

■ Revues générales

Traiter tôt et fort : une solution d'avenir pour le psoriasis ?

RÉSUMÉ : Depuis une vingtaine d'années, la prise en charge du psoriasis modéré à sévère a été complètement révolutionnée par le développement des biothérapies. Celles-ci permettent une amélioration notable de la qualité de vie en contrôlant l'inflammation chronique. Ces traitements biologiques permettent une prise en charge globale du patient, de ses symptômes et de ses comorbidités.

On ne se pose désormais plus la question de la possibilité de traiter les patients atteints de psoriasis mais plutôt quel traitement choisir pour quel patient, à quel moment.

Un traitement précoce, dans les premières années d'apparition de la maladie aurait-il un impact sur l'évolution future de la dermatose inflammatoire chronique ? Peut-on espérer changer le cours de la maladie pour nos patients ?



L. MERY-BOSSARD
Service Dermatologie,
CHI POISSY SAINT-GERMAIN-EN-LAYE.

■ Pourquoi traiter tôt ?

Le psoriasis est une maladie systémique avec des comorbidités dont le fardeau peut être très impactant négativement au cours de la vie, à plus ou moins long terme. Cet impact affecte différentes facettes de la vie : activités sociales, relations, travail, revenus, bien être émotionnel. On parle d'effet cumula-

tif et global du fardeau de la maladie psoriasique (CLCI) [1]. Cette approche de CLCI permet de mieux appréhender l'impact global réel du psoriasis pour prendre des décisions thérapeutiques plus précoces (*fig. 1*).

L'OMS, dans son rapport de 2016 sur le psoriasis [2] soulignait déjà l'importance d'une intervention thérapeutique

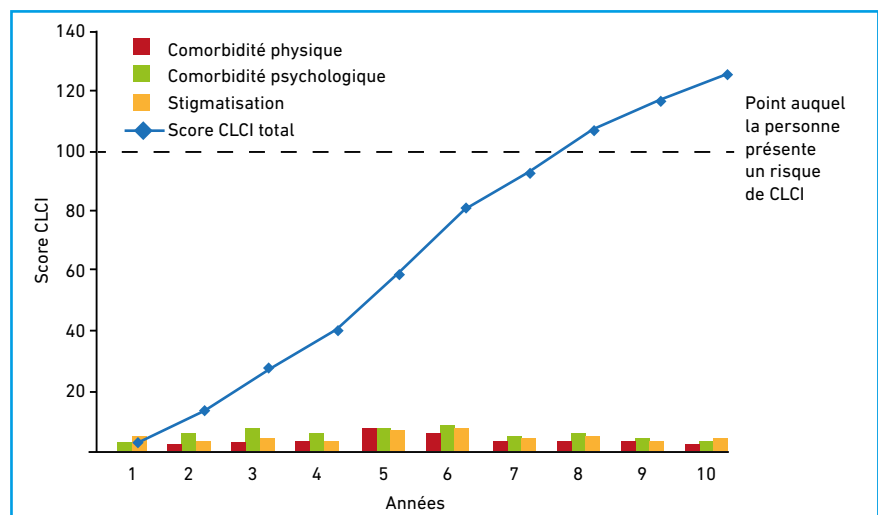


Fig. 1 : Impact global réel du psoriasis.

Revue générale

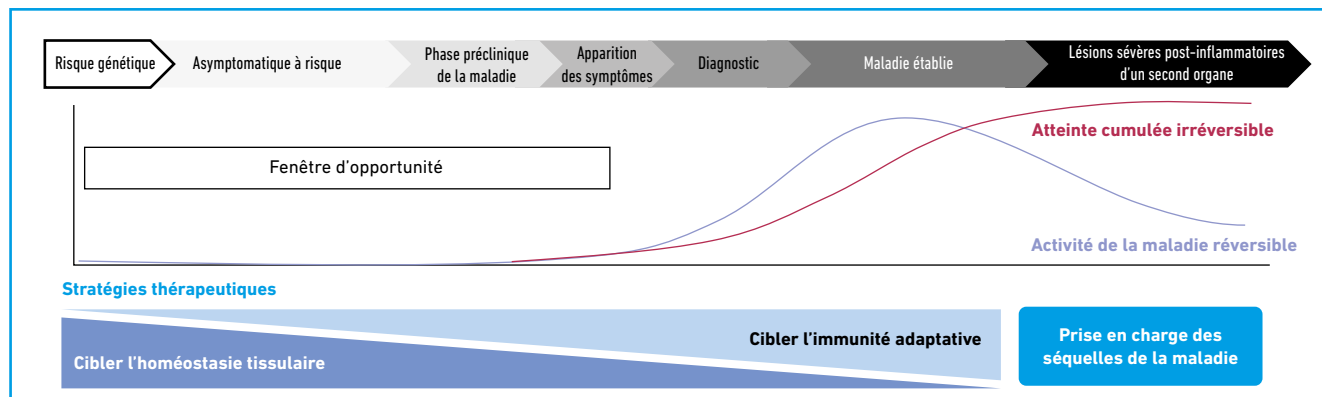


Fig. 2: Pourquoi traiter tôt dans les maladies immuno-médiées?

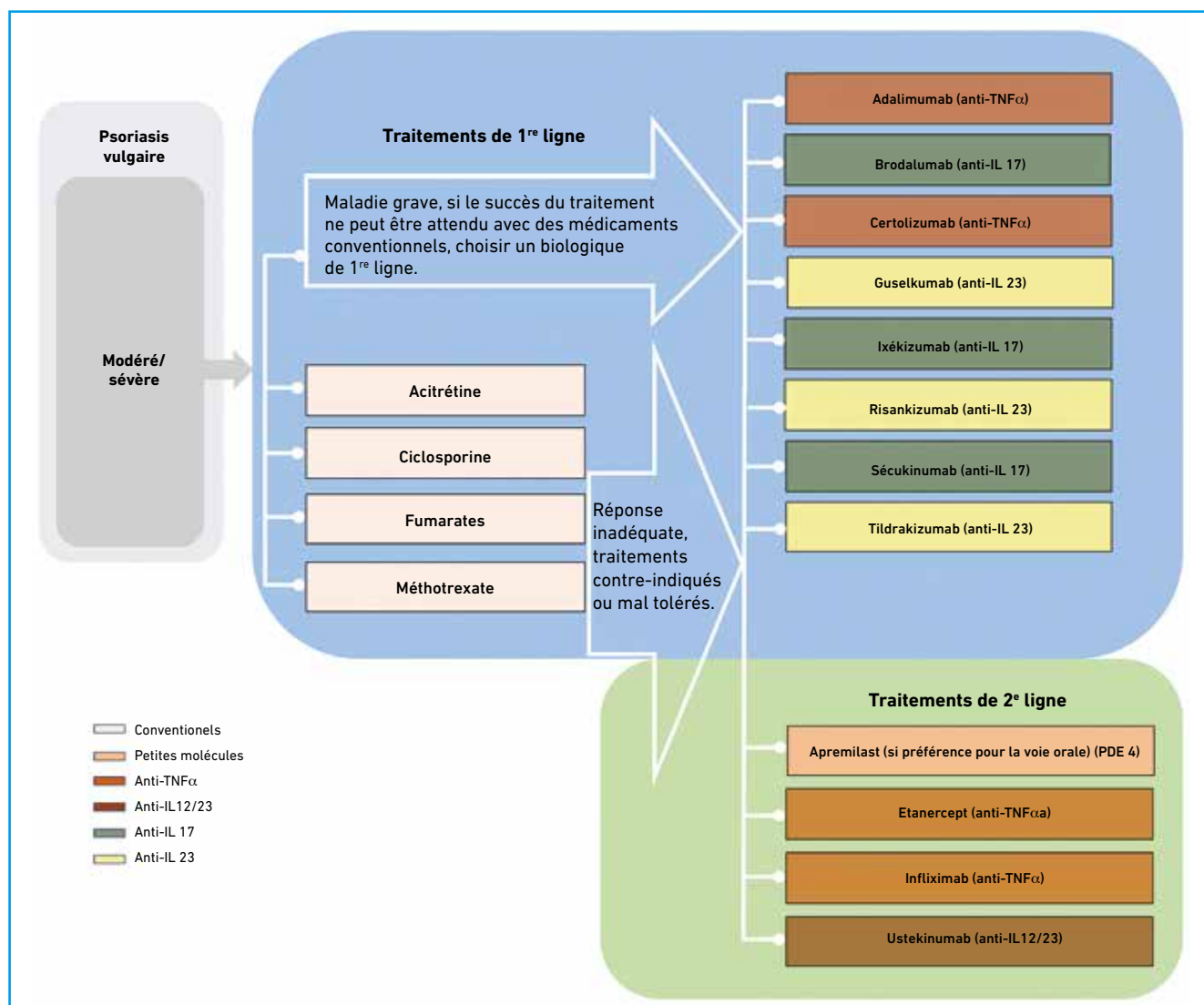


Fig. 3: Vue d'ensemble des options de traitement pour le psoriasis en plaques, classées par le label et approuvées par l'Agence médicale européenne.

Revue générale

précoce afin, notamment, de prévenir la progression de la maladie.

Dans le rhumatisme psoriasique, l'intérêt du traitement précoce dans une "fenêtre d'opportunité" a été prouvé, permettant de prévenir la progression de la maladie et la destruction osseuse [3, 4] (**fig. 2**).

Dans le psoriasis cutané modéré à sévère, les objectifs de prise en charge sont devenus de plus en plus exigeants, avec notamment des critères d'évaluation d'efficacité clinique plus stringents : obtention d'un PASI 90 ou d'un PASI 100 (vs PASI 75) ou d'un DLQI 0 ou 1 (vs < 3).

Les traitements biologiques à notre disposition permettent de cibler spécifiquement l'inflammation systémique, ce qui pourrait permettre de prévenir des comorbidités futures et de préserver la qualité de vie des patients [5] (**fig. 3**). Dans les recommandations européennes et françaises, les traitements biologiques, jusqu'à il y a quelques mois, étaient réservés aux patients en échec ou en intolérance d'au moins deux traitements systémiques. Le registre BioCAPTURE, entre 2005 et 2015 aux Pays-Bas, montrait que la médiane d'introduction d'un traitement systémique conventionnel était de 11 ans par rapport au début de la maladie et 18,9 ans pour les biologiques [6]. Un raccourcissement de ces délais, outre l'amélioration de la qualité de vie des patients, permettrait sans doute une modification du cours de la maladie.

Rôle des lymphocytes T résidents mémoire

Après blanchiment d'une plaque de psoriasis, des lymphocytes T résidents mémoire persistent dans l'épiderme et le derme des sites précédemment atteints ; ils maintiennent sur le long terme une capacité de réactivation inflammatoire, source d'entretien et de récurrence des lésions [7]. L'utilisation de molécules, ciblant spécifiquement les cytokines

impliquées dans l'inflammation et le recrutement des lymphocytes, pourrait moduler le nombre et la fonctionnalité des lymphocytes T mémoire résidents (Trm) qui persistent et ainsi impacter l'évolution naturelle de la maladie. Des données récentes suggèrent que l'IL 23 serait impliquée dans la différenciation et la survie des Trm pathologiques.

Plusieurs études cliniques se sont intéressées au traitement de patients ayant un psoriasis d'évolution récente et de leur réponse aux traitements.

Étude GUIDE

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, randomisée, en double aveugle, en cours en Allemagne et en France, qui vise à évaluer l'impact du blocage précoce de l'IL 23 par le guselkumab.

Elle a inclus 880 patients atteints de psoriasis modéré à sévère avec une durée d'évolution de la maladie ≤ 2 ans pour 40 % d'entre eux. Sa première partie avait pour objectif d'identifier les "super répondeurs" (SR) définis par l'obtention et le maintien d'un PASI 100 ou PASI absolu à 0 entre S 20 et S 28 après administration de 100 mg de GUS à S 0, 4, 12 et 20.

POINTS FORTS

- Intérêt d'un traitement précoce du psoriasis pour éviter l'effet cumulatif du fardeau de la maladie.
- Rôle des lymphocytes T résidents mémoire persistants dans la peau après blanchiment dans les rechutes.
- Un traitement précoce et/ou intensif permettrait de moduler ces lymphocytes T mémoire avec un impact positif sur le cours de la maladie.
- Plusieurs études en cours montrent une efficacité accrue des traitements chez les patients ayant une évolution récente de la maladie.

Entre S 20 et S 28, 34,4 % des patients étaient SR, avec une répartition significativement différente selon l'ancienneté de la maladie : 43,7 % pour une durée d'évolution ≤ 2 ans, vs 28,1 % en cas d'ancienneté > 2 ans. En analyse multivariée, une évolution ≤ 2 ans était un facteur indépendant associé à une "super réponse". En revanche, chaque année supplémentaire en âge à l'inclusion, chaque kg/m² de plus de l'IMC et un antécédent de traitement antérieur par biologique diminuait la probabilité d'être SR [8].

La deuxième partie de l'étude, entre S 28 et S 60, s'est attachée à évaluer l'efficacité de l'espacement de dose du GUS chez les super répondeurs. En effet, ceux-ci étaient randomisés en deux bras : un bras avec injection toutes les 8 semaines (W8) et l'autre toutes les 16 semaines (W16). Le bras W16 montrait un taux de réponse PASI < 3 non inférieur au bras W8 chez les patients SR à la semaine 68 (respectivement 91,9 % et 92,6 %). Si l'on considère un PASI 0, celui-ci reste maintenu à S 68 chez un grand nombre de patients (69,1 %) dans le bras W16, néanmoins numériquement moins important que dans le groupe W8 81,1 %. Le maintien d'un DLQI 0/1 est également observé chez un grand nombre de patients dans les deux bras (W8 : 83,1 %, W16 : 77,9 %) [8].

Revue générale

La 3^e partie, pour laquelle les résultats ne sont pas encore disponibles, s'intéressera à l'arrêt de traitement chez les patients qui maintiennent un PASI ≤ 3 à partir de S 68. Les patients seront ré-évalués jusqu'à S 220 afin de comparer dans les deux bras la durée de la réponse thérapeutique.

De façon parallèle à ces différentes phases cliniques, une étude mécanistique est réalisée avec biopsies cutanées permettant d'étudier l'expression génique, caractérisation spatiale/phénotypique et cellulaires permettant de mieux analyser les mécanismes d'action du GUS. Il sera notamment intéressant de découvrir la cinétique d'expression des Trm et cytokines inflammatoires en fonction de l'ancienneté du psoriasis et de la réponse au traitement.

Étude Step-In

Il s'agit d'une étude de phase IV, randomisée, multicentrique qui vise à comprendre le potentiel de modification de la maladie chez les patients ayant un psoriasis d'évolution récente et traité par sécukinumab (SCK) [9]. Dans cette étude, 196 patients ont été inclus. Les patients ayant un psoriasis évoluant depuis moins de 12 mois ont été randomisés, soit dans un bras traitement par UVB TL01, soit dans un bras SCK 300 mg S 0, 1, 2, 3, 4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à S 52. Les patients ayant un psoriasis évoluant depuis plus de 5 ans reçoivent le SCK selon les mêmes modalités. Une étude mécanistique est réalisée de façon parallèle afin d'identifier les modifications immunologiques et l'évolution des lymphocytes Trm.

Les premiers résultats disponibles [10] montrent que 91,1 % des patients ayant un psoriasis évoluant depuis moins de 12 mois traités par SCK atteignent un PASI 90 à S 52, vs 42,3 % pour le bras UVB TL01. Concernant le PASI 100, on l'obtient chez 68,8 % des patients dans le bras SCK vs 22,4 %. De façon non sur-

prenante, le SCK s'est avéré supérieur à l'UVB TL01 dans le traitement du psoriasis modéré à sévère nouvellement diagnostiqué. Ce qui est notable est le haut niveau de réponse observé par rapport aux autres études de phase III de développement du SCK, suggérant éventuellement un niveau d'efficacité supérieur s'il est utilisé dans la première année de la maladie. Ces résultats sont à interpréter à la lumière des résultats de l'étude mécanistique et du suivi à plus long terme (S 208) après arrêt du traitement.

Traiter fort

Toujours dans l'idée d'influencer le cours de la maladie en essayant de réguler les LTrm, une étude de phase II, KNOCK OUT [11], preuve de concept, est en cours avec le risankizumab (RSK). Il s'agit cette fois-ci d'administrer le traitement biologique à de fortes doses. Vingt patients ont été recrutés dans cet essai avec, pour critère d'inclusion, un psoriasis modéré à sévère stable depuis au moins 6 mois. Les patients sont randomisés en un bras 300 mg (= 2 fois la dose AMM) et un bras 600 mg (= 4 fois la dose AMM) administrés à S 0, 4 et 16. Le critère primaire est l'évaluation comparative du nombre et de la fonction des LTrm à l'inclusion et à S 52. Les critères secondaires sont l'obtention du PASI 100 et les données de tolérance. Les résultats sont attendus pour décembre 2023.

Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de l'ensemble des résultats cliniques et biologiques permettant de conclure de façon formelle à l'impact d'un traitement précoce ou intensif du psoriasis dans l'évolution de la maladie à la fois cutanée et articulaire.

Néanmoins, depuis plusieurs années, on sait grâce à de nombreuses études de phase III ou de vie réelle (par exemple PSO-BIO-REAL [12], BioCAPTURE [13]) qu'un patient atteint de psoriasis modéré à sévère, naïf de traitement préalable par biothérapie, aura globalement

une meilleure réponse au traitement qu'un patient préalablement traité par biothérapie.

Plusieurs études d'allègement de traitement ont également été menées (dont GUIDE) avec des résultats hétérogènes selon les molécules testées. Une étude randomisée de non-infériorité BeneBio est d'ailleurs en cours aux Pays-Bas, s'intéressant aux espacements de doses des biologiques de nouvelle génération (anti IL17 et anti IL23).

Depuis 2021 en France, nous avons la possibilité d'utiliser l'éta nercept, l'infliximab, l'adalimumab et l'ustékinumab en 2^e ligne de traitement systémique, après échec, intolérance ou contre-indication à un traitement systémique conventionnel. Depuis juillet 2022, la commission de transparence a étendu cet accès aux anti IL17 (sécukinumab, ixékizumab, brodalumab) et anti IL23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) [15]. Le bimékizumab, non disponible en France à la date de l'arrêt, doit être ré-évalué prochainement. Cette modification de la stratégie thérapeutique devrait permettre un accès plus précoce aux biologiques et diminuer l'intervalle entre le début de la maladie et la mise en route d'un traitement adapté.

Les récentes recommandations européennes de prise en charge du psoriasis modéré à sévère [16] vont également dans ce sens avec la possibilité d'envisager un traitement biologique dès la première ligne dans le cas où le bénéfice attendu d'un traitement systémique conventionnel ne serait pas suffisant au regard de la sévérité du psoriasis. Une actualisation des recommandations françaises de 2018 est attendue prochainement et modifiera sans doute la stratégie thérapeutique actuelle pour un accès plus précoce aux biologiques.

Nous nous situons dans une nouvelle ère de la prise en charge thérapeutique du psoriasis modéré à sévère, avec proba-

blement une modification globale de la santé de nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. KIMBALL AB, GIELER U, LINDER D *et al.* Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:989-1004.
2. OMS. Global report on psoriasis, 2016.
3. VAN NIES JA, KRABBE A, SCHOONES JW *et al.* What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:861-870.
4. CARTER LM, MCGONAGLE D, VITAL EM *et al.* Applying early intervention strategies to autoimmune skin diseases. is the window of opportunity preclinical? a dermato-rheumatology perspective. *J Invest Dermatol*, 2022;142:944-9504. KORMAN NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*, 2020;182:840-848.
5. KLIJN SL, VAN DEN REEK JMPA, VAN DE WETERING G *et al.* Biologic treatment sequences for plaque psoriasis: a cost-utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE. *Br J Dermatol*, 2018;178:1181-1189.
6. OWZARZCZYK SACZONEK A, KRAJEWSKA-WŁODARCZYK M, KASPROWICZ-FURMAŃCZYK M *et al.* Immunological Memory of Psoriatic Lesions. *Int J Mol Sci*, 2020;21:625.
7. EYERICH K, WEISENSEEL P, PINTER A *et al.* IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open*, 2021;11:e049822.
8. SHÁKEL K *et al.* AAD 2022, Boston, poster 33830.
9. IVERSEN 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. IVERSEN *et al.* e-Poster number: P1518, EADV 2022.
11. www.clinicaltrials.com
12. SENESCHAL J, LACOUR JP, BEWLEY A *et al.* A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque PSOriasis treated with BIOlogics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2566-2573.
13. ZWEEGERS J, GROENEWOUD JMM, VAN DEN REEK JMPA *et al.* Comparison of the 1- and 5-year effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in patients with psoriasis in daily clinical practice: results from the prospective BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol*, 2017;176:1001-1009.
14. VAN DER SCHOOT LS, VAN DEN REEK JMPA, GRINE L *et al.* Dose reduction of the new generation biologics (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: study protocol for an international, pragmatic, multicenter, randomized, controlled, non-inferiority study-the BeNeBio study. *Trials*, 2021;22:707.
15. Arrêté du 11/07/2022 de la commission de transparence, HAS.
16. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2461-2498.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: AbbVie, Almirall, Amgen, BMS, Janssen, Léo Pharma, Lilly, Novartis, UCB.