

I Revues générales

Psoriasis : traiter tôt et fort le psoriasis, un nouveau concept ?

RÉSUMÉ : Bien que le psoriasis soit une maladie inflammatoire chronique, il est possible aujourd'hui de traiter efficacement un grand nombre de patients. Pour affiner la stratégie thérapeutique, la question se pose de l'intérêt, pour nos derniers traitements déjà si efficaces, de la position d'un traitement plus précoce pour potentiellement diminuer la mémoire immunologique avant qu'elle ne s'installe. Les premières études donnent de l'espoir quant à ce positionnement qui, s'il se confirme, sera peut-être intégré dans nos recommandations. Ce traitement précoce permettra, sans aucun doute, à nos patients de récupérer un meilleur parcours de vie et peut-être d'éviter l'apparition de comorbidités, ce qui demandera d'être confirmé par des études prospectives.



N. QUILES

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE.

L'arsenal thérapeutique actuel permet d'obtenir un bénéfice réel dans le psoriasis cutané modéré à sévère pour la plupart des patients. L'efficacité étant présente, nous cherchons maintenant à affiner la stratégie thérapeutique. Si les traitements existent, les marqueurs prédictifs de l'efficacité manquent encore, ils permettraient de choisir d'emblée la molécule la plus adaptée. Par ailleurs, pour améliorer encore la prise en charge, la question de la précocité du traitement se pose. "Traiter tôt" est un concept en vogue.

"Traiter tôt" implique de voir les patients rapidement, sans délai après le diagnostic qui est en général facile. La démographie des dermatologues n'arrange rien, et les délais de rendez-vous sont de plus en plus longs. Dans ce contexte, la levée de la prescription initiale hospitalière va permettre, je l'espère, à un plus grand nombre de bénéficier plus rapidement des traitements les plus performants.

Mais, pour traiter tôt, il faut d'abord traiter. On ne devrait plus être confrontés à l'inertie thérapeutique de médecins qui ne proposent pas toujours les traitements

innovants. Le sujet du sous-traitement des malades est vraiment d'actualité, il nécessite une plus grande attention de la part des médecins, des sociétés savantes et des organismes de financement. L'intérêt d'agir est évident : jusqu'à 50 % des patients atteints de psoriasis léger, 35 % de ceux atteints de psoriasis modéré et 30 % de psoriasis sévère ne sont pas traités [1, 2].

Qu'est-ce qu'une intervention précoce ?

L'évolution imprévisible de la maladie complique la définition de l'intervention précoce. Il ne s'agit pas uniquement du temps écoulé depuis le diagnostic et la notion de précocité du traitement reste éminemment subjective.

Ce traitement précoce doit-il concerner le psoriasis léger avant sa potentielle aggravation ? Le psoriasis récent ? L'âge d'apparition du psoriasis ? Avant la stigmatisation sociale ? Les troubles anxio-dépressifs ? Les comorbidités sévères ?

Les patients atteints de psoriasis présentent souvent des comorbidités et

courent un risque accru de développer plusieurs complications par rapport à la population générale. Si nous les traitons tôt, seront-ils moins malades ?

Les études montrent que la sévérité clinique de la maladie n'est pas toujours proportionnelle à l'altération de la qualité de vie, si fréquente dans cette pathologie. Selon les localisations cutanées et articulaires, on peut voir s'installer des limitations d'activités physiques. Cela peut aboutir à des altérations au travail et des comorbidités psychosociales. Les patients s'isolent, changent de vie et sont plus fréquemment enclins à des addictions [3]. Traiter tôt permettrait donc probablement une meilleure intégration sociale.

Compte tenu de la nature chronique, récalcitrante et invalidante du psoriasis, l'OMS l'a désigné en 2014, comme *“une maladie non transmissible grave, qui affecte négativement, et parfois inutilement, de nombreuses personnes en raison d'un diagnostic erroné ou tardif, ou d'un traitement inadéquat”* [4]. 2 ans plus tard, l'OMS appelait à une intervention et à un traitement précoce chez les patients atteints de psoriasis [5], afin d'éviter des souffrances à long terme, une

progression de la maladie et une escalade des déficiences cumulatives du parcours de vie (mesuré par le *Cumulative Life Course Impairment*, CLCI, échelle de mesure du parcours de vie [6]).

Le concept du CLCI a été proposé pour indiquer les effets cumulatifs tout au long de la vie, des facteurs physiques et psychologiques, ainsi que les conséquences économiques et sociales du psoriasis dans la vie quotidienne des patients [7]. Une meilleure compréhension et acceptation du CLCI peut aider à identifier les patients à risque et les périodes critiques pour optimiser les interventions dans le psoriasis [8]. Traiter tôt permettrait-il de rejoindre une courbe normale de parcours de vie grâce à un contrôle précoce de la cascade inflammatoire (**fig. 1**) ?

Peut-on changer l'histoire de la maladie ?

Est-ce que traiter tôt et fort pourrait améliorer la réponse inflammatoire en jouant sur la mémoire inflammatoire ?

De nombreux lymphocytes T dans la peau sont responsables de l'immunité adaptative et innée [9]. Lorsque les lym-

phocytes T sont activés par des cellules présentatrices d'antigènes, une petite fraction d'entre eux se différencie en lymphocytes T mémoire précurseurs, qui peuvent finalement se différencier en plusieurs sous-ensembles. L'un des sous-ensembles qui fait l'objet d'une attention croissante est celui des lymphocytes T CD4+ et CD8+ mémoires résidant dans les tissus [10].

Ces lymphocytes T mémoires résidents dans la peau sont impliqués dans la récurrence des troubles inflammatoires chroniques de la peau, y compris le psoriasis [11]. Dans le psoriasis, la récurrence des lésions sur les zones bastions, est liée à la persistance de ces lymphocytes T mémoire sur la peau, même après une disparition complète du psoriasis sous traitement [12].

L'efficacité élevée des produits biologiques, ciblant notamment les voies de l'interleukine-17 et de l'interleukine-23, pourrait être liée à des effets sur les lymphocytes T mémoire. De plus, les lymphocytes T CD8+ mémoire cutanés sont plus fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique que chez ceux atteints de psoriasis cutané, avec donc un rôle probable dans le développement rhumatologique [13].

Par ailleurs, les lymphocytes T régulateurs (Treg) jouent un rôle fondamental dans l'homéostasie auto-immune en régulant les réponses immunitaires [14]. Dans le psoriasis, le dysfonctionnement des Tregs est associé aux poussées de la maladie. Certains des traitements disponibles modulent le nombre et la fonction des Tregs, comme la photothérapie et les anticorps ciblant les voies de l'interleukine-17 et de l'interleukine-23. L'équilibre entre les cellules Th17 et les Tregs peut ainsi être rétabli par plusieurs mécanismes différents, modulés par le traitement du psoriasis [15].

Cette connaissance des mécanismes de régulation immunitaire du psoriasis a fait émerger l'idée qu'un jour, ces

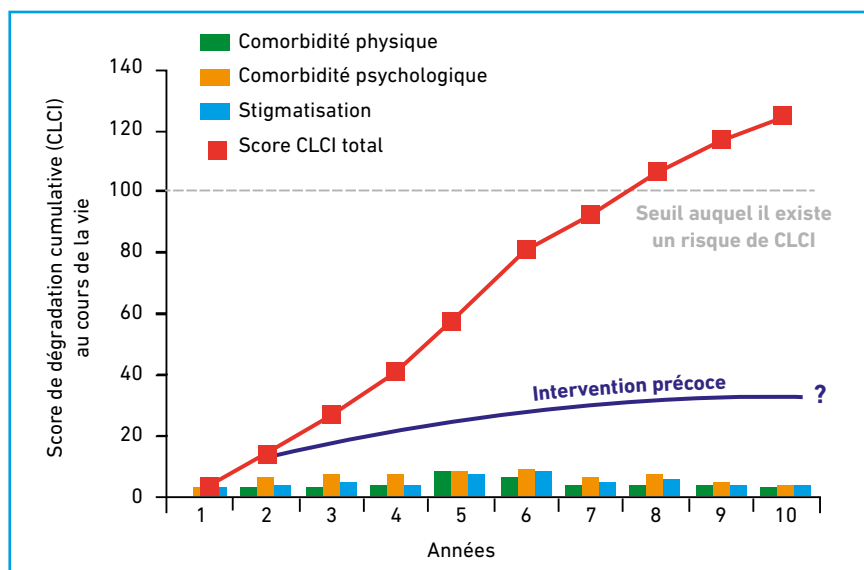


Fig. 1 : Contrôle précoce de la cascade inflammatoire.

Revue générale

marqueurs immunologiques pourraient nous aider à proposer une médecine personnalisée précoce, en s'appuyant sur les signatures inflammatoires qui prédisent la réponse au traitement.

Si l'intervention précoce avec un traitement systémique peut modifier l'évolution de la maladie, alors les indicateurs biologiques (effacement de la mémoire immunologique) pourraient permettre de fixer des objectifs cliniques (aggravation, comorbidités) et thérapeutiques (espacement des doses, rémission prolongée sans traitement).

Quelles sont aujourd'hui nos attentes avec un traitement précoce ?

Cherche-t-on un effacement de la mémoire immunologique avec obtention d'une rémission prolongée sans traitement ? Un espacement des doses pour un maintien d'une réponse maximale ? Éviter l'aggravation des formes cutanées ? Éviter l'apparition des comorbidités ?

La stratégie thérapeutique s'est nourrie des résultats de plusieurs études qui confirment l'intérêt de traiter tôt. L'efficacité des derniers traitements et leur action démontrée sur les lymphocytes T mémoires ont induit un intérêt de ces molécules dans les études de précocité de la prise en charge qui n'avaient pas été menées avec les autres traitements systémiques.

Dans l'essai GUIDE, l'intervention précoce avec le guselkumab, un inhibiteur de l'IL23, a permis plus de remissions et une rémission complète plus longue chez les patients traités précocement (dans les 2 ans après le premier diagnostic). L'obtention de ces bons résultats est plus rapide (141 jours) dans le groupe évolution récente par rapport au groupe ayant un psoriasis évoluant depuis plus de 2 ans (200 jours). Les patients naïfs pour les biothérapies répondaient également mieux. Une partie de cette étude

s'est intéressée aux "super répondeurs", c'est-à-dire aux patients ayant un PASI 0 à la semaine 20, maintenu à la semaine 28. L'espacement des doses a été mieux toléré chez ceux-là. Enfin, une troisième partie de l'étude GUIDE a étudié l'évolution des patients avec PASI < 3 après un arrêt complet de traitement. Le traitement très précoce (< 15 mois après l'apparition des symptômes) avec le guselkumab permet de contrer la mémoire de la maladie dépendante de l'IL23, conduisant à des périodes plus longues sans rechute après l'arrêt du traitement [16].

L'étude STEPIn a comparé pendant 208 semaines le sécukinumab (un anti-IL17A) à la photothérapie UVB chez des patients atteints d'un psoriasis d'apparition récente (≤ 12 mois, sans traitement antérieur). À 52 semaines, le sécukinumab "blanchit" 90 % des patients souffrant d'un psoriasis sévère quand ils sont traités dans les 12 mois suivant le début des symptômes [17], un meilleur résultat que dans les études princeps. Cette augmentation d'efficacité est-elle due à la précocité du traitement ?

Des données de l'étude de phase II KNOCKOUT, présentées par le Pr Andrew Blauvelt en mars 2024 lors du congrès de l'*American Academy of Dermatology* (AAD) à San Diego en Californie, ont montré qu'une dose d'in-

POINTS FORTS

- L'intérêt d'un traitement précoce du psoriasis est un concept en cours d'étude avec des résultats encourageants.
- Il permettra peut-être d'éviter l'installation de la mémoire immunologique à long terme.
- La place et les modalités du traitement précoce restent à préciser.
- Ce traitement précoce pourrait permettre d'éviter l'apparition de comorbidités avec l'utilisation de traitements très efficaces.
- Des études prospectives permettront de valider ces possibilités si prometteuses.

duction de risankizumab plus élevée que celle de l'AMM était associée à une réduction significative du nombre de cellules T mémoires résidentes par rapport au groupe témoin. Traiter plus fort que la normale pourrait-il induire plus d'effets à long terme sur le psoriasis ?

L'impact des traitements précoces sur l'apparition des comorbidités est plus difficile à apprécier et la prudence est de mise avant d'affirmer la causalité. Des études rétrospectives récentes suggèrent que le développement du rhumatisme psoriasique après l'instauration du traitement est moins fréquent chez les patients traités par voie systémique [18, 19].

D'autres travaux suggèrent que l'introduction précoce d'un traitement systémique est avantageuse chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique [20, 21].

L'étude prospective PAMPA en cours suit cette hypothèse, et compare l'atteinte musculo-squelettique (et la conversion en rhumatisme psoriasique) chez des patients traités par guselkumab pour une atteinte cutanée par rapport aux traitements sans biothérapies [22]. Nous attendons ces résultats avec impatience.

Enfin, des études prospectives devront également explorer les autres comorbidités, comme le risque cardiovasculaire et les troubles anxiodépressifs, sans oublier

les impacts pharmaco-économiques, le coût direct des traitements et l'effet financier cumulatif.

■ Conclusion

Les justifications scientifiques et les preuves observationnelles s'accumulent. L'intervention précoce est bénéfique pour les patients et utile pour nos systèmes de santé. Pour autant, tout n'est pas résolu, et l'effet global de l'intervention précoce et les considérations de coût devront faire l'objet de programmes de recherche innovants. Les outils de stratification des risques à destination des cliniciens devront également être étoffés.

Parallèlement à une plus grande sensibilisation à la maladie, à son traitement et à la poursuite du développement d'agents efficaces et sûrs pour les patients, l'intervention précoce est la prochaine étape dans la prise en charge du psoriasis. Pour les dermatologues, la perspective d'un arsenal thérapeutique enrichi, d'une efficacité accrue et d'une meilleure qualité de vie est la promesse d'un exercice plus attractif et d'une meilleure reconnaissance de leur spécificité dans le parcours des maladies chroniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARMSTRONG AW, ROBERTSON AD, WU J *et al.* Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol*, 2013;149:1180-1185.
2. LEBWOHL M, LANGLEY RG, PAUL C *et al.* Evolution of patient perceptions of psoriatic disease: results from the Understanding Psoriatic Disease Leveraging Insights for Treatment (UPLIFT) survey. *Dermatology and Therapy*, 2022;12: 61-78.
3. KIMBALL AB, JACOBSON C, WEISS S. *et al.* The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2005;6:383-392.
4. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB133/B133_5-fr.pdf
5. <https://www.who.int/news/item/26-02-2016-who-publishes-new-report-on-psoriasis>
6. MATTEI PL, COREY KC, KIMBALL AB. Cumulative life course impairment: evidence for psoriasis. *Curr Probl Dermatol*, 2013;44:82-90.
7. 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.
8. LINDER MD, PIASERICO S, AUGUSTIN M *et al.* Psoriasis - The life course approach. *Acta Derm Venereol*, 2016;3:96:102-108.
9. CLARK RA. Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol*, 2010;10:362-370.
10. CHEN L, SHEN Z. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders. *Cell Mol Immunol*, 2020;17:64-75.
11. DIANI M, ALTOMARE G, REALI E. T Helper Cell Subsets in Clinical Manifestations of Psoriasis. *J Immunol Res*, 2016; 2016:7692024
12. BENEZEDER T, WOLF P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin Immunopathol*, 2019;41: 633-644.
13. LEIJTEN EF, VAN KEMPEN TS, OLDE NORDKAMP MA *et al.* Tissue-Resident Memory CD8+ T Cells From Skin Differentiate Psoriatic Arthritis From Psoriasis. *Arthritis Rheumatol*, 2021; 73:1220-1232.
14. SAKAGUCHI S, YAMAGUCHI T, NOMURA T *et al.* Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 2008;133:775-787.
15. NUSSBAUM L, CHEN YL, OGG GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol*, 2021;184:14-24.
16. EYERICH K, WEISENSEEL P, PINTER A *et al.* IL23 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.
17. 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.
18. SOLMAZ D, EHLEBRACHT A, KARSH J *et al.* Evidence that systemic therapies for psoriasis may reduce psoriatic arthritis occurrence. *Clin Exp Rheumatol*, 2020;38:257-261.
19. GISONDI P, BELLINATO F, TARGHER G *et al.* Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:68-73.
20. SANTOS H, EUSÉBIO M, BORGES J *et al.* Effectiveness of early adalimumab therapy in psoriatic arthritis patients from Reuma.pt - EARLY PsA. *Acta Reumatol Port*, 2017;42:287-299.
21. HAROON M, GALLAGHER P, FITZGERALD O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:1045-1050.
22. HABERMAN RH, MACFARLANE KA, CATRON S *et al.* Efficacy of guselkumab, a selective IL23 inhibitor, in preventing arthritis in a multicentre psoriasis at-risk cohort (PAMPA): protocol of a randomised, double-blind, placebo controlled multicentre trial. *BMJ Open*, 2022;12:e0063650.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Abbvie, Almirall, BMS, Celgène, Janssen Cilag, LeoPharma, Lilly, Medac, Novartis, Sanofi, UCB.

Vous pouvez également retrouver le Posdast du Dr Nathalie Quiles "Traiter tôt et fort le psoriasis: pour quels bénéfices? à partir du flashcode suivant:

