

## 29<sup>e</sup> congrès en ligne de l'Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie (EADV)

### Une maîtrise du processus pathologique au-delà de la peau, principal bienfait du traitement du psoriasis

**Congrès en ligne** – Même si les patients traités contre le psoriasis veulent avant tout retrouver une peau saine, le congrès de 2020 de l'EADV nous a montré que les cliniciens doivent voir plus loin et tenter d'éliminer l'inflammation générale qui alimente l'évolution de la maladie. La maîtrise de la composante cutanée du psoriasis est certes la première étape, mais celle de l'inflammation a des répercussions majeures sur l'issue à long terme. L'action des divers agents biologiques contre un système immunitaire hyperactif étendant le processus pathologique au-delà de la peau ne se compare pas toujours. L'intensification générale de l'inflammation est un facteur important en regard du risque à long terme, même pour les agents biologiques capables d'assainir la peau.

En présentant une étude comparative confirmant que chez beaucoup de patients, voire la plupart d'entre eux, le psoriasis ne s'arrête pas à la peau, la D<sup>re</sup> Alice Gottlieb, professeure clinicienne de dermatologie, à l'École Icahn de médecine à l'Hôpital Mount Sinai de New York a déclaré : « Les études reposant sur l'échographie de l'appareil locomoteur ont montré que le psoriasis limité à la peau provoquerait, dans la moitié des cas, des anomalies inflammatoires et structurales des articulations et des enthèses ».

#### L'essai EXCEED et le ralentissement de l'évolution

L'essai de phase IIIb EXCEED a servi à comparer directement l'adalimumab, un anticorps monoclonal ciblant le TNF, et le sécukinumab, un anticorps monoclonal qui neutralise l'interleukine-17a (IL-17a), chez 853 patients atteints de rhumatisme psoriasique répartis aléatoirement de façon à recevoir l'un ou l'autre de ces agents.

Une analyse prévue au protocole a porté sur un sous-groupe de 211 sujets présentant une forme modérée ou grave de psoriasis en plaques et de psoriasis de l'ongle touchant plus de 10 % de leur surface corporelle ou un indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) de 10 ou plus. Les comparaisons effectuées la 52<sup>e</sup> semaine ont porté sur les paramètres suivants : réponses ACR 50 (American College of Rheumatology)/PASI 100, réponses ACR 20, ACR 70 et PASI 90, score DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) et score MDA (*Minimal Disease Activity*).

« Le sécukinumab a généré des réponses plus élevées numériquement parlant que l'adalimumab pour les

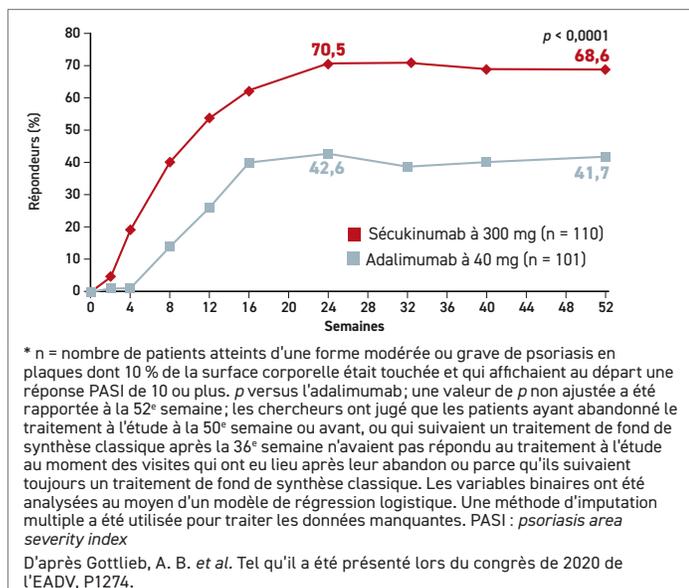
indices cutanés et musculosquelettiques et les indices composés, ainsi que des améliorations simultanées pour les deux », a affirmé la D<sup>re</sup> Gottlieb en ajoutant que ces écarts ont donné l'avantage au sécukinumab en matière de qualité de vie. Cette analyse a aussi étayé le principe plus vaste voulant que l'efficacité d'un agent excédant la simple maîtrise des lésions cutanées puisse être un atout au début de la maladie au vu du risque considérable d'évolution de cette dernière.

#### L'atteinte articulaire est souvent infraclinique

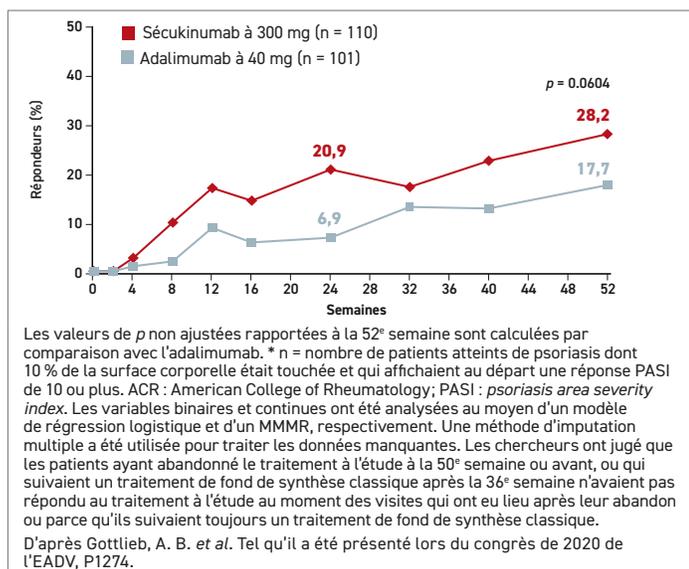
« Le rhumatisme psoriasique est inévitable dans environ le tiers des cas de psoriasis traités par des agents biologiques et encore plus quand des anomalies structurales infracliniques sont décelées au moyen de techniques d'imagerie », a dit la D<sup>re</sup> Gottlieb. Se fondant sur l'observation voulant « qu'il est possible d'améliorer l'issue du rhumatisme psoriasique en le diagnostiquant et en le traitant rapidement », elle a noté que l'efficacité relative des agents biologiques sur les processus inflammatoires généraux présente de l'intérêt pour les résultats à long terme.

À 52 semaines, la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 était significativement plus forte ( $p < 0,0001$ ) chez les sujets affectés aléatoirement au sécukinumab que chez ceux ayant reçu de l'adalimumab. En outre, la réponse ACR 50 combinée à la réponse PASI 100 a frôlé la signification statistique ( $p = 0,0604$ ) (Figures 1 et 2). À la 52<sup>e</sup> semaine, les réponses PASI 75 (87,2 % vs 59,6 % ;  $p < 0,0001$ ) et PASI 100 (39,1 % vs 23,8 % ;  $p = 0,0138$ ) obtenues avec le sécukinumab étaient également significativement supérieures. La portée clinique significative de ces réponses s'est traduite par une amélioration plus marquée du score DLQI chez les sujets traités par le sécukinumab (-10,27 vs -8,32 ;  $p = 0,0137$ ).

**FIGURE 1 | Réponse PASI 90 mesurée jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine dans le sous-groupe de sujets atteints d'un psoriasis modéré ou grave\***



**FIGURE 2 | Réponses ACR 50 + PASI 100 combinées enregistrées jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine dans le sous-groupe de sujets atteints d'un psoriasis modéré ou grave\***



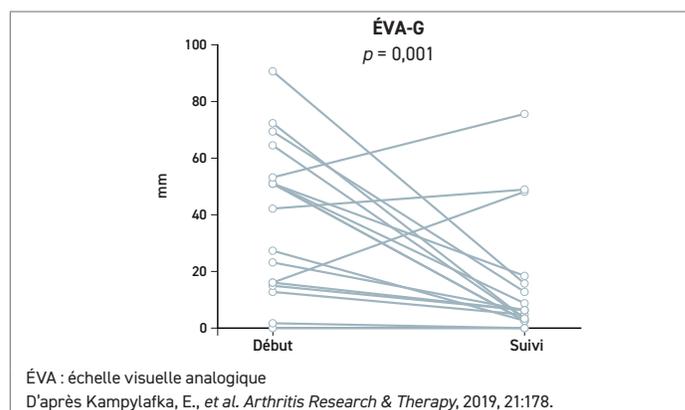
Quant aux paramètres pour lesquels les différences enregistrées n'ont pas franchi le seuil de la signification statistique, tels que l'activité du rhumatisme psoriasique, la rémission (73,6 % vs 59,9 %;  $p = 0,0733$ ) et la disparition de l'enthésite (74,5 % vs 66,2 %;  $p = 0,1571$ ), le sécukinumab l'emportait tout de même pour la majorité d'entre eux.

La prévention, ou la disparition, de l'enthésite sont au cœur des stratégies où l'accent est mis sur le choix d'un agent qui exerce un effet salutaire ne se limitant pas à la peau. Selon la D<sup>re</sup> Gottlieb, l'étude prospective IVEPSA, dont les résultats ont été publiés en 2019, a

déjà généré des données probantes montrant qu'il est possible de prévenir l'atteinte articulaire ou d'en réduire le risque en traitant les cas de psoriasis risquant fortement d'évoluer.

Au cours de cette étude, 20 patients atteints de psoriasis et d'arthralgie, la moitié d'entre eux étant affligés d'articulations douloureuses au moment de leur examen, ont été traités à l'aide de sécukinumab pendant 24 semaines (Kampylafka, E., et al. *Arthritis Res Ther* 2019; 21:178). Conformément aux résultats enregistrés pendant les essais classiques sur les agents biologiques opposés au psoriasis, l'indice PASI total ( $p = 0,002$ ) et la surface corporelle touchée ( $p = 0,003$ ) ont accusé une baisse significative par rapport aux valeurs de référence une fois le traitement par le sécukinumab amorcé. Or les symptômes évoquant une atteinte articulaire se sont aussi atténués rapidement et massivement comme en faisaient foi non seulement l'amélioration des résultats à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) de la douleur ( $p = 0,004$ ), mais aussi l'activité pathologique globale touchant l'appareil locomoteur (Figure 3).

**FIGURE 3 | Résultats obtenus à l'ÉVA au début et à la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude pour l'activité pathologique globale touchant l'appareil locomoteur**



Ces résultats cadrent avec les données probantes de plus en plus abondantes qui indiquent qu'en maîtrisant le processus pathologique dès le début, il est possible de protéger les patients contre les effets néfastes de l'inflammation générale chronique, notamment l'atteinte des articulations et son aggravation. Elle participe actuellement à l'essai INTERCEPT, un essai mené à double insu et avec contrôle placebo qui servira à creuser cette théorie. Pour y être admissibles, les patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave doivent présenter des signes d'enthésite à l'échographie réalisée au

*Ces résultats cadrent avec les données probantes de plus en plus abondantes qui indiquent qu'en maîtrisant le processus pathologique dès le début, il est possible de protéger les patients contre les effets néfastes de l'inflammation générale chronique, notamment l'atteinte des articulations et son aggravation.*

moment de la sélection des sujets, mais ne doivent pas avoir reçu de diagnostic de rhumatisme psoriasique.

### Une nouvelle étude pour évaluer le traitement de l'enthésite dès son apparition

«Même si des études antérieures ont mis au jour un lien entre le diagnostic et le traitement rapides du rhumatisme et une meilleure issue pour les patients, l'effet des agents à action générale sur les altérations infracliniques n'a quant à lui pas été convenablement étudié», a expliqué la D<sup>re</sup> Gottlieb. L'essai INTERCEPT vise à comparer l'effet du sécukinumab et d'un placebo sur ces altérations pendant 16 semaines au moyen de mesures objectives de l'enthésite.

Selon elle, il s'agit de la première étude à répartition aléatoire servant à évaluer l'effet d'un agent biologique sur les symptômes articulaires infracliniques de patients atteints de psoriasis. Les variations enregistrées à compter du début de l'étude seront documentées d'après le score attribué à l'enthésite visible à l'échographie du groupe OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology). Il s'agit également d'une des tentatives les plus importantes à ce jour pour étudier plus en profondeur l'intérêt que présente la réduction de l'inflammation générale chronique pour empêcher le psoriasis de s'étendre aux autres organes et appareils.

Le lien entre l'inflammation générale chronique chez les patients atteints de psoriasis et les risques autres que cutanés pour la santé a attiré l'attention de grands centres de recherche, dont le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) des États-Unis. Lors du congrès de 2020 de l'EADV, une équipe de recherche dirigée par le D<sup>r</sup> Nehal M. Mehta, qui est à la tête d'un laboratoire voué à l'étude de l'inflammation au département des maladies cardio-pulmonaires du NHLBI, s'est penchée sur l'effet du sécukinumab sur les biomarqueurs de l'inflammation, tels que la protéine C réactive mesurée par dosage ultra-sensible (hs-CRP).

### Étude du lien entre les maladies cardiovasculaires et le psoriasis

«Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique intéressant tout l'organisme que l'on sait maintenant lié à d'autres maladies où intervient l'inflammation, comme les maladies cardiovasculaires», a expliqué le D<sup>r</sup> Mehta en ajoutant que les taux de biomarqueurs liés aux maladies CV, comme la hs-CRP et la GlycA, augmentent aussi avec le psoriasis.

«Le psoriasis et les maladies CV ont des mécanismes inflammatoires pathologiques en commun, dont une expression accrue de l'IL-17a qui pourrait être un lien mécaniste entre ces maladies», a-t-il affirmé.

Cette étude a servi à évaluer l'effet du sécukinumab sur les marqueurs de l'inflammation générale chez des patients atteints de psoriasis qui suivaient un traitement prolongé par cet agent. Les données de 4742 patients ont

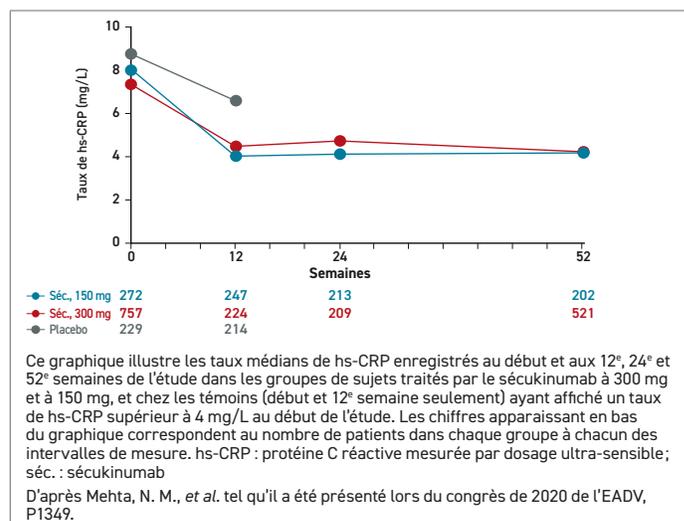
été extraites d'une base de données sur le sécukinumab, puis évaluées en fonction des variations enregistrées au fil du temps chez ceux qui étaient très exposés aux maladies CV (taux de hs-CRP de référence supérieur à 4 mg/L), mais aussi dans l'ensemble de l'effectif à l'étude.

### Les réductions des taux de hs-CRP sont considérables et soutenues

Dans l'ensemble des patients très exposés aux maladies CV, les témoins ont vu leur taux de hs-CRP baisser très peu pendant les 12 premières semaines de surveillance, alors qu'il a chuté plus abruptement chez les sujets affectés au sécukinumab à 150 ou à 300 mg (Figure 4). Selon le D<sup>r</sup> Mehta, cette baisse s'est non seulement maintenue chez ces derniers pendant les 52 semaines de l'étude, mais aussi pendant la prolongation de la période de suivi qui a été portée à 2 ans. Les autres biomarqueurs de l'inflammation, tels que le rapport entre les neutrophiles et les lymphocytes (RNL), ont aussi chuté rapidement et sont restés bas durant toute cette période.

Le taux de hs-CRP a aussi diminué dans l'ensemble de l'effectif de l'étude, mais sa chute a été encore plus prononcée chez les sujets affichant un taux élevé au début du traitement, a déclaré le D<sup>r</sup> Mehta. Après avoir baissé, le RNL, qui a été relié à une augmentation des décès d'origine CV lorsqu'il se chiffre à 2,5 ou plus, s'est stabilisé à l'intérieur des limites physiologiques. Le sécukinumab a eu un effet nul sur les facteurs de risque CV classiques comme la lipidémie, la pression artérielle et l'indice de masse corporelle, des paramètres qui ont été aussi été surveillés durant l'étude.

**FIGURE 4 |** Baisse des taux de hs-CRP chez les patients dont le taux de référence était supérieur à 4 mg/L



Ces observations ont permis de constater que le sécukinumab exerce «un effet anti-inflammatoire salutaire comme en témoignent les biomarqueurs CV», a conclu le D<sup>r</sup> Mehta. Compte tenu du lien établi entre le psoriasis et une hausse du risque CV, le D<sup>r</sup> Mehta a ajouté

que ces observations « devraient être vérifiées à l'aide d'études à répartition aléatoire sur les incidents CV menées avec des techniques d'imagerie coronarienne et vasculaire ».

### **L'étude ObePso-S sur les protéines inflammatoires**

Une étude semblable reposant sur le même principe a été présentée au congrès de l'EADV de cette année. Selon le Dr James G. Kreuger, chef du Laboratoire de dermatologie d'investigation, de l'Université Rockefeller, à New York, l'étude ObePso-S visait à étudier « le chevauchement avéré des voies inflammatoires activées dans le psoriasis et les maladies cardiométaboliques ».

Les 82 participants atteints de psoriasis en plaques de cette étude de phase IV ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2 pour 1 de façon à recevoir 300 mg de sécukinumab administré à des intervalles posologiques normaux ou un placebo, et ont été suivis pendant 12 semaines. Un groupe de 17 volontaires sains ont été suivis en même temps. Des biopsies à l'emporte-pièce sur peau lésée ou saine ont été pratiquées au début, puis aux 12<sup>e</sup> et 52<sup>e</sup> semaines de l'étude. Les pièces biopsiques ont été analysées à la recherche de protéines inflammatoires.

### **Les variations dans les taux de protéines sont en corrélation avec les indices PASI**

Au début de l'étude, les indices PASI ont été corrélés avec plusieurs protéines intervenant dans l'inflammation, dont l'IL-17a, l'IL-17c, l'IL-20 et la MMP3. À la 12<sup>e</sup> semaine, la variation des indices PASI enregistrés chez les sujets traités par le sécukinumab a de nouveau été corrélée avec toutes ces protéines inflammatoires, mais aussi avec l'IL-12b et l'IL-6. À la 52<sup>e</sup> semaine, l'expression de plusieurs de ces protéines, y compris l'IL-17c, l'IL-20 et P13, était toujours réduite.

Lors de cette étude, le sécukinumab a efficacement éliminé les plaques de psoriasis, un autre paramètre évalué, mais le Dr Kreuger a insisté sur le fait que le principal constat, soit « un effet général positif sur l'expression des protéines inflammatoires, d'où la normalisation de la production de nombreux marqueurs de l'inflammation et du risque CV ». La plupart des taux de protéines inflammatoires associées à la fois au psoriasis et risque CV se sont améliorés de façon stable

pendant les 52 semaines » chez les patients traités par le sécukinumab, a-t-il ajouté.

D'autres données rendent compte des différences d'efficacité entre les divers agents biologiques opposés au psoriasis. Le Dr Andrew Blauvelt, président du Centre de recherche médicale de l'Orégon, à Portland, a en effet présenté au congrès de l'EADV les données nouvellement groupées des études CLEAR et CLARITY qui ont servi à comparer le sécukinumab à l'ustékinumab, un inhibiteur de l'IL-12 et de l'IL-23, dans le traitement du psoriasis et qui ont permis d'établir un parallèle entre le sécukinumab et un gain thérapeutique de 15 % environ pour la réponse PASI 90 à la 52<sup>e</sup> semaine.

À la 52<sup>e</sup> semaine, l'amélioration obtenue avec le sécukinumab était non seulement plus grande que celle observée avec l'ustékinumab, mais le ciblage de l'IL-17a « a permis d'obtenir une amélioration soutenue plus marquée, et ce plus rapidement », a rapporté le Dr Blauvelt.

L'élimination des lésions est certes importante, mais il vaut peut-être mieux mesurer l'utilité relative des agents ciblés d'après leur aptitude à supprimer l'inflammation générale chronique. Pour ce qui est des agents efficaces contre les médiateurs de l'inflammation impliqués dans l'évolution du psoriasis vers le rhumatisme psoriasique ou qui interviennent aussi dans d'autres maladies de nature inflammatoire telles que les maladies CV, il se peut que les cibles biologiques ne soient pas interchangeables comme le portent à croire les données présentées au congrès de l'EADV.

### **Conclusion**

Les agents biologiques ont constitué un énorme progrès pour les patients aux prises avec une forme modérée ou grave de psoriasis pour éliminer les plaques complètement ou presque, mais cette affection demeure la manifestation cutanée d'un processus inflammatoire intéressant tout l'organisme. Les patients tiennent à retrouver une peau saine rapidement, mais la régulation négative de la réaction inflammatoire est essentielle à la maîtrise durable de la maladie sous-jacente, ce qui sous-entend la réduction du risque de rechute, la prévention de l'évolution vers l'inflammation articulaire et, possiblement la prévention d'autres complications imputables à une fonction immunitaire perturbée. ●

## **NE PAS DISTRIBUER**

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2020. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MD</sup>