

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

→ J. PARIER¹, M. PERRUSSEL²,
M. JEANMOUGIN¹,
P.-A. BÉCHEREL³, E. BEGON⁴

¹ Cabinet libéral Saint-Maur-des-Fossés,
Membre du RESOPSO, Service Dermatologie
du Pr Bagot, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

² LIMEIL-BRÉVANNES.

³ Unité de Dermatologie,
Hôpital privé d'ANTONY.

⁴ Chef du service de Dermatologie,
Hôpital René-Dubos, PONTOISE,
Président de l'association RESOPSO,
PONTOISE.



Toujours beaucoup de publications sur les comorbidités. Non seulement leur dépistage par le dermatologue doit être systématique, mais il faut sensibiliser le patient au fait que sa maladie requiert tout particulièrement une bonne hygiène de vie.

La photothérapie continue à innover en cherchant à cibler l'irradiation sur les lésions, à l'associer à des traitements un peu inattendus comme le méthotrexate et à actualiser, en la rendant plus efficace et contrôlée, l'héliodermie plus facile à gérer à l'avenir que des cabines de plus en plus difficiles à trouver pour beaucoup de patients.

Les biothérapies déjà commercialisées confirment de plus en plus leur bonne tolérance à court et long termes, y compris chez la femme enceinte. Certaines localisations rebelles qui n'ont pas été ciblées par les études initiales ont été étudiées avec ces traitements qui donnent le plus souvent des résultats comparables à ceux obtenus sur les lésions ou les terrains plus classiques.

Enfin, toujours beaucoup de recherches de nouvelles molécules qui viendront s'ajouter à notre arsenal thérapeutique.



→ M. PERRUSSEL

Les comorbidités

Depuis 10 ans, le psoriasis – maladie cutanée inflammatoire chronique – s'affirme de plus en plus comme une maladie systémique dont la prise en charge est multiple. Plus de 3 % de

la population est atteinte, et il y a une haute prévalence chez ces patients de maladies cardiovasculaires, obésité, diabète, hypertension, dyslipidémie, syndrome métabolique, cancer, anxiété, dépression et maladie inflammatoire digestive.

L'augmentation du risque d'avoir une maladie coronarienne est encore démontrée chez les patients psoriasiques avec un terrain d'intolérance au glucose.

Chez l'enfant psoriasique, on retrouve la même association avec l'obésité et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire; il est même suggéré de promouvoir un mode de vie plus adapté à son terrain, peut-être plus génétique qu'acquis. Le psoriasis serait corrélé à un nouveau ratio "waist to height", c'est-à-dire taille/

taille, ou plus simplement hauteur sur périmètre abdominal. Cependant, la sévérité du psoriasis ne serait pas corrélée à l'importance de l'obésité ou du surpoids.

Les recherches d'associations pathologiques se font tous azimuts, et certaines s'avèrent positives.

- La maladie de Dupuytren, maladie fibreuse rétractive des paumes avec un taux de 19,6 % chez les sujets psoriasiques (avec une préférence pour les psoriasis palmoplantaires ou inversés) contre 3,6 % chez les patients non psoriasiques.

- Connue comme facteur de risque cardiovasculaire, l'hyperuricémie doit faire partie du bilan de prise en charge

PSORIASIS

de l'obésité, mais n'a pas de lien direct avec le psoriasis.

- Cette année, deux maladies infectieuses ont l'honneur : l'*Helicobacter pylori* dont une étude ne montre pas de lien entre l'existence du psoriasis et cette bactérie ; et la fréquente infection par *Candida albicans* avec candidose muco-cutanée chronique chez les patients traitée par IL17, mais cela semble plus en rapport avec ce médicament que directement avec la maladie.

- Controverse intéressante sur des conclusions d'un article dans le *British Journal of Dermatology* : le premier article insiste l'élévation du risque d'asthme chez les sujets psoriasique, mais une remarque publiée quelques mois plus tard précise l'absence de modérateurs comme la consommation tabagique et le BMI dans l'analyse des résultats.

- Deux études soulignent la fréquence de la parodontite, comorbidité ou conséquence du tabagisme plus fréquent chez nos patients. Des études devront confirmer.

- D'ailleurs, la sévérité du psoriasis adulte masculin est corrélée au tabagisme, mais pas avec la consommation d'alcool sur un article.

- Plusieurs articles confirment la prévalence de la dépression, de l'anxiété et des troubles de la fonction sexuelle (eux-mêmes plus présents si sexe féminin, patient âgé et atteint de rhumatisme psoriasique).

- À noter que l'alexithymie (difficulté à exprimer verbalement sa maladie) est une nouvelle pathologie associée au psoriasis.

En conclusion, **faites du sport** et tout ira mieux : c'est ce que conseillent et constatent les auteurs d'une étude qui montre qu'une activité physique régulière a un effet bénéfique sur l'évolution

naturelle du psoriasis, sur les comorbidités et le terrain psychologique.

Conflits d'intérêts : Investigateur et/ou conseiller pour Abbott, Pfizer, Janssen, Leo Pharma, Serono, Merck, Schering-Plough.



→ M. JEANMOUGIN

Actualités en photothérapie du psoriasis

Pour l'élaboration de ce *Quoi de neuf?*, la sélection des articles, obtenus à partir de données Medline, a privilégié ceux ayant un intérêt pratique en dermatologie quotidienne ou entouvrant des innovations thérapeutiques comme l'association MTX-TL01, la photothérapie "ciblée" par l'appareillage Skintrek ou l'héliothérapie "sélective".

1. Des protocoles de photothérapie aux associations thérapeutiques

>>> En photothérapie TL01, les doses d'ultraviolets sont déterminées après mesure de la DEM (dose initiale 50 % de la DEM, incrément de 20 %) ou selon le phototype (par des protocoles préétablis). Ces deux techniques ont une efficacité et des effets secondaires identiques [1], ce qui conforte l'utilisation des protocoles selon le phototype, et permet de s'affranchir de la mesure de la DEM.

>>> Chez les obèses, le psoriasis est plus fréquent, plus sévère et le risque

d'érythème photo-induit est nettement plus élevé du fait de la proximité de la peau aux lampes UV. Cet effet secondaire est confirmé par une étude prospective irlandaise qui recommande chez les patients obèses (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30, périmètre abdominal > 100) de réduire en photothérapie TL01 l'incrément des doses à 10 % plutôt que les 20 % classiques [2].

>>> L'association du méthotrexate (MTX) et de la photothérapie TL01 est très rarement réalisée alors qu'elle est synergique, ce que démontre une étude contrôlée irakienne [3] chez 113 patients psoriasiques sévères (PASI à 39) divisés en trois groupes comparables. Ils ont bénéficié soit de la photothérapie TL01 (trois séances par semaine), soit du MTX (0,2 mg par kilo avec un maximum de 20 mg par semaine), soit de l'association TL01 + MTX.

Si l'efficacité (réduction de 90 % du PASI) était identique dans les trois groupes (blanchiment obtenu respectivement dans 92,1 %, 89,2 % et 94,7 %), la durée pour l'obtenir était nettement différente : 11,4 semaines pour le groupe TL01 (n = 38) en 33,5 séances pour une dose cumulée de 34,5 J/cm² ; 20,9 semaines pour le groupe MTX (n = 37) (dose cumulée de 299 mg) contre 6,1 semaines pour le groupe TL01 + MTX (n = 38) (en 17,8 séances pour une dose totale de 12,1 J/cm², dose cumulée de méthotrexate 116 mg).

Le suivi sur une période d'une année après blanchiment (mais avec un traitement d'entretien) a constaté un taux de rechute (définie par un retour à 50 % du PASI initial) dans respectivement 14,3 %, 24,2 % et 8,3 %.

Ainsi, l'association TL01 + MTX est synergique, promettant une rémission plus rapide et une réduction des doses cumulatives de chaque thérapie. Il n'a pas été trouvé d'augmentation du risque

de prurit ou d'érythème UV-induit par le méthotrexate. L'augmentation (éventuelle) du risque carcinogène n'est pas discutée dans cet article.

>>> Dans 17 cas d'épuisement d'une biothérapie (8 etanercept, 4 adalimumab, 3 ustékinumab, 1 éfalizumab, 1 infliximab), l'association d'une cure de photothérapie TL01 (25 séances) permet de récupérer la bonne réponse initiale et de continuer la thérapie seule dans 16 cas, avec un bon résultat sur un recul de 30 mois [4]. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour étudier la sécurité de cette association, notamment pour les anti-TNF qui pourraient accroître le risque de photocarcinogénèse.

>>> Les dermatologues égyptiens ont conduit une étude randomisée [5] comparant l'efficacité de la PUVA orale (0,7 mg de 8 méthoxyporalène 2 heures avant les séances) à celle de la photothérapie UVA à large spectre (UVA-LS) dans une cabine Waldmann équipée de 26 tubes classiques F85-100W (émettant 20 % d'UVA 2 et 80 % d'UVA 1 avec un pic à 355 nm).

61 patients atteints de psoriasis sévère (PASI 21-23) ont bénéficié de trois séances par semaine jusqu'au blanchiment avec un maximum de 48 séances. Ils recevaient soit de la PUVA (n = 30), soit des UVA-LS à 10 J/cm² (n = 16) ou à 15 J/cm² (n = 15).

Si les résultats sont comparables entre les deux techniques jusqu'à la 24^e séance, l'évaluation finale est nettement en faveur de la PUVA avec un résultat excellent (85 à 100 % d'amélioration) dans 76,7 % des cas contre 31,3 % pour les UVA-LS 10 J/cm² et 33,3 % pour les UVA-LS 15 J/cm². Les mauvais résultats (inférieure à 50 % d'amélioration) sont nettement plus fréquents avec les UVA-LS (31,3 % pour 10 J/cm², 40 % pour 15 J/cm²) qu'avec la PUVA (13,3 %).

2. De la photothérapie "ciblée" au risque carcinogène des UVB

>>> Les dermatologues allemands d'Hanovre ont développé un lit d'exposition UV (délivrant des UVA ou des UVB) très particulier par une irradiation sélective de la peau lésionnelle, respectant la peau saine. Une caméra intégrée permet d'identifier les contours des lésions et de définir les zones "masquées". Ces données sont transmises à un module digitalisé équipé de multiples petits miroirs qui vont focaliser le rayonnement afin de n'exposer que certaines zones cutanées [6].

Cette photothérapie "ciblée" par l'appareillage Skintrek a été utilisée, en balnéothérapie ou en irradiation UVB, chez 28 psoriasiques dans une étude de non infériorité. Elle permet d'obtenir une efficacité comparable à celle de la balnéo-puvathérapie classique ou de la photothérapie TL01 traditionnelle, tout en ayant protégé la peau saine, ce qui laisse espérer une réduction des risques carcinogènes de vieillissement cutané. À suivre...

>>> Dans une cohorte de 162 patients caucasiens atteints de psoriasis, âgés de 56 ans ($\pm$ 13,5 ans), ayant bénéficié pendant 5 ans d'au moins 100 séances de photothérapie UVB à large spectre (n = 30, 208 séances en moyenne), à spectre étroit (n = 69, 214 séances) ou ayant utilisé les deux techniques (n = 63, 428 séances), nos collègues suédois ont observé 2 mélanomes, 6 carcinomes basocellulaires et 18 kératoses actiniques (dont un Bowen) chez 21 sujets, tous âgés de plus de 50 ans.

Ce risque carcinogène augmente avec l'âge et le nombre de séances, mais n'est pas corrélé au type d'UVB. Cependant, la comparaison avec le registre suédois de cancers cutanés (incidence de 9,6 % entre 60 et 69 ans) ne montre pas d'augmentation

du risque cancérigène par rapport à la population générale [7]. Il n'en demeure pas moins que nos patients sous photothérapies doivent être examinés régulièrement, même après l'arrêt de la photothérapie, surtout s'ils ont plus de 50 ans.

3. De la photothérapie à domicile à l'héliothérapie sélective

En France, comme aux États-Unis, la diminution du nombre de centres où cabinets médicaux pratiquant la photothérapie incite à la recherche d'autres méthodes.

>>> La photothérapie UV à domicile (PUVD), utilisant des modules équipés de tube TL01, constitue une alternative intéressante en termes de sécurité, d'efficacité et de coût (cf. *L'Année Thérapeutiques* 2013, p. 18). Elle pourrait également être réalisée par des tubes UVA ; mais il est reconnu que l'efficacité antipsoriasique des UVA est bien plus faible que celle des UVB. Néanmoins, une étude contrôlée hollandaise chez 62 psoriasiques traités à domicile par une irradiation quotidienne de 7 minutes avec le module DermaSun Hélios (équipé de tubes UVA longs), pendant 6 mois, montre une réduction importante du PASI, de l'altération de la qualité de vie et de la quantité utilisée de dermocorticoïdes [8]. À confirmer...

>>> Après avoir calculé que la dose standard antipsoriasique en héliothérapie (exposition au soleil naturel) est de 318 J/cm² (après comparaison du spectre d'émission de la lampe TL01 et du spectre d'action antipsoriasique), les dermatologues polonais ont montré que cette dose peut être obtenue par 3 heures d'exposition au soleil zénithal (9 heures-12 heures GTM) entre le 15 mai et le 15 septembre en Pologne, notamment dans le sud du pays [9].

PSORIASIS

Pendant ces 4 mois, l'héliothérapie pourrait constituer une solution alternative à la photothérapie en cabine, à condition que les centres de santé ou le patient soient équipés de dosimètres appropriés permettant de calculer la durée du "bain de soleil" pour obtenir l'effet thérapeutique sans coup de soleil.

>>> Une autre approche de l'héliothérapie pourrait être de sélectionner dans le spectre solaire les UVB proches de 311 nm. C'est l'option choisie par nos collègues californiens en utilisant une crème filtrante spécialement formulée pour obtenir une absorption minimale entre 300 et 320 nm (pic à 310 nm), sa composition étant gardée secrète...

Dans une étude pilote en double aveugle, 12 patients ont appliqué sur des plaques de psoriasis localisées sur des segments de membres (avant-bras, dos des mains, jambes) soit 2 mg/cm² de la crème "filtrante" (n = 7), soit un placebo (n = 5) à savoir une crème solaire à large spectre de SPF2, la peau non lésionnelle étant protégée par un produit solaire SPF 50. La durée d'exposition au soleil était déterminée en fonction du phototype et de l'index UV (mesuré par radiomètre) et correspondait à la dose érythémale diminuée de 5 minutes [10].

Après 38 séances d'exposition (durée moyenne de 32 minutes pour un index UV moyen de 9), aucun patient ayant appliqué le placebo n'a eu de réduction des plaques de plus de 20 % alors que dans le groupe traité par la crème "filtrante", 3 sujets (43 %) ont obtenu un blanchiment complet et les 4 autres une amélioration entre 50 et 70 % sans effet secondaire remarqué.

Cette héliothérapie "sélective" paraît être intéressante, permettant d'obtenir une excellente compliance des patients, à condition que l'index UV soit suffisant selon la latitude et les saisons...

Bibliographie

1. PARLAK N, KUNDACKI N, PARLAK A *et al.* Narrowband ultraviolet B phototherapy stating and incremental dose in patients with psoriasis: comparison of percentage dose and fixed dose protocols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014 Nov 7. doi: 10.1111/phpp.12152
2. STORAN ER, GALLIGANT J, BARNES L. Phototherapy-induced erythema in patients with psoriasis and obesity treated with narrowband UVB phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014;30:335-337.
3. AL-HAMANY HR, AL-MASHHADANI SA, MUSTAFA JH. Comparative study of the effect of narrowband ultraviolet B phototherapy plus methotrexate vs. narrowband ultraviolet B alone and methotrexate alone in the treatment of plaque-type psoriasis. *Int J Dermatol*, 2014 Apr 16. doi: 10.1111/ijd.12444.
4. BELINCHON I, ARRIBAS MP, SORO P *et al.* Recovery of the response to biological treatments using narrow band ultraviolet-B in patients with moderate to severe psoriasis: a retrospective study of 17 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014;30:316-322.
5. EL-MOFY M, MOSTAFA WZ, YOUSEF R *et al.* Broadband ultraviolet A in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Int J Dermatol*, 2014;53: 1157-1164.
6. WERFEL T, HOLIANU F, NIEMANN KH *et al.* Digital ultraviolet (UV) therapy – a novel therapeutical approach for the targeted treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2014 Oct 11. doi: 10.1111/bjd.13464. [Epub ahead of print]
7. OSMANCEVIC A, GILLSTEDT M, WENNEBERG AM *et al.* The risk of skin cancer in psoriasis patients treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol*, 2014;94: 425-430.
8. Franken SM, Witte BI, Pavel S *et al.* Psoriasis and daily low emission phototherapy; effects on disease and vitamin D level. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014 Nov 7. doi: 10.1111/phpp.12151.
9. KRZYSCIN JW, NARBUTT J, LESIAK A *et al.* Perspectives of the antipsoriatic heliotherapy in Poland. *J Photochem Photobiol B*, 2014;140: 111-119.
10. GOREN A, SALAFIA A, MC COY J *et al.* Novel topical cream delivers safe and effective alternative to traditional psoriasis phototherapy. *Dermatologic Therapy*, 2014; 27:260-263.

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



→ J. PARIER

Les traitements locaux

Ce n'est pas cette année qu'il y aura une révolution dans le traitement local du psoriasis, traitement pourtant le plus prescrit dans cette pathologie, suffisant pour le plus grand nombre de patients ou en complément des traitements systémiques.

Le méthotrexate en local est le serpent de mer depuis des années. Cette fois-ci, les recherches *in vitro* en nanoparticules semblent permettre une pénétration encourageante.

Les statines *per os* donnent lieu à des publications sur de petites séries depuis des années sans convaincre sur le rapport bénéfice/risque. Un essai clinique lancé par un laboratoire sérieux va bientôt comparer la pravastatine en local contre le calcipotriol. À suivre...

Le plus innovant en local est l'écran solaire filtrant spécifiquement, les UVB de 310 nm, qui permettrait une photothérapie UVBTL01 solaire que Michel Jeanmougin a déjà détaillé.

Les traitements systémiques conventionnels

1. Les rétinoïdes

>>> **L'acitrétine** [1]: une étude rétrospective italienne monocentrique sur ce

PSORIASIS

traitement administré en monothérapie (seuls les émollients étaient utilisés en complément), entre 2006 et 2013, sur 46 patients est intéressante pour la gestion des doses.

En effet, les auteurs commencent par 10 mg par jour puis augmentent de 10 mg toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre une dose à la fois efficace et tolérée correctement, soit en moyenne 22,5 mg/j et sans jamais dépasser 50 mg/j. Ils poursuivent le traitement en diminuant la dose pour trouver le meilleur rapport bénéfice/effets secondaires quand un résultat stable est obtenu, en moyenne pendant 15 mois. À 16 semaines, le PASI 75 est atteint par 47,8 % des patients et le PASI 50 par 87 % des patients. Les effets secondaires sont ceux observés habituellement mais en moins grand nombre que dans des études utilisant des doses supérieures, surtout au début. Seulement 8,7 % des patients ont arrêté le traitement pour effets secondaires trop gênants ou efficacité insuffisante. Les effets secondaires sont réversibles en quelques semaines après l'arrêt ou la baisse de dose du traitement. Les principaux ont été 8,7 % d'hyperlipidémie, 13 % de chute de cheveux, 11 % de chéilite et 4 % de myalgies ou augmentation des transaminases.

Les limites principales de cette étude sont son caractère rétrospectif et le faible nombre de patients inclus. Mais ce traitement n'intéresse plus assez pour susciter des études plus structurées, et elle a été bien faite.

L'acitrétine reste un traitement intéressant en sachant bien le manier, sans hésiter à donner de faibles doses au début; elles sont efficaces et ne découragent pas le patient par l'afflux d'effets secondaires gênants. Il peut être gardé au long cours s'il est suffisamment efficace et toléré, et il y a peu d'échappements thérapeutiques.

>>> **L'alitrétinoïne** [2] suscite toujours des publications anecdotiques pour le

nombre de patients, mais qui montrent que certains utilisent ce traitement avec succès pour les psoriasis palmoplantaires.

Il s'agit d'une conférence lors du congrès sud-coréen avec présentation de 5 patients atteints de psoriasis palmoplantaires qui avaient résisté au traitement local par dermocorticoïdes, à l'acitrétine et à la photothérapie locale. Ils ont reçus 30 mg/j d'alitrétinoïne pendant 12 semaines, et ont été évalués notamment par le mPPPASI (score PASI adapté à ce type de psoriasis) qui, en moyenne, est passé de 24,2 à 1,5. En dehors de quelques maux de tête lors de la première semaine, il n'y a pas de problème. En conclusion: intéressant mais il faudrait des études contrôlées et sur une plus grande échelle. Cependant, il ne faut pas oublier de l'utiliser en cas d'impasse thérapeutique, chez la femme car l'éviction des grossesses n'est que de 1 mois après l'arrêt et pour son temps éventuellement long de rémission après 3 à 6 mois d'utilisation.

Une étude est en cours sur 2 ans pour voir dans "la vraie vie" quel est le temps de rémission et l'impact socioprofessionnel de ce traitement. Le résultat sera pour l'année prochaine...

2. La ciclosporine

Une étude japonaise, ouverte mais prospective et multicentrique – intéressante sur l'utilisation de petites doses intermittentes administrées à des patients atteints de psoriasis modérés à sévères [3] – porte sur 73 patients traités par 2,5 mg/kg/j de ciclosporine jusqu'à l'obtention du PASI 75, puis le traitement est arrêté et repris quand la rechute est d'au moins 50 % par rapport au résultat de fin de traitement. En moyenne il faut 50 jours pour atteindre le PASI 75, et la rechute intervient après 94 jours en moyenne. Lors du second traitement, le temps pour atteindre le PASI 75 est un peu plus long de 60 jours. L'utilisation de cette petite dose a généré un faible

pourcentage d'effets secondaires, avec seulement 1 cas d'HTA.

Le traitement par la ciclosporine cherche à être le plus court possible puisque, pour une vie, il est recommandé de ne pas dépasser 2 ans de prescription pour le psoriasis; mais si le traitement peut parfois entraîner des rémissions de quelques mois, ce n'est que si l'inflammation est bien calmée. Des auteurs [8] ont eu l'idée d'appliquer la vidéodermatoscopie pour affiner la clinique et savoir quand arrêter le traitement chez 20 patients. Ils ont constaté que la vidéodermatoscopie montrait une nette amélioration en retard par rapport à la clinique (PASI) sur la moitié des patients. Serait-ce un test pour savoir quand arrêter le traitement?

3. Le méthotrexate (MTX)

Beaucoup de publications sur le MTX cette année. Plusieurs en dermatologie, rhumatologie et même cardiologie, tendent à prouver son effet protecteur cardiovasculaire.

À un congrès de cardiologie italien, un orateur a présenté une revue large de la littérature [4] dans laquelle il avait gardé huit études observationnelles correspondant à des critères cardiologiques stricts. La conclusion était que le MTX utilisé plus de 3 mois correspondait à une diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 21 % avec, bien sûr, la nécessité de faire des études prospectives pour vérifier ces données, et que ce devait être par son effet anti-inflammatoire car il ne semblait pas agir sur les facteurs de risque cardiovasculaire habituels comme les troubles lipidiques, l'agrégation plaquettaire et l'insulinorésistance. En revanche, une autre étude [5] publiée dans le *Journal of the European Academy of Dermatology* en janvier 2015 sur 60 patients psoriasiques appariés avec 60 patients en bonne santé, comparables quant à l'âge et au sexe, a dosé les adipokines

inflammatoires, le taux d'insuline et l'insulinorésistance. Ces trois index sont augmentés chez les patients psoriasiques en corrélation avec la sévérité de la maladie. Les traitements du psoriasis, locaux ou généraux, font baisser les deux premiers index, et seul le méthotrexate fait baisser l'insulinorésistance. Les rhumatologues font les mêmes constations au congrès EULAR 2014 en faisant une revue de leur littérature sur le sujet : les anti-TNF et le MTX semblent être des protecteurs cardiovasculaires alors que les corticostéroïdes aggravent ces problèmes.

Une étude mondiale sur les pratiques d'utilisation du MTX publiée sur le journal européen de l'académie de dermatologie a montré des méthodes de prescriptions et surtout de surveillance très disparates. Une étude pakistanaise prospective [6] mais non randomisée est surprenante, car 73 patients ont reçu 7,5 mg par semaine de MTX pendant 8 semaines avec des résultats étonnamment favorables pour cette dose : 40 % quasiment blanchis et 60 % améliorés partiellement mais au moins à PASI 75 et, parallèlement, 8 patients sont sortis de l'étude pour élévation des transaminases. Y a-t-il des populations de sensibilité différente ? Ou ces patients ayant reçu très peu de traitements antérieurement étaient-ils plus sensibles, comme on l'observe pour les patients "vierges" de traitements biologiques qui sont plus répondeurs que ceux qui en ont déjà reçus ?

Le MTX est utilisé depuis longtemps chez l'enfant par les rhumatologues, mais il y avait peu d'études en dermatologie dans cette indication. Les Néerlandais ont pratiqué une étude [7] observationnelle prospective sur 48 semaines de traitement pédiatrique avec le méthotrexate sur 25 patients d'âge moyen 13,5 ans, atteints de psoriasis modérés à sévères. La dose administrée a été de 10-15 mg/m² soit 0,33 mg/kg en moyenne, c'est-à-dire une dose équivalente chez l'adulte de 20 mg/60 kg. Le PASI 50 a été atteint

respectivement dans 36 %, 68 %, 79 % et 73 % à 12, 24, 36 et 48 semaines, et le PASI 75 dans 4,3 %, 33 %, 40 % et 29 % aux mêmes bornes. Les effets secondaires ont été un peu de fatigue et de nausées sévères dans 5 cas et une pneumonie. Une étude est en cours chez l'enfant avec une comparaison de traitement entre l'adalimumab, le MTX et un placebo.

La toxicité du MTX donne aussi lieu à des publications. Plusieurs articles issus de pays où le médicament – certes n'est pas onéreux, mais les biologies fréquentes en début de traitement doivent être plus difficilement accessibles au niveau financier – rapportent des cas d'ulcérations mucocutanées, ou des aplasies médullaires en rapport avec des suivis insuffisants, qui ne permettent pas de repérer les rares cas de complications hématologiques précoces. Le centre suisse de suivi des intoxications sur 10 ans a mis en évidence seulement 13 cas correspondant à des surdosages, avec 3 cas mortels par aplasie médullaire. Mais une publication dans un journal de toxicologie [12], réunissant les données de six centres antipoison qui traitent tous les ans 180 000 intoxications, n'ont mis en évidence que 63 cas pour le psoriasis pour le MTX sans constat de mort, coma, aplasie aiguë ou défaillance rénale. Donc, toujours bien prescrire en se mettant d'accord sur le jour de prise unique par semaine et en précisant sur la prescription ce jour et pratiquer les biologies de départ aux fréquences recommandées, soit une fois par semaine pendant 1 mois, ensuite une fois par mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois (recommandations du groupe psoriasis de la SFD publiées il y a 3 ans).

Le journal de l'académie américaine rapporte un cas de fibrose pulmonaire non réversible aux doses thérapeutiques, et l'interprète comme une idiosyncrasie exceptionnelle ; mais devant toute dyspnée d'apparition progressive sous méthotrexate, il faut rester vigilant et adresser au pneumologue.

Quant à l'hépatotoxicité, les articles déjà parus ne sont pas convaincants quoique rassurants, car ils se basent sur des données rétrospectives qui ne tiennent pas compte précisément du poids et de la consommation d'alcool. Les conclusions sont : si elles montrent que la fibrose hépatique n'est pas liée à la dose cumulative (donc probablement pas en rapport avec le médicament lui-même), elles insistent sur la nécessité de pratiquer des études prospectives pour prouver sans aucune confusion la relative innocuité du traitement dans ce domaine [13]. Les rhumatologues qui n'avaient jamais été intéressés par la toxicité hépatique du médicament, ont fait une étude [14] rétrospective à Singapour sur 978 patients traités par méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde qui présentaient une stéatose hépatique non alcoolique prouvée par FibroScan sans autre cause de problèmes hépatiques et une augmentation des transaminases, soit 46 patients. Ils ont comparé avec un groupe contrôle de patients ayant la même maladie, traités par le méthotrexate également. Ils ont comparé de nombreux facteurs pouvant influencer sur les deux groupes dont les traitements associés (léflunomide, APS), le BMI, le bilan lipidique, et le seul qui ressort significativement est la dose cumulée de méthotrexate. Mais la série n'est pas très grande, et le BMI n'est pas loin d'être significatif. Aurait-on simplement donné une dose plus élevée à ces patients un peu plus lourds ?

Cependant, les recommandations des experts européens ne préconisent plus jamais de biopsies hépatiques de surveillance, et ne limitent plus la prescription à une dose cumulative donnée. En revanche, tout le monde est d'accord sur la nécessité d'une surveillance hépatique pas seulement basée sur les transaminases qui semblent n'augmenter que tardivement s'il y a une toxicité chronique du MTX, et de pratiquer une ou deux fois par an le FibroScan ou le procollagène III ou le FibroTest. S'il y a des anomalies à un de ces tests, il faut demander un avis hépa-

PSORIASIS

tologique. Le traitement n'est pas contre-indiqué chez les patients en surpoids ou obèses, mais il faut être encore plus vigilant sur la surveillance hépatique.

Les traitements moins conventionnels

1. Les lasers [15]

Une comparaison intéressante pour le psoriasis des ongles entre le laser Excimer et le laser à colorant pulsé (LCP) a été pratiquée chez 42 patients dont une main était traitée par l'Excimer et l'autre par le LCP. L'Excimer était pratiqué deux fois par semaine pendant 3 mois et le LCP une fois par mois pendant 3 mois. Les patients étaient évalués par le NAPSI à 4, 8, 12 et 24 semaines. 304 ongles ont été traités : 148 par l'Excimer et 156 par le LCP. Les résultats ont montré une nette supériorité du LCP sur l'Excimer avec, en moyenne, un passage du NAPSI à 24 semaines de 29,5 à 3,2 et de 29,8 à 16,3 respectivement. Les lésions du lit sont beaucoup plus améliorées que les lésions matricielles.

2. L'ester d'acide fumarique [9]

Il continue à générer des publications. Il a donné lieu à une étude multicentrique, prospective sur 249 patients pour des psoriasis modérés à sévères sur 12 mois. À 1 an, en moyenne, les patients ont une amélioration de 75 % du DLQI et 63 % du PASI. Ces scores sont très honnêtes comparés aux biologiques. Il a donné lieu aussi à de petites séries publiées pour le psoriasis pédiatriques avec des résultats superposables.

Les associations de traitement

1. Méthotrexate plus pioglitazone [11]

C'est dans l'optique de donner une dose plus faible de MTX, donc moins potentiellement toxique, en augmentant l'effi-

cacité du traitement par un médicament que l'on peut donner sur le long terme et qui est peu toxique et peu cher que les auteurs ont proposé cette association. Les effets physiopathologiques sont complémentaires car la pioglitazone diminue la prolifération épidermique entre autres, et le MTX agit surtout en inhibant les lymphocytes impliqués dans le psoriasis. Un essai thérapeutique sur 44 patients randomisé en deux groupes MTX seul ou MTX plus pioglitazone pendant 16 semaines. Les doses de MTX ont été assez modérées, car elles n'ont pas dépassé 15 mg/semaine. Les résultats sont significativement meilleurs dans le groupe association pour le PASI 75 ; ils atteignent dans 70 % des cas pour l'association et 60,2 % pour le MTX seul, mais la différence n'est pas significative en termes de qualité de vie.

2. Glucoside de pivoine plus acitrétine [10]

Les Chinois testent régulièrement des médicaments traditionnels selon les méthodes scientifiques. Ils présentent ici un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé avec un groupe contrôle placebo pour 108 patients pendant 12 semaines. Ils se répartissent en un groupe recevant le placebo plus l'acitrétine et un groupe recevant le glucoside de pivoine plus l'acitrétine. Le PASI 50 est atteint dans 90 % des cas dans le groupe association et 70,5 % dans l'autre groupe, et les transaminases ont augmenté dans respectivement 6,8 % et 22,2 % des cas.

Bibliographie

1. BORCHI A *et al.* Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: descriptive study of efficacy and safety". *Acta Derma Venereol*, 2014 June 30.
2. RYU H. *et al.* Palmoplantar pustular psoriasis treated with alitretinoin. *J Dermatol*, Conference : 3rd Eastern Asia Dermatology Congress Jeju South Korea conference publication, pp 112, October 2014.
3. IRO T *et al.* Efficacious treatment of psoriasis with low-dose and intermittent

cyclosporine microemulsion therapy. *J Dermatol*, 2014;41:377-381.

4. DE VECCHIS R *et al.* Protective effects of methotrexate against cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from meta-analysis of the literature data. *Congresso nazionale di cardiologia dell ANMCO conference publication* 2014;15:e54.
5. RAJAPPA M *et al.* Effect of treatment with methotrexate and coal tar on adipokine levels and indices of insulinoreistance and sensitivity in patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2015;29:69-76.
6. HAIDER S *et al.* Efficacy of methotrexate in patients with plaque type psoriasis. *Pak J Med Sci*, 2014;30:1050-1053.
7. VAN GEEL MJ *et al.* Effectiveness and safety of methotrexate in pediatric psoriasis: a prospective daily clinical practice study. *Conférence au congrès néerlandais de dermatologie*, janvier 2014
8. LACARRUBBA F *et al.* Persistence of capillaroscopy pattern after treatment of psoriasis with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:AB178.
9. WÄLKE F. Fumarate in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. *Br J Dermatol*, 2014;171:1197-1205.
10. A multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of total glucosides of paeony combined with acitretin capsules for psoriasis vulgaris. *J Dermatol*, congress Jeju South Korea, 2014oct;41:97
11. LJEVARDI V *et al.* The efficacy of methotrexate plus pioglitazone vs. methotrexate alone in the management of patients with plaque-type psoriasis: a single-blind randomized controlled trial. *Int J Dermatol*, 2015;54:95-101.
12. BEBART VS *et al.* Acute methotrexate ingestions in adults: a report of serious clinical effects and treatments. *J Toxicol*, 2014;214:574. Epubmed 2014 April.
13. MAYBURY CM. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*, 2014;171:17-29.
14. Methotrexate-associated nonalcoholic Fatty liver disease with transaminitis in rheumatoid arthritis. *Scientific World Journal*, Volume 2014 (2014), Article ID 823763, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/823763>
15. AL-MUTAIRI N *et al.* Single blinded left-to-right comparison study of excimer laser versus pulsed dye laser for the treatment of nail psoriasis. *Dermatology and Therapy*, 2014;4:197-205.

Conflits d'intérêts : laboratoires Pfizer et Janssen pour des invitations à des congrès et réunions.



→ P.-A. BÉCHEREL

Actualités sur les biothérapies classiques : anti-TNF, anti-IL12/23

Cet article présente les nouveautés concernant les traitements biologiques parues en 2014 et début 2015.

1. Dosages d'anti-TNF : intérêt pour optimiser la réponse clinique en cas de perte de réponse ? Leçons apprises de nos confrères gastro-entérologues

L'utilisation des dosages d'anti-TNF peut-il aider à la prise en charge de ces patients ? Ainsi, chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC) traités par infliximab en traitement d'entretien, une concentration sanguine d'infliximab considérée comme thérapeutique ($> 1,2$ g/mL) 4 semaines après la dernière perfusion d'infliximab est associée à un taux plus élevé de rémission clinique, à une diminution plus marquée de la C-réactive protéine (CRP) et à une amélioration plus fréquente des lésions endoscopiques [1]. Afif *et al.* ont suggéré, chez les sujets en perte de réponse à l'infliximab présentant des taux infrathérapeutiques d'infliximab et ne présentant pas d'anticorps dirigés contre les anti-TNF, que l'optimisation de l'infliximab était la meilleure option thérapeutique [2]. Cependant, un travail rétrospectif réalisé chez des malades en perte de réponse à l'infliximab a montré qu'une réponse clinique à l'optimisation était observée de manière équiva-

lente quels que soient les taux résiduels d'infliximab observés lors de la perte de réponse au traitement [3]. Ces résultats contradictoires ne permettent pas de conclure sur l'intérêt du dosage sanguin des anticorps monoclonaux et des anticorps anti-drogue chez les sujets en perte de réponse à un traitement anti-TNF.

Un travail récent a montré que l'ajout d'un traitement immunosuppresseur chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'IFX, et en perte de réponse au traitement, permettait d'obtenir une diminution du taux des anticorps et une augmentation des taux résiduels d'infliximab. Mais la corrélation clinique est loin d'être acquise [4].

2. Efficacité et tolérance globale des biothérapies au cours du psoriasis cutané pur

Dans une grande méta-analyse portant sur 48 essais randomisés (soit près de 17 000 malades !) [7], la molécule la plus efficace était l'infliximab (le critère retenu étant le PASI 75 entre S8 et S16). L'adalimumab et l'ustekinumab venaient ensuite avec la même efficacité, l'etanercept fermant la marche. Pas de différence notable en termes d'effets secondaires.

Une étude montre également que l'efficacité d'un second traitement par un autre anti-TNF est moins bonne si la première molécule n'a pas atteint au préalable le seuil de réduction de 75 % du PASI [8].

3. Persistance dans le temps de l'efficacité et de la satisfaction des patients sous biothérapie

Peu de données existaient jusqu'à présent sur la durée du traitement et la satisfaction des malades traités depuis au moins 1 an et conservant un DLQI < 5 (les "happy" drug survival tels que désignés dans ce papier). Un registre néerlandais nous révèle qu'après un an, à peu près 80 % des malades conservent

ce DLQI très favorable [9]. Une enquête de satisfaction chez 106 malades traités par biothérapies a montré des résultats très positifs à 3 et 6 mois en termes d'efficacité, de commodité et de satisfaction globale [9]. Une autre étude menée chez 193 malades a calculé que la durée moyenne du traitement par etanercept était de 3,8 ans avec 77 % des malades encore traités 1 an plus tard et 30 % à 7,5 ans [10]. Les facteurs associés à un maintien prolongé du traitement étaient : le sexe masculin, l'etanercept à faible dose (pas plus de 25 mg par semaine) et l'existence d'une biothérapie antérieure.

Les effets secondaires et l'efficacité de l'infliximab ont été évalués dans des conditions réelles de pratique clinique (*real world* ou "vraie vie") dans une étude prospective multicentrique de 660 malades [11]. À 50 semaines de traitement, 56,8 % atteignaient le PASI 75. Parmi ceux en PASI 75 à la 14^e semaine, 64,7 % maintenaient la réponse jusqu'à la semaine 50. Au-delà de ces 50 semaines, 66,3 % des patients maintenaient leur PASI 75 à la 98^e semaine. Les études "vraie vie" donneraient ainsi des résultats à long terme identiques à ceux des études préliminaires de phase 3.

Une étude monocentrique prospective a montré que la durée du maintien sous traitement ne dépendait ni du type de biothérapie ni d'un traitement antérieur par biologiques [12].

Concernant l'ustekinumab (Stelara), l'étude TRANSIT montre finalement que les effets de la molécule se maintiennent à 1 an et que, chez les malades à réponse insuffisante (PASI 75 non atteint à la semaine 28 ou à la semaine 40), l'augmentation des doses à 90 mg permettait de parvenir au PASI 75 chez 43 à 48 % à la 52^e semaine [13].

L'ustekinumab (UST) peut d'ailleurs être prescrit sans restriction après échec du méthotrexate (MTX). Cette même étude TRANSIT, randomisée et multi-

PSORIASIS

centrique, a évalué l'efficacité et la tolérance de deux modalités de transition MTX → UST : soit arrêt brutal du MTX, soit diminution progressive sur 4 semaines. Ces deux modalités de passage vers l'UST ont été identiques en termes d'efficacité et d'effets secondaires. L'UST peut donc être débuté dès l'arrêt du MTX. L'UST a aussi été évalué dans le traitement des atteintes unguéales psoriasiques au cours d'un essai contrôlé issu de l'étude PHOENIX 1 où, sur 766 patients, 71 % avaient une atteinte unguéale [14]. Les critères de jugement reposaient sur les scores NAPSI, PGA et le nombre d'ongles atteints. L'amélioration, significative *versus* placebo, se manifestait dès la 12^e semaine avec cependant une réponse plus tardive que pour les lésions cutanées. L'amélioration unguéale était cependant parallèle à l'amélioration cutanée, la corrélation entre les deux réponses augmentant avec le temps, comme dans l'étude EXPRESS plus ancienne portant sur l'infliximab [12]. La poursuite du traitement pendant 1 an était associée à une diminution des scores NAPSI, l'efficacité sur l'atteinte unguéale était indépendante d'une atteinte articulaire.

4. Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse

Il apparaît dans plusieurs études que le principal facteur prédictif d'une mauvaise réponse est un indice de masse corporelle élevé [15]. Mais le rôle d'une perte de poids sur l'évolution du psoriasis est débattu. Une étude randomisée portant sur 303 patients obèses atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère a distingué deux groupes : un avec régime hypocalorique associé à des exercices physiques réguliers contrôlés pendant 20 semaines, l'autre dont les malades ne recevaient que des conseils hygiéno-diététiques. Les malades inclus n'avaient pas tous été blanchis après 4 semaines de traitement systémique. La diminution moyenne du PASI après 20 semaines était de 48 %

dans le groupe traité et de 25,5 % dans le groupe contrôle. Le régime et la perte de poids semblent donc bien participer à l'amélioration de la maladie indépendamment du traitement.

5. Rôle des anticorps anti-TNF : point de vue du dermatologue

D'une manière générale, l'apparition d'anticorps sous biothérapie dépend de facteurs génétiques et pharmacocinétiques, du type de psoriasis (ancienneté et sévérité) et des intervalles entre les injections. Une étude récente a recensé l'ensemble des articles concernant les anticorps apparaissant sous infliximab, etanercept, adalimumab et ustekinumab et a étudié leur prévalence, leur association à une diminution de l'efficacité et l'intérêt éventuel d'une association au MTX pour en réduire le taux [16].

Parmi les biothérapies, seul l'etanercept est associé à des anticorps neutralisants ne modifiant pas l'activité du médicament (0 à 18 % selon les études). Les anticorps anti-infliximab (5,4 à 43,6 % selon les études) ou anti-adalimumab (6 à 45 %) peuvent être associés à une diminution de la concentration sérique du médicament et à une réduction d'efficacité. Cependant, les malades sous adalimumab sans anticorps pendant les 6 premiers mois auraient peu de chances d'en produire par la suite [17]. Chez ceux traités par adalimumab ou infliximab qui ont des taux élevés d'anticorps, il existe une relation inverse avec l'efficacité de la biothérapie [18]. Les anticorps anti-ustekinumab (3,8 à 6 % selon les études) seraient surtout de type neutralisant.

Au cours de la maladie de Crohn ou de la polyarthrite rhumatoïde, l'association des biothérapies au MTX permettrait de réduire l'immunogénicité de ces molécules. Il n'y a pas suffisamment d'argument actuellement pour retenir l'intérêt de cette association dans le psoriasis ; mais de telles associations mériteraient d'être testées.

6. Données concernant une combinaison : etanercept + méthotrexate

Une grande méta-analyse récente a compilé plus de 500 malades issus de 17 études différentes. En effet, c'est pour le moment la seule association traitement biologique/traitement systémique oral bénéficiant d'études méthodologiquement correctes (au moins randomisées). Les résultats sont les suivants : plus de 75 % d'obtention d'un PASI 75 à 3 mois avec la combinaison contre 50 % pour l'etanercept seul [19]. Les résultats sont nets, mais il existait plus de 25 % d'effets secondaires répertoriés en plus. Faut-il alors diminuer les doses en cas d'association ? Maintient-on alors d'aussi bons résultats ? La suite dans le *Quoi de neuf ?* de l'an prochain... Des études sont en cours pour répondre à cette question, et sans doute disposerons-nous de données concernant d'autres associations.

7. Taux d'infection au cours du psoriasis traité par biothérapie

Il s'agit d'une étude rétrospective présentée devant son importance aux réunions d'été de l'AAD, avant publication (*AAD Summer Academy Meeting* Chicago 2014, Kalb M., F027). Il s'agit du suivi systématique sur 5 ans de 22 753 malades souffrant de psoriasis sous biothérapie (etanercept, infliximab, adalimumab et ustekinumab), ou traitement systémique conventionnel. 554 hospitalisations pour infection sévère sur 10 000 malades/année d'exposition ont été recensées pour l'infliximab (tous confondus : tuberculoses, listérioses, septicémies, zona sévère...). Par comparaison : 261 hospitalisations sous photothérapie (données intéressantes, peut-être immunodépression autre que purement locale), 341 pour les non biologiques, 261 sous etanercept, 287 pour l'ustekinumab et 321 pour l'adalimumab. Les résultats sont statistiquement clairement significatifs. Peut-être cela conduit-il à être plus vigilant chez nos

patients sous infliximab au moindre syndrome fébrile, ou justifie-t-il un bilan préthérapeutique plus poussé.

La limitation de cette présentation réside tout de même dans l'hétérogénéité des malades inclus : il y avait davantage de patients souffrant de rhumatisme psoriasique dans le groupe infliximab. Or, le rhumatisme psoriasique est connu depuis longtemps pour favoriser en lui-même un taux plus élevé d'infections que le psoriasis cutané isolé.

8. Anti-TNF et reproduction

Grande revue en 2014 sur tous les effets des traitements biologiques sur les capacités reproductives humaines et la grossesse des malades traités [20]. Les messages essentiels sont les suivants.

>>> Tout d'abord, il existe un passage dans le lait maternel de toutes les molécules. Sur le site du CRAT, il est précisé que les biothérapies ne sont pas retrouvées dans le sang des enfants allaités par des mères sous ces traitements, ce qui n'a rien d'étonnant étant donné le mode d'administration purement parentéral des biothérapies. La conclusion est que l'allaitement n'est pas contre-indiqué. *A priori*, aucun retentissement des anti-TNF sur la spermatogénèse.

>>> Dans l'AMM des différents biologiques, il existe une contre-indication en cas de grossesse. Il n'existe néanmoins aucune tératogénèse démontrée, mais mieux vaut ne pas poursuivre un anti-TNF au-delà de 23 semaines de grossesse : le risque de fausses couches tardives est alors majoré, et le bébé à la naissance doit être considéré comme immunodéprimé pendant 6 mois, donc ne pas pratiquer de vaccins vivants. Ainsi, si le traitement n'est pas particulièrement recommandé pendant les grossesses, il n'est plus nécessaire de faire arrêter les biothérapies avant la conception, et ils peuvent être poursuivis jusqu'à ce que la femme se retrouve enceinte sans problème.

>>> Il faut donc juger au cas par cas. Plus de 50 % des patientes sont en effet améliorées pendant leur grossesse. Il vaut mieux arrêter un anti-TNF, si possible au cours du 1^{er} trimestre, et passer à un traitement topique ou éventuellement des UVB à spectre étroit. La ciclosporine est aussi possible en cas de poussée sévère.

>>> Les anti-TNF doivent donc rester uniquement une possibilité de troisième ligne au cours de la grossesse.

9. Pas plus de rechutes de cancers du sein sous anti-TNF

Il s'agit là d'une publication de nos collègues rhumatologues [21], qui ont étudié ce risque sur une population de femmes traitées par biologique pour une polyarthrite rhumatoïde. Le délai entre le cancer du sein initial (considéré bien sûr comme en rémission complète) et le début de l'anti-TNF était de 9,4 ans. 143 femmes ont été incluses, et il existait un groupe contrôle comparable de femmes avec antécédent de cancers du sein dont la polyarthrite n'était pas traitée par anti-TNF.

Les rechutes ont été strictement identiques : 9 dans chaque groupe (au bout de 7 ans en moyenne).

En connaissant le surrisque de cancer chez les patients souffrant de polyarthrites rhumatoïdes, ce résultat est plutôt encourageant pour nos patients psoriasiques, en respectant bien sûr la règle des 5 ans entre la rémission complète et le début d'un anti-TNF.

Bibliographie

1. MASER EA, VILLELA R, SILVERBERG MS *et al.* Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006;12:48-1254.
2. AFIF W, LOFTUS EV, FAUBION W *et al.* Clinical utility of measuring infliximab. *Am J Gastroenterol*, 2010;105:1133-1139.
3. PARIENTE B, CHAMBRUN GP, KRZYSIEK R *et al.* Trough levels of antibodies to infliximab may not predict response to inten-

sification. *Inflammatory Bowel Dis*, 2014;18:1199-1206.

4. BEN-HORIN S, WATERMAN M, KOPYLOV U *et al.* Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014;11:444-447.
5. LANGLEY RG, ELEWSKI BE, LEBWOHL M *et al.* Secukinumab in Plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*, 2014; 371: 326-338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
6. GORDON KB, KIMBALL AB, CHAU D *et al.* Impact of brodalumab treatment on psoriasis symptoms and health-related quality of life: use of a novel patient-reported outcome measure, the Psoriasis Symptom Inventory. *Br J Dermatol*, 2014;170:705-715.
7. SCHMITT J, ROSUMECK S, THOMASCHESKI G *et al.* Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2014;170:274-303.
8. PIASERICO S, CAZZANIGA S, CHIMENTI S *et al.* Efficacy of switching between tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:257-262.
9. VAN DEN REEK JM, ZWEEGERS J, KIEVIT W *et al.* "Happy" Drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care – results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*, 2014;171:1189-1196. doi: 10.1111/bjd.13087. Epub 2014 Oct 3.
10. VAN DEN REEK JM, VAN LUMIG PP, DRIESSEN RJ *et al.* Determinants of drug survival for etanercept in a long-term daily practice cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014;170:415-424.
11. SHEAR NH, HARTMANN M, TOLEDO-BAHENA M *et al.* Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. *Br J Dermatol*, 2014;171:631-641.
12. MENTING S.P., SITARAM A.S., VAN DER STOK HM *et al.* Drug survival not significantly different between biologics in patients with psoriasis vulgaris: a single center database analysis. *Br J Dermatol*, 2014 Mar 26. doi: 10.1111/bjd.13001.
13. REICH K, PUIG L, PAUL C *et al.* One-year safety and efficacy of ustekinumab and results of dose adjustment after switching from inadequate methotrexate treatment: the TRANSIT randomized trial in moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014;170:435-444.
14. RICH P, BOURCIER M, SOFEN H *et al.* Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*, 2014;170:398-407.

PSORIASIS

15. EDSON-HEREDIA E, STERLING KL, ALATORRE CI *et al.* Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2014;134:18-23.
16. HSU L, SNODGRASS BT, ARMSTRONG AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2014;170: 261-273.
17. MENTING SP, VAN LUMIG PP, DE VRIES AC *et al.* Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA Dermatol*, 2014;150:130-136.
18. BITO T, NISHIKAWA R, HATAKEYAMA M *et al.* Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014; 170:922-929.
19. BUSARD C, ZWEEGERS J, LIMPENS J *et al.* Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1213-1220.
20. YIU ZZ, GRIFFITHS CE, WARREN RB. Safety of Biological Therapies for Psoriasis: Effects on Reproductive Potential and Outcomes in Male and Female Patients. *Br J Dermatol*, 2014;3:485-491.
21. RAASCHOU P, FRISSELL T, ASKLING J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. Published on line first, 8 August 2014.

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



→ E. BEGON

Nouvelles biothérapies

La palette thérapeutique des biothérapies du psoriasis est déjà large. Outre les traitements systémiques conventionnels, nous disposons de quatre biothérapies ayant l'AMM dans le psoriasis :

trois molécules anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab) et un Ac monoclonal anti-IL12/23 l'ustekinumab. La machinerie biologique de l'inflammation est complexe, impliquant de nombreuses cytokines et agents transcriptionnels. De nombreuses autres protéines sont donc appelées à devenir la cible de nouveaux agents thérapeutiques inhibiteurs destinés à moduler l'autoinflammation.

L'attention portée à la voie IL23/Th17 a permis le développement de molécules inhibant la cytokine IL17 et son récepteur ainsi que la cytokine IL23. Au nombre de trois, les biothérapies anti-IL17 dont les résultats sont prometteurs, vont prochainement élargir notre arsenal thérapeutique.

De nouveaux immunomodulateurs oraux (qui ne sont pas des biothérapies mais des molécules de synthèse pharmacochimique), ciblant les JAK kinases et la phosphodiesterase, offrent également des possibilités de traitement systémique par voie orale.

1. Biothérapies anti-IL17 (tableau I)

Trois nouvelles molécules ciblant la cytokine IL17 ont été développées. Les interleukines IL17 jouent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire, activent la prolifération kératinocytaire et induisent la sécrétion d'autres cytokines proinflammatoires tel l'anti-TNF. Les cytokines IL17A et IL17F sont produites par les lymphocytes Th17. La voie de différenciation des lymphocytes naïfs en lymphocytes LTh17 est sous la dépendance de l'IL23. L'ustekinumab, Ac monoclonal bloquant l'IL12/23, agit donc en amont.

Les Ac monoclonaux ciblant l'IL17 comptent actuellement trois molécules d'administration sous-cutanée dont le développement est très avancé : le secukinumab et l'ixekizumab ciblent spécifiquement IL17A, tandis que le

brodalumab cible le récepteur de l'IL17 bloquant plusieurs cytokines (IL17A, A/F et E). En ne prenant en compte que l'objectif thérapeutique le plus exigeant (PASI 90), les résultats sont respectivement à la semaine 12 de 70 % pour le secukinumab, 71 % pour l'ixekizumab et 75 % pour le brodalumab. Environ 4 patients sur 5 atteignent le PASI 75. Les courbes chronologiques d'efficacité montrent une réponse rapide dès le premier mois.

● Secukinumab (Cosentyx)

Le secukinumab, produit par le laboratoire Novartis, est actuellement la biothérapie anti-IL17 la plus avancée dans son développement et dont la mise sur le marché est attendue en 2017. Les différentes études prospectives cherchant à monter l'efficacité (ERASURE), préciser les modalités d'utilisation (SCULPTURE), la supériorité d'efficacité (FIXTURE), ont inclus 3 300 patients psoriasiques dans 35 pays différents. Dans les études randomisées *versus* placebo de phase III ayant inclus 2 044 patients, le secukinumab utilisé par voie sous-cutanée à la posologie de 300 mg/semaine pendant 5 semaines puis 300 mg/mois a permis une réponse PASI 75 chez 80 % des patients et un quasi-blanchiment/blanchiment chez les 2/3 d'entre eux. Le secukinumab montre une efficacité quelles que soient la sévérité initiale du psoriasis et l'antériorité thérapeutique (patients ou non traités par anti-TNF) [1].

Le secukinumab a montré un maintien de son efficacité à long terme à 1 an dans l'étude ERASURE double aveugle *versus* placebo, ayant inclus 738 patients (deux dosages 300 et 150 mg sous-cutanés *versus* placebo). À 1 an, un blanchiment (PASI 100) et un quasi-blanchiment (PASI 90) étaient observés chez 40 et 60 % des patients respectivement. Il n'existe pas d'immunisation antimolécule décrite comme avec les Ac monoclonaux anti-TNF. Des anticorps antimédicament n'ont été décou-

	Secukinumab (Cosentyx) [1]	Ixekizumab [2]	Brodalumab [3]	Tofacitinib (Xeljanz) [4]	Aprémilast (Otezla) [5]	Guselkumab [6]	MK - 3222 Tildrakizumab [7]
Mécanisme d'action	Anti-IL17A	Anti-IL17A	Anti-récepteur IL17 RA	Anti-Janus-kinase (JAK) Anti-JAK 1 et JAK1/JAK3	Inhibiteur phosphodiesterase 4	Anticorps monoclonal sélectif IL-23	Anticorps monoclonal sélectif IL23
Laboratoire	Novartis	Lilly	Amgen	Pfizer	Celgene	Janssen	Merck
Type molécule	Ac monoclonal recombinant humain	Ac monoclonal recombinant humanisé	Ac monoclonal recombinant humain	Molécule de synthèse	Molécule de synthèse	Ac monoclonal recombinant humanisé IL23p19	Ac monoclonal recombinant humanisé IL23p19
Voie administration	Sous-cutané	Sous-cutané	Sous-cutané	Orale	Orale	Sous-cutané	Sous-cutané
Rythme d'injection	Jo, S1, S2, S4 puis mensuel	Jo, S2, S4, S8, S12, S16 puis mensuel	Injection / 15 jours	2 prises par jour	2 prises par jour	200 mg Jo, S4 puis /3 mois	200 mg Jo, S4 puis /3 mois
Efficacité PASI 75	82 % à la posologie 300 mg (S12)	77-82 % selon posologie 25/150 mg	82 % à la posologie 210 mg/15 j	67 % à la posologie 15 mg x 2/j	33 % à la posologie 30 mg	81 % à la posologie 200mg/12 sem.	76 % à la posologie 200mg/12 sem.
Efficacité PASI 90	70 % à la posologie 300 mg (S16)	50-71 % selon posologie 25/150 mg	75 % à la posologie 210 mg/15 j	33 % à la posologie 15 mg x 2/j		30 %	51 %
Efficacité PASI 100	42 % à la posologie 300 mg (S16)	17-39 % selon posologie 25/150 mg	62 % à la posologie 210 mg/15 j				
Tolérance	Tolérance similaire au placebo Cas de neutropénie non compliquée Infections candidosiques mineures	Tolérance similaire au placebo Cas de neutropénie non compliquée Infections candidosiques mineures	Tolérance similaire au placebo Cas de neutropénie non compliquée Infections candidosiques mineures	Anémie et neutropénie transitoires Hyperlipémie – Cytolyse Réactivation <i>Herpesvirus</i> (études PR*)	Effets secondaires mineurs Diarrhée Troubles digestifs dose-dépendants Pas de toxicité d'organe	Tolérance satisfaisante à préciser	Tolérance satisfaisante à préciser
Études comparatives face à face	Efficacité supérieure à l'etanercept (étude FIXTURE) Efficacité supérieure à l'ustekinumab			Étude de non infériorité versus etanercept		Efficacité supérieure à l'adalimumab	
Efficacité rhumatisme psoriasique	Oui efficacité prouvée Rhum Pso / SPA*** ACR 20 atteint par 52 % des patients (S24)	Oui efficacité probable ; étude en cours	Oui efficacité prouvée ACR 20 atteint par 64 % des patients (S24)	Oui efficacité probable; étude en cours	Oui efficacité prouvée ACR 20 atteint par 40 % des patients (S16)		
Autres indications potentielles	Essai négatif défavorable dans le Crohn		Essai négatif défavorable dans le Crohn	Efficacité prouvée PR Pas d'efficacité Crohn Efficacité dans RCH**			
AMM	Obtention AMM européenne 2014 Psoriasis cutané en 1 ^{re} intention systémique Mise sur le marché 2016 ?	Attente AMM	Attente AMM	AMM acceptée indication PR par FDA**** Mais AMM européen (EMA) rejeté (en appel)	Obtention AMM européenne 2014 Psoriasis cutané et rhumatisme psoriasique Mise sur le marché 2016 ?	Attente AMM	Attente AMM

* PR : polyarthrite rhumatoïde ; ** RCH : rectocolite hémorragique ; *** SPA : spondylarthrite ankylosante ; **** FDA : Food and Drug Administration. [1] Secukinumab. LANGLEY RG et al. NEJM. 2014. [2] Ixekizumab. LEONARDI C et al. NEJM. 2012. [3] Brodalumab. Papp KA et al. NEJM. 2012. [4] Tofacitinib. Papp KA et al. Br J Dermatol. 2012. [5] Apremilast. Papp KA et al. Lancet. 2012. [6] Guselkumab. Sofen H et al. J Allergy Clin Immunol. 2014. [7] Tildrakizumab. Papp K et al. AAD Miami Congress 2013. Oral presentation.

TABLEAU I.

verts que de façon très marginale dans les études secukinumab ERASURE et FIXTURE (cinq tests positifs sur 1 718 patients testés) [2].

L'efficacité de cet anti-IL17 est supérieure aux biothérapies existantes, et cette supériorité est établie dans deux études "face à face" : *versus* etanercept Enbrel et *versus* ustekinumab Stelara plus récemment. Dans l'étude FIXTURE, le secukinumab se montrait supérieur à l'etanercept à la semaine 12 avec un score PASI 75 et PASI 90, atteint par 77 % et 54 % des patients dans le bras secukinumab 300 mg respectivement, comparé à 44 % et 20 % pour l'etanercept. [3]

Le laboratoire Novartis a publié un communiqué sur l'étude CLEAR (*Comparison to assess long-term efficacy, safety and tolerability of secukinumab vs. ustekinumab*) comparant la nouvelle molécule anti-IL17 secukinumab Cosentyx à l'ustekinumab Stelara. Cette étude ayant inclus 679 patients a été poursuivie jusqu'à 52 semaines et montre, selon Novartis, une supériorité de l'anti-IL17 en termes de quasi-blanchiment à S16. La publication est attendue prochainement.

Le secukinumab sera proposé en auto-injecteur dont l'efficacité a été montrée dans l'étude JUNCTURE [4].

● Brodalumab

Le brodalumab est un Ac monoclonal humain dirigé contre le récepteur A de l'IL17 (IL17RA), et bloque non seulement l'IL17A comme les deux autres molécules mais également l'IL17F et C. Cette voie cytokinique est donc plus fortement inhibée. Cette molécule a donc une potentialité de blocage plus large et profonde. Le brodalumab permet, à 3 mois, la réponse la plus forte de toutes les biothérapies en termes de blanchiment avec une action rapide. Son efficacité est similaire chez les patients naïfs ou en échec d'une biothérapie.

Une étude d'utilisation en continu sur le long terme (2 ans, 120 semaines) du brodalumab 210 mg sous-cutané/15 jours a été publiée. Au 3^e mois, le score PASI 90 et PASI 100 est atteint par 85 et 70 % des patients sous brodalumab, suggérant une nette capacité de blanchiment rapide. À 2 ans, le score PASI 90 et PASI 100 est maintenu chez 63 et 51 % des patients, montrant un bon maintien de l'efficacité au prix toutefois d'un échappement modéré, comme décrit avec toutes les molécules [5].

● Ixekizumab

Cet Ac monoclonal humain anti-IL17, développé par le laboratoire Amgen, avait déjà montré dans une étude de phase III de schéma de dose *versus* placebo une excellente efficacité. Environ 80 % des patients étaient quasi blanchis et 40 % blanchis à la 12^e semaine sous ixekizumab.

L'étude OLE (*Open-label extension*) a poursuivi l'analyse de maintien thérapeutique jusqu'à 1 an chez 103 patients. À 1 an (S52), 77 % des patients conservent leur réponse PASI 75, montrant un maintien de la réponse notamment chez les bons réponders initiaux [6].

2. Les petites molécules de synthèse

● Tofacitinib (tableau I)

Les cytokines sont des molécules extracellulaires transmettant leur signal par différentes voies de signalisation, couplant des récepteurs membranaires et des voies moléculaires intracellulaires en cascades, aboutissant à une modulation de la transcription génique.

La voie JAK/STAT est une de ces voies de signalisation. Cette voie est ciblée par une molécule anti-JAK, le tofacitinib, inhibiteur de JAK 1/3 (Pfizer). Deux autres anti-JAK kinases sont en cours d'étude : ASP 015 K (Astellas) et bari-citinib (Lilly).

Le tofacitinib a montré une efficacité globalement similaire aux biothérapies anti-TNF dans le psoriasis en plaques (réponse PASI 75 chez 2/3 des patients).

Étude de non infériorité, l'étude OPT a comparé l'efficacité du tofacitinib 5 et 10 mg $\times$ 2/j oral à l'etanercept 50 mg $\times$ 2/semaine sous-cutané, en incluant 1 106 patients psoriasiques. À la plus faible posologie, le tofacitinib ne s'est pas révélé inférieur à l'etanercept Enbrel. La tolérance était identique pour les deux traitements (communiqué Pfizer, publication en cours). Cette étude ouvre la voie à un traitement oral du psoriasis d'efficacité similaire aux biothérapies par voie sous-cutanée.

● Aprémilast

La phosphodiesterase 4 (PDE4) est la prédominante phosphodiesterase impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire leucocytaire. Le niveau d'AMP cyclique intracellulaire est contrôlé par PDE4. L'inhibition de PDE4 élève le taux de l'AMP cyclique, molécule intracellulaire messagère fonctionnant comme immunomodulateur en diminuant la sécrétion de cytokines proinflammatoires. Cette molécule est ciblée par un immunomodulateur de synthèse, l'aprémilast, administrée par voie orale.

Dans les études randomisées en double aveugle contre placebo ESTEEM I et II, ayant inclus au total 1 257 patients présentant un psoriasis modéré à sévère, l'aprémilast a permis d'atteindre un résultat PASI 75 à la semaine 16 chez environ 29-33 % des patients significativement par rapport au placebo [7].

L'aprémilast anti-PDE4 a une efficacité modeste mais est dénuée de toxicité d'organe, de complications infectieuses et n'a pas montré d'anomalie biologique identifiée. Son effet secondaire majeur est digestif : diarrhée, nausées chez des patients régressant après le premier mois. Sa place reste à définir au sein

PSORIASIS

des traitements existants au vu de son médiocre impact dans le psoriasis en plaques étendu bien inférieur aux biothérapies, voire au méthotrexate.

Dans son communiqué du 20 novembre 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'AMM de l'aprémilast Otezla dans les mêmes que les biothérapies : *“l'aprémilast est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance à un autre systémique incluant ciclosporine, PUVAthérapie et méthotrexate”*.

3. Biothérapies anti-IL23

La cytokine IL23 est un hétérodimère constitué des sous-unités p40 et p19. L'IL23 régule la différenciation des lymphocytes Th17 qui produisent la cytokine proinflammatoire IL17. L'anticorps monoclonal ustekinumab bloque conjointement les interleukines IL12 et IL23. Cependant, plusieurs études suggèrent que la cytokine IL23, et non l'IL12, est une cytokine clé dans la physiopathogénie du psoriasis [8].

Deux biothérapies anti-IL23 sont en cours de développement : le tildrakizumab (Merck) et le guselkumab (Janssen), administrées par voie sous-cutanée tous les 3 mois.

Le guselkumab est un Ac monoclonal humain dirigé spécifiquement contre l'IL23 via le blocage de la sous-unité p19. Une étude de phase II X-PLORE, menée jusqu'à 52 semaines, a inclus 293 patients répartis en trois bras : guselkumab 200 mg sous-cutané toutes les 12 semaines, adalimumab (43 patients) et placebo (42 patients). Le guselkumab se distingue nettement du placebo avec un score PASI 90 (quasi-blanchiment) atteint par 30 % des patients à 4 mois. Le score PASI 75 était atteint par 81 % des patients sous guselkumab et 70 % des patients sous

adalimumab (Humira). L'efficacité était maintenue à un an [9].

Une étude de phase II *versus* placebo, ayant inclus 335 patients, montre sensiblement la même réponse avec l'autre biothérapie anti-IL23 (tildrakizumab) avec une réponse PASI 75 atteint par 74 % des patients à la semaine 16 [10].

4. Quid de la sécurité d'emploi ?

Globalement, la tolérance de toutes ces molécules est satisfaisante, et le nombre d'effets secondaires majeurs est similaire au placebo dans la période comparative. Aucun cas d'infection opportuniste sévère de tuberculose n'a été détecté.

>>> **Sur le plan infectieux**, la génétique moléculaire indique que l'IL17A et l'IL17F sont impliqués dans la physiopathologie de la candidose mucocutanée chronique. Il est à signaler une incidence discrètement supérieure d'infections candidosiques non sévères dans l'étude FIXTURE comparant le secukinumab à l'etanercept. Aucune infection opportuniste ou mycobactérienne n'a été décrite dans les études impliquant les anti-IL17. Dans les études rhumatologiques, le tofacitinib entraîne un risque accru d'infections à herpès zoster (5 % des patients études PR) [11]. Dans une méta-analyse rhumatologique portant sur le tofacitinib, colligeant 4 789 patients, les auteurs retrouvent une incidence d'infections sévère de 3/100 patients-année traités [12]. Ce chiffre est similaire aux données de cohorte et méta-analyse ayant attiré au risque infectieux des anti-TNF.

>>> **Sur le plan hématologique**, des cas de neutropénie transitoires non compliquées ont été signalées avec tous les Ac anti-IL17 utilisés. Une lymphopénie et une neutropénie peuvent être observées sous tofacitinib de même qu'une hyperlipémie.

>>> **Sur le plan cardiologique**, plusieurs travaux suggèrent que l'IL17 est

une cytokine protectrice, notamment en réduisant l'activation endothéliale et plus spécifiquement l'expression de VCAM-1, une molécule d'adhérence importante pour le recrutement des cellules inflammatoires dans la paroi vasculaire. Malgré cette crainte fondée sur la connaissance fondamentale, aucun signal d'alerte fort cardiovasculaire concernant le risque ischémique n'est observé dans toutes les études randomisées impliquant les Ac anti-IL17.

5. Intérêt dans des formes particulières de psoriasis

L'anti-IL17 ixekizumab a montré son intérêt au Japon dans 8 cas d'érythrodermie psoriasique et 5 cas de psoriasis pustuleux généralisé, avec une réponse complète dans environ 2/3 des cas [13]. Cet échantillon de patients reste insuffisant pour démontrer l'intérêt de ces molécules, notamment dans les formes pustuleuses.

L'aprémilast Otezla dont on a dit la faible efficacité dans le psoriasis en plaques (PASI 75), pourrait avoir un intérêt dans le psoriasis unguéal, palmoplantaire et du scalp. Les résultats d'efficacité sont supérieurs dans ces zones difficiles à traiter que pour les plaques : de 40 % d'amélioration nette pour le cuir chevelu, 44 % pour les ongles à 65 % pour la forme palmoplantaire [14]. Au vu de sa bonne tolérance, de son absence de toxicité d'organe et de sa surveillance biologique simplifiée, son intérêt mérite considération dans des formes localisées particulières de psoriasis pour lesquels nous jugeons le traitement local insuffisant et l'emploi d'un traitement systémique “lourd” déraisonnable.

Le secukinumab a montré son intérêt dans le psoriasis palmoplantaire et le psoriasis unguéal [15, 16]. L'ixekizumab a montré son efficacité dans le psoriasis du cuir chevelu et des ongles avec une disparition totale (PSSI et NPSI = 0) des lésions chez 80 et 50 % des patients respectivement à 1 an, chez 142 patients

randomisés en double aveugle contre placebo [17].

6. Intérêt des nouvelles biothérapies dans le rhumatisme psoriasique

Ces biothérapies et nouveaux immunomodulateurs enrichissent un arsenal thérapeutique déjà riche. À l'instar des anti-TNF, ces molécules sont également en cours de développement dans différentes rhumatismes inflammatoires tels que polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthropathie. Toutes les nouvelles biothérapies anti-IL17 et les petites molécules de synthèse ont fait l'objet d'études dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthropathie.

>>> Deux études de phase III (FUTURE I et II), analysant l'efficacité du **secukinumab** *versus* placebo, ont inclus plus de 1 000 patients atteints de rhumatisme psoriasique. La réduction du score ACR de 20 %, soit ACR 20, qui est comme notre PASI le paramètre essentiel d'efficacité en rhumatisme inflammatoire, a été atteint par environ 52 % des patients à la semaine 24 *versus* 16 % du groupe placebo. L'efficacité était similaire chez les patients naïfs ou ayant reçu une biothérapie anti-TNF [18].

>>> Dans une étude de phase ayant inclus 159 patients atteints de rhumatisme psoriasique, le **brodalumab** montre une réponse ACR 20 chez 38 % des patients *versus* 18 % placebo à 3 mois. Cette efficacité est plus nette à 6 mois avec une réponse ACR 20 chez 64 % à la posologie 280 mg sous-cutanée toutes les 2 semaines. Le taux de réponse était similaire chez les patients, qu'ils soient naïfs ou aient déjà reçu un anti-TNF [19].

Nos confrères rhumatologues sont donc légitimement intéressés par ces bons résultats même s'ils sont inférieurs aux anti-TNF, et donc n'apportent pas un gain de réponse substantielle.

>>> Le **tofacitinib** pourrait ainsi devenir le traitement de première ligne de la polyarthrite rhumatoïde avant le méthotrexate. Le tofacitinib a une efficacité au moins aussi bonne que les anti-TNF, et se révèle supérieure au méthotrexate en monothérapie dans la PR [20]. Des études sont en cours dans le rhumatisme psoriasique.

>>> L'efficacité de l'**aprémilast** dans le rhumatisme psoriasique a fait l'objet de trois études de phase III (PALACE I, II et III), montrant globalement une efficacité ACR 20 chez 40 % à la 16^e semaine des patients à la posologie de 30 mg/j par voie orale *versus* 19 % placebo. Le résultat est maintenu à 1 an [21]. Dans son communiqué du 20 novembre 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'AMM de l'aprémilast dans le rhumatisme psoriasique chez les patients en échec d'un premier systémique (DMARD).

Un mot sur les colites inflammatoires dans lesquelles ces nouvelles molécules se sont montrées décevantes. Les anti-IL17 secukinumab et le brodalumab sont inefficaces – voire aggravent – la maladie de Crohn, tout comme le tofacitinib. *A contrario*, démontrant que les voies de l'inflammation sont différentes dans des pathologies qui nous semblent parentes proches (MICI), le tofacitinib se révèle prometteur dans la rectocolite hémorragique.

7. Des immunomodulateurs utilisables dans d'autres pathologies inflammatoires

En dehors du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, d'autres dermatoses inflammatoires pourraient devenir des indications des nouvelles biothérapies. Seuls de petites études ouvertes ont été publiées concernant l'aprémilast dans le lupus, la rosacée, la dermatite atopique et la sarcoïdose cutanées [22-24]. Ces petites études sur de faibles échantillons sont insuffisantes pour se fonder

une opinion, mais il convient de rester aux aguets.

Dans la pelade, les inhibiteurs de JAK tels que le tofacitinib pourraient enfin desserrer l'étrétoise de notre arsenal thérapeutique. Les lymphocytes péribulbaires mis en cause dans la pathogénie de la pelade exercent leurs effets cytotoxiques par des voies de signalisation impliquant les Janus kinases. Un inhibiteur de JAK 1/2 a permis une repousse complète chez 3 patients peladiques. Les voies JAK sont donc prometteuses dans cette indication [25, 26].

8. Secukinumab : une AMM différente des autres biothérapies ?

Dans son communiqué de novembre 2014, l'EMA (*European Medicines Agency*) retient l'AMM du secukinumab Cosentyx dans ces termes “*le Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes candidats à un traitement systémique. La dose recommandée est de 300 mg*”. C'est donc une AMM plus souple que les biothérapies anti-TNF et l'anti-IL12/23 pour lesquelles l'éligibilité n'est possible qu'après échec/contre-indication, ou intolérance d'au moins deux traitements systémiques de première intention (photothérapie, méthotrexate, ciclosporine). Les conditions du remboursement pourraient différer de celles de l'AMM.

9. Quand disposerons-nous de ces molécules ?

Le secukinumab et l'aprémilast sont arrivés au terme d'études randomisées d'envergure, et ont obtenu une AMM pour le psoriasis cutané. Les deux autres molécules, anti-IL17 et les anticorps monoclonaux anti-IL23p19, sont en attente d'AMM. Le tofacitinib (Xeljanz) a obtenu une AMM de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans l'indication polyarthrite rhumatoïde, mais son dossier européen a été rejeté par l'EMA en raison d'une insuffisance de preuve de

PSORIASIS

rapport risque/bénéfice. Le développement du tofacitinib est, pour l'heure, avant tout rhumatologique. L'apremilast connaît des résultats d'efficacité modeste (33 à 41 % d'efficacité PASI 75 dans le psoriasis en plaques), mais a obtenu son AMM malgré ce bénéfice faible. Le prix demandé, son utilité dans d'autres formes de psoriasis (unguéal, cuir chevelu, palmoplantaire), sa bonne tolérance et l'absence de suivi biologique seront des éléments déterminants de son utilisation pratique par la communauté dermatologique.

10. Conclusion

L'arsenal thérapeutique dans le psoriasis modéré à sévère va donc s'étendre très largement dans les années futures. Un gain d'efficacité nette est attendu avec les anti-IL17 qui permettent un blanchiment. Le blanchiment (PASI 90 à PASI 100) va devenir la mesure détrônant le trop peu exigeant PASI 75. De nouvelles molécules de synthèse tofacitinib et apremilast dont la place exacte reste à trouver dans cette panoplie thérapeutique, nous offrent de nouvelles possibilités de traitement oral.

Bibliographie

1. RIVAS ZALDIVAR E *et al.* P1654. EADV Amsterdam Congress 2014.
2. LEBWOHL M *et al.* P1652. Secukinumab show sustained response in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: a subanalysis of the ERASURE phase II study. EADV Amsterdam Congress 2014.
3. LANGLEY RG *et al.* Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials. *NEJM*, 2014;24;371:326-338.
4. PAUL C *et al.* Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by auto-injector/pen in psoriasis: a randomized controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; [published online ahead of print September 22, 2014].
5. PAAP K *et al.* Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1183-1190.
6. GORDON KB *et al.* EADV Amsterdam Congress 2014.
7. PAPP K *et al.* Efficacy of Apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2012;380:738-746.
8. LEE E *et al.* Increase expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med*, 2004;199:125-130.
9. CALLIS-DUFFIN K. Abstract #P8353. Presented at: American Academy of Dermatology Annual Meeting; March 21-25, 2014; Denver. PAPP K *et al.* AAD Miami Congress 2013. Oral presentation.
10. WINTROP KL *et al.* Herpes zoster and tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis*, 2014;66:2675-2684.
11. COHEN S *et al.* Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2924-2937.
12. SAEKI H *et al.* Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Oct 30. Epub 2014 Oct 30.
13. CROWLEY J *et al.* Apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: 32 week results in patients with nail, scalp and palmoplantar psoriasis. EADV Amsterdam Congress 2014.
14. SIGURGEIRSSON B *et al.* Secukinumab improves the signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis in subjects with involvement of hand or/foot: subanalysis of a randomised double blind placebo controlled, phase 2 ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1127-1129.
15. PAUL C *et al.* Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1670-1675.
16. LANGLEY RG *et al.* Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Feb 18.
17. MEASE PJ *et al.* Oral presentation. ACR/ARHP Annual Meeting Boston. 2014.
18. MEASE PJ *et al.* Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*, 2014;370:2295-2306.
19. EUN BONG LEE *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2014;18:1163-1164.
20. CIMENTI S *et al.* Apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 randomized placebo controlled trials (Palace 1, 2 and 3) Poster 1679. EADV Amsterdam 2014.
21. BAUGHMAN RP *et al.* Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*, 2012;148:262-264. doi: 10.1001/archdermatol.2011.301.
22. DE SOUZA A *et al.* Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:1224-1226.
23. SAMRAO A *et al.* A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*, 2012;148:890-897.
24. HORDINSKY M *et al.* Alopecia areata: an evidence based medicine treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2014;15:231-246.
25. CRAIGLOW BG. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2014;134:2988-2990.

L'auteur déclare avoir des conflits d'intérêts avec les laboratoires pharmaceutiques Abbvie, Pfizer et Janssen (rémunération pour conseil scientifique, présentation en tant qu'orateur à des réunions sponsorisées, financement de congrès).