

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER¹, A.-C. FOUGEROSSE²

¹Dermatologue libérale, attachée à l'hôpital Saint-Louis, PARIS.

²Service de Dermatologie, Hôpital Bégin, SAINT-MANDÉ.

Les publications dans le psoriasis ont encore été très abondantes en 2022.

Le psoriasis modéré à sévère ne constitue plus vraiment un problème à résoudre tant nous disposons d'une abondance de traitements efficaces. Un nombre croissant d'études en vie réelle nous renseigne sur les données chez les patients polyopathologiques que nous soignons au quotidien. Il manquait un peu de traitements oraux et de nouvelles molécules vont apparaître bientôt. De nouvelles réglementations vont rendre plus accessibles les biothérapies pour les patients et de plus en plus de traitements disposent désormais d'une AMM pour nos jeunes patients.

Les psoriasis légers sont finalement plus difficiles à traiter mais de nouveaux traitements locaux seront prochainement disponibles.



→ J. PARIER

Traitements locaux

1. Les traitements qui seront à notre disposition

>>> Le roflumilast [1]

Une crème de roflumilast à 0,3 %, un puissant inhibiteur de la phosphodiesterase 4, une fois par jour avait déjà démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans un essai de phase IIb chez des patients atteints de psoriasis.

Deux essais multicentriques de phase III randomisés, en double aveugle, contrôlés ont été menés sur 40 centres : DERMIS-1 (essai 1 ; n = 439) et DERMIS-2 (essai 2 ; n = 442). Des patients âgés de 2 ans ou plus, atteints de psoriasis en plaques impliquant 2 à 20 % de la surface corporelle, ont été inclus. Les patients ont été randomisés [2] comme suit : un groupe recevait une crème de roflumilast à 0,3 % (essai 1 : n = 286 ; essai 2 : n = 290), l'autre une crème excipient (essai 1 : n = 153 ; essai 2 : n = 152) une fois par jour pendant 8 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le succès de l'évaluation globale par l'investigateur (IGA) (0/1 ou amélioration de ≥ 2 grades par rapport à l'inclusion) à la semaine 8. Les critères de jugement secondaires comprenaient notamment les résultats de l'IGA pour les plis.

Les deux cohortes étaient comparables dans les deux essais. Des pourcentages statistiquement significativement plus élevés de patients traités par roflumilast

que de patients traités par l'excipient ont eu une bonne réduction de l'IGA à la semaine 8 (essai 1 : 42,4 % vs 6,1 % ; différence 39,6 % [IC95 % : 32,3 %-46,9 %] ; essai 2 : 37,5 % vs 6,9 % ; différence 28,9 % [IC95 % : 20,8 %-36,9 %] ; $p < 0,001$ pour les deux). La diminution de l'IGA est particulièrement favorable dans les plis (71,2 % vs 13,8 % ; différence, 66,5 % [IC95 % : 47,1 %-85,8 %] et 68,1 % vs 18,5 % ; différence, 51,6 % [IC95 % : 29,3 %-73,8 %] ; $p < 0,001$ pour les deux).

L'incidence des événements indésirables apparus sous traitement était de 25,2 % avec le roflumilast contre 23,5 % avec le véhicule dans l'essai 1 et de 25,9 % avec le roflumilast contre 18,4 % avec le véhicule dans l'essai 2. Mais il faut noter que l'effet indésirable le plus fréquent apparu sous cet inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (même famille que l'aprémilast) est la diarrhée.

Ces résultats en phase III ont conduit la Food and Drug Administration (FDA) à donner son approbation pour ce médica-

I L'Année thérapeutique

ment. Il est en cours d'examen auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Pour le moment, il est vendu dans les pharmacies américaines au prix de 878 \$ le tube de 60 g.

>>> Le tapinarof

La crème tapinarof est un agent topique modulateur des récepteurs d'aryle hydrocarbure à l'étude pour le traitement du psoriasis. Elle module l'expression de l'interleukine 17 (IL17) et des protéines de la barrière cutanée filaggrine et loricrine.

Deux essais randomisés (Psoaring 1 et 2) de phase III identiques sur le tapinarof ont été menés chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques léger à sévère avec un score d'évaluation globale du médecin (PGA) de base de 2 (léger) à 4 (sévère) et un pourcentage de la surface corporelle totale 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 une fois par jour pendant 12 semaines. Le critère d'évaluation principal, la réponse PGA, était un score PGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) 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, un score PGA de 0 ou 1, le changement moyen par rapport à l'inclusion du pourcentage de surface corporelle affectée et une réduction d'au moins 90 % du score PASI. Les résultats rapportés par les patients étaient les changements moyens entre l'inclusion et la semaine 12 dans la proportion de patients qui avaient une diminution d'au moins 4 points du score de l'échelle d'évaluation numérique du pic de prurit (PP-NRS) (plage de 0 [pas de démangeaison] à 10 [pire démangeaison imaginable]), le score total PP-NRS, le score total de l'indice de qualité de vie dermatologique et le score du journal des symptômes du psoriasis.

Dans les essais 1 et 2, un total de 510 et 515 patients ont été enrôlés. Le score PGA

recherché est survenu chez 35,4 % des patients du groupe tapinarof et chez 6 % 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.

La crème tapinarof à 1 % une fois par jour était supérieure à l'excipient témoin pour réduire la gravité du psoriasis en plaques sur une période de 12 semaines, mais elle était associée à des événements indésirables locaux et à des céphalées.

Une poursuite de l'essai [3] sur 12 mois a été instaurée pour évaluer l'innocuité à long terme, l'efficacité, la durée de rémission à l'arrêt du traitement, la durabilité de la réponse et la tolérance du tapinarof.

Les patients ayant terminé les essais de 12 semaines étaient éligibles pour un traitement en ouvert de 40 semaines et un suivi de 4 semaines. Le traitement était basé sur le score PGA. Les patients entrant avec PGA ≥ 1 ont reçu du tapinarof jusqu'à ce qu'ils atteignent le PGA 0. Les patients avec PGA 0 ont arrêté le tapinarof et ont été surveillés pour évaluer la durée de leur rémission. Les patients avec PGA ≥ 2 ont été retraités jusqu'à ce que le PGA 0 soit atteint.

Dans l'ensemble, 91,6 % ($n = 763$) des patients éligibles se sont inscrits; 40,9 % des patients ont atteint le PGA 0 et 58,2 % des patients entrant avec un PGA ≥ 2 ont atteint un PGA 0 ou 1. La durée moyenne de la rémission hors traitement pour les patients atteignant un PGA 0 était de 130,1 jours.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la folliculite (22,7 %), la dermatite de contact (5,5 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (4,7 %).

Bien sûr, il s'agit d'un essai ouvert mais l'efficacité s'est améliorée au-delà des essais de 12 semaines, avec un taux de blanchiment de 40,9 %, une durée de rémission d'environ 4 mois sans traitement, une durabilité du traitement et une sécurité constantes.

Sur les données des essais Psoaring, la FDA a donné son approbation et l'EMA examine la demande du laboratoire. Le prix de ce médicament aux États-Unis est de 1 405 \$ le tube de 60 g.

>>> La crème de calcipotriol/bétaméthasone

La crème de calcipotriol/bétaméthasone (CAL/BDP) a reçu l'accord de la Haute Autorité de santé (HAS) pour le remboursement en novembre 2022 du traitement du psoriasis léger à modéré, y compris du cuir chevelu chez l'adulte.

La crème CAL/BDP au même dosage que le produit existant en gel, pommade et mousse est un nouveau traitement du psoriasis en plaques basé sur une nouvelle technologie (PAD-crème), pour fabriquer des crèmes aqueuses avec des composants lipophiles.

Une analyse [4] groupée des résultats rapportés par les patients de deux essais de phase III, multicentriques, randomisés, à l'insu des investigateurs, actifs et contrôlés par véhicule évalue un total de 1 271 patients atteints de psoriasis en plaques léger à modéré selon l'évaluation globale du médecin (PGA). Les produits (soit le mélange en PAD-crème, soit le mélange commercialisé en gel) ont été appliqués une fois par jour pendant 8 semaines.

La proportion de patients considérant que leur traitement s'était amélioré de

2 grades sur l'échelle PGA ou avait atteint PGA 0 était significativement plus élevée dans le groupe CAL/BDP PAD-crème par rapport au comparateur actif (suspension/gel de CAL/BDP) (semaine 8, 44,2 % vs 27,9 % ; $p < 0,0001$). Un score DLQI de 0 ou 1 a été obtenu par 43,8 % des patients à la semaine 8 dans le groupe CAL/BDP crème vs 34,2 % dans le groupe CAL/BDP suspension/groupe gel ($p = 0,0005$). La crème CAL/BDP PAD a démontré une commodité de traitement du psoriasis significativement plus grande que la suspension/gel CAL/BDP à tous les moments étudiés, y compris concernant le caractère gras de la formulation et la satisfaction globale du traitement.

CAL/BDP PAD-crème est un nouveau traitement topique pour le psoriasis qui, grâce à la technologie PAD, offre une amélioration substantielle de la qualité de vie et de la satisfaction pour les patients. Compte tenu de ces données, la crème CAL/BDP PAD peut permettre une meilleure observance du traitement, ce qui pourrait finalement entraîner de meilleurs résultats dans la pratique clinique.

2. Les traitements plus expérimentaux mais prometteurs

>>> Le gel de méthotrexate

Voici enfin un gel de méthotrexate (MTX) qui semble dépasser les recherches fondamentales ! Un gel topique de MTX à 1 % a en effet été comparé à la crème topique de calcipotriol à 0,005 % (CPL) dans le traitement du psoriasis en plaques localisé [5].

Cette étude comparative prospective a inclus 40 patients atteints de psoriasis en plaques localisé à qui on avait demandé d'appliquer du MTX d'un côté (groupe A) et du CPL de l'autre (groupe B) 2 fois par jour pendant 12 semaines. Des évaluations cliniques et dermoscopiques avant, hebdomadairement pendant et après 3 mois de traitement ont été réalisées. L'évaluation immuno-histopathologique

a été réalisée sur des biopsies cutanées de 10 patients de chaque groupe avant et après traitement.

Au bout de 12 semaines, on notait une amélioration nette complète de 97,5 % des lésions du groupe A traitées avec le gel MTX 1 % contre 37,5 % des lésions du groupe B traitées avec la crème de calcipotriol 0,005 % ($p < 0,001$). Il y avait une amélioration statistiquement significative de l'érythème qui était totalement éliminé chez 67,5 % vs 22,5 % des patients, de la desquamation chez 75 % vs 17,5 % et de l'infiltration chez 72,5 % vs 27,5 % dans le groupe A vs B, respectivement ($p < 0,001$). Ces résultats ont été confirmés par des constatations dermoscopiques et immuno-histopathologiques.

Allons-nous vers une efficacité locale du MTX avec un gel peu gras et sans effets secondaires ? Des études complémentaires sont, bien sûr, nécessaires mais c'est la première fois qu'il y a une publication prospective avec un produit qui semble stable et une étude comparative.

>>> Deux autres traitements connus mais en utilisation locale pour les ongles sont proposés dans deux articles

● Le MTX en injection

Le but de cette étude était de comparer la réponse au traitement et le maintien de la réponse au cours du suivi de 12 patients atteints de psoriasis matriciel unguéal limité à quelques ongles, qui ont été traités par des injections intralésionnelles de méthotrexate (MTX) 25 mg/mL ou d'acétonide de triamcinolone 10 mg/mL [6]. Les patients ont été traités toutes les 6 semaines pendant 24 semaines et suivis pendant 6 mois. Une documentation photographique et une évaluation par le *Nail Psoriasis Severity Index* ont été réalisées lors de chaque séance puis à chaque visite de suivi. À la fin des 4 séances, tous les patients constataient une amélioration de leur maladie, laquelle s'est poursuivie au cours du suivi, en particulier pour le groupe traité au MTX.

● La ciclosporine

Une étude prospective a été menée afin d'analyser l'efficacité et la tolérance d'une pommade hydrogel topique à la ciclosporine dans le psoriasis des ongles [7]. Trois patients, pour un total de 44 ongles, ont été traités avec une pommade topique à base d'hydrogel de ciclosporine. Tous les ongles ont été évalués (avant le début du traitement, tous les 28 jours et après 12 semaines de traitement) par les mêmes dermatologues, à travers des évaluations cliniques et onychoscopiques. Les patients ont également été invités à évaluer l'observance de l'utilisation du produit. Une réponse complète (RC) a été observée chez 2 des 3 patients ; une réponse partielle (RP) a été observée chez le 3^e patient. Dans l'ensemble, 24 des 44 ongles avaient une RC et 20 une RP. La pommade hydrogel de ciclosporine a montré son efficacité et son innocuité dans le traitement du psoriasis des ongles. Le produit s'est également révélé stable dans sa composition, facile à appliquer et non inconfortable pour le patient.

Il faut cependant savoir que ces traitements ne sont potentiellement intéressants que pour des patients n'ayant que peu d'ongles touchés, sans retentissement fonctionnel ou social important. En effet, les traitements systémiques, en particulier les biothérapies, ont pour nombre d'entre eux une bonne efficacité prouvée par de multiples études sur les ongles et même isolée ou avec peu de surface atteinte en dehors des ongles. L'atteinte des ongles, notamment des mains, est une indication de ces traitements.

Les traitements systémiques non biothérapeutiques

1. Le méthotrexate

>>> Le poster P018-313 des JDP 2022 exposait une méthode Delphi réunissant 33 experts (moyenne de

I L'Année thérapeutique

traitement de 53 patients atteints de psoriasis modéré à sévère par mois) au sujet de "*l'utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère*". Il leur a été demandé de voter pour 180 propositions et de répondre à 11 questions ouvertes sur plusieurs tours en estimant que le consensus était atteint lorsque 80 % d'entre eux s'accordaient sur une option donnée. Le consensus a été vite obtenu pour placer le méthotrexate en première intention.

>>> Mais à quelle dose ?

Un autre eDelphi [8], international celui-ci, a réuni 180 dermatologues experts entre le 20 septembre et le 21 mars pour s'accorder sur les modes de prescription du MTX. 31 % de ces dermatologues travaillaient dans des pays non occidentaux. Après plusieurs tours de eDelphi, ils ont terminé par une réunion en présentiel. 20 des 21 items ont donné lieu à un consensus et les réponses les plus importantes correspondaient globalement aux recommandations que nous connaissons :

- pas de dose test sauf chez les patients vulnérables ;
- dose initiale de 15 à 25 mg par semaine ;
- prise orale et passage à la forme sous-cutanée en cas d'effets gastro-intestinaux ;
- administration d'acide folique 24 h après la prise du MTX, en une prise.

>>> Per os ou en injections sous-cutanées ?

L'année dernière, des articles concluaient sur une supériorité de la forme injectable du point de vue de l'efficacité et s'accordaient sur le fait qu'il y avait moins de signes gastro-intestinaux avec ce mode d'administration.

Cette année de nouveaux articles sont moins formels :

- Une étude randomisée [9], comparative, en simple aveugle, de 32 semaines, a

été menée. La réponse clinique a été évaluée à l'aide du PASI et la satisfaction globale du patient a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Au total, 77 patients ont terminé l'étude : 38 dans le groupe injection sous-cutanée (SC) et 39 dans le groupe MTX oral. Aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée dans le nombre atteignant une amélioration PASI de 75 %, 90 % et 100 % aux semaines 16 et 32 : PASI 75 ($p = 0,14$ et $p = 0,21$, respectivement), PASI 90 ($p = 0,23$ et $p = 0,18$) et PASI 100 ($p = 0,62$ et $p = 0,22$). Selon l'EVA moyenne, aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée à aucun moment, sauf à la semaine 32 où l'EVA moyenne était significativement plus élevée dans le groupe SC ($p = 0,03$). Les événements indésirables étaient comparables dans les deux groupes. Les auteurs concluaient que l'administration SC et orale de MTX avait eu des efficacités similaires dans l'amélioration du score PASI, même à la dose tolérable la plus élevée. Cependant, le groupe de patients SC MTX avait une satisfaction globale plus élevée que le groupe MTX oral. Aucune différence de tolérance n'avait été constatée.

- Dans le deuxième article [10], il s'agit d'un essai en simple aveugle portant sur 50 patients en prise orale/50 patients par voie SC à la dose de 15 à 25 mg/semaine, les 2 groupes étant comparables sur les doses et les caractéristiques. Les patients étaient suivis sur 12 semaines ou jusqu'à l'obtention du PASI 90. À S12, 78 % ont obtenu le PASI 90 en injection et 62 % *per os*. Pour les PASI 90, ils étaient obtenus plus rapidement en SC et le DLQI était meilleur aussi par voie SC car il y avait moins d'effets gastro-intestinaux.

Qu'en déduire ? Les groupes sont de petite taille et le pourcentage de PASI 90 dans la seconde étude est très favorable par rapport aux résultats habituels. Le plus raisonnable est de discuter avec les patients des deux voies possibles et de suivre leur préférence.

>>> Et la fibrose hépatique ? [11]

On sait maintenant que le pouvoir fibrosant du MTX est faible et que la fibrose chez les patients psoriasiques est avant tout due aux comorbidités métaboliques. Mais administrer du MTX à un patient ayant une fibrose est, bien sûr, contre-indiqué. Une étude cas-témoins a réuni 61 patients psoriasiques traités par le MTX et ayant atteint une dose cumulative de 1 g et 54 patients psoriasiques naïfs de MTX. Le risque de fibrose a été évalué de trois façons :

- le FibroScan ;
- le score FIB-4 (score reconnu que vous trouvez à présent calculé sur les résultats biologiques fournis par la plupart des laboratoires utilisant l'âge, les chiffres des ALAT, ASAT et le nombre de plaquettes) ;
- le score APRI (qui utilise seulement les ASAT et le nombre de plaquettes).

Il en ressort que l'ordre de fiabilité de ces examens est FibroScan > FIB-4 > APRI, et que la fibrose est indépendante de la dose cumulée. Les facteurs de risque indépendants de fibrose hépatique étaient l'utilisation du MTX, avec une augmentation des transaminases, le diabète et un IMC élevé.

>>> MTX et vaccins contre la COVID ?

Les traitements immunosuppresseurs inhibent l'immunité induite par le vaccin contre le SARS-CoV-2. Les auteurs ont évalué si une interruption de 2 semaines du traitement au méthotrexate, immédiatement après le rappel du vaccin contre la COVID-19, améliorerait les réponses anticorps par rapport à un traitement ininterrompu chez les patients atteints de maladies inflammatoires à médiation immunitaire [12].

Ils ont réalisé un essai de supériorité ouvert, prospectif, multicentrique, randomisé, contrôlé, à deux bras, en groupes parallèles, dans 26 hôpitaux du Royaume-Uni. Ils ont recruté des patients atteints de maladies chroniques inflammatoires

I L'Année thérapeutique

cutanées et rhumatologiques qui prenaient une faible dose hebdomadaire de méthotrexate (≤ 25 mg par semaine) pendant au moins 3 mois. Les participants devaient également avoir reçu 2 doses de vaccin primaire du programme britannique de vaccination contre la COVID-19. Ils ont réparti aléatoirement les participants (1:1) en suspendant le traitement au MTX pendant 2 semaines, immédiatement après leur rappel vaccinal, ou en poursuivant le traitement comme d'habitude. Les participants, les enquêteurs, le personnel de recherche clinique et les analystes de données ont été démasqués, tandis que les chercheurs effectuant les analyses de laboratoire ont été masqués pour l'affectation des groupes. Le critère de jugement principal était les titres d'anticorps S1-RBD, 4 semaines après avoir reçu la dose de rappel du vaccin C. 127 patients ont été inclus dans le groupe "continuer le MTX" et 127 dans le groupe "suspendre le MTX".

Après 4 semaines, la moyenne géométrique du titre d'anticorps S1-RBD était de 22 750 U/mL (IC95 % : 19 314-26 796) dans le groupe "suspendre le MTX" et de 10 798 U/mL (8 970-12 997) dans le groupe "continuer le MTX". L'augmentation de la réponse en anticorps dans le groupe "suspendre le MTX" était constante, quels que soient la dose de MTX, la voie d'administration, le type de maladie inflammatoire, l'âge, la plateforme de vaccination primaire et les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave lié à l'intervention.

Une interruption de 2 semaines du traitement au méthotrexate pour les personnes atteintes de maladies inflammatoires à médiation immunitaire a entraîné une augmentation accrue des réponses en anticorps après la vaccination contre la COVID-19. Cette intervention est simple, peu coûteuse et facile à mettre en œuvre. Elle pourrait potentiellement se traduire par une efficacité accrue du vaccin et une durée de protection augmentée pour les groupes sensibles, sans provoquer de

poussée de la maladie inflammatoire si la maladie est bien contenue et stable.

2. L'acitrétine

Ce médicament n'est plus le sujet de nombreuses publications depuis que des traitements nettement plus efficaces et maniabiles se sont imposés. Le eDelphi national l'a gardé comme traitement du psoriasis vulgaire en cas de cancer évolutif. On peut ajouter que les psoriasis palmoplantaires restent une bonne indication chez l'homme ou la femme après la ménopause et dans le psoriasis infantile.

Le Dr Mahé a récemment publié dans les *Annales* une lettre soulignant l'intérêt chez l'enfant d'une association de traitement avec des petites doses de MTX et une potentialisation pour des doses faibles de chacun de ces traitements.

3. La ciclosporine

Ce traitement a été classé dans le eDelphi national comme utile en cas de grossesse. En sachant que nous avons aussi maintenant le certolizumab pegol, anti-TNF α , dans cette indication, avec moins de risque d'effets secondaires.

En revanche, il est apparu dans une étude taïwanaise à grande échelle, sur les registres de leur assurance maladie, que la ciclosporine est le seul traitement systémique du psoriasis à augmenter le risque de cancer si le traitement est administré > 12 mois (OR = 1,57 ; $p = 0,01$), comparé aux traitements par le MTX, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la sulfadiazine, l'étanercept, l'adalimumab et l'ustékinumab.

4. L'aprémilast

>>> Étude chez l'enfant [13]

Cette étude de phase III (SPROUT) randomisée (2:1), multicentrique, en double aveugle, contre placebo présente l'efficacité et la tolérance de l'aprémi-

last dans le psoriasis de l'enfant de 6 à 17 ans, vs placebo pendant 16 semaines, puis pendant une phase d'extension jusqu'à 1 an. Une période d'observation de 14 semaines était ensuite respectée après l'arrêt du traitement. Les caractéristiques du psoriasis chez les enfants inclus étaient un PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 %, sPGA ≥ 3 , en échec de traitement topique. Les enfants pesant entre 20 et 50 kg recevaient une dose de 20 mg $\times$ 2/j, les enfants de plus de 50 kg recevaient une dose de 30 mg $\times$ 2/j.

Le critère de jugement principal était un score sPGA de 0 ou 1 ou une réduction du score ≥ 2 points à la semaine 16. 245 enfants ont été inclus entre décembre 2018 et décembre 2021.

À la semaine 16, 33,1 % des enfants avaient un score sPGA de 0 ou 1 ou une réduction du score ≥ 2 points dans le bras aprémilast vs 11,5 % dans le bras placebo ($p < 0,0001$). Ces résultats restaient significatifs lors de l'analyse en sous-groupes de poids et d'âge, et l'efficacité était plus importante dans le groupe 6-12 ans.

Concernant la tolérance, sans surprise, l'effet secondaire le plus souvent observé était la diarrhée dans 20,2 % des cas, les nausées (19,6 %), les douleurs abdominales (19,6 %), les vomissements (17,8 %) et les céphalées (10,4 %).

En conclusion, l'aprémilast semble avoir une efficacité intéressante dans la prise en charge du psoriasis de l'enfant. Ses avantages sont, comme chez l'adulte, la prise orale et l'absence de surveillance biologique. Le profil de tolérance semble identique à celui de l'adulte, néanmoins la fréquence de survenue des diarrhées dans cette tranche d'âge pose question. Les auteurs soulignent que les symptômes digestifs régressent dans les 3 jours suivant l'arrêt du traitement.

>>> Psoriasis palmoplantaire

Pour le psoriasis palmoplantaire, qui est une localisation difficile à traiter, un

article fait la revue des publications sur le MTX et l'aprémilast dans cette indication [14]. Les objectifs de cette revue étaient d'étudier l'efficacité de l'aprémilast par rapport au placebo dans le psoriasis palmoplantaire (PP) et la pustulose palmoplantaire (PPP), ainsi que l'efficacité de l'aprémilast par rapport au méthotrexate dans le PP.

Une recherche documentaire a été menée dans PubMed, clinicaltrials.gov et Embase en juillet 2022. Des publications portant sur des sujets atteints de PP ou de PPP, traités avec l'aprémilast, qui rapportaient des résultats spécifiques à cette localisation palmoplantaire, ont été utilisées. Les critères d'évaluation principaux étaient une amélioration de 50 % de l'indice PPPASI et une amélioration de l'évaluation globale par le médecin sur cette localisation (PPPGA) à 0 ou 1 chez les patients avec un PPPGA initial ≥ 3 .

Dix-sept études originales (dont 5 essais cliniques randomisés [ECR] contrôlés par placebo, un essai clinique de phase II, 2 essais comparatifs randomisés sur le méthotrexate, 6 études de cohorte et 3 séries de cas) ont été analysées, totalisant 1 117 participants. La méta-analyse de 4 ECR contrôlés par placebo étudiant le PP a révélé que le traitement par l'aprémilast était supérieur au placebo pour atteindre un PPPGA de 0/1 (PPGA initial ≥ 3) après 16 semaines de traitement ($n = 244$; OR = 2,69 [1,39-5,22]). L'aprémilast était supérieur au placebo pour atteindre un PPPASI 50 à la semaine 16 dans le seul ECR contrôlé par placebo sur le PPP (78,3 vs 40,9 %); $p = 0,0003$). L'aprémilast était comparable au méthotrexate pour atteindre un PPPASI 50 à la semaine 16 en PP (59,5 vs 64,3 %; $n = 84$; $p = 0,65$). Les études non randomisées ont généralement montré une amélioration marquée de PPPASI, PPPGA [15].

L'étude EMBRACE [16] porte sur les psoriasis avec un fort retentissement sur la qualité de vie mais avec une surface corporelle atteinte limitée. Au

cours de cette étude internationale randomisée de phase IV, contrôlée contre placebo, 277 patients présentant une surface corporelle limitée mais avec atteinte d'une ou plusieurs zones d'intérêt et une qualité de vie (QdV) altérée ont été inclus (185 sous aprémilast, 92 sous placebo). Le traitement par 30 mg d'aprémilast 2 fois par jour a entraîné une amélioration significativement plus importante de la QdV, de l'atteinte cutanée et des résultats rapportés par les patients (PROs) à la semaine 16, comparativement au placebo ($p < 0,0001$). Ces zones spéciales comprenaient la main, le visage, le cou, le cuir chevelu, les ongles, les organes génitaux et les zones palmoplantaires.

Lorsque le traitement topique échoue, l'aprémilast oral peut être une bonne option pour les patients atteints de psoriasis limité, surtout si une topographie difficile est impliquée.

La FDA a donné son accord pour l'utilisation de l'aprémilast pour les psoriasis légers à modérés résistants aux traitements locaux.

>>> Survie en vie réelle du traitement

La survie en vie réelle de l'aprémilast est difficile à juger, car elle paraît très différente selon les études :

- une étude rétrospective [17], menée entre 2015 et 2018 et portant sur 93 patients, montre une survie à 6 mois de 69,5 %, à 12 mois de 34,7 % et à 24 mois de 25,8 % avec une durée médiane de survie de 8 mois ;
- une étude prospective [18], observationnelle et multicentrique (APRAISAL), portant sur 287 patients bio-naïfs et ayant des psoriasis modérés, montre une survie à 12 mois de 85,3 % ;
- enfin, une étude rétrospective [19] portant sur 111 patients met en évidence une survie de $21,8 \pm 10,6$ mois.

Toutes ces études soulignent que ce traitement a une survie plus longue si le psoriasis est modéré, non sévère et bio-naïf.

Et quel régime pour mon psoriasis, docteur ?

Le Pr Jérémie Sellam, rhumatologue, a été invité au congrès du groupe psoriasis de la SFD 2022 où il a tenu une conférence sur l'alimentation et l'inflammation. Les patients nous posent souvent des questions sur le rôle de l'alimentation et, même s'ils ne nous en posent pas, 20 % des patients ont changé leur alimentation, 80 % sans avis médical et 20 % en consultant un professionnel de santé.

Ce sujet participe souvent à une rupture de la relation médecin-malade. Le patient, si on ne s'intéresse pas à ces sujets, se tourne vers des médecines complémentaires, voire vers les pires alternatives (40 à 80 % des patients y ont recours). Ces constatations sont à l'origine de la rédaction par la Société française de rhumatologie de recommandations sur l'alimentation des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Le principe de ces recommandations peut très probablement s'extrapoler au psoriasis et à toute autre maladie inflammatoire chronique :

- ne pas arrêter un traitement de fond si le patient en prend un ;
- les mesures diététiques sont un complément pour lequel le niveau de preuve scientifique est faible ;
- il faut appuyer les recommandations sur des données scientifiques ;
- le patient peut ainsi s'impliquer plus activement dans le contrôle de sa maladie ;
- il faut tenir compte du contexte culturel et socioéconomique ;
- ces recommandations doivent toujours être faites en parallèle avec la promotion d'une activité physique.

Concernant l'alimentation, les preuves scientifiques ont montré les bienfaits de la perte de poids, de la supplémentation en acide gras polyinsaturés – surtout les oméga-3 (poissons gras et huiles végétales lin, colza, noix) – et les vertus du régime méditerranéen qui est bénéfique sur l'inflammation et les comorbidités

I L'Année thérapeutique

cardiovasculaires. Il convient d'éviter les aliments ultra-transformés.

Les régimes d'exclusion sont très à la mode, mais délétères dans leur ensemble, entraînant des carences multiples, diminuant la qualité de vie et la vie sociale tout en coûtant cher (les aliments sans gluten, par exemple, sont 2 fois plus chers au moins que leur équivalent avec gluten). Il est donc conseillé d'expliquer et d'essayer d'encadrer les patients adeptes de ces régimes.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEBWOHL MG, KIRCIK LH, MOORE AY *et al.* Effect of Roflumilast cream vs vehicle cream on chronic plaque psoriasis: the Dermis-1 et Dermis_2 randomized clinical trials. *JAMA*, 2022;328:1073-1084.
2. LEBWOHL MG, GOLD LS, STROBER B *et al.* Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2021; 385:2219-2229.
3. STROBER B, GOLD LS, BISSENETTE R *et al.* One-year safety and efficacy of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: results from the PSOARING 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:800-806.
4. ARMSTRONG A, PINTER A, SELMER J *et al.* Pooled analysis demonstrating superior patient-reported psoriasis treatment outcomes for calcipotriene/ betamethasone dipropionate cream versus suspension/gel. *J Drugs Dermatol*, 2022; 21:242-248.
5. EL GAYAR MA, ATWA D, GIRGIS G *et al.* Clinical, dermoscopic, and histopathologic evaluation of topical methotrexate 1% hydrogel versus topical Calcipotriol 0.005% cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5779-5789.
6. STARACE M, ALESSANDRINI A, IORIZZO M *et al.* A pilot study of intralesional methotrexate injections versus triamcinolone acetonide in patients affected by nail matrix psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:1165-1168.
7. GALLO G, MASTORINO L, BARILÀ D *et al.* Topical cyclosporine hydrogel preparation : a new therapeutic. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15917.
8. VAN HUIZEN MA, MENTING SP, GYULAI R *et al.* International eDelphi Study to Reach Consensus on the Methotrexate Dosing Regimen in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2022;158: 561-572.
9. CHOONHAKARN C, CHAOWATTANAPANIT S, JULANON N *et al.* Comparison of the clinical efficacy of subcutaneous vs. oral administration of methotrexate in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:942-948.
10. DOGIA S, SINGH N, KUMAR S *et al.* Comparison of overall efficacy and safety of oral vs subcutaneous methotrexate in severe psoriasis. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15656.
11. LEE JHM, LOO CH, TAN WC *et al.* Comparison of noninvasive screening tools for hepatic fibrosis, association with methotrexate cumulative dose, and risk factors in psoriasis patients. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15203.
12. ABHISHEK BOYTON RJ, PECKHAM N *et al.* Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment versus continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): a randomised, open label, superiority trial. *Lancet Respir Med*, 2022;10:840-850.
13. AUBERT H d'après Belloni Fortina A *et al.* Étude SPROUT : aprémilast dans le traitement du psoriasis de l'enfant. Communication orale EADV, septembre 2022.
14. CHOU YJ, WU CY, PAN TY *et al.* Risk of malignancy in patients with psoriasis receiving systemic medications: a nested case-control study. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15804.
15. SPENCER RK, ELHAGE KG, JIN JQ *et al.* Apremilast in palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2023;13:437-451.
16. MROWIETZ U, BARKER J, CONRAD C *et al.* Efficacy and safety of apremilast in patients with limited skin involvement, plaque psoriasis in special areas and impaired quality of life: Results from the EMBRACE randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;37:348-355.
17. DISTEL J, CAZZANIGA S, JAFARI SMS *et al.* Long-term effectiveness and drug survival of apremilast in treating psoriasis: a real-world experience. *Dermatology*, 2022;238:267-275.
18. IOANNIDES D, ANTONAKOPOULOS N, CHASAPI V *et al.* A real-world, non-interventional, prospective study of the effectiveness and safety of apremilast in bio-naïve adults with moderate plaque psoriasis treated in the routine care in Greece - the 'APRAISAL' study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:2055-2063.
19. FILIPPI F, PATRIZI A, LEZZI *et al.* Use of Apremilast in the psoriasis treatment: a real-life multicenter Italian experience. *Ital J Dermatol Venerol*, 2022;157:313-317.

L'auteur a déclaré avoir des liens d'intérêts avec Amgen, Almirall, Janssen, Leo Pharma.

I L'Année thérapeutique



→ A.-C. FOUGEROUSSE

Nouveautés sur les traitements systémiques non conventionnels

1. Nouveaux traitements

>>> PF-06826647, un nouvel inhibiteur de TYK2 oral

Une étude de phase IIb a évalué plusieurs posologies de cette molécule orale (50, 100, 200, 400 mg) *versus* placebo sur 16 semaines [1]. 178 patients adultes avec un psoriasis en plaques modéré à sévère étaient inclus. À la semaine 16, plus de patients des bras 200 mg et 400 mg/j (respectivement 33 et 46,5 %) atteignaient le critère principal (PASI 90) en comparaison au placebo. Les effets secondaires les plus fréquents étaient des nasopharyngites, des infections des voies aériennes supérieures de sévérité légère à modérée et une élévation de la tension artérielle (surtout dans le bras 400 mg).

>>> Le spésolimab

On vous a déjà présenté le spésolimab l'année dernière, anti-IL36 très intéressant dans le psoriasis pustuleux généralisé, agissant sur l'immunité innée. C'est un anticorps sélectif humanisé qui bloque l'activation du récepteur de l'interleukine 36 (IL36R).

Après des premiers résultats dans une étude de preuve de concept sur 7 patients publiée en 2019, l'efficacité

du spésolimab (anticorps anti-IL36R) a été évaluée dans une étude de phase II. Des patients adultes en poussée aiguë de psoriasis pustuleux généralisé étaient randomisés 2:1 pour recevoir du spésolimab 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 la fièvre et une sensation de malaise.

En revanche, une étude de phase II a évalué le spésolimab (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 spésolimab et placebo sur le critère PPPASI 50 ou 75.

Le psoriasis pustuleux généralisé est une maladie rare auto-inflammatoire qui évolue soit seulement par poussées intermittentes, soit en continu avec des poussées. Les poussées peuvent menacer le pronostic vital et l'atteinte de la qualité de vie des patients est majeure. Ils sont souvent hospitalisés pendant les poussées.

Cette gravité, l'effet spectaculaire du spésolimab et sa bonne tolérance ont favorisé sa reconnaissance par la FDA en fin d'année dernière, puis l'obtention de l'AMM européenne récemment et son passage en France en accès précoce dans les hôpitaux. Il est indiqué dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé chez les adultes en monothérapie.

>>> Vunakizumab

Une étude de phase II a évalué plusieurs dosages (40, 80, 160 ou 240 mg

aux semaines 0, 4, 8 et 12) de ce nouvel anticorps humanisé anti-IL17A *versus* placebo chez 187 patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère [2]. Le critère principal (PASI 75 à la semaine 12) était plus statistiquement fréquemment atteint dans les différents bras de traitement en comparaison au placebo avec respectivement 56,8 % pour 40 mg, 65,8 % pour 80 mg, 81,6 % pour 160 mg, 86,5 % pour 240 mg et 5,4 % pour le placebo. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures. Aucun cas de candidose orale, de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) ou de cancer n'était rapporté.

>>> Données à la semaine 52 du deucravacitinib

Le deucravacitinib est un inhibiteur de TYK2 oral. Les résultats à 52 semaines de l'étude de phase III *versus* placebo et apremilast ont été publiés [3]. À la semaine 24, les patients répondeurs PASI 75 dans le bras deucravacitinib étaient randomisés 1:1 pour placebo ou deucravacitinib, les répondeurs PASI 75 du bras apremilast interrompaient le traitement. Dans le bras placebo, du deucravacitinib était repris en cas de perte de plus de 50 % de la réponse PASI mesurée à la semaine 24. La **figure 1** illustre l'évolution de la réponse PASI 75 à partir de la semaine 24 dans le bras initial deucravacitinib. Des données à 2 ans ont été communiquées lors du congrès de l'EADV 2022 par Lebwohl *et al.*, retrouvant une stabilité des réponses PASI 75 et 90.

>>> Piclidenoson

Il s'agit d'un agoniste oral de l'A3-adénosine récepteur (A3AR), l'A3AR étant surexprimé dans les cellules inflammatoires. Cette molécule permet d'inhiber la production d'IL17 et d'IL23 dans les kératinocytes chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Une étude de phase III a évalué l'efficacité de 2 doses de

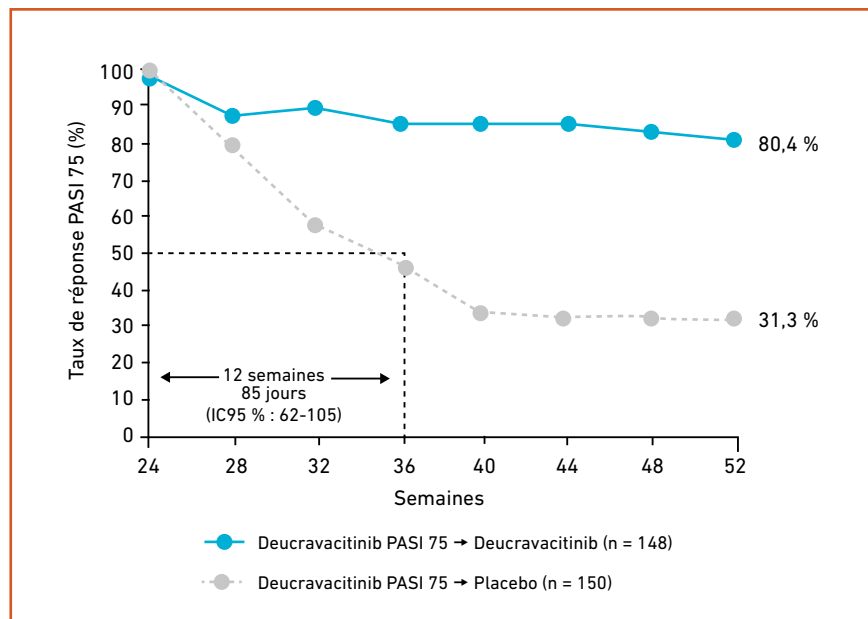


Fig. 1 : Évolution de la réponse PASI 75 entre S24 et S52.

piclidenoson (2 et 3 mg) *versus* aprémilast et placebo chez 407 patients avec un psoriasis en plaques modéré à sévère [4]. À la semaine 12, 10 % des patients du bras piclidenoson atteignaient le critère principal, et le piclidenoson était inférieur à l'aprémilast à la semaine 32. Cette molécule ne semble donc pas avoir de place dans l'arsenal thérapeutique actuel du psoriasis.

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

>>> Étude de stratégie thérapeutique : GUIDE

L'étude GUIDE a pour but de démontrer la non-infériorité (critère d'évaluation PASI < 3 à la semaine 68) de l'admini-

nistration du guselkumab toutes les 16 semaines *versus* le maintien toutes les 8 semaines chez les patients super répondeurs entre S28 et S68. L'ensemble des patients avec un psoriasis modéré à sévère reçoit du guselkumab à la posologie de l'AMM aux semaines 0, 4, 12, 20. À la semaine 28, les super répondeurs (c'est-à-dire les patients avec un PASI 0 aux semaines 20 et 28) sont randomisés 1 : 1 pour poursuivre le guselkumab toutes les 8 ou toutes les 16 semaines jusqu'à la semaine 68.

Les résultats à la semaine 28 ont été présentés à l'AAD [5] et ont permis d'identifier les facteurs associés aux super répondeurs : une durée d'évolution du psoriasis ≤ 2 ans et le fait d'être en 1^{re} ligne de biothérapie.

À la semaine 68, la proportion de patients avec un PASI < 3 était comparable dans les bras guselkumab toutes les 8 et toutes les 16 semaines, en revanche la proportion de patients répondeurs PASI ≤ 1 et PASI = 0 était supérieure dans le bras guselkumab toutes les 8 semaines (*fig. 2*) [6]. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité de vie (DLQI 0/1) entre les deux schémas d'administration. En pratique, cette étude permet d'adapter le traitement d'entretien par guselkumab

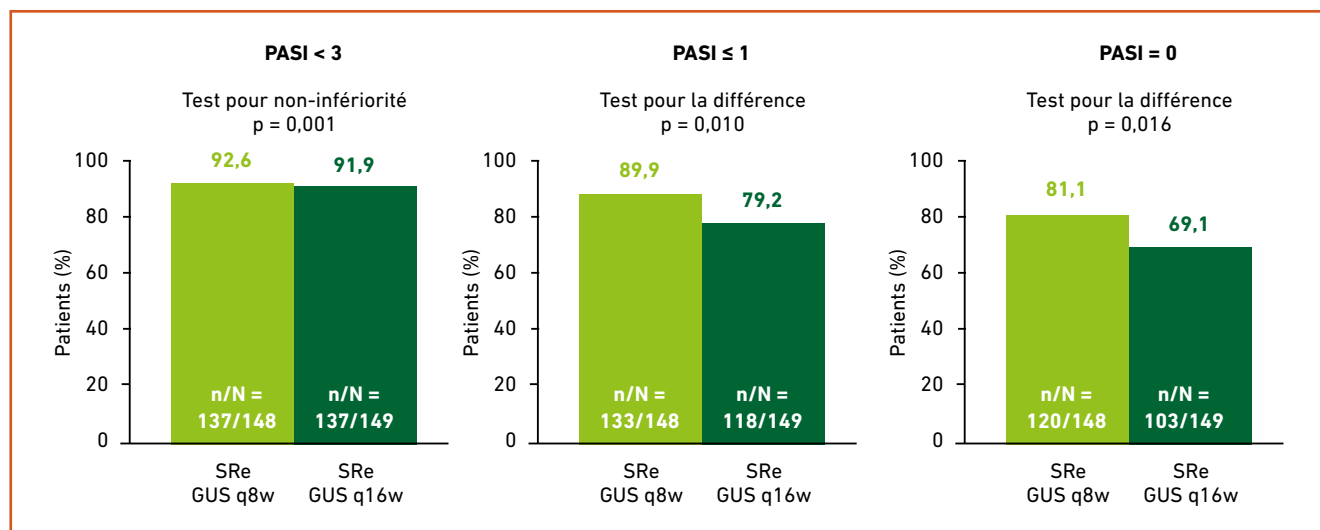


Fig. 2 : Réponses PASI à la semaine 68. GUS : guselkumab ; q8w : toutes les 8 semaines ; q16w : toutes les 16 semaines. SRe : super répondeurs.

L'Année thérapeutique

chez les patients blanchis dès S20 en doublant l'intervalle entre les injections dès 7 mois de traitement.

>>> Psoriasis pédiatrique

● Sécukinumab

Les résultats d'une étude randomisée multicentrique ayant évalué deux doses de sécukinumab (faible dose et forte dose) chez 84 patients âgés de 6 à 18 ans avec un psoriasis modéré à sévère ont été publiés [7]. Les patients de moins de 25 kg recevaient tous 75 mg de sécukinumab, les patients avec un poids de 25 à 50 kg recevaient 75 mg (faible dose) ou 150 mg (forte dose). Les patients de

plus de 50 kg recevaient 150 mg (faible dose) ou 300 mg (forte dose). La **figure 3** illustre les différents critères d'évaluation jusqu'à la semaine 52 en fonction des doses. Il n'y avait pas de différence dans l'amélioration du PASI ou du DLQI entre les deux doses de sécukinumab. Il n'y avait pas de nouveau signal de tolérance.

● Ixékizumab

L'étude IXORA-PEDS a évalué l'efficacité de l'ixékizumab *versus* placebo chez 171 patients de 6 à 18 ans avec un psoriasis modéré à sévère [8]. L'efficacité de l'ixékizumab à la semaine 12 a été maintenue jusqu'à la semaine 108 avec

91,7 % de PASI 75, 79 % de PASI 90 et 55,1 % de PASI 100 à la semaine 108. Aucun nouveau signal de tolérance n'apparaissait.

>>> Données de vraie vie

● Sécukinumab

L'étude SERENA, étude observationnelle multicentrique, a évalué le taux de maintien à long terme du sécukinumab chez des patients atteints de psoriasis, ayant déjà reçu au moins 16 semaines de sécukinumab à l'inclusion [9]. 1 756 patients étaient inclus, traités par sécukinumab depuis en moyenne 1,1 an. Le taux de rétention du sécukinumab à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 88 %, 76,4 % et 60,5 %. Les motifs d'arrêt principaux étaient le manque d'efficacité (42,6 %), un effet secondaire (17,4 %), la décision du médecin (12,2 %) et la décision du patient (11,6 %). 56 patients présentaient une candidose, 44 une infection sévère, 41 un cancer (le plus fréquent étant le carcinome basocellulaire), 6 une maladie inflammatoire chronique intestinale, 16 un MACE. La **figure 4** illustre le PASI absolu jusqu'à 3 ans.

● Survie des biothérapies dans le registre DERMBIO

Il s'agit d'une étude de cohorte danoise visant à évaluer la survie des traitements biologiques chez les patients atteints de psoriasis [10]. Tous les patients de DERMBIO entre novembre 2009 et novembre 2019 étaient inclus. L'aprémilast n'est pas recommandé au Danemark pour le psoriasis du fait de considérations coût/bénéfice et l'ordre d'utilisation des biothérapies est réglementé, avec une évolution des recommandations au cours de la période de l'étude. Le guselkumab ne pouvait pas être utilisé en 1^{re} ligne de biothérapie, le risankizumab et le tildrakizumab n'étaient pas disponibles sur la période analysée. 2 577 patients psoriasiques et 3 707 séquences thérapeutiques étaient analysés. La survie des traitements bio-

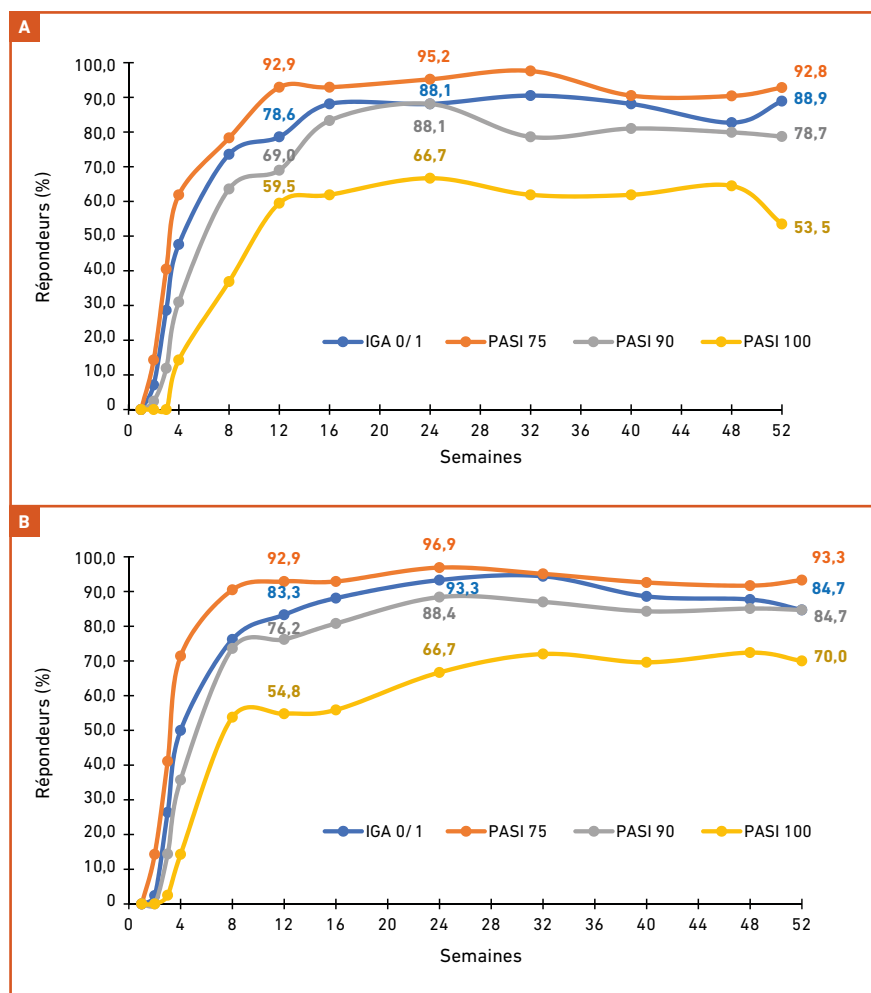


Fig. 3 : Critères d'évaluation jusqu'à la semaine 52 (A) faible dose, (B) forte dose.

L'Année thérapeutique

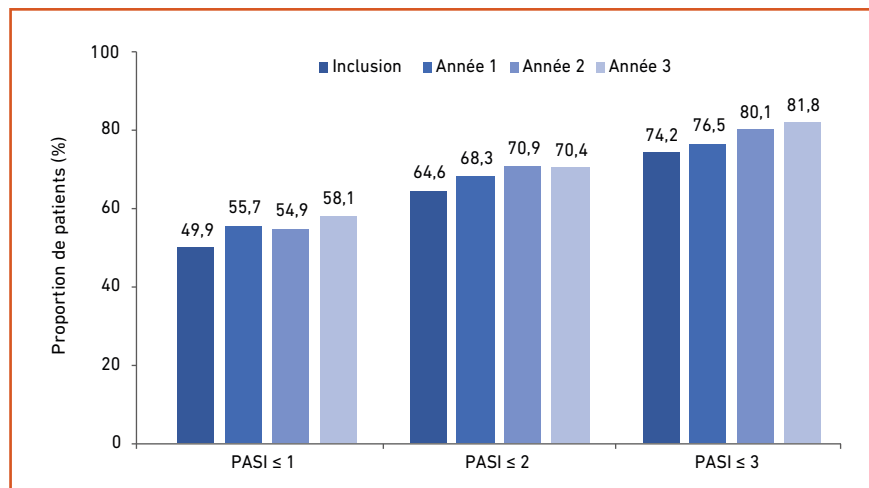


Fig. 4 : PASI absolu à 1, 2 et 3 ans.

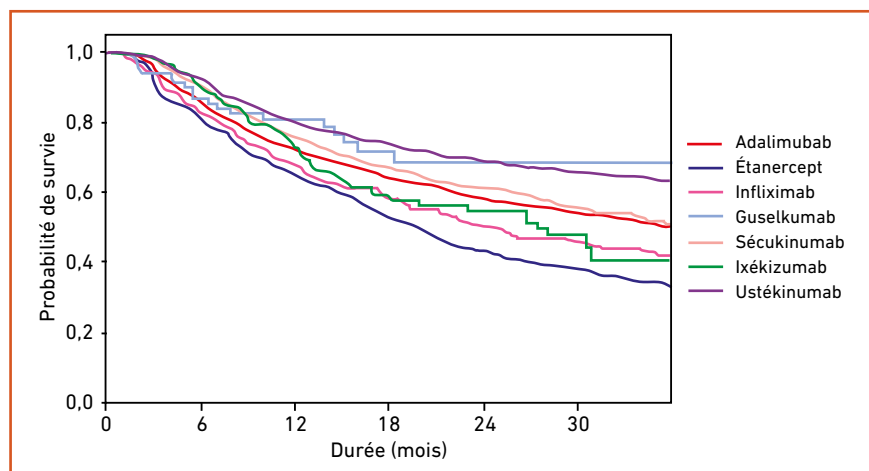


Fig. 5 : Survie des traitements pour tous les patients avec un psoriasis.

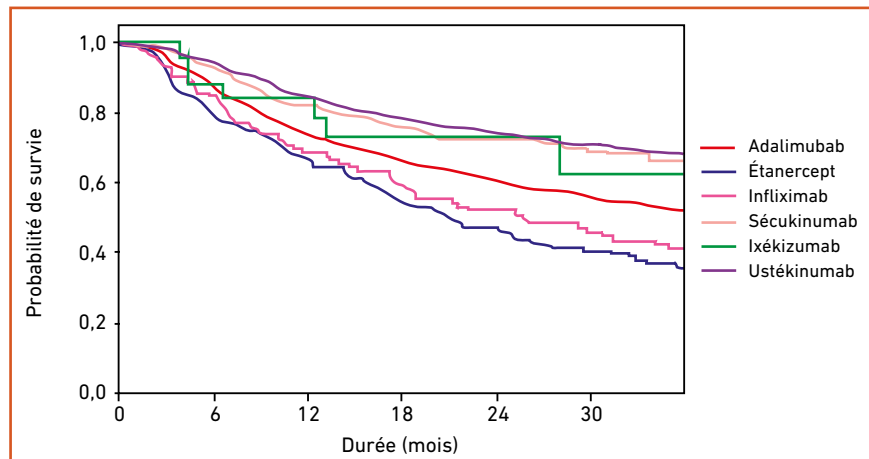


Fig. 6 : Survie des traitements pour les patients bio-naïfs avec un psoriasis.

logiques pour le psoriasis est présentée dans la **figure 5**, celle pour les patients naïfs de biothérapies dans la **figure 6**. Cette étude souligne l'excellente survie des anti-IL23p19 dans le psoriasis, puisque le guselkumab est la molécule avec la meilleure survie alors qu'il n'était pas autorisé en 1^{re} ligne de biothérapie, confortant des données internationales récentes.

• Survie des premières lignes de biothérapie en France

Une étude menée à partir des données du SNDS a évalué la persistance en vie réelle des biothérapies de 1^{re} ligne en France entre 2009 et 2021 [11]. Sur les 1 765 509 patients avec un psoriasis identifiés dans la base (définis par ≥ 2 délivrances de dérivés de la vitamine D topiques en 2 ans), 42 747 initiaient une 1^{re} ligne de biothérapie (anti-TNF 63 %, ustékinumab 17 %, anti-IL17 13 %, anti-IL23 8 %). La survie globale à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 61, 40 et 29 %. La **figure 7** illustre la survie en fonction des classes de biothérapie.

3. Rhumatisme psoriasique

>>> Bimékizumab

Une étude de phase III a évalué l'efficacité du bimékizumab (160 mg toutes les 4 semaines) *versus* placebo (relai bimékizumab à S16) avec un bras de référence adalimumab, chez 852 patients avec un rhumatisme psoriasique naïfs de biothérapie [12]. Le critère principal d'évaluation était l'ACR 50 à la semaine 16 *versus* placebo. La **figure 8** illustre les différents critères d'évaluation jusqu'à la semaine 24. Les patients traités par bimékizumab avaient moins de progression radiographique que ceux du bras placebo à la semaine 16. La tolérance était celle habituelle du bimékizumab dans le psoriasis avec respectivement 3 et 4 % d'infections à *Candida* aux semaines 16 et 24, principalement orales, majoritairement légères à modérées. Un cas de probable maladie inflammatoire chronique intestinale était

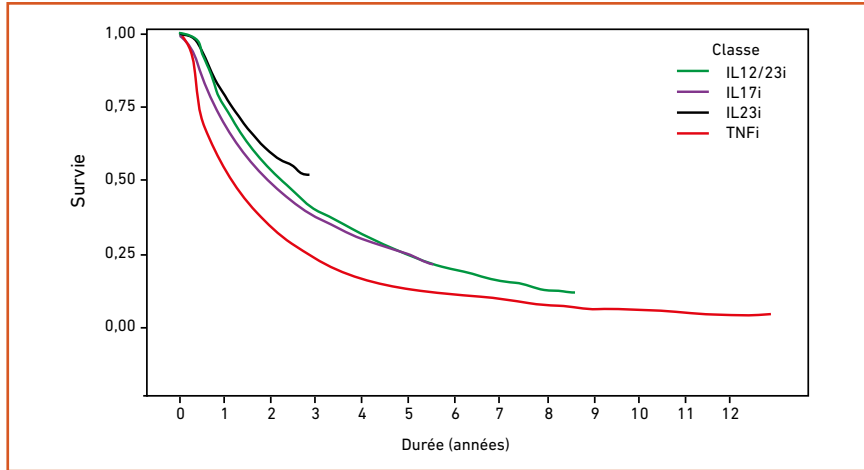


Fig. 7 : Survie des différentes classes de biothérapie en 1^{re} ligne de traitement. i = inhibiteur.

rapporté entre les semaines 16 et 24 chez un patient traité par bimékizumab.

Une deuxième étude de phase III a évalué l'efficacité à 16 semaines du bimékizumab *versus* placebo chez 400 patients avec un rhumatisme psoriasique en échec ou intolérance à 1 ou 2 anti-TNF [13]. Le critère principal était l'ACR 50 à la semaine 16, il était atteint pour 43,4 % des patients sous bimékizumab. Les résultats principaux sont présentés dans la **figure 9**.

Les données à 3 ans de l'extension de l'étude de phase II ont montré le maintien de l'efficacité (réponse ACR) et

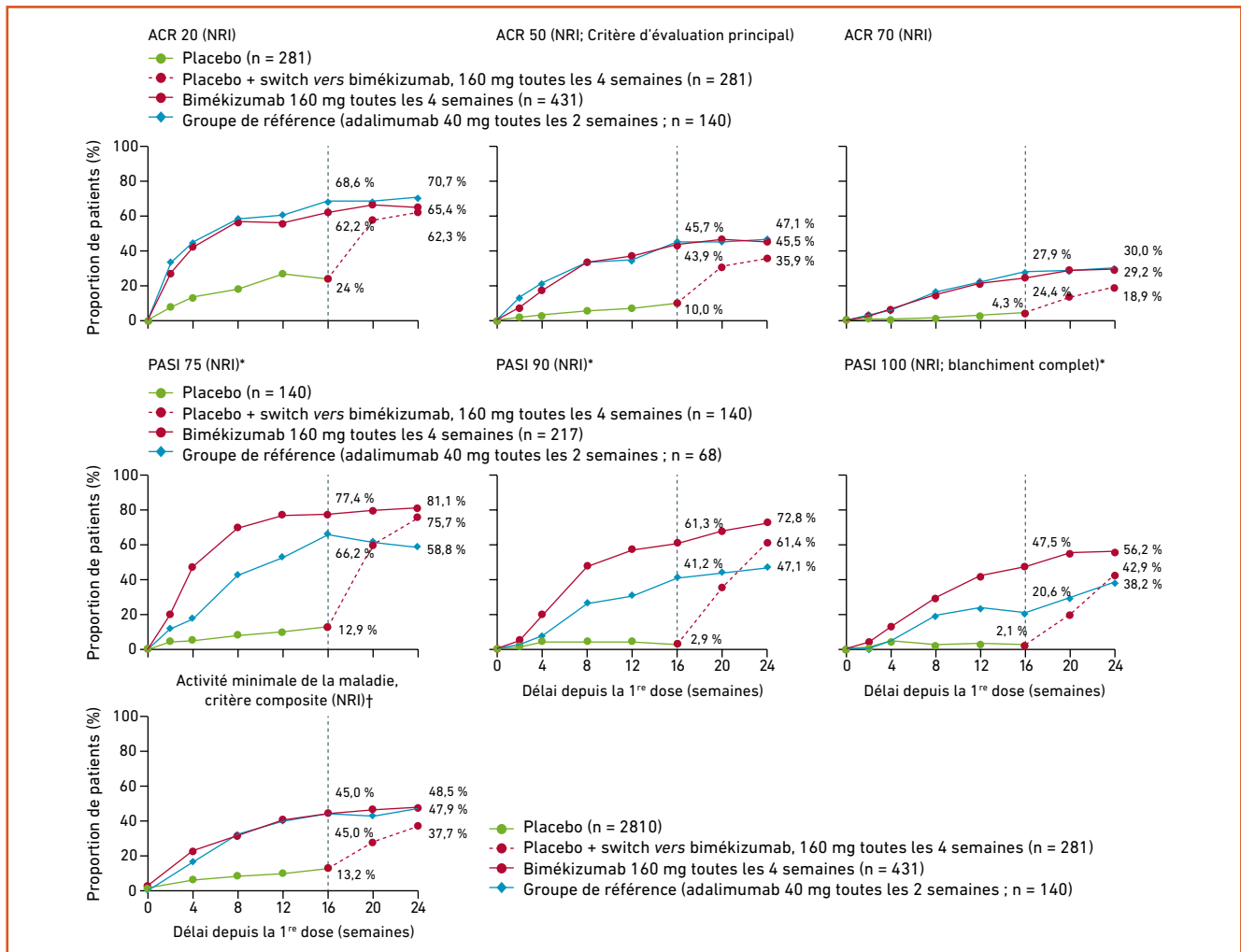


Fig. 8 : Réponses ACR, PASI et MDA jusqu'à la semaine 24. NRI : non-responder imputation.

L'Année thérapeutique

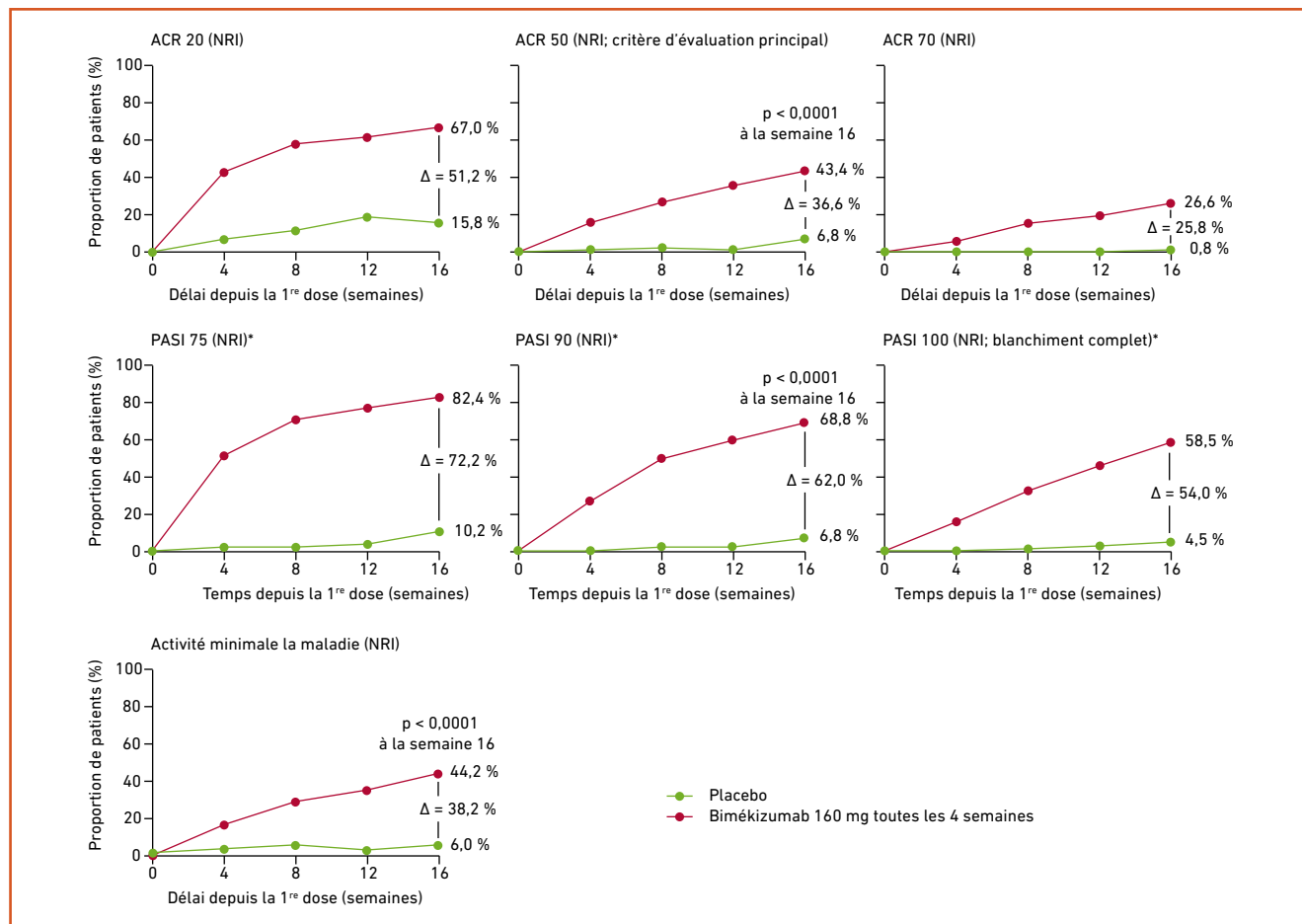


Fig. 9 : Critères d'évaluation à la semaine 16. NRI : non-responder imputation.

MDA/VLDA) sans nouvelle alerte de tolérance [14].

>>> Risankizumab

Le risankizumab avait prouvé son efficacité chez les patients avec un rhumatisme psoriasique bio-naïfs ou après échec d'anti-TNF. Les données à la semaine 52 des études KeepsAKE 1 et 2 ont démontré le maintien de l'efficacité du risankizumab en termes de réponse ACR, avec un profil de tolérance inchangé [15, 16].

>>> Ixézikumab

Une analyse *post hoc* des études SPIRIT 1 et 2 ayant prouvé l'efficacité de l'ixézikumab dans le rhumatisme psoriasique a voulu évaluer l'effet de l'association à

un sDMARD sur l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité de l'ixézikumab sur une période de 3 ans [17]. Parmi les 229 patients inclus, 89 recevaient l'ixézikumab en monothérapie, 88 en association au méthotrexate (dose moyenne 15,7 mg/sem) et 113 au total en association à un sDMARD (méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, ciclosporine, hydroxychloroquine). Les réponses ACR 20, la progression radiographique, la tolérance et l'immunogénicité étaient comparables dans les 3 groupes. Cela souligne l'absence d'impact de l'ajout de méthotrexate aux anti-IL17.

>>> Recommandations GRAPPA 2021

L'algorithme de prise en charge en fonction du domaine atteint est présenté dans

la **figure 10** [18]. La première étape est d'évaluer l'activité de la maladie pour chaque domaine et de considérer les comorbidités, l'historique thérapeutique et les préférences du patient. En cas d'atteinte de plusieurs domaines, le traitement doit être guidé par le plus sévère. La réévaluation doit se faire régulièrement au cours du suivi.

4. Nouveau positionnement des biothérapies et actualisation des recommandations françaises

Dans son avis du 11 juillet 2022, la HAS considère que l'étanercept, l'adalimumab, l'infliximab, le certolizumab pegol, l'ustékinumab, le sécukinumab, l'ixézikumab, le brodalumab, le guselkumab, le risankizumab et le tildrakizumab sont

L'Année thérapeutique

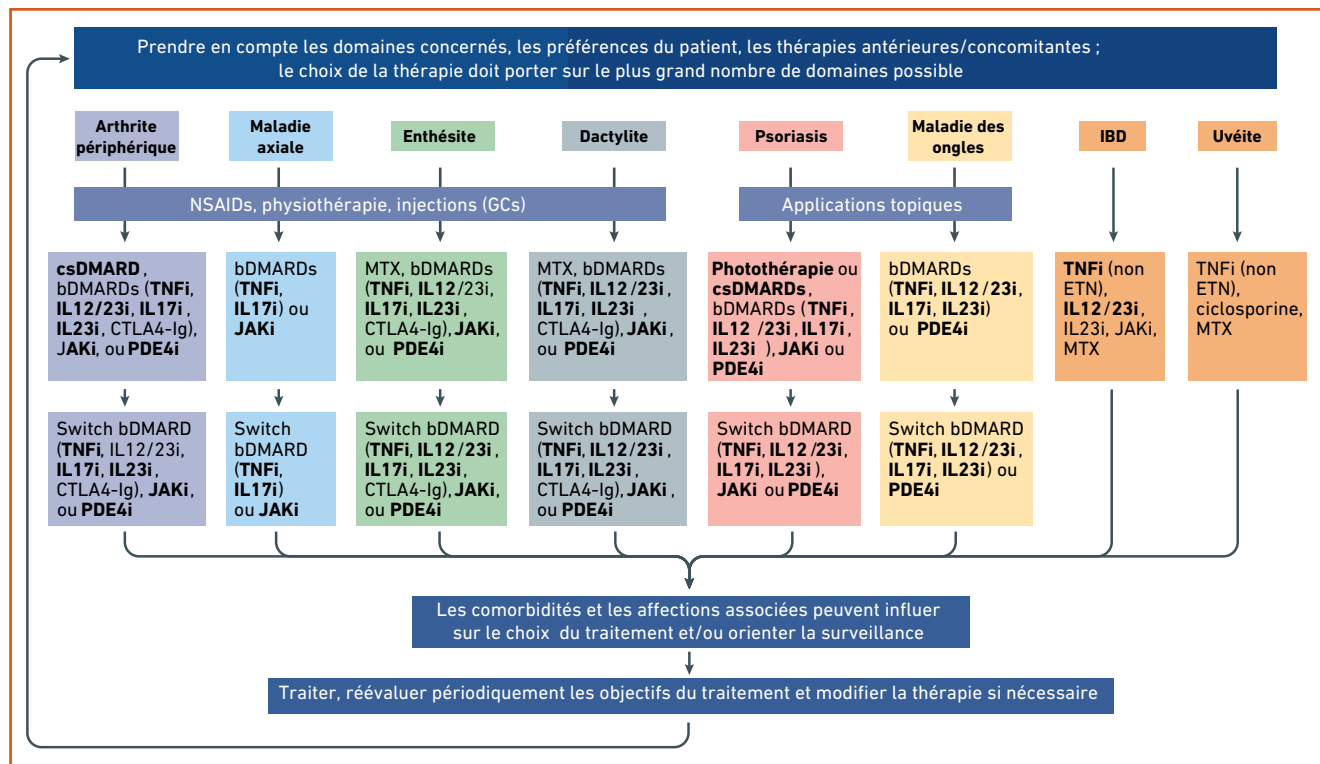


Fig. 10 : Recommandations GRAPPA. En gras : recommandations fortes. IBD : maladies inflammatoires de l'intestin.

des traitements systémiques de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques de l'adulte après échec, contre-indication ou intolérance à un traitement systémique. Elle rappelle que le méthotrexate reste le traitement de fond non biologique de

référence. Le bimékizumab fera l'objet d'un avis ultérieur.

Par ailleurs, un consensus de 33 experts français a actualisé par une méthode eDelphi les recommandations françaises de prise en charge du psoriasis [19].

La **figure 11** illustre les différentes lignes de traitements proposés pour un psoriasis en plaques modéré à sévère sans comorbidités. Pour les psoriasis unguéal, génital, du cuir chevelu, des plis, le sébopsoriasis, le psoriasis palmoplantaire ou en cas de rhumatisme psoriasique associé, le méthotrexate est le traitement proposé en 1^{re} intention. Pour le psoriasis pustuleux ou érythrodermique, la ciclosporine est proposée en 1^{re} intention. Pour le psoriasis hyperkératosique et le psoriasis palmoplantaire, l'acitrétine (± PUVAthérapie) est proposée en 1^{re} intention.

BIBLIOGRAPHIE

1. TEHLIRIAN C, SINGH RSP, PRADHAN V *et al.* Oral tyrosine kinase 2 inhibitor PF-06826647 demonstrates efficacy and an acceptable safety profile in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis in a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:333-342.

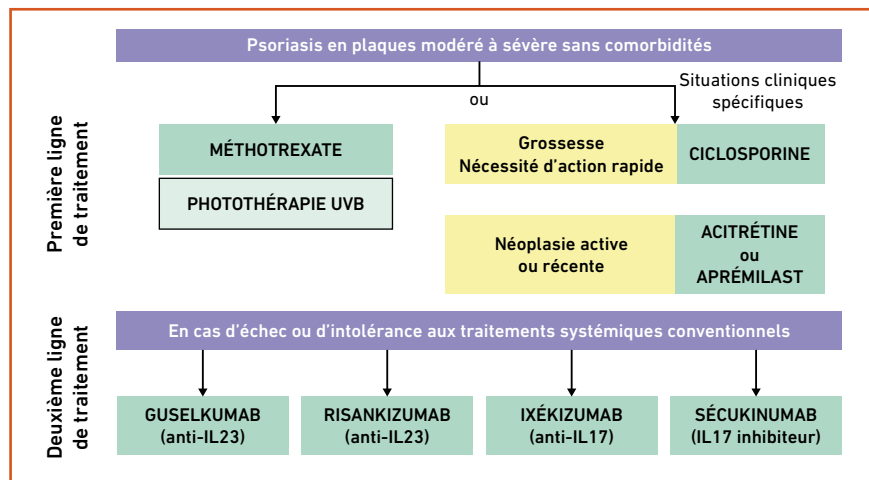


Fig. 11 : Propositions de 1^{re} et 2^e lignes de traitements pour un psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte sans comorbidités.

2. ZHANG C, YAN K, DIAO Q *et al.* A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy and safety of vunakizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:95-102.
3. STROBER B, THAÇI D, SOFEN H *et al.* Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:40-51.
4. PAPP K *et al.* EADV 2022.
5. SCHÄKEL K *et al.* AAD 2022.
6. EYERICH K *et al.* EADV 2022.
7. MAGNOLO N, KINGO K, LAQUER V *et al.* Efficacy of Secukinumab Across Subgroups and Overall Safety in Pediatric Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Paediatr Drugs*, 2022;24:377-387.
8. PALLER AS, SEYGER MMB, MAGARIÑOS GA *et al.*; IXORA-PEDS Investigators. Long-term Efficacy and Safety of Up to 108 Weeks of Ixekizumab in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:533-541.
9. AUGUSTIN M, SATOR PG, VON KIEDROWSKI R *et al.* Secukinumab demonstrated sustained retention, effectiveness and safety in a real-world setting in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1796-1804.
10. EGEBERG A, ROSENØNAL, AAGAARD D *et al.* Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis - A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*, 2022;53:151979.
11. MARCOMBES C *et al.* JDP 2022.
12. MCINNES IB, ASAHINA A, COATES LC *et al.* Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment. *Lancet*, 2023;401:25-37.
13. MEROLA JF, LANDEWÉ R, MCINNES IB *et al.* Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors. *Lancet*, 2023;401:38-48.
14. COATES LC, MCINNES IB, MEROLA JF *et al.* Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*, 2022;74:1959-1970.
15. KRISTENSEN LE, KEISERMAN M, PAPP K *et al.* Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 2022;keac607.
16. ÖSTÖR A, VAN DEN BOSCH F, PAPP K *et al.* Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 2022;keac605.
17. COATES LC, MEASE P, KRONBERGS A *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*, 2022;41:3035-3047.
18. COATES LC, SORIANO ER, CORP N *et al.*; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees: updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*, 2022;18:465-479.
19. POIZEAU F *et al.* JDP 2022.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts avec les laboratoires AbbVie, Almirall, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, UCB Pharma.

Conclusion

Les régimes variés n'apportent hélas pas de solution miracle au psoriasis. En revanche, une prise en charge du surpoids ou de l'obésité apparaît comme une évidence dans toutes les études afin d'agir sur la sévérité du psoriasis et sur les comorbidités cardiovasculaires.

Les biothérapies sont désormais accessibles plus rapidement pour les patients atteints de psoriasis modéré à sévère puisque ce ne sont plus deux mais un seul traitement systémique préalable non efficace ou non toléré qui est exigé en préalable par la HAS.

Des traitements locaux nouveaux ou avec des galéniques permettant une meilleure observance seront également disponibles et apporteront leur aide pour les psoriasis légers.

Il ne faut cependant pas oublier qu'un psoriasis localisé peu étendu mais à fort retentissement sur la qualité de vie, pour lequel un traitement local ne suffit pas, entre dans la catégorie modérée à sévère et justifie tout à fait l'utilisation de traitements systémiques.

Nous avons davantage de recul de vraie vie sur les biothérapies et les données sont chaque année plus rassurantes concernant la tolérance de ces traitements.