

Psoriasis : prise en charge précoce de nos patients en 2023. Une réalité ?

Rédaction : Dr P. BOGHEN



La médecine collaborative au service de tous



Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Psoriasis : prise en charge précoce de nos patients en 2023. Une réalité ?

Rédaction : P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS



A.C. FOUGEROUSSE
Service de Dermatologie,
Hôpital Bégín, SAINT-MANDÉ.

L'efficacité des nouveaux traitements pour les formes modérées à sévères du psoriasis suscite des changements de stratégies, non seulement en termes de choix des molécules, mais aussi de délai d'accès aux biologiques. Ainsi, en juillet dernier, l'HAS a autorisé l'instauration d'une première biothérapie après échec d'un seul systémique classique. Les recommandations EUROGUIDERM proposent même de passer directement à la biothérapie en cas d'anticipation d'un échec des traitements conventionnels pour un psoriasis sévère. Parallèlement, des recherches sont en cours afin de cerner si une prise en charge précoce et énergique permettrait de modifier l'évolution de la maladie. Des éléments de réflexion et les premiers résultats d'études de stratégie ont été présentés dans le cadre d'un webinaire animé par le Dr Anne-Claire Fougrousse sur le thème : "Psoriasis : prise en charge précoce de nos patients en 2023. Une réalité ?", le 6 avril dernier. Cet événement a reçu le soutien institutionnel des Laboratoires Janssen et Uriage.

Évolution naturelle et Cumulative Life Course Impairment

L'histoire naturelle du psoriasis diffère selon son phénotype :

- évolution le plus souvent chronique de la forme en plaques (absence de poussée > 5 ans dans 5 % des cas seulement) ;
- rémission spontanée en quelques semaines ou mois du psoriasis *guttata* chez l'enfant, chronicisation chez l'adulte avec transition possible vers des plaques ;
- chronicité de l'atteinte pustuleuse palmoplantaire et poussées de la forme généralisée, pouvant conduire au décès [1].

La **figure 1** illustre la progression sur 10 ans de formes récentes (< 12 mois) en plaques et *guttata* dans une cohorte

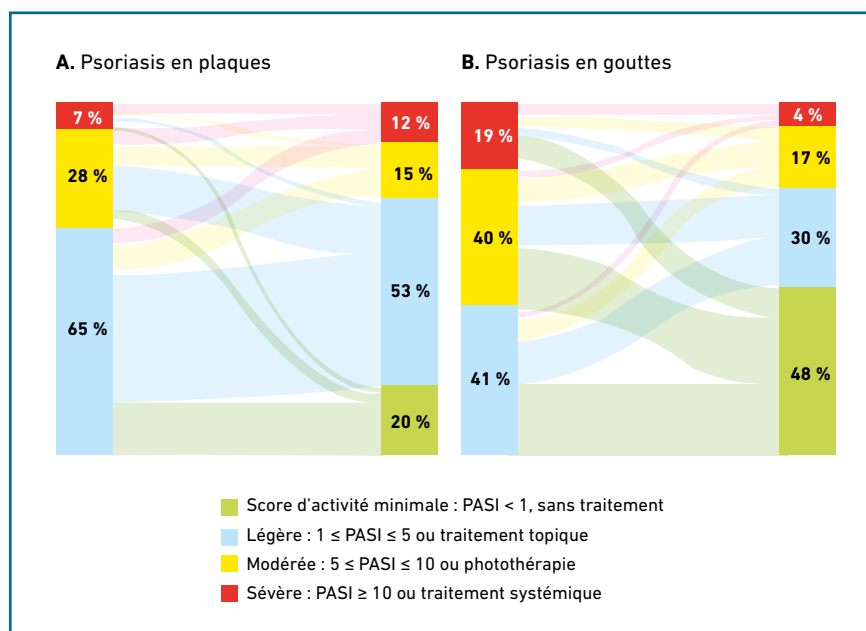


Fig. 1 : Évolution sur 10 ans de la sévérité du psoriasis avec une forme initiale en plaques (A) ou en gouttes (B).

suédoise de 721 patients âgés de plus de 15 ans, assortie des résultats suivants :

- taux de rémission complète à 8 et 32 %, respectivement ;
- évolution de la forme en gouttes vers des plaques dans 65 % des cas ;
- passage à un phénotype non en plaques pour 3 % dans chaque groupe ;
- augmentation de la prévalence du rhumatisme psoriasique de 18 à 26 % pour la forme en plaques et de 4 à 14 % pour la *guttata* [2].

Certains facteurs de risque de développer une forme sévère ont également été identifiés :

- PGA (*Physician's Global Assessment*) de départ > 3 ;
- atteinte initiale du cuir chevelu ;
- phénotype en plaques ;
- plus spécifiquement pour la forme en plaques : sexe masculin et tabagisme.

Le psoriasis est considéré aujourd'hui comme une maladie inflammatoire chronique systémique impliquant des comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et neuropsychiques. Au-delà de l'état cutané et articulaire à un instant T, il importe de considérer l'impact cumulatif au cours de la vie entière (*Cumulative Life Course Impairment*) dans tous les domaines de l'existence du patient [3].

Traiter tôt et fort, un concept validé en rhumatologie

La compréhension actuelle du développement d'une maladie auto-immune se schématise par un continuum dont le point de départ est un terrain à risque sous influence de facteurs génétiques et environnementaux, qui progresse *via* différents stades, d'abord asymptomatiques ou peu spécifiques, vers une maladie patente, avec de possibles lésions irréversibles (**fig. 2**) [3]. Un traitement dans les phases précoces (fenêtre d'opportunité) pourrait permettre de modifier ce déroulé. Cette éventualité conduit à remettre en cause la stratégie traditionnelle de prise en charge, dont l'intensité augmente avec la sévérité de la maladie.

L'intérêt de traiter tôt et fort est aujourd'hui établi en rhumatologie pour la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'étude TICORA a évalué chez des patients présentant une PR depuis moins de 5 ans une stratégie intensive "*Treat to Target*" (T2T : détermination d'un objectif cible, évaluation mensuelle de l'efficacité du traitement, intensification en cas d'activité sous csDMARD [*conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs*]) comparativement aux soins habituels [4].

Les bénéfices pour le groupe intensif ont été un meilleur contrôle des scores d'activité, moins d'érosion articulaire et de progression radiographique et un taux plus faible d'effets secondaires. Cette modalité de prise en charge est adoptée, même si 16 % des patients ayant une activité faible grâce au T2T présentaient une progression radiographique à 3 ans dans une étude de cohorte postérieure [5].

La stratégie de contrôle serré ("*tight control*") a ensuite été évaluée dans le rhumatisme psoriasique (PsA) par l'étude TICOPA, menée chez des patients atteints de PsA depuis moins de 2 ans, comparativement à un traitement classique [6]. À 48 semaines, les résultats étaient meilleurs dans le groupe "*tight control*" en termes de scores ACR 20, 50, 70, de PASI 75, de PRO (BASDAI, BASFAI, PsAQoL, HAQ), sans différence toutefois dans la courbe de progression radiographique.

Premiers résultats de deux études sur l'intérêt d'une biothérapie précoce dans le psoriasis cutané

GUIDE est un essai de phase IIIb, multicentrique, randomisé à l'aveugle, qui

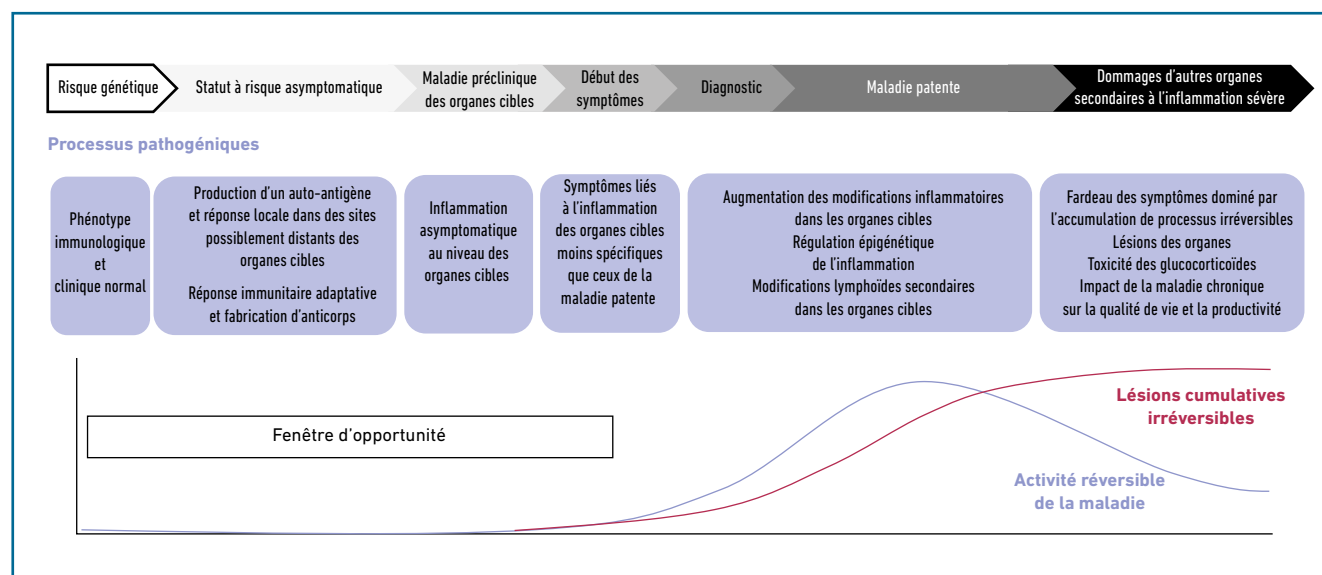


Fig. 2 : Continuum évolutif d'une maladie auto-immune.

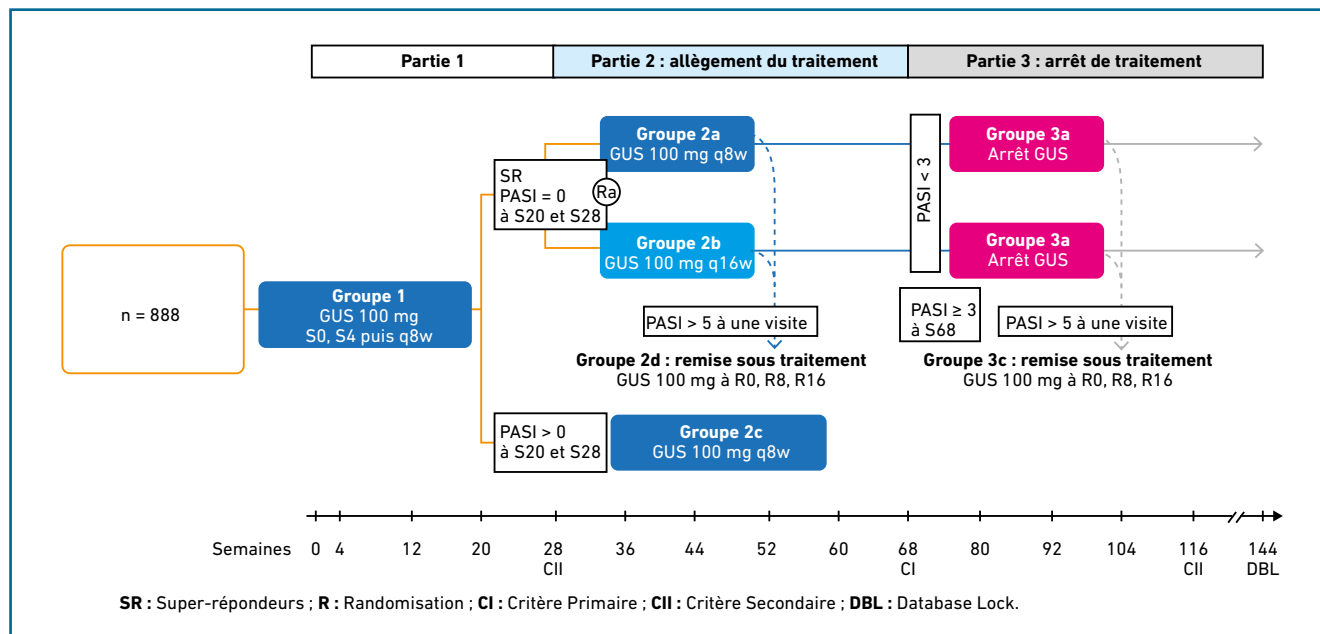


Fig 3 : Plan de l'étude GUIDE.

a comparé différents schémas d'administration du guselkumab (GUS), un anti-IL23 p19, chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère (n = 888) (fig. 3) [7].

Sa première partie a permis d'identifier des "super-répondeurs" au GUS, définis par l'obtention d'un PASI 0 à la semaine 20 ou 28. Les facteurs associés étaient une durée d'évolution du psoriasis < 2 ans et le fait d'être en première ligne de biothérapie. Puis les super-répondeurs ont été

de nouveau randomisés pour continuer le GUS selon le schéma habituel d'une injection toutes les 8 semaines ou bien avec un intervalle doublé. Les résultats pour l'objectif principal, un PASI absolu < 3 à S68, ont montré l'absence d'infériorité de l'espacement des injections (fig. 4) [8]. Pour le critère plus stringent de PASI à 0, la fréquence d'administration usuelle restait supérieure. Il n'y avait pas de différence en termes de DLQI 1 ou 0 (fig. 5). La conclusion de la 3^e partie concernant l'évolution après arrêt du traitement chez

les super-répondeurs devrait être connue d'ici la fin de l'année.

La deuxième étude, STEPIn (fig. 6), est un essai de phase IV, randomisé, multicentrique en ouvert, mené avec le sécukinumab (SEC), un anti-IL17A, comparativement à une photothérapie nb-UVB, chez des patients présentant un psoriasis modéré à sévère évoluant depuis moins de 12 mois (n = 160) [9]. Son objectif est d'évaluer la possibilité de modifier l'évolution du psoriasis par un traitement précoce.

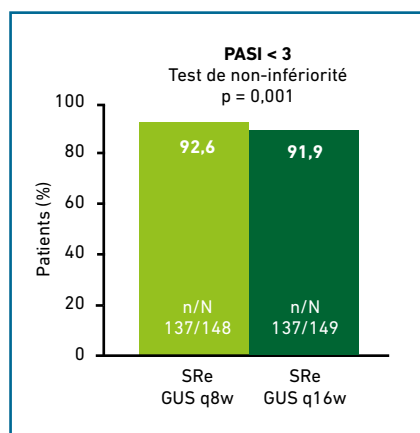


Fig. 4 : Résultats à S68 pour un PASI < 3 sous GUS injecté toutes les 8 ou 16 semaines chez les super-répondeurs.

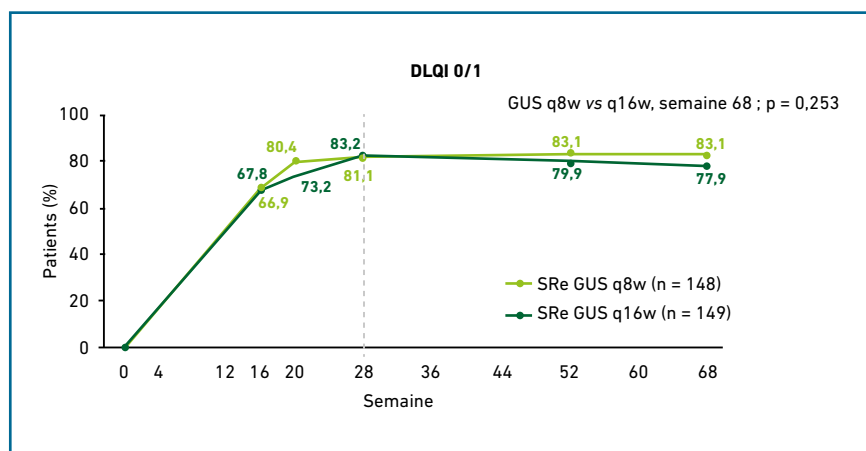


Fig. 5 : Résultats à S68 pour un score DLQI 0/1 sous GUS injecté toutes les 8 ou 16 semaines chez les super-répondeurs.

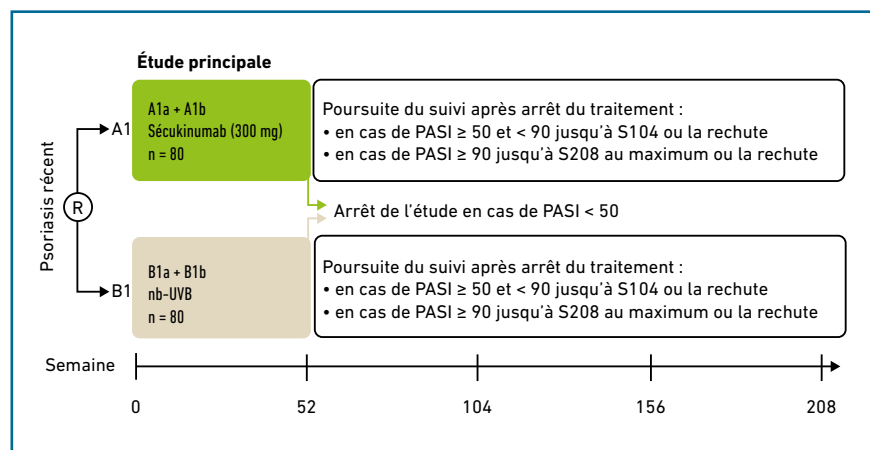


Fig. 6 : Plan de l'étude STEPIn.

L'évaluation à 1 an a montré l'obtention d'un PASI 90 par 91 % des patients sous SEC vs 42 % avec les UVB. Les résultats du suivi après arrêt des traitements à S52 jusqu'à récurrence ou S208 sont à venir.

Peut-on prévenir le rhumatisme psoriasique ?

La question est rendue difficile par un processus qui débute souvent longtemps avant l'établissement du diagnostic. En effet, l'activation immunologique préclinique progresse sur une dizaine d'années jusqu'au PsA patent, en passant par un stade de symptômes musculo-squelettiques (arthralgies, enraidissement) et d'images d'inflammation synovio-enthésale pouvant répondre au concept de "pré-PsA", sans permettre de poser le diagnostic selon les critères CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) [10].

Le risque d'évolution vers un PsA est évalué à 2,7 % par an et à 14,2 % en 5 ans. Il augmente avec la sévérité du psoriasis, passant de 2,1 diagnostics/100 patients-années en cas de formes légères, à 9,9 pour les atteintes modérées et 17,6/100 pour les sévères. D'autres facteurs prédictifs ont été identifiés : poids ≥ 90 kg, sexe féminin, âge entre 25 et 65 ans, et douleurs des poignets. Certaines présentations cliniques sont également plus à risque : atteinte unguéale à type de dépressions cupuli-

formes (HR à 2,51) dans plusieurs publications et localisations au cuir chevelu et aux plis, dans une étude.

Pour l'instant, les données concernant l'impact d'une biothérapie prescrite pour un psoriasis cutané sur la survenue d'un PsA sont discordantes : trois études rétrospectives ont mis en évidence un faible taux d'évolution vers un PsA sous

biologique [11, 12, 13], mais ce résultat n'a pas été confirmé dans une vaste étude de cohorte [14].

En ce qui concerne le pré-PsA, deux essais ouverts, sans groupe contrôle, ont rapporté des résultats d'intérêt :

- IVEPSA (*Interception in Very Early PsA* ; n = 20 ; PASI > 6 et/ou atteinte du cuir chevelu et/ou atteinte unguéale et érosions ou inflammation à l'imagerie, sans arthrite) : à S24 sous SEC (anti-IL17), amélioration des arthralgies et du score IRM et absence de progression des érosions ou enthésites [15] ;
- MUSTEK (n = 63 ; PASI > 10 et modifications inflammatoires à l'échographie) : à S52 sous ustékinumab, un anti-IL12/23, diminution du score d'inflammation et des enthésites [16].

Et les comorbidités vasculaires ?

Il est établi que le psoriasis est associé à un surrisque cardiovasculaire (CV),

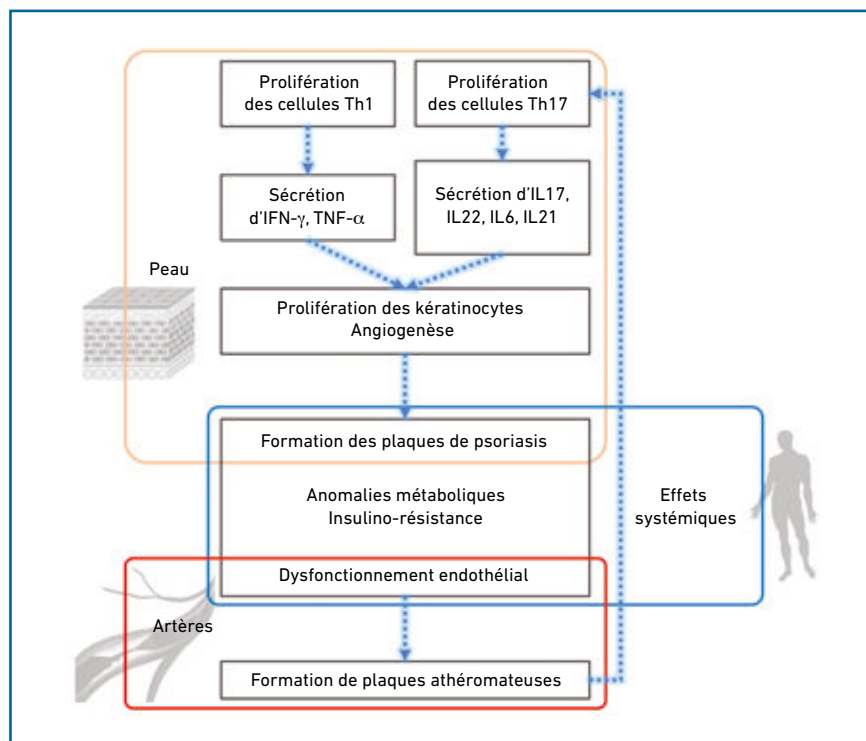


Fig. 7 : Impact des cascades inflammatoires psoriasiques sur le système cardio-métabolique.

même si son niveau n'est pas encore clairement connu. Au plan physiopathogénique, les cytokines pro-inflammatoires déversées dans la circulation altèreraient le fonctionnement de l'endothélium et favoriseraient la survenue de plaques d'athérome (fig. 7) [17].

À ce jour, il n'y a pas d'essais cliniques visant à évaluer l'impact des biothérapies sur les événements CV, ni leur intérêt en prévention primaire, mais un ensemble de données allant dans le sens d'un effet favorable des traitements systémiques commence à se constituer :

- effet protecteur du MTX vis-à-vis des MACE ;
- effet cardioprotecteur des anti-TNF dans des études de cohorte, avec diminution des MACE et de la mortalité CV ;
- amélioration de biomarqueurs CV et de l'imagerie sous anti-TNF, anti-IL17 et anti-IL23 [18].

Quid des manifestations neuropsychiques ?

Des travaux ont été menés sur l'alexithymie, la difficulté à identifier et exprimer ses émotions, qui touche 15 à 33 % des patients psoriasiques. Une étude observationnelle a évalué la fréquence de cette caractéristique et son évolution sur 1 an après initiation d'un traitement systémique. Elle rapporte une diminution de 50 % du nombre de patients alexithymiques corrélée à l'obtention d'un PASI 75 et 90, l'âge ≤ 40 ans, une durée d'évolution du psoriasis > 1 an et une atteinte localisée au visage et aux mains [19].

Si aucun essai clinique n'a encore évalué l'impact des biothérapies sur l'anxiété et la dépression, un certain nombre de publications signalent une fréquence diminuée des éléments dépressifs chez les patients sous biothérapie, comparativement à d'autres traitements.

Peut-on modifier l'histoire immunologique du psoriasis ?

On sait aujourd'hui que les lésions laissent une cicatrice immunologique objectivée par la présence de lymphocytes T mémoire résidents (TRM) dans les sites antérieurement atteints, source potentielle de récives. Établir si les biologiques peuvent modifier cette composante occupe un pan important de la recherche, avec d'ores et déjà des essais montrant la capacité de certaines molécules à diminuer ou supprimer l'expression de gènes impliqués dans les voies inflammatoires du psoriasis [20]. L'étude ECLIPSE a conclu à un rapport entre lymphocytes T régulateurs (Treg) et TRM plus élevé après traitement par GUS comparativement au SEC, probablement en lien avec la cible différente de leur action inhibitrice (fig. 8). Les essais GUIDE et STEPIn, qui comprennent une étude immunologique sur biopsies, vont

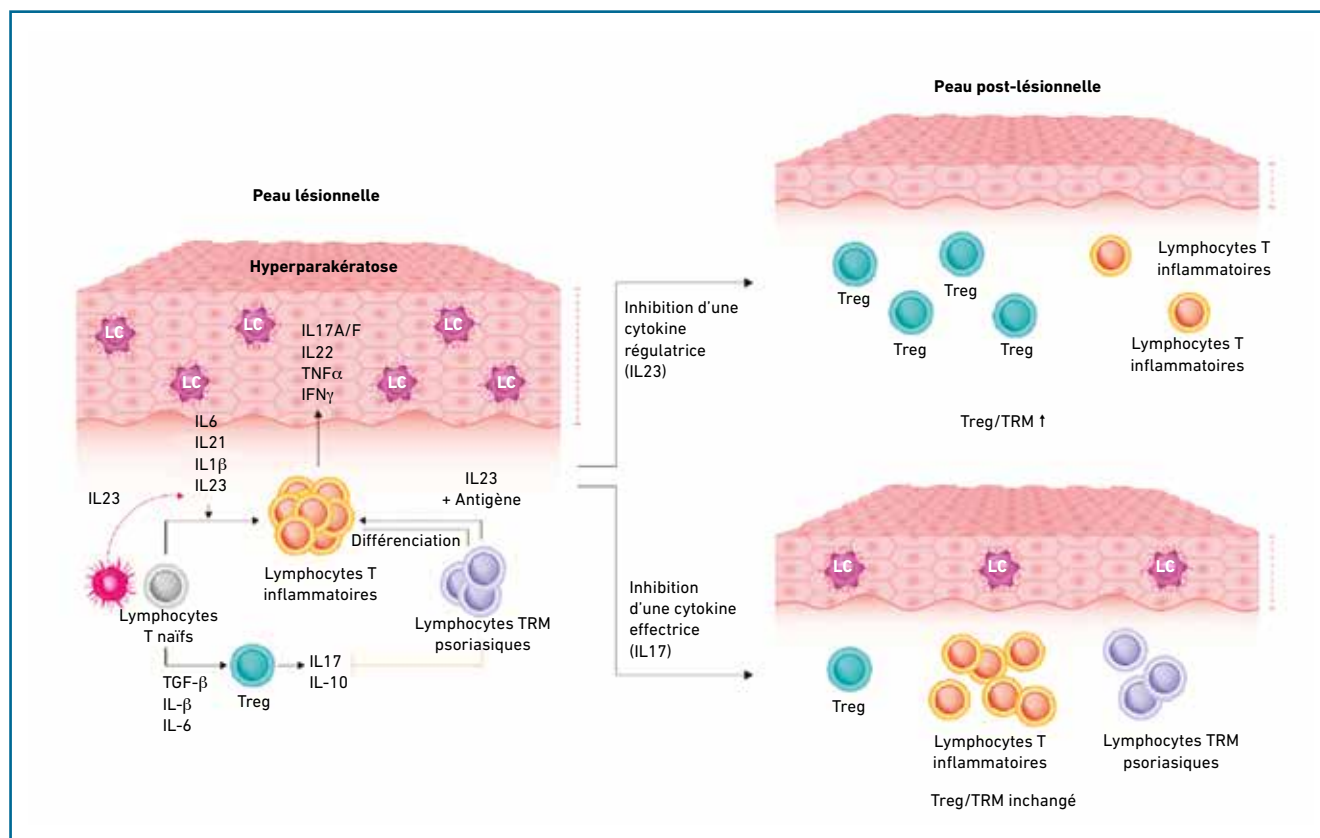


Fig. 8 : Modification du compartiment cellulaire immunitaire au niveau d'une lésion psoriasique après traitement par anti-IL23 ou anti-IL17.

apporter des données supplémentaires sur la possibilité de modifier ce rapport.

Conclusion

L'évolution du positionnement des biothérapies dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis modéré à sévère permet d'en faire bénéficier plus rapidement les patients aujourd'hui. La possibilité de modifier l'histoire naturelle de la maladie par un recours précoce à un biologique est, quant à elle, encore à l'étude. L'intérêt d'une prise en charge rapide par un système classique doit aussi être évalué.

BIBLIOGRAPHIE

1. BASKO-PLLUSKA JL, PETRONIC-ROSIC V. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis: targets and therapy*, 2012;2: 67-76.
2. SVEDBOM A, MALLBRIS L, LARSSON P *et al*. Long-term outcomes and prognosis in new-onset psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1-8.
3. CARTER LM, MCGONAGLE D, VITAL EM *et al*. Applying early intervention strategies to autoimmune skin diseases. Is the window of opportunity preclinical? A dermatology-rheumatology perspective. *J Invest Dermatol*, 2022;142:944-950.
4. TEN KLOOSTER PM, DE GRAAF N, VONKEMAN HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid patients: a non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*, 2019;21:257.
5. COATES LC, MOVERLEY AR, MCPARLAND L *et al*. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;386:2489-2498.
6. GUIDE study (NCT03818035). Disponible sur www.clinicaltrials.gov
7. SCHAKEL K *et al*. AAD, 2022.
8. EYERICH K *et al*. EADV, 2022.
9. INVERSEN L, EIDSMO L, AUSTAD J *et al*. Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification – rationale and design of the randomized, multicenter STEPIn study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1930-1939.
10. HIOKI T, KOMINE M, OHTSUKI M. Diagnosis and intervention in early psoriatic arthritis. *J Clin Med*, 2022;11:2051.
11. ACOSTA FELQUER ML, LOGIUDICE L, GALIMBERTI ML *et al*. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:74-79.
12. GISONDI P, BELLINATO F, TARGHER G *et al*. Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:68-73.
13. ROSENTHAL YS, SCHWARTZ N, SAGY I *et al*. Incidence of psoriatic arthritis among patients receiving biologic treatments for psoriasis: a nested case-control study. *Arthritis Rheumatol*, 2022;74:237-243.
14. MEER F, MEROLA JF, FITZSIMMONS R *et al*. Does biologic therapy impact the development of PsA among patients with psoriasis? *Ann Rheum Dis*, 2022;81:80-86.
15. KAMPYLAFKA E, SIMON D, D'OLIVEIRA I *et al*. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation-data from the prospective IVEPSA study. *Arthritis Res Ther*, 2019;21:178.
16. SAVAGE L, GOODFIELD M, HORTON L *et al*. Regression of peripheral subclinical enthesopathy in therapy-naïve patients treated with ustekinumab for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a fifty-two-week, prospective, open-label feasibility study. *Arthritis Rheum*, 2019;71:626-631.
17. SABOVIC EKM, STARBEK ZORKO M, JANIC M. Killing two birds with one stone: potential therapies targeting psoriasis and atherosclerosis at the same time. *Int J Mol Sci*, 2022;23:6648.
18. ORLANDO G, MOLON B, VIOLA A *et al*. Psoriasis and cardiovascular diseases: an immune-mediated cross talk? *Front Immunol*, 2022;24:868277.
19. SAMPOGNA F, PUIG L, SPULS P *et al*. Reversibility of alexithymia with effective treatment of moderate-to-severe psoriasis: longitudinal data from EPIDEPSO. *Br J Dermatol*, 2019; 180:397-403.
20. BELLINATO F, CHIRICOZZI A, PIASERICO S *et al*. Could targeted pharmacotherapies exert a "disease modification effect" in patients with chronic plaque psoriasis? *Int J Mol Sci*, 2022;23:12849.

FACILE D'UTILISATION

- 1 Télécharger ResoConnex
via Apple Store ou Google Play
- 2 Créer votre compte en quelques secondes
identifiant et mot de passe
- 3 Se connecter une fois votre compte validé
un mail de confirmation vous sera adressé



**Des centaines
de cas cliniques
publiés et
commentés**
pour mieux prendre
en charge vos
patients



NAVIGUER SUR L'APPLICATION

- Poster un cas avec ou sans photo
- Commenter un cas
- Communiquer via la messagerie privée
sécurisée pour communiquer sur un cas avec vos confrères

- Disponible sur smartphone et tablette
- Rester informé chaque mois
de l'actualité thérapeutique et environnementale grâce à la fonctionnalité ACTUS



SÉCURISÉE

Les données personnelles et les données de santé sont protégées et la loi européenne, RGPD (règlement général sur la protection des données) du 25 mai 2018 vient renforcer la protection des droits des personnes. ResoConnex vous permet d'échanger dans le respect de ces nouvelles normes.

Ce renforcement est essentiellement basé sur :

- Une conformité basée sur la transparence et la responsabilisation
- Les responsabilités partagées et précisées



GRATUITE

RESO promeut la formation accessible à tous les dermatologues et professionnels de santé dans un esprit confraternel et convivial pour améliorer la prise en charge des patients et le parcours de soins.

