

Congrès – JDP

Contrôler le psoriasis en plaques : une réalité en 2020 ?

Compte rendu rédigé par E. BRENAUT
Service de Dermatologie, CHU de Brest.

C'est dans le cadre des Journées Dermatologiques de Paris, en version 100 % virtuelle cette année du fait de l'épidémie à SARS-CoV-2, que les laboratoires Almirall ont organisé un symposium satellite sur le thème *Contrôler le psoriasis en plaques : une réalité en 2020 ?* auquel participaient les Prs François Aubin, Manuelle Viguier et le Dr Pierre-Dominique Ghislain.

Mieux comprendre le rôle de l'IL23 dans une maladie aux multiples phénotypes

D'après la communication du Pr François Aubin (CHU de Besançon).

1. Les formes de psoriasis

Le psoriasis est une maladie très polymorphe en fonction de l'aspect, de la localisation, de l'âge du patient et de ses comorbidités. Il peut prendre des formes cliniques très diverses : psoriasis en gouttes (notamment chez les enfants et les adultes jeunes, dans un contexte d'infection virale ou bactérienne), formes pustuleuses (*de novo* ou chez un patient psoriasique, de localisation généralisée ou palmoplantaire), formes érythrodermiques. Les formes cliniques varient aussi selon la localisation : cuir chevelu, paumes et plantes, ongles, plis, muqueuses.

Les formes cliniques de psoriasis varient également selon l'âge :

– chez l'adulte : psoriasis en plaques avec les zones bastions ;

– chez l'enfant : psoriasis en gouttes, fréquemment après une infection ORL virale ou bactérienne, streptococcique en particulier ;

– chez le nourrisson : psoriasis localisé sur la zone couverte par les couches en rapport avec le frottement des élastiques (phénomène de Koebner) ou sur les fesses (*napkin psoriasis*).

2. Les comorbidités

Le psoriasis s'associe à de nombreuses comorbidités : digestives (MICI, maladie cœliaque), risque cardiovasculaire notamment dans les formes sévères de psoriasis, syndrome métabolique (diabète, hyperlipidémie, stéatopathie non alcoolique), impact neuropsychique (notamment syndrome anxio-dépressif) et, enfin, atteinte articulaire axiale ou périphérique. Cependant, le psoriasis reste une maladie relativement bénigne, les formes sévères étant rares.

Dans une étude suédoise incluant 400 patients psoriasiques suivis entre 2001 et 2003, seuls 4 % environ présentaient une forme sévère de psoriasis, essentiellement une forme pustuleuse ou érythrodermique [1]. Les recours à l'hospitalisation pour le psoriasis sont exceptionnels : dans une étude américaine réalisée entre 2002 et 2012, les patients psoriasiques représentaient 0,003 % des patients hospitalisés et seulement 0,4 % des décès [2]. La sévérité est essentiellement liée au risque infectieux observé dans les formes érythrodermiques ou pustuleuses.

3. Le retentissement

Avant d'instaurer un traitement systémique, il faut s'attacher à évaluer la

sévérité clinique du psoriasis. Dans les recommandations françaises, les critères retenus sont la surface corporelle atteinte > 10 % et le retentissement psychosocial évalué par le DLQI > 10 [3]. De nombreux autres paramètres sont à prendre en compte, comme l'impact du psoriasis sur l'état de bien-être psychologique, physique et professionnel, le prurit, la douleur, les troubles du sommeil, l'échec ou la difficulté d'utilisation des traitements topiques. Le polymorphisme clinique est également à prendre en compte dans le choix du traitement, et les recommandations nationales proposent des thérapeutiques selon la forme clinique et les comorbidités [3].

4. La physiopathologie

Le psoriasis est une maladie polygénique conduisant à une susceptibilité génétique vis-à-vis de signaux de danger représentés soit par des agents pathogènes, soit par des signaux plus globaux présents dans l'environnement (exposome). Les cellules de l'immunité innée impliquées sont les kératinocytes mais également les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Ces cellules vont produire des cytokines pro-inflammatoires (interféron et TNF alpha) qui vont permettre la maturation en cellules dendritiques myéloïdes, à l'origine de l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Cette réponse secondaire s'accompagne de la production de cytokines, en particulier l'interleukine 23 à l'origine de l'activation et de la maturation des phénotypes lymphocytaires Th17 et Th22. Ces cytokines produites retentissent sur la prolifération kératinocytaire et l'inflammation cutanée.

Congrès – JDP

5. Biothérapies et COVID-19

Concernant le retentissement de la COVID-19 chez les patients traités par biothérapie, de nombreuses études, notamment italiennes, ont inclus plusieurs centaines de patients : le risque d'hospitalisation était très faible (< 1 %), sans survenue de décès.

Dans une étude, les auteurs ont mesuré la séroprévalence chez des patients souffrant de maladies auto-inflammatoires à médiation immunitaire (incluant des patients psoriasiques traités par biothérapie) [4]. Ils ont observé que le taux de séroprévalence vis-à-vis de la COVID-19 était très faible par rapport aux patients non traités ou aux contrôles. L'intensité de la séroprévalence était corrélée à la sévérité du retentissement clinique de la maladie, notamment lors de la phase inflammatoire (la plus à risque pour le pronostic vital). Les auteurs suggèrent un effet protecteur des inhibiteurs de cytokine chez ces patients.

Besoins et attentes des patients atteints de psoriasis et de leurs dermatologues : sont-ils couverts par les anti-IL23 ?

D'après la communication du Pr Manuelle Viguier (CHU de Reims)

1. Quels sont les ressentis et les attentes des patients atteints de psoriasis ?

L'étude MAPP (*Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis*), réalisée dans plusieurs pays, visait à identifier des patients atteints de psoriasis *via* une enquête téléphonique [5]. 3 426 patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique ont été inclus. Dans le groupe des patients ayant une surface cutanée atteinte > 10 %, une majorité (67 %) estimait avoir un psoriasis sévère. Mais, dans le groupe des patients avec une surface < 3 %, 22 % considéraient

également avoir une maladie sévère, ce qui suggère que la sévérité n'est pas uniquement liée à la surface cutanée atteinte. Dans le groupe avec une surface > 10 %, 39 % avaient un DLQI > 10 témoignant d'une atteinte importante de leur qualité de vie. Dans le groupe de patients ayant une surface atteinte < 3 %, 7 % avaient aussi un DLQI > 10, illustrant le fait que la surface cutanée atteinte n'est pas le seul indice de retentissement.

Les symptômes les plus gênants rapportés par les patients étaient le prurit (43 %), l'hyperkératose (23 %) et la desquamation (20 %). Certains patients avaient reçu des traitements conventionnels ou biologiques. Spontanément, les patients exprimaient des craintes sur les traitements reçus, notamment les risques encourus avec un traitement à long terme : il s'agit potentiellement d'un frein pour l'initiation ou le maintien d'un traitement.

2. Quelles sont les attentes en matière de thérapeutique de la part des dermatologues prenant en charge des patients atteints de psoriasis ?

Une étude a interrogé 391 dermatologues et 390 rhumatologues de plusieurs pays [6]. Selon les médecins, les facteurs principaux contribuant à la sévérité du psoriasis étaient la surface cutanée atteinte et la localisation des plaques. Le point de vue est donc différent entre le patient et le dermatologue.

Parmi les freins pour initier ou maintenir une biothérapie selon les médecins, le coût était cité en premier devant les données de tolérance à long terme.

Les cinq principales qualités du traitement idéal du psoriasis étaient par ordre décroissant : ne pas augmenter le risque d'infection ou de cancer, avoir un profil de tolérance gérable, permettre le blanchiment d'au moins 50 % des patients, être accessible à la prescription, être un traitement par voie orale.

3. Les besoins et attentes des patients atteints de psoriasis et de leur dermatologue sont-ils pris en compte dans les actuelles recommandations thérapeutiques françaises ?

Ces recommandations proposent un algorithme sur les objectifs à atteindre [3]. L'objectif est d'obtenir un PASI absolu ≤ 3 . Si c'est le cas, le médecin est encouragé à poursuivre le traitement. Si le PASI est > 6, le médecin est encouragé à modifier le traitement. Si le PASI est compris entre 3 et 6, le médecin peut s'aider du DLQI : si ≤ 5 , le traitement peut être poursuivi.

4. Les besoins et attentes des patients atteints de psoriasis et de leur dermatologue sont-ils comblés par les anti-IL23 ?

Le tildrakizumab est l'un des trois anti-IL23 ayant l'AMM en France. Deux études de phase III ont été publiées avec cette molécule : ReSURFACE 1 comparait 2 doses de tildrakizumab (100 et 200 mg) vs placebo et ReSURFACE 2 avait le même *design* avec un bras supplémentaire (étanercept). Les patients répondeurs étaient suivis jusqu'à 244 semaines. Les patients inclus avaient un psoriasis sévère (surface cutanée atteinte de 30 %, PASI d'environ 20, DLQI de 13-14).

À la semaine 28, 65 % avaient un PASI ≤ 3 pour le dosage 100 mg et 70 % pour le dosage 200 mg. À la semaine 28, 50 % des patients avaient un DLQI de 0 ou 1. Parmi les 85 % ayant répondu à la semaine 28, 79 % étaient toujours répondeurs à 5 ans, soit un bon maintien dans le temps (**fig. 1**).

Le profil de sécurité du tildrakizumab à long terme était favorable avec, sur 5 ans, de faibles taux d'événements cardiovasculaires, un faible taux de tumeurs malignes et un faible taux d'infections sévères. Les effets secondaires étaient comparables à ceux rapportés précédemment, sans nouveau signal de sécurité.

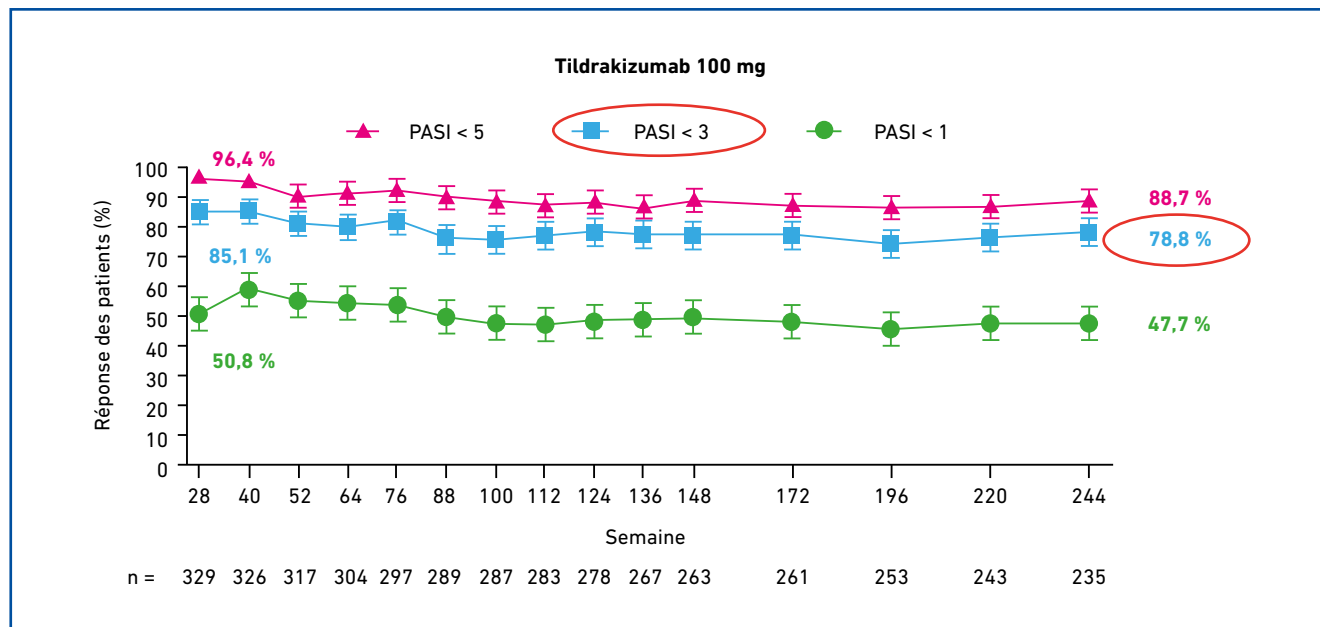


Fig. 1 : Maintien de la réponse thérapeutique (mesurée en PASI absolu) sur 5 ans. Adapté de Thaçi D *et al.* Late breaking news, EADV 2020.

Tildrakizumab et anti-IL23 : l'expérience pratique belge

D'après la communication du Dr Pierre-Dominique Ghislain (UCL Bruxelles)

Parmi les anti-IL23 disponibles en Belgique, le guselkumab l'est depuis juin 2018, le risankizumab depuis janvier 2020 et le tildrakizumab depuis juin 2020. Ce dernier était évalué par le biais d'études cliniques depuis 2013. Ainsi, plus d'une centaine de patients ont été traités par des anti-IL23.

P.-D. Ghislain a rapporté l'observation de M. X., un patient de 54 ans, ayant un surpoids, un diabète, une mauvaise hygiène de vie et un suivi médical irrégulier. Ce patient avait un psoriasis depuis 1979, alors qu'il avait 20 ans. Il présentait une forme sévère, avec des plaques épaisses et étendues (fig. 2 et 3). Des traitements traditionnels ont été utilisés : topiques, UV, ciclosporine et méthotrexate. En 2013, M. X. a été inclus dans un essai clinique de phase III évaluant le tildrakizumab (injection initiale, 4 semaines plus tard puis toutes les 12 semaines). Une nette amélioration a été notée en



Fig. 2 : Patient à l'inclusion.

6 semaines après la 2^e injection, le PASI était à 0 au bout de 1 an, et il est toujours blanchi aujourd'hui (fig. 4). P.-D. Ghislain considère que le tildrakizumab a une efficacité et une tolérance similaires à celles des deux anti-IL23.

Dans l'étude ReSURFACE 2 évaluant le tildrakizumab, 86 % des patients atteignaient un PASI < 3 à la semaine 28 et 82 % restaient à ce PASI après 5 ans [7]. Un PASI < 1 était obtenu chez 54 %



Fig. 3 : Patient à l'inclusion.

des patients à la semaine 28 et chez 52 % d'entre eux à la semaine 244. À la semaine 28, le PASI 100 était obtenu chez 28,6 % des patients, le PASI 90 chez 70,8 % des patients et le PASI 75 chez 100 % d'entre eux (données pour

Congrès – JDP



© Dr Ghislain (reproduction interdite)

Fig. 4 : Même patient 6 semaines après la 2^e injection de tildrakizumab.

la dose de 100 mg retenue pour la mise sur le marché).

Concernant l'atteinte du cuir chevelu : le scalp PGA était à 0 ou 1 chez 26 %

des patients à l'inclusion, chez 77 % à la semaine 16 et chez 86 % à la semaine 28. Pour les ongles, une efficacité importante était également notée.

Ce type d'étude sur 5 ans est essentiel pour estimer le niveau de sécurité du produit et pas seulement son efficacité. Aucun signal particulier n'est rapporté en oncologie, cardiologie ou infectiologie. Par rapport à la COVID-19, il n'y a pas de signal d'alarme des biothérapies concernant la fréquence de contamination ou la sévérité de la maladie.

La multiplicité des traitements (prochainement 4 anti-IL17 et 4 anti-IL23, en plus des molécules précédentes comme les anti-TNF) fait se questionner sur les critères de choix. Aucun critère n'est absolu mais quelques éléments peuvent orienter :

- les arguments par rapport au patient : poids, comorbidités, présence et type d'atteinte articulaire ;
- le nombre d'injections : anti-IL23 (4, 6 ou 8 injections/an), anti-IL17 (13 ou 26 injections/an) ;
- le coût : même au sein des biothérapies originales de classes récentes (anti-IL17 et 23), il existe des différences de prix significatives.

BIBLIOGRAPHIE

1. MALLBRIS L, LARSSON P, BERGQVIST S *et al.* Psoriasis Phenotype at Disease Onset: Clinical Characterization of 400 Adult Cases. *J Invest Dermatol*, 2005;124:499-504.
2. HSU DY, GORDON K, SILVERBERG JI. The inpatient burden of psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:33-41.
3. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.
4. SCHETT G, STICHERLING M, NEURATH MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*, 2020;20:271-272.
5. LEBWOHL MG, BACHELEZ H, BARKER J *et al.* Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:871-881.e1-30.
6. VAN DE KERKHOFF PCM, REICH K, KAVANAUGH A *et al.* Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2002-2010.
7. Thaçi D, Piaserico S, Schoenenberger A *et al.* Long-term efficacy of tildrakizumab in european patients with moderate to severe plaque psoriasis: 5 year results from Resurface 2 phase III trial. 2020.