le PASI modifié moyen a encore été réduit à 0,095 ± 0,35 pour le CSA, 2,12 ± 1,4 pour le MTX et 0,78 ± 0,97 pour l'ACT à la fin de l'étude (p = < 0,01). Cependant, la durée moyenne de rémission était de 9 semaines pour le groupe ACT, suivie de 6,47 et 3 semaines pour les groupes CSA et MTX, respectivement.

Les événements indésirables étaient comparativement plus nombreux dans le groupe ACT que dans les groupes MTX et CSA. Le PPP affecte énormément la qualité de vie et justifie un traitement systémique. La CSA fournit la résolution la plus rapide des lésions et présente la plus grande efficacité. Le MTX et l'ACT ont une efficacité similaire, mais l'ACT offre une durée de rémission plus longue.

Le nombre de patients dans chaque groupe est limité à 25 et l'ACT à une dose de 25 à 50 mg donne sans surprise davantage d'effets secondaires à court terme que la ciclosporine. Juger de l'effet de l'ACT à 5 semaines est un peu court, de même que pour le MTX donné à une dose un peu faible (7,5 à 15 mg/sem). L'ACT, par sa pharmacocinétique, est bien entendu celle qui offre la rémission la plus longue.

Cet essai a toutefois le mérite de comparer 3 médicaments systémiques usuels dans le PPP si difficile à traiter.

Les inhibiteurs de la phosphodiestérase 4

1. L'aprémilast

>>> Une enquête de pratique originale a été réalisée en Inde auprès de spécialistes dans le traitement du psoriasis pour positionner l'usage de ce traitement en vraie vie [13]

À la suite d'une revue de la littérature, un panel de 5 dermatologues spécialisés dans le psoriasis depuis au moins 15 ans, avec 2 ans de pratique de prescription de l'aprémilast, a envisagé 5 scénarios : le positionnement de l'aprémilast dans le psoriasis, son utilisation dans les zones difficiles à traiter, les conditions et les populations particulières, la sécurité, l'ajustement posologique et la dose dans le traitement d'entretien. Ceux-ci ont ensuite été évalués par 75 experts du psoriasis depuis au moins 10 ans et ayant 2 ans d'expérience dans la prescription d'aprémilast en Inde à l'aide d'un questionnaire en ligne. Au total, 28 questions ont été discutées concernant ces scénarios.

Selon les réponses, l'aprémilast est efficace dans le psoriasis léger à modéré stable en monothérapie et dans le psoriasis sévère en association. De plus, une réponse positive a été reçue en ce qui concerne son efficacité dans des endroits difficiles tels que le cuir chevelu, les paumes et la plante des pieds. Pour réduire les effets indésirables, un traitement de titration prolongé sur 4 semaines est nécessaire et des doses plus faibles peuvent être prescrites pour maintenir la rémission. Le traitement par l'aprémilast doit être poursuivi pendant au moins 8 semaines une fois initié afin d'obtenir les résultats souhaités, et la durée totale du traitement doit être d'environ 24 semaines pour une meilleure efficacité. Il est également efficace dans de nombreux autres cas : patients obèses, patients atteints d'hépatite B ou C et du VIH, patients sous polymédication. Il a également été rapporté que l'aprémilast nécessite moins de présélection et de surveillance que d'autres thérapies systémiques conventionnelles et biologiques.

Dans l'ensemble, l'aprémilast est une option intéressante pour le traitement individualisé du psoriasis en raison de son profil d'innocuité favorable, de sa facilité d'administration orale (sans qu'il soit besoin de dépistage ou de surveillance continue en laboratoire) et de son impact positif sur les symptômes et les lésions dans les zones difficiles à traiter.

>>> Essai APLANTUS [14]

APLANTUS était une étude multicentrique de phase II à un seul bras portant sur l'aprémilast chez 21 sujets atteints de psoriasis pustuleux palmoplantaire (PPPP) modéré à sévère. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de variation de l'indice de surface et de gravité du psoriasis pustuleux palmoplantaire (PPPASI) à la semaine 20 par rapport à la valeur initiale.

20 semaines de traitement oral par aprémilast chez des patients atteints de PPPP modéré à sévère ont entraîné une diminution significative du PPPASI avec une réduction médiane de 57,1 % ($p < 0,001$), et 61,9 % des patients ont atteint au moins 50 % d'amélioration du PPPASI par rapport à la référence. Le nombre total de pustules par patient a diminué de manière significative par rapport à la valeur initiale, 76,2 % des patients obtenant une réduction d'au moins 50 % du nombre total de pustules à la semaine 20. L'amélioration du PPP s'est également traduite par une diminution significative du DLQI. Le score DLQI médian est passé de 8,5 au départ à 2,0 à la semaine 20 ($p = 0,030$). L'aprémilast a été généralement bien toléré et aucun événement indésirable grave n'est survenu.

Les patients atteints de PPP traités avec l'aprémilast ont montré un bénéfice dans les paramètres à la fois objectifs et subjectifs de la maladie. L'aprémilast doit être étudié plus avant dans cette affection cutanée difficile à traiter.

Quand on compare avec l'essai aprémilast/MTX, les résultats paraissent moins intéressants mais ce dernier essai était sur 16 semaines tandis que là on juge des résultats à 20 semaines. De plus, ce traitement agit lentement et, en particulier dans l'essai comparatif, le but était d'atteindre un PPPASI 75 et non 50 comme ici. Enfin et surtout, Aplantus a sélectionné uniquement des psoriasis pustuleux PP alors que dans l'autre essai il n'y avait que 8 formes pustuleuses pour 76 formes classiques hyperkératosiques. Le psoriasis pustuleux PP est réputé plus difficile à soigner que la forme hyperkératosique.

>>> L'étude ADVANCE

L'aprémilast a été commercialisé avec une AMM pour les psoriasis modérés à sévères.

Le laboratoire Amgen essaie de le faire valider par la Food and Drug Administration (FDA) pour les psoriasis légers à modérés avec cette étude. Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, contrôlée par placebo, en double aveugle, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'aprémilast chez 595 patients atteints de psoriasis léger à modéré (BSA de 2 à 15 %, PASI de 2 à 15 et PGA de 2 à 3). La randomisation a été de 1:1 pour recevoir l'aprémilast 30 mg 2 fois par jour ($n = 297$) ou le placebo ($n = 298$) pendant 16 semaines. Tous les patients ont ensuite reçu l'aprémilast en phase d'extension ouverte jusqu'à S32. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant une réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.

Les résultats ont été présentés à la session virtuelle de l'Académie de dermatologie en 2021. Le groupe traité par aprémilast a obtenu une amélioration statistiquement significative du PGA à la semaine 16 par rapport au placebo (21,6 % contre 4,1 % ; $p < 0,0001$). Cette amélioration clinique s'est maintenue jusqu'à S32. Les critères secondaires ont été eux aussi significativement améliorés par rapport au placebo.

L'amélioration chez les patients souffrant d'un psoriasis modéré à sévère est plus nette avec des scores d'au moins 10 % de plus en vraie vie mais on sait par expérience que plus le psoriasis est léger, plus il est difficile d'obtenir des résultats très satisfaisants. Ces résultats emporteront-ils l'adhésion des autorités de la FDA pour valider l'indication ? Ce serait la première fois qu'officiellement les patients ayant un psoriasis léger verraient valider une indication d'un traitement systémique onéreux. En France cependant, nous avons la possibilité de donner un traitement systémique, y compris onéreux, dès lors que les autres traitements systémiques classiques sont contre-indiqués ou inefficaces pour un psoriasis léger en PASI ou PGA mais avec un retentissement psychologique important, ce qui est souvent le cas pour les localisations difficiles comme le cuir chevelu, les ongles, les plis, le visage et les paumes et plantes.

>>> Facteur prédictif de l'efficacité de l'aprémilast ?

Une étude japonaise [15] a cherché à identifier les indices qui prédisent l'efficacité de l'aprémilast dans le psoriasis.

L'association de l'efficacité du traitement avec les données cliniques et de laboratoire des 58 patients psoriasiques a été évaluée. Il existait une corrélation entre l'amélioration clinique et le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) chez les patients traités avec l'aprémilast mais pas chez ceux traités avec des produits biologiques. Le taux de LDH sérique n'était pas corrélé à la sévérité de la maladie cutanée mais au taux de consommation d'oxygène des lymphocytes T sanguins.

Ces résultats ne portent que sur 58 patients et demandent bien sûr à être confirmés par des études de plus grande ampleur. Ce traitement assez onéreux, qui ne donne de bons résultats que dans un peu plus 40 % des cas (et lentement si bien qu'il faut au moins 4 mois de traitement pour juger correctement son efficacité) bénéficierait grandement d'un tel facteur prédictif facile d'accès et peu onéreux. On rêve pour toutes les thérapeutiques d'avoir à notre disposition des facteurs prédictifs d'efficacité pour choisir dès la première prescription le traitement le plus adapté à nos patients, ce qui serait un gain de temps pour lui et

L'Année thérapeutique

une source d'économie pour la société en évitant les essais infructueux.

2. Le LY27755240

Il s'agit d'un autre inhibiteur hautement sélectif de la phosphodiestérase 4 (PDE4) en début d'étude qui peut faire espérer un traitement plus efficace avec une prise par jour mais nous sommes loin de la commercialisation puisqu'il s'agit d'une phase I.

Le LY2775240, administré par voie orale, est à l'étude comme option de traitement pour les troubles inflammatoires tels que le psoriasis. Il a été étudié dans des modèles non cliniques de rongeurs et de singes rhésus. Le traitement avec LY2775240 a entraîné des réductions significatives de la production de TNFα, un marqueur de l'action de la PDE4 lors de l'activation immunitaire, dans ces deux modèles non cliniques.

Dans une étude randomisée menée chez l'homme, une large gamme de doses de LY2775240 a été évaluée et il s'est avéré bien toléré avec des événements indésirables (EI) courants tels que nausées, diarrhée et maux de tête. Aucun EI grave n'a été signalé. Le profil pharmacocinétique du LY2775240 a mis en évidence une demi-vie pouvant permettre une administration une fois par jour. Un essai pharmacodynamique *ex vivo* a démontré une activité dose-dépendante. Une dose de 20 mg de LY2775240 a entraîné une inhibition quasi maximale du TNFα et a été sélectionnée pour comparaison avec la dose clinique d'aprémilast (30 mg). La dose de 20 mg de LY2775240 a démontré une inhibition maximale soutenue (50 % à 80 %) du TNFα pendant 24 h. L'aprémilast comparateur a atteint un pic d'inhibition d'environ 50 % seulement 4 h après l'administration, avec un retour à environ 10 % d'inhibition dans les 12 h suivant l'administration.

En résumé, les données non cliniques d'efficacité et de pharmacodynamie et les données d'innocuité et de tolérabilité chez des sujets sains appuient une étude plus approfondie de LY2775240 dans les indications inflammatoires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Souaid K, Klejtman T, Kramkimel N *et al.* Topical steroids and topical tacrolimus appear safe regarding the COVID-19 epidemic. *Ann Dermatol Venereol*, 2021;148:122-123.
2. Jalili A, Calzavara-Pinton P, Kircik L *et al.* Quality of life and patient-perceived symptoms in patients with psoriasis undergoing proactive or reactive management with the fixed-dose combination Cal/BD foam: A post-hoc analysis of PSO-LONG. *J Eur Acad Dermatol Venerol,* 2022;36:60-67.
3. Pinter A, Green LJ, Selmer J *et al.*; on behalf of the trial investigator group. A pooled analysis of randomized, controlled, phase 3 trials investigating the efficacy and safety of a novel, fixed dose calcipotriene and betamethasone dipropionate cream for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:228-236.
4. Lebwohl MG, Stein Gold L, Papp K *et al.* Long-term safety and efficacy of a fixed-combination halobetasol propionate 0.01 %/tazarotene 0.045 % lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis: phase 3 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:1152-1160.
5. Lebwohl MG, Stein Gold L, Strober B *et al.* Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2021;385:2219-2229.
6. Tiedemann Svendsen M, Feldman SR, Möller S *et al.* Long-term improvement of psoriasis patients'adherence to topical drugs: testing a patient-supporting intervention delivered by healthcare professionals. *Trials*, 2021;22:742.
7. Diernæs J, Kromann CB, Boel M *et al.* Patient reported adverse effects when switching from oral to subcutaneous administration of methotrexate: a prospective, multi-centre, paired cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2021; S0190-9622 (21) 03005-X.
8. Gelfand JM, Wan J, Zhang H *et al.* Risk of liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis receiving methotrexate: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1636-1643.
9. Perez-Carreras M, Casis-Herce B, Rivera R *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in patientsNo with intestinal, pulmonary or skin diseases: Inflammatory cross-talk that needs a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol*, 2021;27:7113-7124.
10. Xie Y, Liu Y, Liu Y. Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther*, 2021; 34: e14926.
11. Kt S, Thakur V, Narang T *et al.* Comparison of the Efficacy and Safety of Apremilast and Methotrexate in Patients with Palmoplantar Psoriasis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:415-423.
12. Shah S, Nikam B, Kale M *et al.* Safety and efficacy profile of oral cyclosporine vs oral methotrexate vs oral acitretin in palmoplantar psoriasis: A hospital based prospective investigator blind randomized controlled comparative study. *Dermatol Ther*, 2021;34:e14650.
13. Rajagopalan M, Dogra S, Saraswat A *et al.* The Use of Apremilast in Psoriasis: An Indian Perspective on Real-World Scenarios. *Psoriasis* (Auckl), 2021;11:109-122.
14. Wilsmann-Theis D, Kromer C, Gerdes S *et al.* A multicentre open-label study of apremilast in palmoplantar pustulosis (APLANTUS). *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:2045-2050.
15. Koguchi-Yoshioka H, Watanabe R, Matsumura Y *et al.* Serum lactate dehydrogenase level as a possible predictor of treatment preference in psoriasis. *J Dermatol Sci*, 2021;103:109-115.
16. Patel DR, Urva S, Ho S *et al.* Characterization of LY2775240, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor, in nonclinical models and in healthy subjects. *Clin Transl Sci*, 2021;14:1037-1048.

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

➜ **A.-C. FOUGEROUSSE**

Nouveautés sur les traitements systémiques non conventionnels

1. Nouveaux traitements

Trois molécules méritent une attention particulière.

>>> Le bimekizumab, anti-IL17 A et F a déjà prouvé son efficacité dans des essais cliniques de phase III *versus* placebo et ustekinumab. Une étude intra-classe *versus* secukinumab a été présentée lors du congrès de l'AAD 2021 puis publiée [1]. Elle visait à comparer l'efficacité de ces traitements avec comme critère principal d'évaluation le PASI 100 à la semaine 16. Les patients adultes atteints d'un psoriasis modéré à sévère étaient randomisés 1:1 pour recevoir bimekizumab 320 mg toutes les 4 semaines ou secukinumab 300 mg (schéma posologique classique) jusqu'à la semaine 16. À la semaine 16, les patients du bras bimekizumab étaient re-randomisés 1:2 pour recevoir du bimekizumab 320 mg toutes les 4 ou toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48. Les patients déjà exposés aux traitements à l'étude, en échec primaire à un anti-IL17 ou en échec à plus d'un traitement biologique n'étaient pas includables.

La population de l'étude comprenait 743 patients dont les principales caractéristiques étaient comparables dans les deux bras. Environ 1/3 des patients avait déjà reçu une biothérapie ; dans le bras bimekizumab des anti-IL17 10,5 % et des anti-IL23 6,4 % et respectivement 13,5 % et 6,2 % dans le bras secukinumab.

À la semaine 16, 61,7 % des patients du bras bimekizumab et 48,9 % de ceux du bras secukinumab atteignaient le critère principal (PASI 100), $p < 0,001$. Les résultats des deux doses d'entretien de bimekizumab (toutes les 4 et 8 semaines à partir de la semaine 16) étaient numériquement similaires jusqu'à la semaine 48 (l'essai n'était pas dimensionné pour détecter une différence significative entre ces deux schémas). Cela permet d'envisager un rythme d'administration allégé à partir de la semaine 16. Les résultats des critères principaux et secondaires d'évaluation sont présentés dans la ***figure 1***.

Le profil de tolérance était globalement comparable dans les deux groupes de traitement concernant le taux d'incidence des effets secondaires, des effets secondaires graves et d'arrêt du traitement du fait d'effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures, les candidoses orales et les infections urinaires. La fréquence des candidoses était plus importante dans le bras bimekizumab (21,2 %) en comparaison au bras secukinumab (4,6 %), du fait d'une plus grande fréquence des candidoses orales (19,3 % *versus* 3 %), il n'y avait pas de différence pour les autres formes de candidoses (génitales, oropharyngées ou cutanées). Les cas de candidoses étaient légers à modérés et n'entraînaient pas d'arrêt de traitement. Un cas de rectocolite hémorragique était rapporté dans chaque bras, 2 cas de MACE étaient rapportés dans le bras secukinumab.

>>> Le sonelokimab, un nouveau nano-anticorps trivalent composé de nano-anticorps monovalents de camélidés vis-à-vis de **l'IL17A, F et de l'albumine** a été évalué dans le psoriasis en plaques modéré à sévère [2]. Il s'agissait d'un essai de phase II chez des patients adultes avec un psoriasis en plaques modéré à sévère évaluant 4 doses du sonelokimab (30, 60, 120 mg, 120 mg avec dose de charge) *versus* placebo et secukinumab. Le critère principal d'évaluation était le score IGA 0/1 à la semaine 12 entre sonelokimab et placebo (essai non dimensionné pour comparer sonelokimab et secukinumab). 313 patients étaient inclus dans l'étude, les caractéristiques étaient similaires dans les différents bras. À la semaine 12, aucun patient du bras placebo, 48,1 % de ceux du bras sonelokimab 30 mg, 84,6 % de ceux du bras sonelokimab 60 mg, 77,4 % de ceux du bras sonelokimab 120 mg, 88,2 % de ceux du bras sonelokimab 120 mg avec dose de charge et 77,4 % de ceux du bras secukinumab atteignaient un score IGA 0/1. Les effets secondaires les plus fréquents avec le sonelokimab jusqu'à la semaine 12 étaient les nasopharyngites (13,5 %), le prurit (6,7 %), les infections des voies aériennes supérieures (4,3 %). Il y avait plus de candidose dans les bras sonelokimab (7,4 %) que dans le bras secukinumab (1,9 %) jusqu'à la semaine 52.

>>> Le deucravacitinib, nouveau traitement oral, est un inhibiteur sélectif de TYK 2 ayant une action sur les cytokines comme l'IL23, l'IL12 et l'IFN de type 1. Les études de phase II avaient retrouvé des résultats positifs sur les lésions de psoriasis et la qualité de vie. Les essais de phase III, présentés lors de l'AAD, ont évalué son efficacité *versus* placebo et aprémilast chez des patients adultes avec un psoriasis modéré à sévère [3]. Les co-critères primaires d'évaluation étaient le PASI 75 et PGA 0/1 à la semaine 16. 92,5 % des patients du bras deucravacitinib de POETYK-PSO-1 complétaient l'étude jusqu'à la semaine 16, *versus* respectivement 87,9 % de ceux du bras placebo et 86,3 % de ceux du bras aprémilast.

Les résultats du co-critère principal d'évaluation sont présentés dans

L'Année thérapeutique

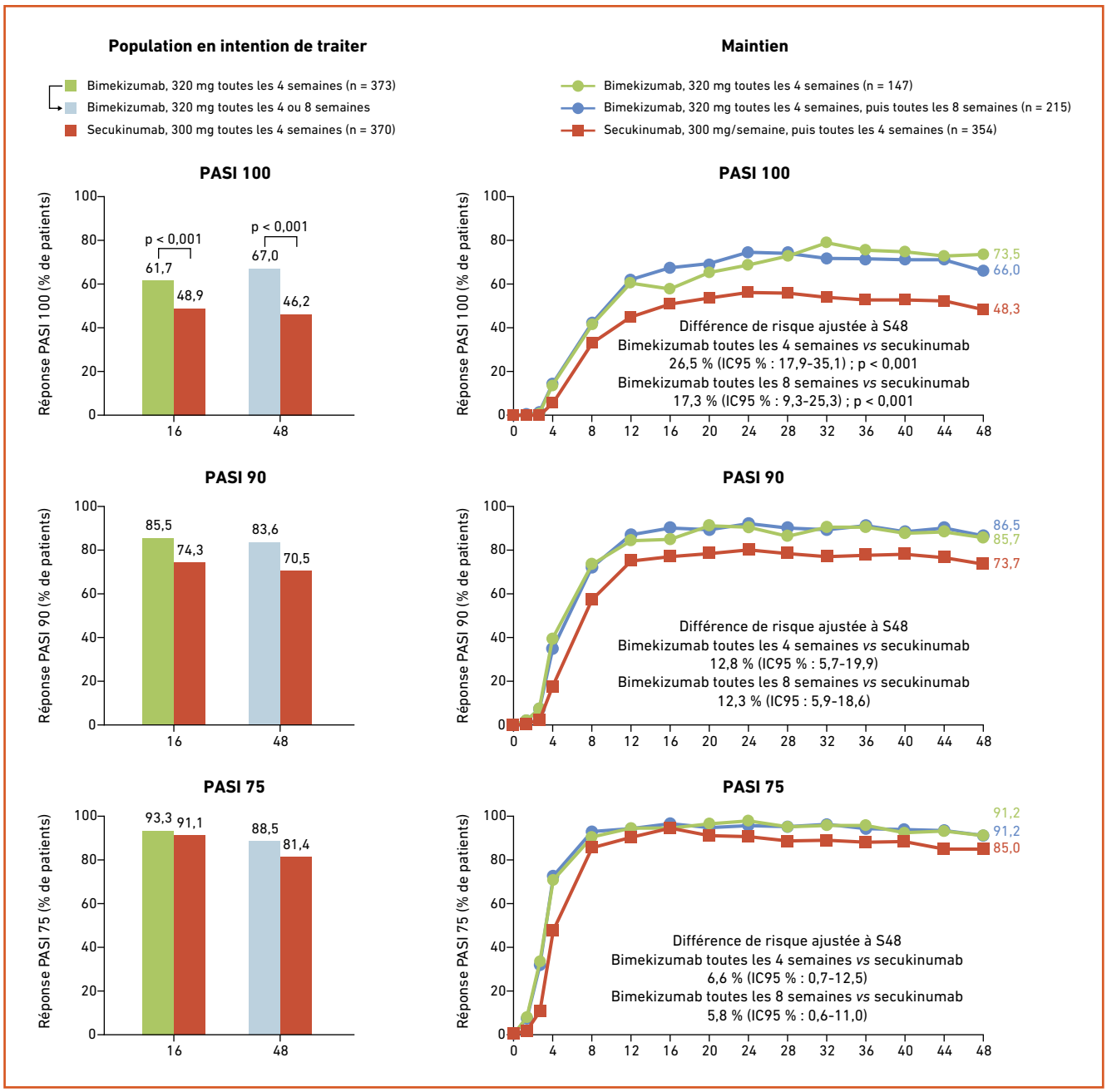

Fig. 1 : Réponses PASI 75, 90 et 100 jusqu'à la semaine 48.

la ***figure 2 :*** on notera que la réponse PASI 75 et PGA0/1 continue à s'améliorer entre les semaines 16 et 24 dans le bras deucravacitinib alors qu'elle reste stable dans le bras aprémilast. Parmi les patients avec une atteinte du cuir chevelu (60 % à la *baseline*), 70,8 % de ceux du bras deucravacitinib, 39,1 % de ceux du groupe aprémilast et 17,4 % de ceux du groupe placebo atteignaient un score PGA0/1 pour cette localisation à la semaine 24. L'effet sur la qualité de vie était meilleur dans le bras deucravacitinib, avec 47,8 % des patients atteignant, un DLQI0/1 à la semaine 24, que dans le bras aprémilast (24,2 %).

La fréquence des effets secondaires était comparable dans les trois bras. Celle des effets secondaires conduisant à l'arrêt du traitement était inférieure dans le bras deucravacitinib en comparaison aux bras placebo et aprémilast. Avec le deucravacitinib, 2 % des patients présentaient une folliculite

L'Année thérapeutique

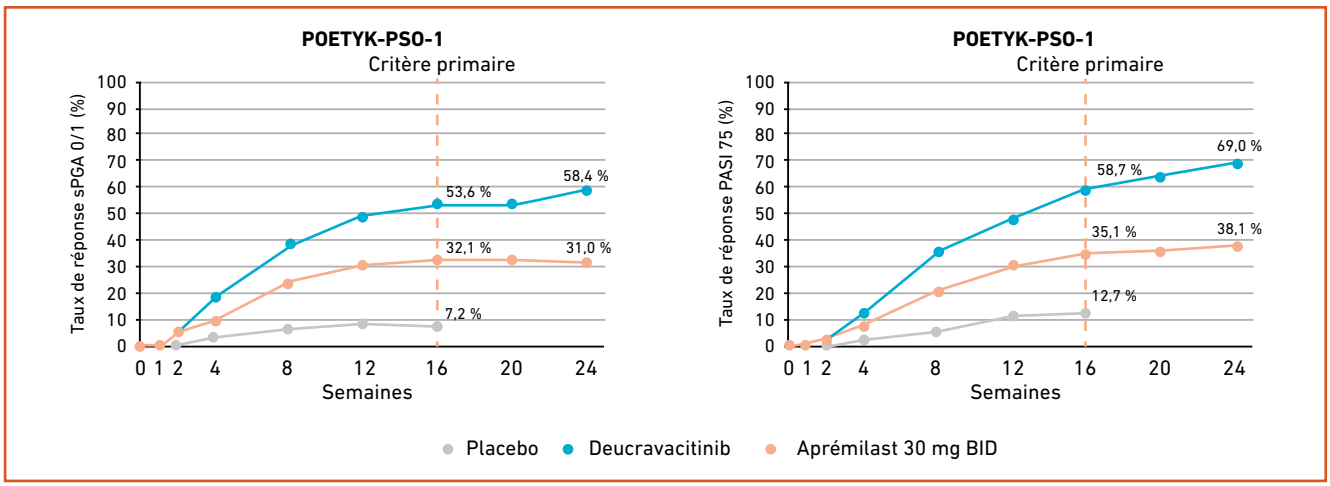

Fig. 2 : Résultats du co-critère principal d'évaluation.

et 2,1 % une acné, d'intensité légère à modérée.

2. Psoriasis pustuleux

Après des premiers résultats dans une étude de preuve de concept sur 7 patients publiée en 2019, l'efficacité du **spesolimab (anticorps anti-IL36R)** a été évaluée dans une étude de phase II présentée lors de l'EADV 2021. Des patients adultes en poussée aiguë de psoriasis pustuleux généralisé étaient randomisés 2:1 pour recevoir du spesolimab 900 mg IV une seule perfusion ou un placebo. Le critère principal était un score GPPGA (*generalized pustular psoriasis physician global assessment*) 0/1 et un sous-score de pustulation 0 à la semaine 1. 53 patients étaient inclus dont 42,9 % atteignaient un GPPGA 0/1 (*versus* 11,1 % pour le placebo) et 54,3 % un sous-score de pustulation 0 (*versus* 5,6 % pour le placebo) à la semaine 1. L'efficacité était rapide avec une amélioration des scores dès le lendemain de la perfusion. Le profil de tolérance était bon, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient de la fièvre et une sensation de malaise.

Une étude de phase II a évalué le spesolimab (900 ou 300 mg toutes les 4 semaines) *versus* placebo dans la pustulose palmoplantaire. À la semaine 16, il n'y avait pas de différence entre spesolimab et placebo sur le critère PPPASI 50 ou 75.

3. Nouvelles données concernant des traitements déjà disponibles pour le psoriasis

Les patients psoriasiques avec un poids élevé sont une population plus difficile à traiter. Une étude [4] a comparé deux schémas d'administration du secukinumab chez des patients adultes avec un psoriasis modéré à sévère pesant plus de 90 kg. Ils étaient randomisés 2:1:1 pour recevoir du secukinumab toutes les 2 semaines, toutes les 4 semaines ou toutes les 4 semaines avec possibilité d'une administra-

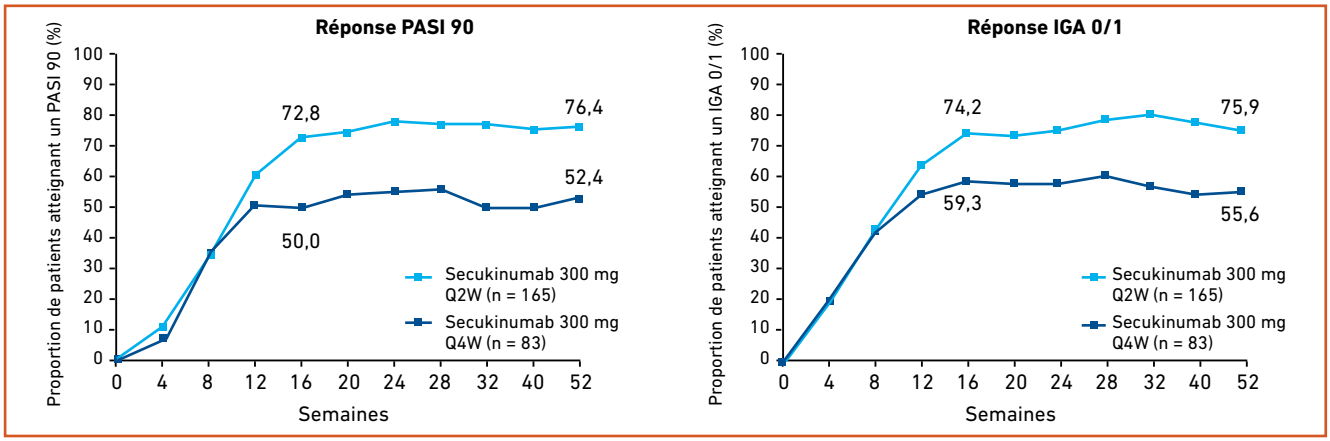

Fig. 3 : Réponses PASI 90 et IGA 0/1 à la semaine 16. Q2W : toutes les 2 semaines ; Q4W : toutes les 4 semaines.

tion toutes les 2 semaines à partir de la semaine 16 si PASI 90 non atteint. Pour ceux traités par secukinumab toutes les 4 semaines n'atteignant pas une réponse PASI 90 à la semaine 16, une randomisation 1:1 secukinumab toutes les 2 ou toutes les 4 semaines était effectuée. Les autres poursuivaient le traitement selon les mêmes modalités jusqu'à la semaine 52. Les critères principaux d'évaluation étaient la réponse PASI 90 et le score IGA 0/1 à la semaine 16.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les trois bras, le poids moyen initial de 110 kg et 1/3 avait déjà reçu une biothérapie. Le secukinumab administré toutes les 2 semaines était supérieur à une administration toutes les 4 semaines pour les deux critères d'évaluation à la semaine 16 (***fig. 3***), la tolérance était comparable dans les deux bras. Parmi les patients du bras secukinumab toutes les 4 semaines non répondeurs PASI 90 à la semaine 16, 27,9 % de ceux qui poursuivaient le traitement selon les mêmes modalités atteignaient un PASI 90 à la semaine 52 *versus* 42,4 % de ceux qui recevaient du secukinumab toutes les 2 semaines entre les semaines 16 et 52. Une administration du secukinumab toutes les 2 semaines dans la population des patients de plus de 90 kg est associée à une meilleure efficacité. Reste le problème du coût associé à cette optimisation posologique.

Des données à long terme des extensions des études pivots des 3 anti-IL23p19 (guselkumab, risankizumab et tildrakizumab) ont été présentées [5-7]. Elles retrouvaient une stabilité des réponses PASI jusqu'à 5 ans pour le guselkumab et le tildrakizumab et de 4,5 ans pour le risankizumab. Aucune nouvelle alerte de tolérance n'était rapportée.

4. Rhumatisme psoriasique

>>> Les données d'efficacité à 3 ans du **bimekizumab** dans le rhumatisme psoriasique ont été présentées à l'EADV 2021 (***fig. 4***) [8]. Dans la phase d'extension des études de phase II, à partir de la semaine 48, les patients recevaient 160 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines. On note que la réponse ACR 50 est maintenue pour 52,9 % des patients en NRI (non-réponse par imputation) et 69,4 % "*as observed*" jusqu'à la semaine 156. La réponse était meilleure chez les patients naïfs d'anti-TNF (69,4 %) que chez ceux en ayant déjà reçu (52,7 %). Respectivement 64,1 % et 39,3 % des patients avaient une réponse ACR 20 et 70 à la semaine 152 en NRI et 84,1 % et 51,6 % en "*as observed*". Il n'y avait pas de nouvel élément concernant la tolérance de la molécule.

>>> L'upadacitinib 15 mg a été récemment remboursé pour le rhumatisme psoriasique actif en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs DMARD (*disease-modifying antirheumatic drugs*). Un premier essai (SELECT-PsA 1) a comparé 2 doses d'upadacitinib (15 et 30 mg), adalimumab et placebo [9]. Cet essai incluait 1704 patients adultes avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérance à un DMARD non biologique et son critère principal d'évaluation était l'ACR 20 à la semaine 12. Les réponses ACR 20, 50 et 70 jusqu'à la semaine 24 sont présentées dans la ***figure 5***. Les 2 doses d'upadacitinib n'étaient pas inférieures à l'adalimumab pour l'ACR 20 à la semaine 12, mais seule la dose de 30 mg était supérieure à l'adalimumab pour ce critère d'évaluation. L'upadacitinib à 15 mg et 30 mg inhibait la progression radiographique.

La tolérance était comparable entre les bras adalimumab et upadacitinib 15 mg, mais la fréquence des effets secondaires était plus élevée dans le bras upadacitinib 30 mg, en particulier l'incidence des infections sévères

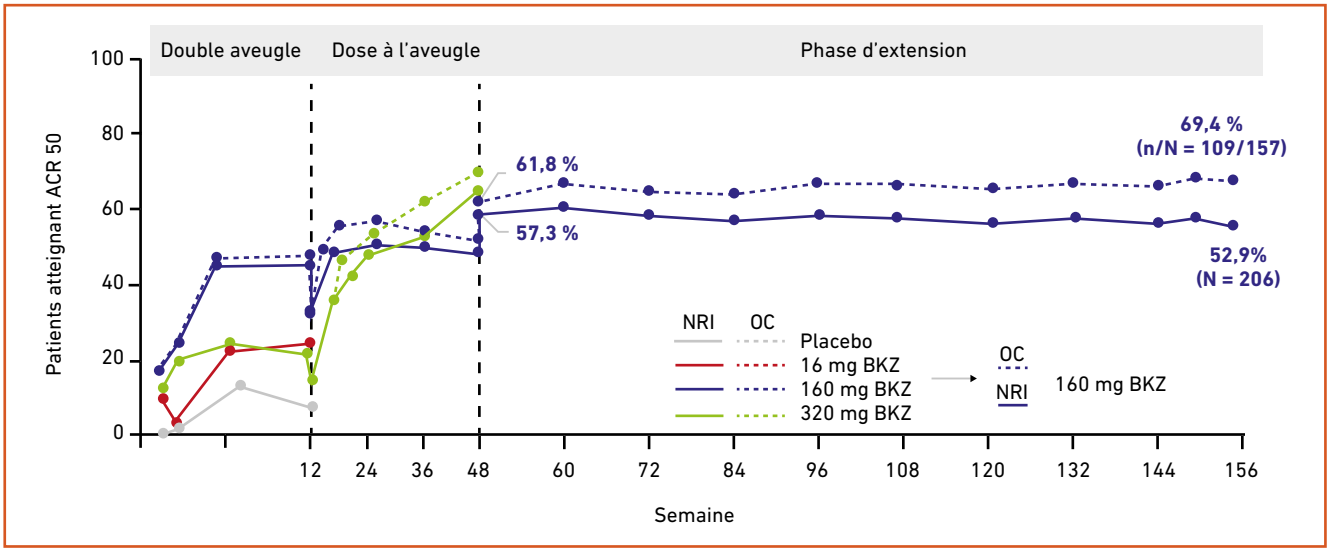

Fig. 4 : Réponse ACR 20 jusqu'à la semaine 156. NRI : non-réponse par imputation ; BKZ : bimekizumab ; OC : *observed case*.

L'Année thérapeutique

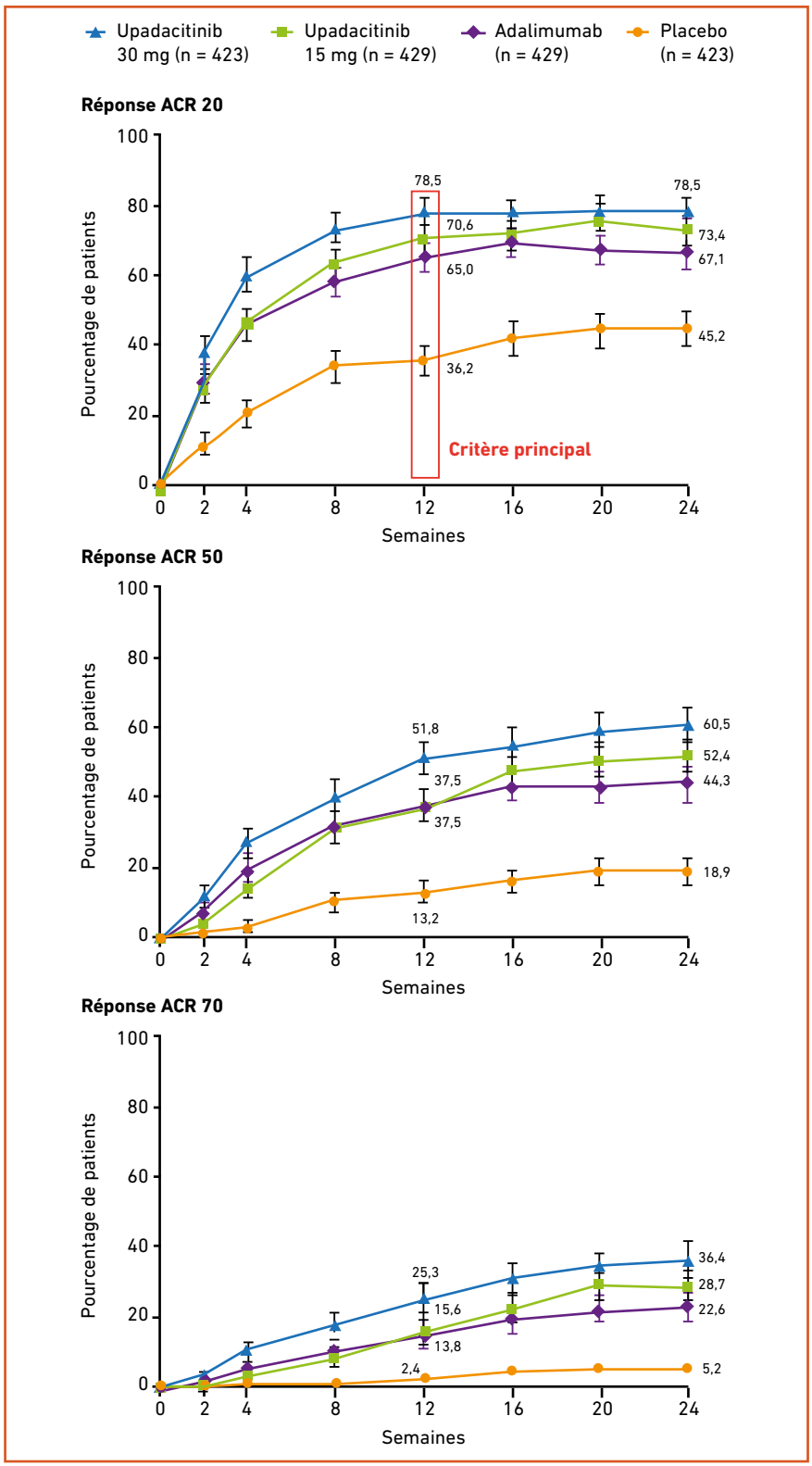

Fig. 5 : Réponses ACR 20, 50 et 70 jusqu'à la semaine 24.

(posologie non recommandée pour le rhumatisme psoriasique).

Les données jusqu'à la semaine 56 [10] retrouvaient un maintien de la réponse dans le temps pour les scores ACR 20, ACR 50 et ACR 70. Il n'y avait pas de différence entre les différents bras concernant la résolution des enthésites, des dactylites et l'évolution des critères radiographiques.

Un deuxième essai (SELECT-PsA 2) évaluait les 2 doses d'upadacitinib *versus* placebo chez des patients adultes avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérance à un DMARD biologique [11]. Une réponse ACR 20, 50 et 70 était respectivement obtenue à la semaine 24 pour 61, 36 et 24 % des patients traités par upadacitinib 30 mg ; 59, 38 et 19 % de ceux traités par upadacitinib 15 mg et 20, 9 et 1 % de ceux du bras placebo.

>>> Les données du maintien d'efficacité à 2 ans du **guselkumab** dans le rhumatisme psoriasique ont été présentées à l'EULAR 2021 [12]. La réponse était stable dans le temps avec 76 % des patients traités par guselkumab toutes les 4 semaines et 74 % de ceux traités par guselkumab toutes les 8 semaines ayant une réponse ACR 20 à la semaine 100.

>>> **Le risankizumab** a obtenu récemment l'AMM dans le rhumatisme psoriasique suite aux résultats des études de phase III. L'étude KEEPsAKE 1 était menée chez des patients avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérants à un DMARD conventionnel (posologie identique à celle du psoriasis cutané) *versus* placebo [13]. Le critère principal d'évaluation était l'ACR 20 à la semaine 24. La réponse ACR jusqu'à la semaine 24 est présentée dans la ***figure 6***. Il n'y avait pas de différence entre risankizumab et placebo concernant la progression radiographique. La tolérance était comparable dans les 2 bras. L'étude KEEPsAKE 2 était menée chez des patients avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérants à un DMARD conventionnel et/ou

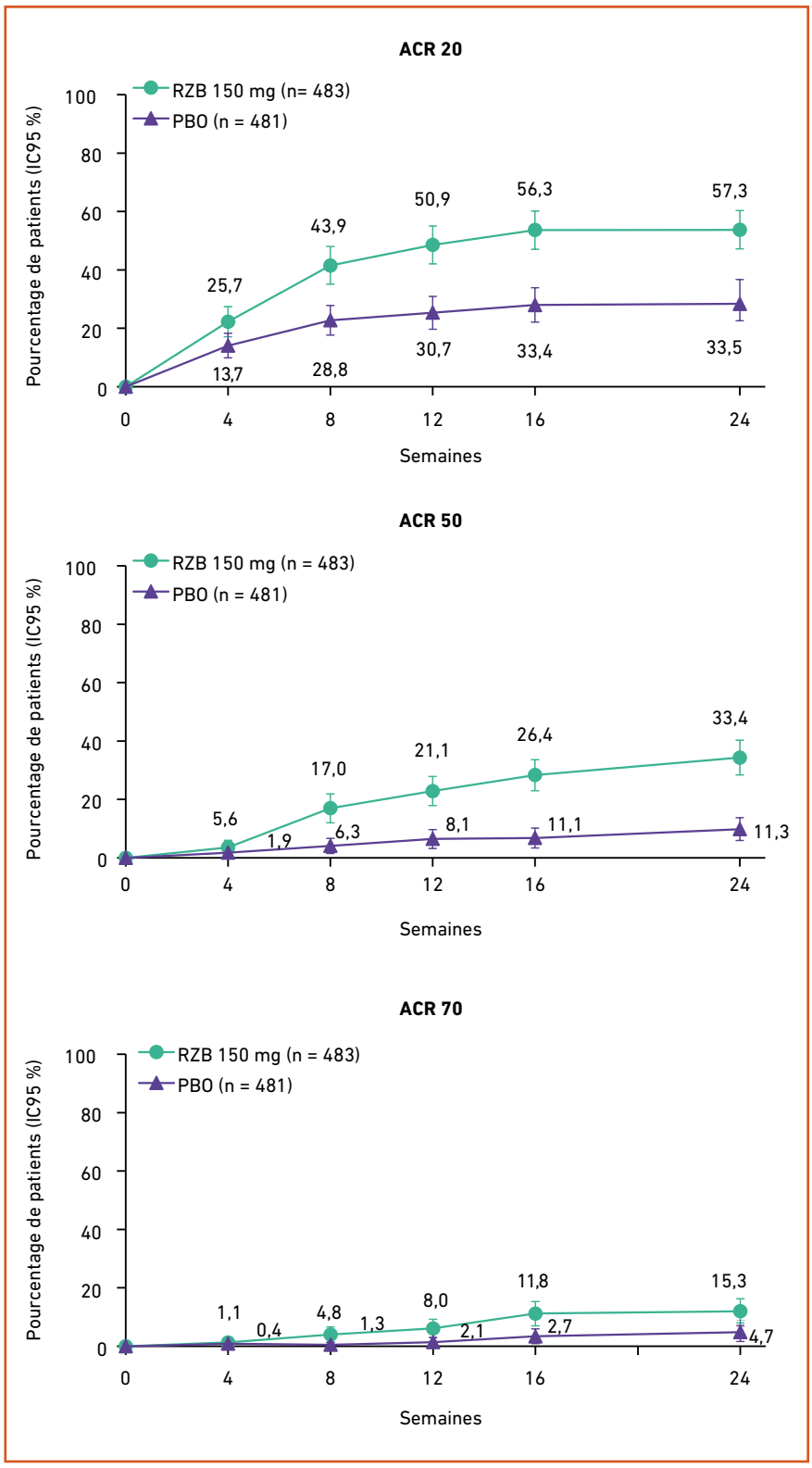

Fig. 6 : Réponse ACR 20, 50 et 70 jusqu'à la semaine 24. RZB : risankizumab ; PBO : placebo.

à un DMARD biologique. Les résultats étaient inférieurs à ceux de KEEPsAKE 1 avec respectivement 58, 32,1 et 16,5 des patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 à la semaine 52 [14].

>>> Le tildrakizumab a été évalué dans un essai de phase II aux doses suivantes : 200 mg/4 semaines, 200 mg, 100 mg ou 20 mg toutes les 12 semaines, placebo/4 semaines jusqu'à la semaine 24 [15]. Le critère principal (ACR 20 à la semaine 24) était atteint chez 71,4 à 79,5 % des patients des bras tildrakizumab et 50,6 % de ceux du bras placebo. Les patients traités par tildrakizumab 200 mg toutes les 4 ou 12 semaines atteignaient des taux supérieurs d'ACR 50/70, DAS28-CRP > 3,2 et MDA que ceux du bras placebo. La tolérance était conforme à celle déjà connue pour cette molécule.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reich K, Warren RB, Lebwohl M *et al.* Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2021; 385:142-152.
2. Papp K, Weinberg MA, Moris A *et al.* IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet,* 2021; 397:1564-1575.
3. Amstrong A, Gooderham M, Warren RB *et al.* Efficacy and Safety of Deucravacitinib, an Oral, Selective Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor, Compared With Placebo and Apremilast in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results From the Phase 3 POETYK PSO-1 Study. AAD 2021.
4. Augustin M, Reich K, Yamauchi P *et al.* Secukinumab dosing every two weeks demonstrated superior efficacy compared with dosing every four weeks in patients with psoriasis weighing 90 kg or more: Results of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol*, 2022. doi: 10.1111/bjd.20971. Online ahead of print.
5. Reich K, Gordon KB, Strober BE *et al.* Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *Br J Dermatol*, 2021;185:1146-1159.

L'Année thérapeutique

6. Thaci D, Piaserico S, Warren RB *et al.* Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol*, 2021;185:323-334.
7. Papp KA, Lebwohl MG, Puig L *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Risankizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Interim Analysis of the LIMMitless Open-Label Extension Trial Beyond 3.5 Years of Follow-Up. *Br J Dermatol*, 2021;185:1135-1145.
8. Warren *et al.* EADV 2021, poster 0333.
9. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M *et al.* Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*, 2021;384:1227-1239.
10. McInnes IB, Kato K, Magrey M *et al.* Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*, 2021;7:e001838.
11. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK *et al.* Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*, 2020;80:312-320.
12. McInnes IB *et al.* EULAR 2021, poster 10272.
13. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K *et al.* Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 1 trial. Ann Rheum Dis, 2022;81:225-231.
14. Kristensen LE *et al.* EADV 2021.
15. Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG *et al.* Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis*, 2021;80:1147-1157.

L'auteure a déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Novartis, Lilly, UCB Pharma, Leo Pharma, Amirall, Janssen.

Conclusion

Les traitements locaux sont mieux représentés dans les essais pour le psoriasis que d'habitude mais il n'y a pas de miracle au niveau de l'efficacité : on reste, quels que soient les produits, dans les mêmes pourcentages d'efficacité qui semblent souvent insuffisants pour les patients. Cependant, avec ces traitements, un changement de texture peut être très important pour l'observance et donc l'efficacité. Le tapinarof, qui avait suscité bien des espérances ne serait-ce que par sa molécule originale, semble demander des études complémentaires devant l'apparition de manifestations générales inhabituelles pour un traitement local.

Le MTX, qui est la base des traitements systémiques classiques, est de plus en plus innocenté quant à ses effets hépatiques mais nécessite une bonne surveillance car les patients atteints de psoriasis modéré à sévère auxquels il est prescrit sont plus susceptibles de présenter des hépatopathies. En fait, cette surveillance doit s'appliquer à tous les patients que leur profil prédispose aux atteintes hépatiques (psoriasis modéré à sévère avec troubles métaboliques), et ce quel que soit le traitement envisagé.

L'aprémilast a pris sa place globalement dans les psoriasis plus modérés que sévères, sans effet secondaire grave. Il paraît avoir son intérêt dans les formes palmoplantaires, là aussi sans être plus efficace que les autres mais il s'agit d'une topographie difficile à traiter. Son résultat modéré en pourcentage de réussite, associé à un coût non négligeable, rend très intéressantes les recherches visant à sélectionner d'emblée les patients qui seront de bons répondeurs. Il sera intéressant de voir si le simple dosage des LDH confirme son intérêt.

Un nouveau traitement systémique *per os* en phase II paraît assez prometteur : le deucravacitinib. Il a été comparé à l'aprémilast et semble donner de très bons résultats (PGA 0/1) dans presque 50 % des cas, mais il agit lentement et présente des effets secondaires très différents (folliculite et acné) avec moins de risque d'arrêt des traitements pour EI.

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, avec des rythmes de traitement de plus en plus espacés, notamment des études d'espacement des doses intéressantes pour les patients et pour le coût social. Les études à 5 ans pour les anti-IL23 sont rassurantes concernant les effets secondaires et montrent un bon maintien de l'efficacité dans le temps.