

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

J. PARIER¹, A.-C. FOUGEROUSSE²

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

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



→ J. PARIER

■ Les traitements locaux

1. Roflumilast topique

L'année dernière, le roflumilast crème à 0,3 % 1x/j, puissant inhibiteur de la phosphodiesterase 4, avait déjà démontré son efficacité dans le psoriasis, la dermatite séborrhéique et la dermatite atopique ainsi que sa bonne tolérance dans un essai de phase IIb puis III. Il a été approuvé par la FDA et a été commercialisé aux États-Unis sous le nom de Zoryve à partir de l'âge de 6 ans. Elle est notamment intéressante dans des zones difficiles à traiter par les dermocorticoïdes comme les plis et le visage.

Cette année, elle n'est pas encore apparue en Europe mais des publications sur son efficacité sur 52 semaines par poursuite des essais cliniques sont parues et

Comme tous les ans, nous constatons de nombreuses publications dans le psoriasis. Certaines apportent des précisions utiles pour les traitements existants, tant au niveau des résultats que des profils de sécurité, et d'autres montrent des études sur des molécules nouvelles très efficaces, certaines par voie orale.

une nouvelle forme plus agréable à utiliser en mousse est testée.

Un essai a été mené en mode ouvert pour évaluer l'innocuité à long terme (52 semaines) de l'application unique quotidienne de la crème de roflumilast [1] sur 185 des patients ayant terminé l'essai principal randomisé et comparatif de phase IIb d'une durée de 12 semaines, y compris pour les lésions du visage et des plis.

Un score IGA de 0 ou 1 avait été obtenu par 46,8 % des patients à la semaine 12 et s'est maintenu jusqu'à la semaine 52 (44,8 %). Il n'y a pas eu apparition de nouveaux effets indésirables ni d'accentuation de ceux déjà observés.

Une forme en mousse à 0,3 % a été formulée et des essais de phase IIb publiés [2]. La mousse est beaucoup plus pratique pour le cuir chevelu mais des patients à partir de 12 ans ayant des lésions sur le corps ont également été inclus dans cet essai contrôlé et randomisé, contre placebo, avec une application 1x/j pendant 8 semaines.

Un nombre significativement plus élevé de patients traités par le roflumilast (59,1 %) que de patients traités par l'excipient (11,4 %) ont obtenu un succès S-IGA à la semaine 8 ($p < 0,001$); les différences étaient en faveur du roflumilast dès la première visite post-inclusion à la semaine 2 ($p < 0,001$).

Les patients traités par roflumilast ont présenté de faibles taux d'événements indésirables (EI) survenus pendant le traitement, avec peu d'arrêts dus à un EI.

2. Le tapinarof crème à 1 %

Rien de nouveau par rapport à l'année dernière où les essais cliniques en phase III randomisés, en double aveugle contre l'excipient étaient terminés à 8 semaines et jusqu'à 52 semaines en ouvert. Le traitement est sorti aux États-Unis après approbation de la FDA, sous le nom de Vtama.

Je rappelle que le tapinarof est un agoniste topique des récepteurs des hydrocarbures aryles. Cette nouvelle thérapeutique s'est également révélée efficace dans la dermatite atopique et est actuellement en phase III pour cette indication. Au-delà d'une bonne efficacité (PGA 0 ou 1) dans 58,2 % et d'un début d'action rapide chez les patients atteints de psoriasis, la réponse clinique au tapinarof se caractérise par une rémission durable ou proche de la rémission, maintenue en moyenne 130 jours après l'arrêt du traitement chez les patients bons répondeurs (PGA 0) dans la première phase. Le tapinarof est généralement bien toléré mais peut provoquer une folliculite et une dermatite de contact chez certains patients.

La crème de calcipotriol/betaméthasone (CAL/BDP) a reçu l'accord

I L'Année thérapeutique

de l'HAS pour le remboursement en novembre 2022 pour le 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 avec la même efficacité que la forme gel utilisée comme comparateur. Sa texture, plus agréable, devrait favoriser une meilleure observance.

Sa sortie est toujours en attente pour des difficultés d'accord sur le prix.

L'aprémilast a été introduit dans un gel pour application locale. Mais ce gel n'en est qu'aux tests sur un modèle de peau humaine et sur des souris, aux lésions psoriasiformes déclenchées par l'imi-quimod.

Les traitements systémiques hors biothérapies

1. Le méthotrexate (MTX)

Il reste le traitement le plus prescrit pour le psoriasis tant cutané que rhumatismal.

L'accès aux biothérapies pour les dermatologues de ville, directement sans passer par la prescription hospitalière initiale, va être possible dans très peu de temps. Elles sont indiquées pour le psoriasis modéré à sévère après un traitement systémique insuffisamment efficace ou mal toléré. Le MTX est le traitement systémique de première intention dans les recommandations françaises et internationales.

De nombreuses réunions présentiels ou distancielles traitent de ce sujet depuis le début de l'année et la littérature n'est pas en reste, notamment venant de pays où la prescription des biothérapies

est difficile économiquement, traitant des effets secondaires et des associations thérapeutiques.

>>> La fibrose hépatique ?

La toxicité hépatique du MTX (risque de fibrose en lien avec une exposition prolongée au traitement estimé à 5 % des patients) a été décrite dans les années 1970, justifiant un suivi étroit des paramètres hépatiques.

Cependant, les données disponibles montrent une grande variabilité de ce risque, et des facteurs confondants (diabète, consommation d'alcool, obésité) pourraient les expliquer.

Dans un article paru dans un journal d'hépatologie [3], des auteurs ont voulu établir l'association entre l'exposition au MTX et la fibrose hépatique dans une cohorte de patients avec un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde en utilisant deux mesures non invasives de la fibrose hépatique : le *Fibroscan* et le score *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) combinant trois marqueurs sérologiques : le procollagène 3, le TIMP1 et l'acide hyaluronique.

De juin 2014 à septembre 2021, les patients adultes avec un psoriasis ou une polyarthrite rhumatoïde traités par MTX une fois par semaine étaient inclus dans six centres du Royaume-Uni. Ils étaient répartis dans deux groupes : un groupe exposé au MTX pendant plus de 6 mois avant l'inclusion, un groupe n'ayant jamais reçu de MTX.

Les patients avec des pathologies hépatiques préexistantes (à l'exception des patients atteints de stéatose hépatique alcoolique ou non) étaient exclus. La dose et la durée de traitement par MTX étaient recueillies.

À l'inclusion, les patients bénéficiaient d'un fibroscan, d'un bilan hépatique standard (ASAT, ALAT, GGT, Bilirubine), des sérologies VHB, VHC, bilan auto-im-

mun et métabolique (HbA1c, ferritine, bilan lipidique).

Une mesure > 7,9 kPa au Fibroscan définissait la fibrose avancée et une mesure > 11,5 kPa à la cirrhose. Un score ELF > 9,8 définissait la fibrose avancée et un score > 11,3 définissait la cirrhose.

999 patients étaient inclus : 876 exposés au MTX et 123 non exposés. Les patients exposés au MTX étaient plus âgés, plus fréquemment des femmes et plus fréquemment atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les patients non exposés étaient plus fréquemment consommateurs de plus de 14 unités d'alcool/semaine et recevaient plus fréquemment des AINS et de la metformine. Il n'y avait pas de différence dans les facteurs de risque métaboliques dans les deux groupes.

Il n'y avait pas de différence dans les valeurs d'ASAT et ALAT entre les groupes avec au total 13,5 % de patients avec des enzymes hépatiques > 45 UI/L. La valeur moyenne de l'élasticité hépatique était de 4,9 kPa et 15,3 % avaient une valeur \geq 7,9 kPa. Les patients non exposés au MTX avaient une valeur médiane d'élasticité statistiquement supérieure à ceux du groupe exposé.

Statistiquement, plus de patients du groupe non exposé avaient une valeur indiquant une cirrhose (11,6 % vs 5,5 % dans le groupe exposé). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la fibrose (même si numériquement les patients du groupe non exposé avaient plus fréquemment un score \geq 7,9 kPa que ceux du groupe exposé).

En analyse univariée, le sexe masculin, le psoriasis, l'IMC, le diabète, la dyslipidémie, l'HTA étaient associés à une élasticité hépatique \geq 7,9 kPa, la dose cumulée avait un effet protecteur. En analyse multivariée, le diabète avait un OR de 3,19 pour l'association à une élasticité hépatique \geq 7,9 kPa, la stéatose hépatique non

I L'Année thérapeutique

alcoolique un OR de 2,73 et le psoriasis un OR de 1,76. Le score ELF était comparable dans le groupe exposé et le groupe non exposé. Il était corrélé au résultat du fibroscan. Il n'y avait pas de différence de dosage du procollagène 3 entre les groupes exposés ou non exposés.

Cette étude a mis en évidence que chez les patients atteints de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde, ni la dose cumulée de MTX, ni la durée de traitement par MTX n'étaient associées à une fibrose hépatique. Les comorbidités comme le diabète, l'âge, le sexe et l'IMC étaient les facteurs de risque les plus importants de fibrose hépatique. Les auteurs remettent en question l'intérêt du dosage du procollagène 3 dans le dépistage de la fibrose liée au MTX et insistent sur la nécessité de mieux contrôler les comorbidités métaboliques chez les patients sous MTX.

Nous avons renoncé globalement en pratique au dosage du procollagène III et, s'il y a un doute, nous pratiquons plutôt un fibroscan et nous calculons (comme c'est de plus en plus fréquemment fait automatiquement par les laboratoires) le FIB4 qui permet d'alerter sur la nécessité de pratiquer des examens complémentaires et d'envoyer éventuellement en hépatologie pour avis.

>>> MTX et cancers cutanés ?

Jusqu'ici, cet éventuel EI avait été évoqué pour la première fois par les rhumatologues en 2016 dans un article paru dans *Rheumatology* [4] sur une cohorte rétrospective de 405 patients atteints de polyarthrites rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique traités par le MTX de 1978 à 2005 appariés aux données d'un registre des cancers cutanés sur la même période. Toute prise de MTX était associée à un taux accru d'au moins un cancer cutané non-mélanome confirmé par histopathologie (ratio standardisé d'incidence [RSI] : 4,64 ; IC95 % : 0,67-33,2) par rapport aux personnes n'ayant pas pris de MTX. Le RSI des patients ayant

reçu une dose cumulative supérieure à 8 000 mg s'était révélé être de 4,81 (IC95 % : 3,60-6,29) contre 2,31 (IC95 % : 1,58-2,36) pour les patients ayant reçu moins de 5 000 mg. Des risques plus importants de carcinomes basocellulaires (CBC) et épidermoïdes (CSC) ont été observés ; un lien manifeste entre la dose et la réponse a été observé pour CBC, mais pas pour les CSC.

En 2023, il y a eu un regain d'intérêt pour ce sujet et il y a eu plusieurs publications.

Des auteurs ont réalisé une revue systématique [5] de la littérature à l'aide de bases de données, notamment *Ovid Medline* (à partir de 1946), *Scopus* (à partir de 1970) et *Embase* (à partir de 1974) jusqu'en juin 2019. Des études observationnelles comparatives et cas-témoins comparant les patients atteints de psoriasis traités avec du MTX à ceux non traités par MTX, les données sur le développement ultérieur d'un cancer de la peau, autre que le mélanome, dans les deux cohortes ont été incluses. Deux examinateurs ont analysé toutes les études pour rechercher des données pertinentes. Neuf études comparatives de cohorte et cas-témoins portant sur 1 486 résumés examinés répondaient aux critères d'inclusion. Sur 11 875 patients atteints de psoriasis signalés, 2 192 prenaient du MTX. Une méta-analyse a démontré un rapport de cotes de 2,8 (IC95 % : 1,47-5,39 ; p = 0,002) pour le développement d'un cancer de la peau autre que le mélanome chez les patients atteints de psoriasis prenant du MTX, par rapport à ceux n'en prenant pas.

Des Danois ont pratiqué une étude cas-témoins à l'échelle nationale [6]. Ils ont identifié des cas incidents et vérifiés histologiquement de CBC (n = 131 447), CSC (n = 18 661) ou de mélanomes (26 068) de 2004 à 2018. Ils ont comparé dix témoins à chaque cas sur sexe et année de naissance à l'aide d'un échantillonnage fondé sur l'ensemble des risques et calcul des rapports de cotes (OR) bruts, et ajustés à l'aide d'une régression logistique

conditionnelle pour l'utilisation de MTX ($\geq 2,5$ g) par rapport à la non-utilisation.

L'utilisation du MTX était associée à un risque accru de CBC, de CSC et de mélanome avec des OR ajustés de IC95 % de 1,29 (1,20-1,38), 1,61 (1,37-1,89) et 1,35 (1,13-1,61), respectivement. Pour le CBC et le CSC, les OR augmentaient avec les doses cumulées plus élevées. En limitant la population étudiée aux patients atteints de psoriasis, les OR étaient respectivement de 1,43 (1,23-1,67), 1,18 (0,80-1,74) et 1,15 (0,77-1,72).

Ils ont observé un risque accru de CBC et de CSC, associé à l'utilisation du MTX avec la preuve d'un schéma dose-réponse ; cependant, l'association n'était pas cohérente lorsqu'on limitait la population étudiée aux patients atteints de psoriasis.

Une étude taïwanaise rétrospective entre 1997 et 2013 sur 3 203 patients issus des registres de sécurité sociale taïwanaise [5] et recevant soit du MTX en monothérapie, soit associé à de la photothérapie UVBTL01, n'a pas mis en évidence de différence d'incidence des CBC et CSC entre les deux cohortes et pas plus par rapport à la population générale.

>>> Que conclure de ces données très différentes ?

Les Taïwanais ont une peau asiatique qui est moins exposée aux risques de carcinomes cutanés. Mais entre les Anglais et les Danois, pas de différence de risque. La cohorte des Danois est nettement plus imposante pour tirer des conclusions fiables et, si on se limite aux patients psoriasiques, les conclusions n'étaient plus fiables. De toute façon, il faut rester vigilant dans la surveillance carcinologique de nos patients psoriasiques qui ont abusé bien souvent de l'exposition solaire et ont éventuellement été traités par photothérapie et PUVA thérapie pour les plus anciens, ce qui nécessite une surveillance carcinologique à vie.

Les associations thérapeutiques

Les rhumatologues ont l'habitude d'associer le MTX à d'autres traitements qu'ils prescrivent dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. Ces traitements combinés sont moins fréquemment utilisés par les dermatologues mais plusieurs publications cette année rendent compte d'études cliniques sur ces associations.

1. L'association biothérapie/MTX

Cette étude [7], pratiquée à partir des registres Biobadaderm, a pour objectif principal de quantifier la sécurité de ces traitements combinés et, à cette fin, les monothérapies anti-TNF, anti-IL17 et anti-IL23 vs utilisation des mêmes médicaments en association avec MTX, ont été étudiées.

Les méthodes statistiques ont utilisé une régression de Poisson à effets aléatoires avec des IC95 % pour tous les EI légers, modérés (EIM) ou graves (EIG), les infections légères et graves, ainsi que plusieurs systèmes de classe d'organes.

Les données de 2 829 patients et 5 441 cycles de traitement ont été étudiées, soit un total de 12,53 années-patients. La combinaison d'un produit biologique avec le MTX n'était associée à aucune augmentation statistiquement significative du risque global d'EI ou d'EIG dans aucun groupe de traitement.

Aucune augmentation du nombre total d'infections ou d'infections graves chez les patients recevant un traitement combiné n'a été observée dans aucun groupe.

2. L'association aprémilast/MTX

Il s'agit d'une étude indienne [8] comparant l'efficacité du MTX avec une association de MTX et d'aprémilast dans le traitement du psoriasis chronique en plaques. Elle était prospective comparative, menée auprès de 40 patients adultes.

Les patients ont été divisés en deux groupes de 20 chacun. Le groupe A a été traité avec du MTX oral, tandis que le groupe B a été traité avec de l'aprémilast et du MTX oral. Ils ont été évalués toutes les 4 semaines pendant 12 semaines.

Le ratio hommes/femmes était de 1,35 et la majorité (55 %) des patients appartenait à la tranche d'âge de 31 à 50 ans. 27,5 % des patients présentaient des comorbidités comme le diabète, l'hypertension, etc. Le score PASI moyen du groupe A au premier, deuxième et troisième suivis était supérieur à celui du groupe B. La réduction du score PASI moyen était statistiquement significative dans le groupe B aux suivis successifs, avec un pourcentage d'amélioration de 89,4 % au bout de 12 semaines. En comparant la monothérapie avec le méthotrexate et la multithérapie avec le méthotrexate et l'aprémilast, la multithérapie avait une meilleure efficacité.

C'est une étude portant sur un petit échantillon et on ne parle pas des effets indésirables, notamment digestifs, qui sont possiblement augmentés par cette association.

Les biothérapies sont peu accessibles économiquement en Inde. Nous prescrivons plus volontiers une biothérapie si le MTX n'est pas assez efficace chez nous. Mais si un patient ne désire pas passer à une biothérapie ou s'il a une contre-indication comme un cancer récent, ces deux traitements sont en général considérés comme possibles en cas de cancer et l'association semble intéressante sur le plan de l'efficacité.

La survie du MTX

Le MTX étant le traitement systémique de première intention, il est important de déterminer des facteurs lui permettant d'être efficace et le plus longtemps possible. C'est ce que des auteurs italiens ont essayé de déterminer dans une étude observationnelle rétrospective mono-

centrique portant sur 199 patients de 2015 à 2022, tous traités en monothérapie par le MTX [9]. Les caractéristiques cliniques et démographiques ont été extraites des dossiers des patients. La survie au médicament a été analysée à l'aide des courbes de survie de Kaplan-Meier, en considérant séparément l'arrêt global, l'arrêt dû à l'inefficacité du MTX ou dû à des événements indésirables.

Sur les 199 patients inclus, 148 (74,4 %) ont suspendu le MTX pendant la période d'observation. Les raisons de l'arrêt étaient les EI (39,2 %), l'inefficacité (38,5 %), la rémission du psoriasis (12,2 %) et d'autres raisons (10,1 %). La durée moyenne du traitement était de 10,1 mois. Les patients restés sous traitement après 1, 2 et 5 ans de traitement étaient respectivement de 46,9, 35,6 et 29,3 %. Les facteurs prédictifs positifs de la poursuite du traitement étaient l'âge croissant et l'utilisation de > 15 mg de MTX pendant une période > 3 mois; le seul facteur prédictif négatif était la variante clinique de la pustuleuse palmoplantaire. Les auteurs en déduisaient que le MTX est une option précieuse et rentable pour le traitement à long terme du psoriasis, bien que la survie médicamenteuse ne soit pas comparable à celle des traitements biologiques (66 % à 3 ans dans la cohorte Psobiotech). Des études sont nécessaires pour mieux comprendre le meilleur schéma posologique à utiliser, dans le but d'obtenir les meilleurs résultats cliniques et le plus faible taux d'EI mais l'utilisation d'une dose > 15 mg semble importante.

Une étude de survie de plus grande ampleur des traitements systémiques non biologiques a été pratiquée par les Britanniques [10] à partir du registre BADBIR, un registre prospectif et multicentrique de pharmacovigilance de patients atteints de psoriasis.

Les objectifs étaient de déterminer l'efficacité et la persistance de l'acitrétine, de la ciclosporine, des esters d'acide fumarique (EFA) et du MTX chez les patients atteints de psoriasis modéré à

I L'Année thérapeutique

sévère. Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 16 ans et recevaient une première cure d'acitrétine, de ciclosporine, d'EFA ou de MTX entre 2007 et 2021 avec un suivi ≥ 6 mois. L'efficacité a été définie comme l'obtention d'un indice absolu de surface et de gravité du psoriasis (aPASI) ≤ 2 rapporté ≥ 4 semaines après la date de début du traitement jusqu'à la date d'arrêt. Ils ont différencié la persistance du médicament associée à l'inefficacité, à la survenue d'EI ou à d'autres raisons d'arrêt.

Au total, 5 430 patients ont été inclus dans l'analyse. Au total, 1 023 (19 %) patients recevaient de l'acitrétine, 1 401 (26 %) patients recevaient de la ciclosporine, 347 (6 %) patients recevaient des EAF et 2 659 (49 %) du MTX au moment de l'inscription. La proportion de patients ayant atteint un aPASI ≤ 2 était plus faible pour ceux traités par acitrétine [n = 118 (21 %)] par rapport à ceux recevant de la ciclosporine [n = 233 (34 %)] et des EAF [n = 43 (29 %)] et méthotrexate [n = 372 (32 %)]. Les facteurs associés à l'inefficacité comprenaient l'expérience antérieure avec des thérapies systémiques non biologiques (acitrétine) (aOR : 0,64 ; IC95 % : 0,42-0,96), le sexe masculin (MTX) (aOR : 0,58 ; IC95 % : 0,46-0,74), les comorbidités (aOR 0,70 ; IC95 % : 0,51-0,97) et la consommation d'alcool (≥ 14 unités par semaine) (ciclosporine) (aOR 0,70 ; IC95 % : 0,50-0,98). La persistance associée à toutes les raisons d'arrêt a montré une meilleure survie pour le MTX par rapport aux cohortes acitrétine, ciclosporine et EAF à 12 mois [estimation de survie 46,1 (IC95 % : 44,0-48,3), 31,9 (IC95 % : 29,4-34,7), 30,0 (IC95 % : 27,5-32,4) et 35 (IC95 % : 29,9-40,9), respectivement]. Les thérapies systémiques non biologiques antérieures, le sexe masculin, les comorbidités et la consommation d'alcool étaient des facteurs de risque associés à l'inefficacité du traitement.

Il faut noter que la survie du MTX à 1 an était quasiment similaire à celle de l'étude précédente.

■ L'aprémilast

L'aprémilast fait partie de notre arsenal thérapeutique surtout en dermatologie de ville où il a toujours été en accès direct. Les études d'efficacité sur les localisations particulières, sur l'utilisation à long terme et les expérimentations cliniques chez les enfants, sont assez nombreuses en 2023.

1. Aprémilast et psoriasis palmoplantaire (PPP) et pustulose palmoplantaire (PPPP)

Un article de revue [11] a eu comme objectif d'étudier l'efficacité de l'aprémilast par rapport au placebo dans le PPP et la PPP, ainsi que l'efficacité de l'aprémilast par rapport au MTX dans le PPP.

Les critères d'évaluation principaux étaient une amélioration de 50 % de l'indice de gravité et de surface du psoriasis/pustulose palmoplantaire (PPPASI 50) et une amélioration de l'évaluation globale du médecin (PPPGA) à 0 ou 1 chez les patients avec un PPPGA initial ≥ 3 . 17 études originales, dont cinq essais cliniques randomisés (ECR) contrôlés par placebo, un essai clinique de phase II, deux essais comparatifs randomisés sur le méthotrexate, six études de cohorte et trois séries de cas ont été analysés, totalisant 1 117 participants. Une méta-analyse de quatre ECR, contrôlés par placebo portant sur la PPP, a révélé que le traitement par l'aprémilast était supérieur au placebo pour atteindre un PPPGA de 0/1 (PPPGA de base ≥ 3) après 16 semaines de traitement (n = 244 ; OR = 2,69 [1,39-5,22]). L'aprémilast était supérieur au placebo pour atteindre le PPPASI 50 à la semaine 16 dans le seul ECR contrôlé par placebo sur le PPP (78,3 contre 40,9 %) [p = 0,0003]. L'aprémilast était comparable au MTX pour atteindre le PPPASI 50 à la semaine 16 en PPP (59,5 contre 64,3 % ; n = 84 ; [p = 0,65]).

Pas de miracle mais l'efficacité des différents traitements dans ces pathologies est comparable, sauf pour les biothérapies de dernière génération qui atteignent pour le PPPASI 50 des scores

> 70 %, mais pas aussi spectaculaire que pour le psoriasis en plaques.

2. Aprémilast et psoriasis génital

DISCREET est un essai [12] de phase III contrôlé vs placebo, randomisé pour des patients atteints de psoriasis génital modéré à sévère (stratifié selon la surface corporelle affectée < 10 % ou > 10 %) avec aprémilast ou placebo pendant 16 semaines, suivi d'une période d'extension de l'aprémilast. Les patients ont été randomisés : aprémilast (n = 143) ou placebo (n = 146). À la semaine 16, 39,6 % et 19,5 % des patients ayant reçu l'aprémilast et le placebo, respectivement, ont obtenu une évaluation globale de la réponse des organes génitaux (PGA : paramètre primaire ; score de 0/1, réduction de 2 points) ; la différence de traitement était importante (20,1 %, p = 0,0003).

Des améliorations des signes et des symptômes génitaux, de l'atteinte cutanée et de la qualité de vie (QdV) ont été observées. Les effets indésirables les plus fréquents du traitement étaient les signes habituellement observés avec cette molécule.

La principale limite est ici le manque de comparateur actif.

3. Psoriasis avec un petit PASI mais un DLQI important et aprémilast étude [13] EMBRACE (étude multinationale de phase IV)

Il s'agit de patients ayant des lésions peu étendues PASI entre 3 et 10 mais très gênants DLQI > 10, le plus souvent des psoriasis touchant des zones spéciales (génitale, ongles, visage, cuir chevelu, palmoplantaire).

Sur 277 patients randomisés (aprémilast : n = 185 ; placebo : n = 92), 221 ont terminé la semaine 16 (aprémilast : n = 152 ; placebo : n = 69). Le critère d'évaluation principal (réduction ≥ 4 points du DLQI à la semaine 16) a été

I L'Année thérapeutique

atteint par un nombre significativement plus élevé de patients recevant de l'aprémilast (73,3 %) par rapport au placebo (41,3 % ; $p < 0,0001$). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

4. Sécurité de l'aprémilast à long terme

Une étude [14] parue sur 5 ans atteste de la sécurité de l'utilisation de l'aprémilast dans toutes ses indications (psoriasis, rhumatisme psoriasique et Behçet) pour les EI graves.

Le but de cette étude était de mener une analyse groupée des données sur l'aprémilast provenant de 15 études cliniques avec des phases d'extension en ouvert, en se concentrant sur l'innocuité et la tolérabilité à long terme. Au total, 4 183 patients ont été exposés à l'aprémilast (6 788 années-patients). La plupart des effets indésirables étaient légers à modérés au cours de la période contrôlée par placebo (96,6 %) et pendant toute l'exposition à l'aprémilast (91,6 %). Les taux d'EI d'intérêt étaient similaires entre les groupes de traitement au cours de la période contrôlée par placebo et sont restés faibles tout au long de l'exposition à l'aprémilast. Les taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition pour 100 années-patients sur 5 ans étaient de 0,30 MACE ; événements thrombotiques, 0,10 ; tumeurs malignes, 1,0 ; infections graves, 1,10 ; infections opportunistes graves, 0,21 ; et dépression, 1,78. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié, établissant un profil bénéfice-risque favorable de ce traitement dans ces indications.

5. Aprémilast chez l'enfant [15]

Les options de traitement systémique approuvées sont limitées pour les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

L'étude de phase III SPROUT, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a porté sur l'aprémilast chez des patients

âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis modéré à sévère PASI ≥ 12 , surface corporelle ≥ 10 %, PGA ≥ 3 , insuffisamment contrôlé par un traitement topique. Les patients ont été stratifiés par groupe d'âge et randomisés (2:1) pour recevoir de l'aprémilast (20 ou 30 mg 2x/j en fonction du poids) ou un placebo pendant 16 semaines, suivi d'une prolongation de l'aprémilast à 52 semaines.

Sur 245 patients randomisés (aprémilast : 163 ; placebo : 82), 221 (90 %) ont terminé la phase en double aveugle (aprémilast : 149 ; placebo : 72). Les PASI 75 et 90 à 16 semaines ont été obtenus respectivement dans 45,2 % des cas pour l'aprémilast et 25,2 % pour le placebo et 16,1 % et 4,9 % pour le PASI 90. Les EI n'ont pas révélé des faits nouveaux par rapport aux essais chez les adultes. Des EI légers ont été observés chez 65 % des patients sous aprémilast et 41,3 % sous placebo mais pour les EI modérés ou graves les chiffres sont identiques dans les deux groupes et très faibles.

L'échantillon était de taille peu élevée mais les résultats et EI sont comparables à ceux obtenus chez les adultes. Les biothérapies sont nettement plus actives mais un traitement *per os* est intéressant chez les enfants qui sont plus enclins à rejeter les voies injectables.

■ Les lasers

Les laséristes s'intéressent toujours au psoriasis mais les indications restent très limitées.

Une revue systématique [16] sur les lasers en dermatologie concluait que le laser Excimer 308 nm restait le plus efficace mais peu diffusé, pour des plaques rebelles aux traitements locaux ou en complément d'un traitement systémique. Les lasers vasculaires étaient intéressants surtout pour les ongles.

Et récemment les lasers ablatifs CO₂ [17] ont montré leur intérêt, en association avec

un traitement local, comme traitement des ongles. Une étude a comparé l'efficacité de la monothérapie au laser CO₂ fractionné par rapport à la préparation combinée de laser CO₂ fractionné et de pommade au calcipotriol/bétaméthasone, dans le traitement du psoriasis des ongles. Trente patients atteints de psoriasis des ongles avec au moins deux ongles atteints ont été recrutés pour cette étude. Le score Target NAPS (tNAPS) a été calculé au début de l'étude et 3 mois après la dernière séance laser. Un ongle affecté de chaque patient a reçu six séances de laser CO₂ fractionné à 4 semaines d'intervalle. Un autre ongle affecté de chaque patient a reçu une pommade topique à la bétaméthasone/calcipotriol 1x/j en plus des six séances de laser CO₂ fractionné. Dans les deux groupes, il y a eu une amélioration significative du score tNAPS sans différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés. Le laser CO₂ fractionné peut être un nouveau traitement efficace et prometteur pour le psoriasis des ongles.

Le psoriasis des ongles est difficile à traiter localement mais les traitements systémiques sont le plus souvent efficaces avec un délai d'action de quelques mois, proportionnel à la vitesse de pousse de l'ongle. Mais s'il y a peu d'ongles atteints, un traitement comme le laser peut être intéressant car on hésite parfois à prescrire un traitement systémique.

■ Conclusion

L'accès des biothérapies en primoprescription en dermatologie de ville va probablement changer la prise en charge des psoriasis modérés à sévères, en rendant ces traitements plus accessibles aux patients.

Le méthotrexate garde une place essentielle comme traitement de première intention pour ces patients.

Des études de stratégie et à long terme sur les biothérapies existantes affinent nos prescriptions et nous aident dans le choix.

D'autres molécules arrivent sur le marché y compris *per os* et pour les biothérapies, avec une efficacité jamais atteinte pour les traitements par cette voie d'administration.

En revanche, les traitements locaux, nouveaux pour les psoriasis légers, tardent à arriver dans les officines et ne sont pas révolutionnaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. KIRCIK LH, ALONSO-LLAMAZARES J, BHATIA N *et al.* Once-daily roflumilast foam 0.3% for scalp and body psoriasis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIb study. *Br J Dermatol*, 2023;189:392-399.
2. LEBWOHL M, STEIN GL, GOODERHAM M *et al.* Durabilité de l'efficacité et de l'innocuité de la crème de roflumilast à 0,3 % chez des adultes atteints de psoriasis en plaques chroniques lors d'un essai de phase 2 sur l'innocuité, réalisé en mode ouvert pendant 52 semaines. *Ann Dermatol Venereol - FMC*, 2023;8:A341-A342.
3. ATALLAH E, GROVE JI, CROOKS C *et al.* Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol*, 2023; S0168-8278(23)00020-X.
4. LANGE E. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: a retrospective cohort study. *Rheumatology*, 2023;15:e1594-1600.
5. MARGARET E, LANG HOUSER, JACOB R *et al.* Psoriasis patients treated with methotrexate have an increased risk of non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*, 2023.
6. POLESIE S, GILLSTEDT M, SCHMIDT SAJ *et al.* Use of methotrexate and risk of skin cancer: a nationwide case-control study. *Br J Cancer*, 2023;128:1311-1319.
7. LLUCH-GALCERÁ JJ, CARRASCOSA JM, GONZÁLEZ-QUESADA A *et al.* Safety of biologic therapy in combination with methotrexate in moderate to severe psoriasis: a cohort study from the BIOBADADERM. *Br J Dermatol*, 2023;ljad382.
8. SRIVASTAVA D, KRISHNA A, DAVID A. A Comparative Study of the Efficacy of Methotrexate versus Methotrexate with Apremilast in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Indien J Dermatol*, 2023;68:393-398.
9. CALDAROLA G, DE LUCA E, MARIANI M *et al.* Drug survival of methotrexate and predictor factors for discontinuation in psoriasis. *Int J Dermatol*, 2023;62:649-656.
10. ALABAS OA, MASON KJ, ZENAS ZN *et al.* Effectiveness and persistence of acitretin, ciclosporin, fumaric acid esters and methotrexate for patients with moderate-to-severe psoriasis: a cohort study from BADBIR. *Br J Dermatol*, 2023;188: 618-627.
11. SPENCER RK, ELHAGE KG, JIN JQ *et al.* Apremilast in Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023;13:437-451.
12. MEROLA JF, PARISH LC, GUENTHER L *et al.* Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe genital psoriasis: results from discreet, a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2023;S0190-9622:03022-0.
13. 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*, 2023;37:348-355.
14. MEASE PJ, HATEMI G, PARIS M. Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome. *Am J Clin Dermatol*, 2023;24:809-820.
15. FIORILLO L, BECKER E, DE LUCAS R *et al.* Efficacy and safety of apremilast in pediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from sprout, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2024;S0190-9622:00108-7.
16. HEIDEMEYER K, KULAC M, SECHI A *et al.* Lasers pour le traitement du psoriasis: une revue systématique. Publié en ligne le 28 avril 2023.
17. EL SHARKAWY DA, EL-KOMY M, SOBHI RM *et al.* Laser CO₂ fractionné versus laser CO₂ fractionné plus pommade bétaméthasone/calcipotriol dans le traitement du psoriasis des ongles. *Chirurgie Dermatol*, 2023;49:570-574.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Amgen, Almirall, Janssen, Leo-pharma, Novartis.



→ A.C. FOUGEROUSSE

■ Les nouvelles molécules

1. Une seule nouvelle classe thérapeutique, un anti-IL23 oral: JNJ-7724211351

Étude de phase II randomisée en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de JNJ-77242113, dans le psoriasis modéré à sévère. Les patients étaient randomisés 1:1:1:1:1 pour recevoir JNJ-77242113 25 mg, 25 mg 2x/j, 50 mg, 100 mg, 100 mg 2x/j ou placebo pendant 16 semaines. Critère d'évaluation principal: PASI 75 à S16.

255 patients inclus, PASI médian de 19,05. Les résultats en PASI 75 étaient significatifs et dose-dépendants et tous les taux de réponse sous JNJ-77242113, pour l'ensemble des critères d'évaluation, étaient significativement meilleurs que pour le placebo à S16, quelle que soit la dose. À 100 mg 2x/j, 40,5 % des patients atteignaient un PASI 100 à S16 et 64,3 % un IGA 0/1. La tolérance était comparable dans tous les groupes dont le placebo, sans effet dose (effets secondaires les plus fréquents: rhinopharyngites et infections à COVID-19) [1].

2. Nouvelles molécules dans des classes thérapeutiques déjà existantes

● Un nouvel inhibiteur de TYK2 (famille des anti-JAK): étude phase IIb de TAK-279, un nouvel inhibiteur de TYK 2.

I L'Année thérapeutique

Critère d'évaluation principal : PASI75 à la semaine 12. 259 patients randomisés pour recevoir TAK-279 2 mg, 5 mg, 15 mg, 30 mg ou placebo. À la semaine 12, significativement, plus de patients recevant une dose de TAK-279 \geq 5 mg atteignaient le PASI 75 que ceux du bras placebo avec respectivement 44, 68 et 67 % de PASI 75 pour les doses de 5, 15 et 30 mg, vs 6 % pour le placebo ($p < 0,001$). Les effets secondaires n'étaient pas dose-dépendants (les plus fréquents : infections, éruptions acnéiformes, diarrhées) [2].

● Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4) :

>>> **Étude évaluant les comprimés d'orismilast** à libération modifiée (cette molécule ayant déjà démontré son efficacité dans une étude de phase IIa) aux doses de 20, 30, 40 mg 2x/j vs placebo. Critère d'évaluation principal : variation du PASI à la semaine 16. Les patients de tous les bras présentaient une amélioration significative du PASI à la semaine 16 vs placebo. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les diarrhées, nausées et céphalées [3].

>>> **Étude de phase IIa évaluant ME3183, un nouvel inhibiteur puissant de la PDE4** avec un faible passage hémato-encéphalique : doses de 5 mg 2x/j, 10 mg/j, 7,5 mg 2x/j, 15 mg/j vs placebo. Critère d'évaluation principal : PASI 75 à la semaine 16. 132 patients étaient inclus. Significativement plus de patients des bras ME3183 5 mg 2x/j, 7,5 mg 2x/j et 15 mg/j atteignaient un PASI 75 à la semaine 16, en comparaison au placebo (58,3, 61,5 et 52 % vs 14,8 %, $p < 0,001$). La tolérance était celle habituelle des inhibiteurs de la PDE4 [4].

● Nouveaux anti-IL17 A

>>> **Étude de phase III** randomisée 2:1 vunakizumab 240 mg aux semaines 0, 2, 4, 8 ou placebo pendant 12 semaines. Co-critère primaire d'évaluation : PASI 90 et IGA0/1 à la semaine 12. 690 patients

étaient inclus. À la semaine 12, 76,8 % des patients du bras vunakizumab vs 0,9 % de ceux du bras placebo atteignaient un PASI 90 et 71,8 % vs 0,4 % un IGA0/1, $p < 0,001$. Le résultat était maintenu jusqu'à la semaine 52. Les effets secondaires étaient comparables entre les deux bras, majoritairement légers [5].

>>> **Étude de phase II** évaluant izokibep : anti-IL17 A avec une faible taille et une distribution favorable au niveau des sites inflammatoires, randomisation 1:1:1:1 placebo ou izokibep 2, 20, 80 ou 160/2 semaines pendant 12 semaines. Critère d'évaluation principal : PASI 90 à la semaine 12. 109 patients étaient randomisés. À S12 respectivement 5, 19, 71 et 59 % des patients des bras izokibep vs 0 % du groupe placebo atteignaient le PASI 90. La tolérance était comparable dans les différents groupes [6].

3. Le deucravacitinib

C'est un inhibiteur allostérique sélectif oral de TYK 2, dont on publie les résultats des études à court terme depuis quelques années, et qui n'est pas encore disponible commercialement en France. Des données à long terme sur 5 ans ont été publiées récemment. 1 519 patients ont reçu au moins une dose de deucravacitinib et 513, un traitement continu depuis l'inclusion. L'exposition cumulative au traitement était de 3 294,3 patients-années (PA) pour l'analyse de tolérance. Le taux de répondeurs PASI 75, PASI 90 et PGA 0/1 se maintenait jusqu'à la semaine 148 avec, respectivement, 73,2 %, 48,1 % et 54,1 %.

Le taux d'évènements indésirables diminuait au cours du temps entre 2 et 3 ans avec respectivement 154,4 et 144,8 effets secondaires/100 PA, 6,1 et 5,5 évènements secondaires graves/100 PA, 2,8 et 2,4 arrêts pour évènement indésirable/100 PA. Le taux des évènements secondaires d'intérêt particulier était le suivant à 2 et 3 ans respectivement : zona 0,7 et 0,6/100 PA, cancers 0,9 et 0,9/100 PA, MACE 0,4 et 0,3/100 PA,

MVTE 0,1 et 0,1/100 PA, décès 0,4 et 0,3/100 PA.

Cette molécule a obtenu son AMM en France tout récemment sans prescription hospitalière initiale mais en troisième ligne (après traitements systémiques classiques et biothérapie). La commercialisation viendra quand le prix sera fixé.

Étude sur des biothérapies commercialisées

1. Études de stratégie

● Adalimumab vs adalimumab + méthotrexate

Cette petite étude (61 patients) menée en Belgique et aux Pays-Bas a évalué l'intérêt d'ajouter du méthotrexate à l'adalimumab dans l'objectif de limiter son immunogénicité. À 3 ans, il n'y avait pas de différence significative de survie du traitement par adalimumab avec ou sans méthotrexate, ne permettant pas de recommander cette stratégie dans le psoriasis [7].

● GUIDE

Les premières données de GUIDE ont révélé que l'administration de guselkumab/16 semaines était aussi efficace que/8 semaines à partir de la semaine 20 chez les super répondeurs (PASI = 0 à S20 et S28). L'évaluation du maintien de la réponse jusqu'à la semaine 220 après arrêt du traitement par guselkumab est l'objectif de la 3^e partie de l'étude GUIDE. La perte de réponse est définie par un PASI > 5 à une visite.

273 patients super répondeurs (138 psoriasis anciens et 135 récents, 136 venant du groupe guselkumab/8 semaines et 137 du groupe/16 semaines) étaient inclus : durée d'évolution médiane du psoriasis = 2,1 ans, PASI médian à l'inclusion = 16,5 et 92,3 % étaient bio-naïfs. Au moment d'arrêter le traitement à la

semaine 68, 20,9 % des patients avaient un PASI < 3, 13,2 % ≤ 1 et 8,4 % avaient un PASI = 0.

La médiane de temps sans traitement était de 302 jours, significativement plus longue dans le groupe psoriasis récent (378 vs 259, $p < 0,001$). Les PASI à la semaine 116 étaient meilleurs chez les patients du groupe précoce.

Chez les 74 patients (soit 27,1 %) qui n'avaient pas récidivé à la semaine 116, 79,7 % avaient un PASI < 3, 48,6 % PASI ≤ 1 et 31,1 % un PASI = 0. Les 49 patients avec psoriasis récent avaient à nouveau un meilleur maintien d'efficacité que les 25 patients avec psoriasis ancien [8].

Par ailleurs, les résultats mécanistiques de GUIDE ont mis en évidence que la densité des lymphocytes T résidents mémoire diminue au niveau cutané sous traitement, sans cependant atteindre le niveau de la peau non lésionnelle [9].

● STEPIn

Cette étude a comparé le sécukinumab et la photothérapie UVB chez des patients avec un psoriasis modéré à sévère évoluant depuis moins de 1 an, des patients avec un psoriasis depuis plus de 5 ans recevaient tous du sécukinumab et constituaient un bras de référence. Des analyses transcriptomiques étaient similaires dans les deux cohortes à l'inclusion. La normalisation de l'expression génique était induite par la sécukinumab dans les deux cohortes, avec une normalisation plus rapide de la signature IL17 chez les patients avec un psoriasis de moins de 1 an.

À l'inclusion, les patterns de méthylation de l'ADN au niveau cutané étaient comparables dans les cohortes de psoriasis récent et ancien. La **figure 1** illustre l'évolution de la méthylation de l'ADN avec une normalisation obtenue uniquement dans la cohorte psoriasis récent. Ceci illustre qu'il existe une fenêtre d'opportunité de traitement pour éviter la survenue d'une cicatrice épigénétique [10].

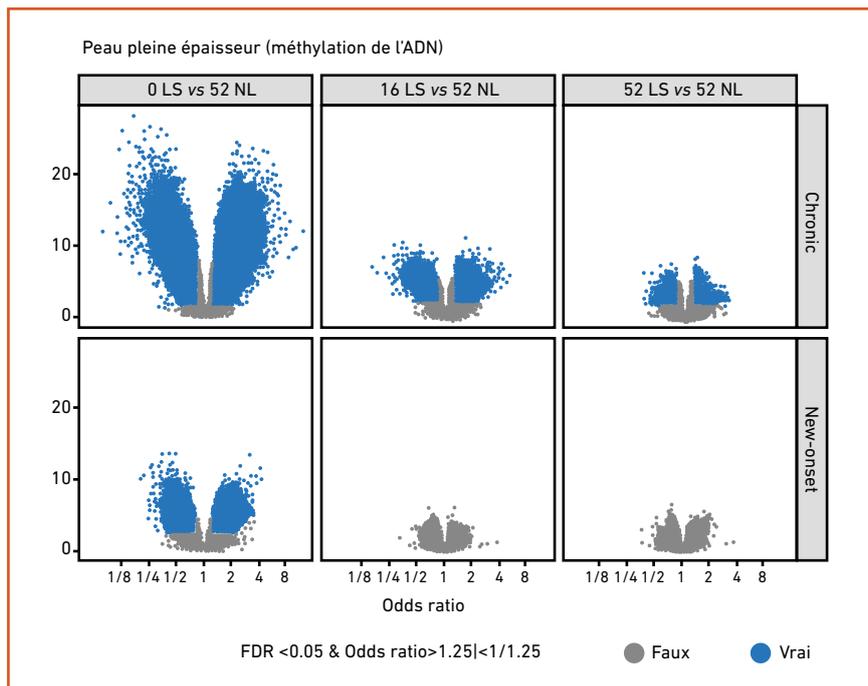


Fig. 1 : Évolution de la méthylation de l'ADN dans les cohortes de psoriasis ancien et récent jusqu'à la semaine 52.

2. Données à long terme

● Bimekizumab, anticorps anti IL17 A et F

Données de tolérance poolées à 3 ans issues des essais de phase III/IIIb BE SURE, BE VIVID, BE READY, BE BRIGHT et BE RADIANT. Exposition totale : 5 461,4 PA (année 1 : 2 104,6 PA ; année 2 : 2 186 PA ; année 3 : 1 316,9 PA). Le taux d'effets secondaires était de 174,4/100 PA, celui des effets secondaires graves de 5,6/100 PA et le taux d'arrêt de traitement pour effet secondaire de 3,1/100 PA. La fréquence des effets secondaires n'augmentait pas avec l'exposition au bimekizumab. 21 décès survenaient au cours des 3 ans, aucun n'était rapporté comme en lien avec le traitement. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nasopharyngites (14,1/100 PA), les candidoses orales (10/100 PA) et les infections des voies aériennes supérieures (6,2/100 PA). Les candidoses orales étaient légères à modérées (99,1 %), seuls 1,7 % des patients qui en ont présenté ont interrompu le traitement. L'infection sévère la plus

fréquente était l'infection à Coronavirus (0,3/100 PA). Le taux de maladies inflammatoires chroniques intestinales jugées en lien avec le traitement était de 0,1/100 PA, celui des MACE de 0,5/100 PA. Aucun nouveau signal de tolérance n'était identifié à 3 ans [11].

● Données de vraie vie

>>> **Étude de cohorte menée à partir du registre de pharmacovigilance britannique et irlandais BADBIR** (167 centres) avec des données collectées entre novembre 2007 et juin 2023 évaluant la survie à 1 an (pour efficacité et tolérance) des traitements par adalimumab, brodalumab, ixekizumab, sécukinumab, guselkumab et risankizumab, en comparaison à l'ustekinumab. 19 034 séquences de traitement pour 11 877 patients étaient incluses avec une durée médiane de suivi de 2,3 ans [0,9-4,4], dont adalimumab $n = 6815$, ustekinumab $n = 5639$, brodalumab $n = 1072$, ixekizumab $n = 3051$, sécukinumab $n = 1258$, guselkumab $n = 1258$, risankizumab $n = 832$. La survie à 1 an pour efficacité est

I L'Année thérapeutique

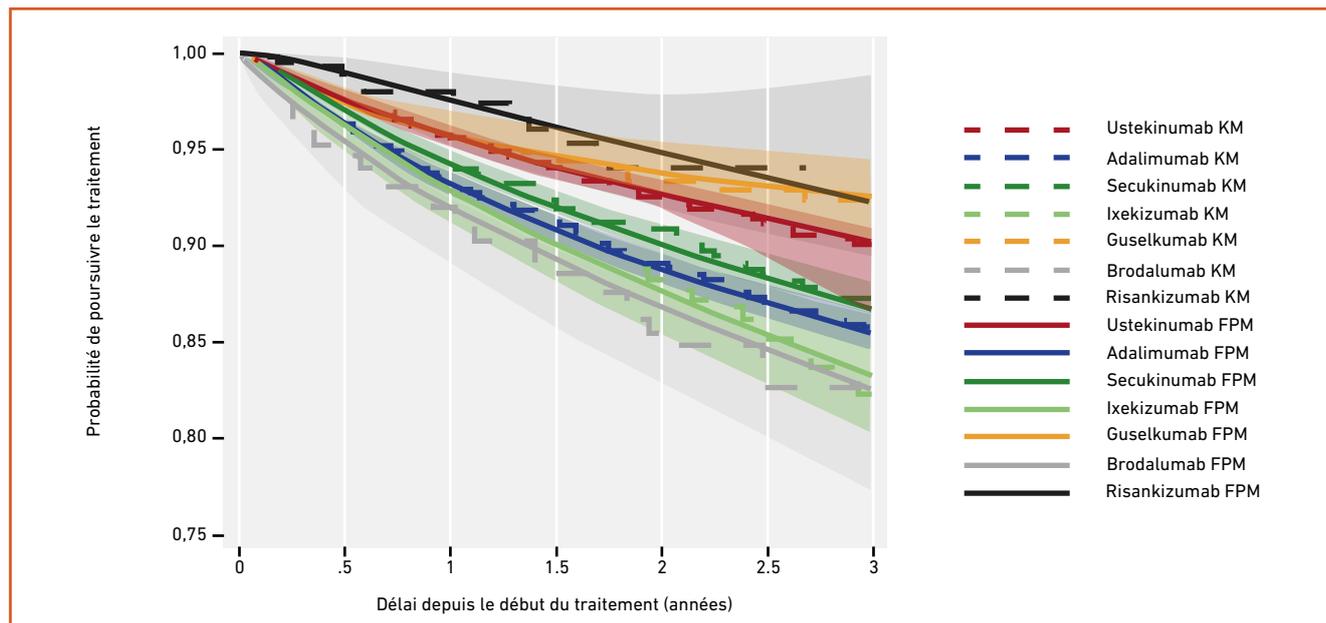


Fig. 2 : Courbe de survie pour efficacité.

présentée dans la **figure 2**. Les anti-IL23 p19 (risankizumab dans cette étude) ont la survie, pour efficacité et tolérance, la plus élevée à 1 an [12].

La prévention du rhumatisme psoriasique par l'utilisation des biothérapies chez les patients avec un psoriasis cutané est un enjeu important. Une étude a été menée à partir de la database Optum, comprenant les patients adultes inclus entre janvier 2014 et décembre 2022 avec un diagnostic de psoriasis cutané et qui initiaient une biothérapie. Les patients étaient assignés à l'une des quatre cohortes selon le type de biothérapie reçue en 1^{re} ligne : anti-IL23, anti-IL17, anti-IL12-23 ou anti-TNF. Étaient exclus les patients avec des antécédents de visites en rhumatologie, ceux avec un diagnostic connu de rhumatisme psoriasique, ayant déjà reçu du méthotrexate ou une biothérapie. Ils étaient suivis 3 ans, jusqu'à l'apparition d'un rhumatisme psoriasique, l'arrêt ou à la modification de la biothérapie, ou jusqu'à perte de vue. 7 144 patients naïfs de biothérapie étaient inclus, dont 2 712 dans la cohorte anti-IL23 p19, 1 078 dans la cohorte

anti-IL12/23, 811 dans la cohorte anti-IL17 et 2 744 dans la cohorte anti-TNF. Les patients sous anti-IL23 p19 avaient un risque relatif de développer un rhumatisme psoriasique inférieur à ceux des autres cohortes [13].

>>> Bimékizumab : étude rétrospective multicentrique dans 19 centres italiens, incluant les patients traités par bimékizumab. Critères d'évaluation : PASI 90, PASI 100, PASI absolu ≤ 2 , DLQI aux semaines 4 et 16, tolérance. 237 patients étaient inclus, 68,4 % d'hommes, âge moyen 48,9 ans, 10,6 % de rhumatisme psoriasique associé. 43,5 % avaient déjà reçu au moins une biothérapie et 18,6 % étaient en échec à plusieurs biothérapies. PASI moyen à l'initiation du bimékizumab = 16,9 ; DLQI moyen = 15,5.

171 patients avaient des données de suivi à 4 semaines et 114 à 16 semaines. À 4 semaines 53,8 % et 43,3 % des patients atteignaient respectivement un PASI 90 et un PASI 100 ; 64,9 % un PASI ≤ 2 . À 16 semaines, 89,5 et 75,4 % des patients atteignaient respectivement un PASI 90 et un PASI 100, 94,7 % un PASI ≤ 2 . Un DLQI 0/1 était atteint par respec-

tivement 60,2 et 86,8 % des patients aux semaines 4 et 16. À la semaine 16, il n'y avait pas de différence de réponse au traitement en fonction de l'exposition antérieure ou non à une biothérapie. Seuls deux patients interrompaient le traitement pour un problème de tolérance (eczéma modéré 1 et 2 semaines après la 1^{re} dose de bimékizumab). Les effets secondaires les plus fréquents étaient les candidoses orales (10,1 %) et les infections des voies aériennes supérieures (8,4 %). Aucun effet secondaire grave ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin n'était rapporté [14].

>>> Une étude a évalué le risque de MACE en fonction du traitement reçu pour le psoriasis chez des patients ayant bénéficié d'une coronarographie dans le système de santé des vétérans aux États-Unis. Patients identifiés sur une période allant de janvier 2005 à décembre 2019 et divisés en trois groupes : traitement biologique, non biologique, aucun traitement. Critère d'évaluation principal : MACE (décès toutes causes, infarctus du myocarde ou revascularisation). Une pondération était utilisée pour limiter les facteurs confondants.

La cohorte a inclus 4 357 patients consécutifs : 531 traités par biothérapie (91 % d'anti-TNF, 4 % d'anti-IL12/23 et 5 % d'anti-IL17), 1 306 patients sous traitement non biologique et 2 420 patients non traités.

La mortalité à 10 ans était diminuée dans le groupe biothérapie par rapport au groupe "aucun traitement", mais pas le taux de MACE à 10 ans. Il n'y avait pas de différence entre les groupes "aucun traitement" et "traitement non biologique" sur les MACE ou la mortalité à 10 ans. Les taux d'infarctus à 10 ans étaient comparables entre les groupes [15].

Spésolimab dans le psoriasis pustuleux généralisé

Le spésolimab (ac anti-IL36R) a prouvé son efficacité dans le traitement des poussées de PPG. Il est évalué dans cette étude dans le cadre de la prévention des poussées. Les patients de 12 à 75 ans avec diagnostic documenté de PPGA, ayant déjà eu \geq deux poussées avec un GPPGA à l'inclusion de 0/1, étaient randomisés 1:1:1:1 pour recevoir l'une des trois doses de spésolimab SC (dose élevée : 600 mg puis 300 mg/4 semaines) ou un placebo pendant 48 semaines. Dans cette analyse, les effets de la dose élevée de spésolimab étaient comparés au placebo concernant le score GPPGA au cours de la période de traitement. La poussée était définie par un score de pustulation \geq 2 et une augmentation \geq 2 du GPPGA.

61 patients recevaient la dose élevée de spésolimab et 60 le placebo ; leur âge moyen était de 40 ans et 60 % étaient des femmes. La proportion de patients ayant un score GPPGA à 0 à l'inclusion était comparable dans les deux groupes. À la semaine 4, la proportion de patients avec un GPPGA à 0 avait augmenté dans le bras spésolimab (26,7 %), mais pas dans le bras placebo (16,1 %). Et celle des patients avec une poussée de PPG était plus faible dans le bras spésolimab (10 %) que dans le bras placebo (35,5 %).

Cette proportion plus élevée de score GPPGA = 0 était maintenue à S24 (33,3 % vs 19,4 % placebo) et à S 48 (36,7 vs 22,6 %). Il n'y avait aucune poussée rapportée après la semaine 4 pour les patients du bras spésolimab, mais cette proportion augmentait dans le bras placebo : 45,2 % à S24 et 51,6 % à S48 [16].

BIBLIOGRAPHIE

1. BISSONNETTE R. A Phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of oral JNJ-77242113 for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy of overall and scalp psoriasis responses from FRONTIER 1. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
2. AMSTRONG A. Efficacy and safety results from the randomized, double blind, placebo-controlled phase 2b trial of the oral TYK 2 inhibitor TAK-279 in moderate to severe psoriasis. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
3. WARREN RB, FRENCH LE, BLAUVELT A *et al*. Significant improvements in signs and symptoms with orismilast in moderate to severe psoriasis: efficacy, safety and subanalyses from the phase IIb IASOS trial. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
4. PAPP K *et al*. Efficacy and safety of ME3183 administered orally in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 2a study. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
5. JINHUA X *et al*. Efficacy and safety of vunakizumab in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
6. GERDES S, STAUBACH P, DIRSCHKA T *et al*. Izkibep for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a phase II, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-finding multicentre study including long-term treatment. *Br J Dermatol*, 2023;189:381-391.
7. VAN HUIZEN AM, VAN DER KRAAIJ GE, BUSARD CI *et al*. Adalimumab combined with methotrexate versus adalimumab monotherapy in psoriasis: Three-year follow-up data of a single-blind randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1815-1824.
8. SCHÄKEL K *et al*. Treatment-free period of more than 1 year in guselkumab super responders with short disease duration of psoriasis: withdrawal data from the GUIDE trial. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
9. CONRAD C. Long term remissions through disease modification: are we there yet? *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
10. CONRAD C, GAULIS S, BIER K *et al*. Early intervention with secukinumab may affect the establishment of tissue memory in psoriasis: results from a DNA methylation analysis. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
11. AMSTRONG A, LEBWOHL M, WARREN RB *et al*. Deucravacitinib in plaque psoriasis: 3-year safety and efficacy results from the phase 3 POETYK PSO-1 et PSO-2 trials. Abstract 2646. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
12. LEBWOHL M, STROBER B, LANGLEY RG *et al*. Bimekizumab 3-year safety and tolerability in moderate to severe plaque psoriasis: long-term pooled analysis from five phase 3 trials. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
13. YIU Z, AVAL LM, ALABAS O *et al*. Drug survival of interleukin-23 p19 inhibitors compared to other biologics for psoriasis: a cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
14. GARGIULO L, NARCISI A, IBBA L *et al*. Effectiveness and safety of bimekizumab for the treatment of plaque psoriasis: a real-life multicenter study-IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Front Med (Lausanne)*, 2023;10:1243843.
15. SALAHUDDIN T, HEBBE A, KOVACH CP *et al*. Biologic therapy for psoriasis is associated with reduced risk of death: Insights from the VA clinical assessment, reporting and tracking program. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:e862-e864
16. STROBER B, AUGUSTIN M, TADA Y *et al*. Effect of high-dose subcutaneous spésolimab on skin manifestations: Results from the pivotal Effisayil 2 trial of flare prevention in generalized pustular psoriasis. Abstract 1732. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.

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