

REGISTRE PURE : EFFET DE L'INHIBITION DE L'IL-17 SUR LE PSORIASIS VULGAIRE

Analyse et commentaires tirés de la littérature

Simon Nigen, M.D., FRCPC

Professeur adjoint de clinique de dermatologie
Hôpital de Verdun, Université de Montréal
Centre intégré universitaire de santé et
de services sociaux du Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal
Directeur de la Clinique de dermatologie Sima
Montréal (Québec)

Melinda Gooderham, M.Sc, M.D., FRCPC

Directrice médicale, Centre de dermatologie SKiN
Clinicienne-chercheuse principale, Probitry Medical Research
Professeure adjointe, Département de médecine, Université Queen's
Médecin consultante, Centre de santé régional de Peterborough
Peterborough (Ontario)

L'arrivée des agents biologiques il y a près de 20 ans s'est révélée une avancée majeure dans le traitement du psoriasis modéré ou grave. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), première classe de ces agents, ont aujourd'hui été rejoints par les inhibiteurs de l'interleukine 17 (IL-17) et des interleukines 12 et 23 (IL-12/23). Depuis la publication des essais de phase III internationaux il y a près de 8 ans, l'expérience déjà vaste acquise avec le sécukinumab, un inhibiteur de l'IL-17, s'est enrichie de données plus élaborées du registre PURE où sont inscrits des patients atteints de psoriasis du Canada et d'Amérique latine. Ces données récentes montrent que les lésions psoriasiques de la tête et du tronc traitées par le sécukinumab guérissent plus vite que celles des membres, mais que toutes les zones du corps en viennent à bénéficier de la même maîtrise de la maladie avec le temps. Elles montrent aussi que sur une période de 42 mois, les traitements se sont poursuivis plus longtemps avec que ceux traités par l'ixékizumab, un autre inhibiteur de l'IL-17. De plus, la maîtrise plus marquée de la maladie, s'améliorait encore au bout de 2 ans et se maintenait toujours à 42 mois, concordait avec une meilleure qualité de vie.

Contexte

Le psoriasis est une maladie de la peau inflammatoire chronique d'origine auto-immune à forte prédisposition génétique¹. De toutes les formes de psoriasis (p. ex., en gouttes, pustuleux, érythrodermique), le psoriasis vulgaire est le plus répandu, puisqu'il est incriminé dans 90 % des cas². Selon une étude populationnelle, cette affection toucherait 2,54 % des adultes ontariens³, sans préférence particulière pour les hommes ou les femmes, un taux qui correspond à ceux rapportés dans d'autres pays occidentaux¹.

Le psoriasis est une maladie chronique qui exige souvent un traitement d'une durée indéterminée et dont l'intensité varie au moment où elle se déclare, et aussi en cours d'évolution. À preuve, au terme d'une période de suivi de 10 ans, l'activité pathologique était minime chez 20 % des 500 sujets d'un essai, alors qu'elle était forte chez à peu près le même pourcentage des autres⁴. Le reste des sujets, soit la majorité, étaient aux prises avec une atteinte cutanée modérée ou grave, quoique leurs symptômes aient fluctué au cours de ces 10 années.

La gravité du psoriasis se détermine habituellement à l'aide de paramètres objectifs comme la surface corporelle touchée, mais ils ne permettent pas toujours de prendre la mesure du fardeau pathologique. Les malaises et les conséquences esthétiques imputables aux lésions cutanées, surtout celles situées dans des endroits visibles, peuvent nuire considérablement au sentiment de bien-être et à l'estime de soi⁵. Or la qualité de vie n'est pas la seule à en pâtir; le psoriasis est aussi relié à une baisse du niveau d'emploi et des revenus⁶.

Avant l'arrivée des agents biologiques, le psoriasis modéré ou grave n'était pas bien maîtrisé. Selon un sondage mené en 2005, juste avant que les inhibiteurs du TNF ne deviennent très accessibles, moins de 40 % des 1000 patients interrogés affirmaient que leur traitement à action générale donnait des résultats satisfaisants⁷.

Vers la maîtrise de la maladie grâce aux agents biologiques

Avec l'arrivée des agents de la classe des inhibiteurs du TNF, les taux de maîtrise de la maladie ont bondi. À la 12^e semaine d'un essai déterminant sur l'éta nercept, un inhibiteur du TNF, 49 % des sujets affichaient une réponse PASI 75⁸, ce qui se voyait alors chez moins de 20 % seulement des patients traités par le méthotrexate⁹. Il était toutefois évident dès le départ qu'il fallait trouver d'autres agents au sein de cette classe et d'autres classes d'agents biologiques. Certes, les inhibiteurs du TNF sont efficaces, mais les patients n'y réagissent pas

tous favorablement et leurs effets finissent par s'épuiser chez un fort pourcentage des autres.

Dans l'ensemble, 20 % des patients sont réfractaires à un premier inhibiteur du TNF¹⁰. Même si beaucoup d'entre eux répondront à un inhibiteur du TNF différent, il sera généralement moins efficace. Une analyse a révélé que le score PASI maximal observé avec un deuxième inhibiteur du TNF, qu'il ait remplacé le premier pour cause d'une réponse insuffisante ou d'épuisement de l'effet thérapeutique, est environ 25 % plus faible que celui obtenu avec le premier (51,4 % vs 67,7 %)¹¹. De plus, la maîtrise de la maladie s'affaiblit avec le temps, jusqu'à 32 % des patients ayant affiché une réponse PASI 75 ne répondant plus aussi bien au traitement à l'intérieur d'une année selon certaines études¹².

Le sécukinumab a été homologué il y a 5 ans à peu près. Le sécukinumab est l'agent biologique contre le psoriasis pour lequel les données de suivi sont les plus abondantes grâce aux phases de prolongation des essais de phase III menés sur cette maladie et aux essais ayant porté sur le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante¹³. Les données les plus récentes ont été fournies par le programme du registre PURE¹⁴, dont la période de suivi s'étend maintenant sur 36 mois.

Résultats à long terme obtenus avec un inhibiteur de l'IL-17A

Le sécukinumab cible l'IL-17A, une cytokine pro-inflammatoire sur laquelle il est possible d'agir dans bien des maladies auto-immunes comme le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante¹⁵. À la suite des résultats positifs de deux essais de phase II^{16,17}, ceux des essais de phase III ERASURE et FIXTURE ont fait l'objet du même article en 2014¹⁸. Lors de l'essai ERASURE, 738 patients ont été aléatoirement affectés au sécukinumab administré par voie sous-cutanée ou à un placebo. Pendant l'essai FIXTURE, 1306 patients ont été affectés au sécukinumab, à un placebo ou à l'éta nercept, un inhibiteur du TNF. Exception faite de l'éta nercept qui était administré 2 fois par semaine pendant 12 semaines, puis 1 fois par semaine, tous les agents étaient administrés 1 fois par semaine pendant 5 semaines, puis toutes les 4 semaines.

À la dose recommandée de 300 mg, le sécukinumab a produit une réponse PASI 75 chez un peu plus de 80 % des sujets de l'essai ERASURE et un peu moins de 80 % de ceux de l'essai FIXTURE, alors que celui observé avec le placebo était inférieur à 5 % dans les deux essais. Lors de l'essai FIXTURE, 44 % des sujets traités par l'éta nercept ont obtenu une réponse PASI 75. Le maintien de la réponse au sécukinumab observée

sur 52 semaines ne s'est pas retrouvée dans le groupe étanercept (Figure 1).

Des gains aussi persistants ont été notés durant l'essai de suivi à long terme SCULPTURE sur le sécukinumab¹⁹. À preuve, 88,9 % des 168 sujets évalués à 1 an affichaient une réponse PASI 75 et à 5 ans, 88,5 % des 126 sujets toujours évaluables montraient une telle réponse. Aux deux intervalles de mesure, une réponse PASI 100, signe

de la résolution complète des lésions cutanées, a été observée chez plus de 40 % des sujets.

Le registre PURE : une maladie de mieux en mieux maîtrisée au fil du temps

Les données récemment actualisées du registre PURE, auquel sont inscrits 2462 adultes atteints de psoriasis de 89 établissements au Canada (89 %) et en Amérique latine (11 %), montrent que les 848 sujets traités par le

FIGURE 1 | Essai FIXTURE : Réponse PASI 75 – efficacité au fil du temps

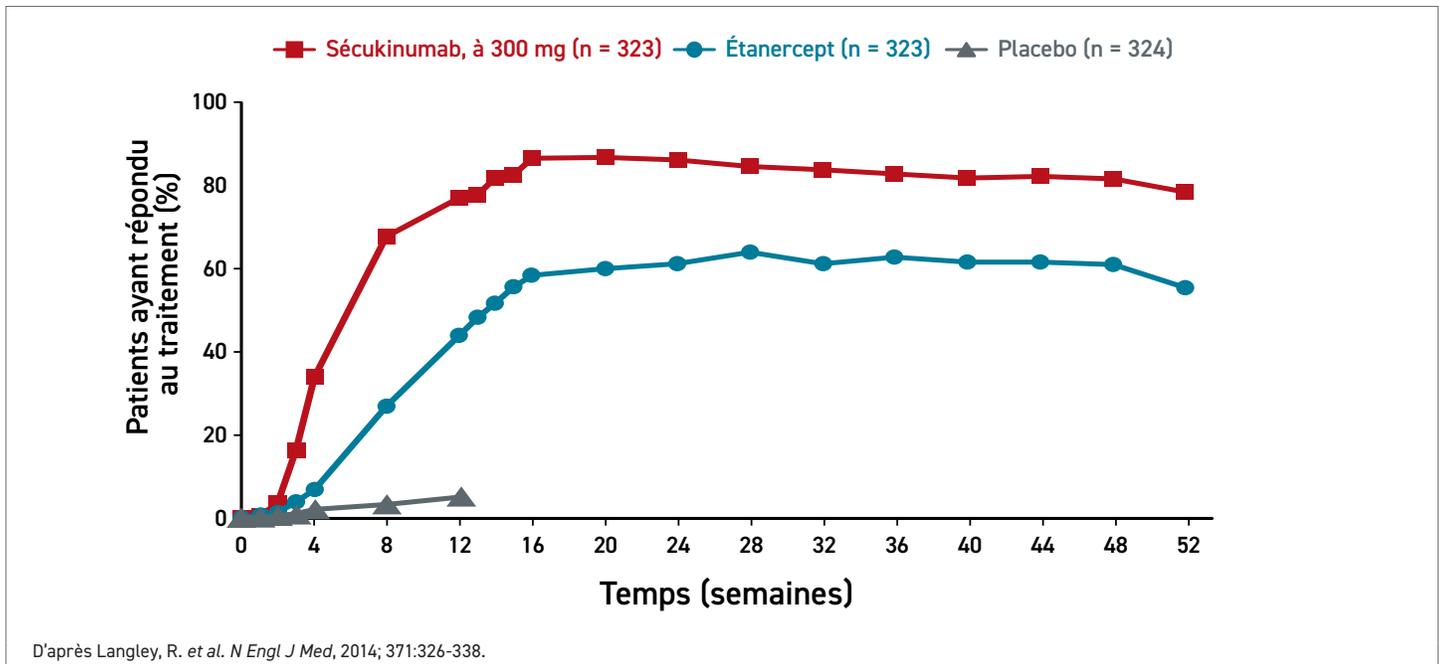
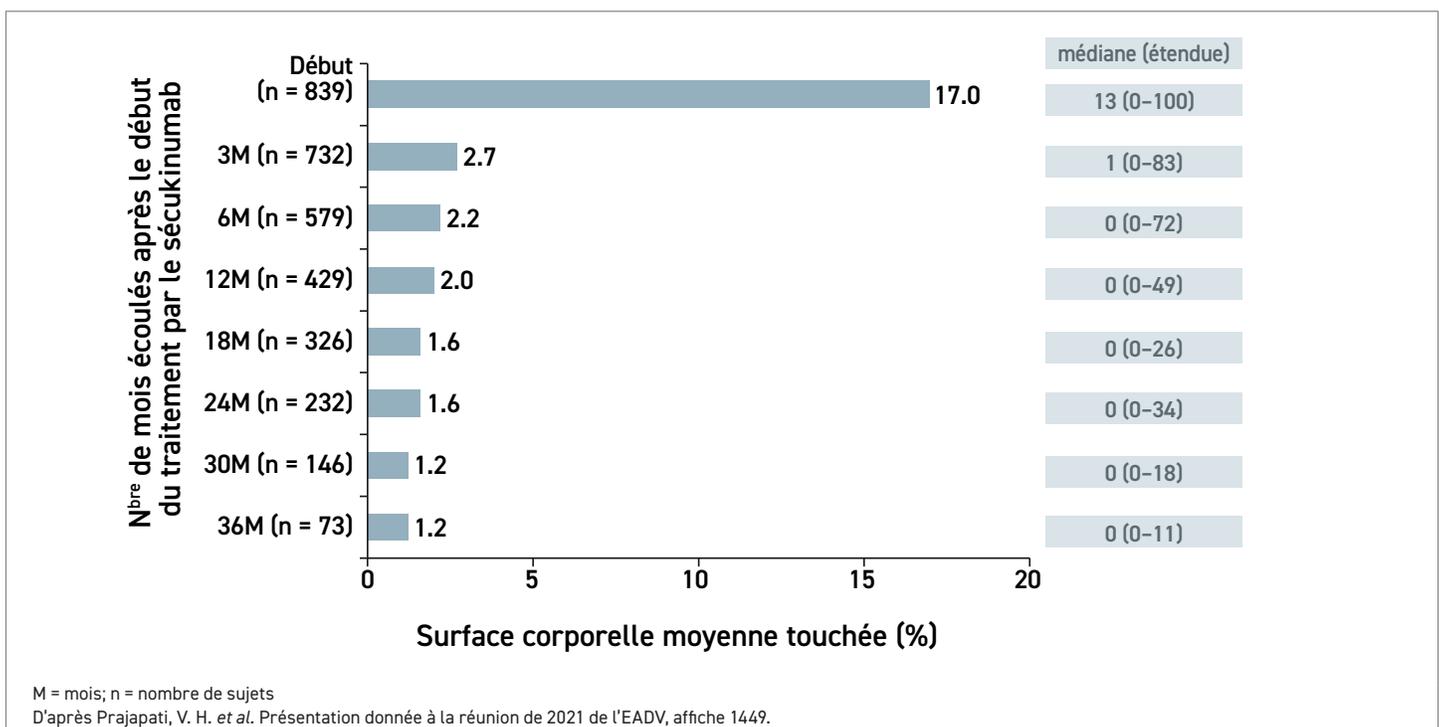


FIGURE 2 | Surface corporelle totale (%) touchée au fil du temps



sécukinumab, soit 34,5 % de l'effectif, ont bénéficié de la même efficacité soutenue²⁰. Leurs valeurs enregistrées au départ pour toutes les mesures de l'atteinte psoriasique ont en effet baissé énormément et les gains se sont accumulés avec le temps. La baisse de la surface corporelle totale touchée en 36 mois témoignait de ces gains graduels (Figure 2).

Les scores PASI attribués aux squames, à l'érythème et à l'épaisseur des plaques à 3, 6, 12, 18, 24 et 36 mois ont suivi le même scénario : ils ont beaucoup diminué au début du traitement, puis ont continué de baisser graduellement avec le temps. Ces améliorations se sont reflétées dans les scores donnés par les patients sur la desquamation, le fendillement, la douleur, la sensation de brûlure, le prurit et la coloration de la peau sur l'échelle d'évaluation (de 0 à 10) du *Psoriasis Symptom Diary* (PSD). L'atténuation des symptômes s'est traduite par une grande amélioration de plusieurs aspects de la qualité de vie, notamment la gêne dont le score est passé de 5,6 qu'il était au départ, à 1,2 à 6 mois, à 1,0 à 24 mois et à 0,8 à 36 mois.

Le registre PURE sert également à comparer le maintien du traitement des patients selon qu'ils sont traités par le sécukinumab ou par l'ixékizumab en pratique clinique²¹. Ce maintien ne témoigne pas seulement de l'efficacité d'un médicament, mais aussi de sa tolérance, de sa

simplicité d'emploi et d'autres variables favorisant la poursuite du traitement. Les 848 patients traités par le sécukinumab et les 165 patients traités par l'ixékizumab ont été suivis pendant 48 et 42 mois respectivement. Or le maintien des patients traités par l'ixékizumab s'est effritée davantage avec le temps que celles des patients ayant reçu le sécukinumab, même si la dose d'ixékizumab a été rehaussée chez une plus forte proportion de patients que la dose de sécukinumab (36,4 % vs 24,4 %) (Figure 3). Le motif le plus souvent invoqué pour justifier l'abandon du traitement était la perte d'efficacité thérapeutique.

Le plus important message qui ressort probablement des données actualisées des patients traités en pratique clinique du registre PURE, c'est que les différentes régions du corps ne disparaissent pas toutes au même rythme²². Les lésions psoriasiques du tronc, de la tête et du cou ont en effet disparu plus vite que celles des membres (Figure 4). Par exemple, les scores PASI attribués aux lésions de la tête et du cou se chiffraient à 2 % ou moins à 3 mois, une amélioration que les lésions des bras n'ont pas atteinte avant le 18^e mois. D'autres scores, comme ceux attribués à l'érythème et aux squames, ont suivi le même scénario et avaient énormément baissé au 36^e mois, quoique pas au même rythme.

FIGURE 3 | Maintien du traitement des patients au fil du temps – méthode de Kaplan-Meier

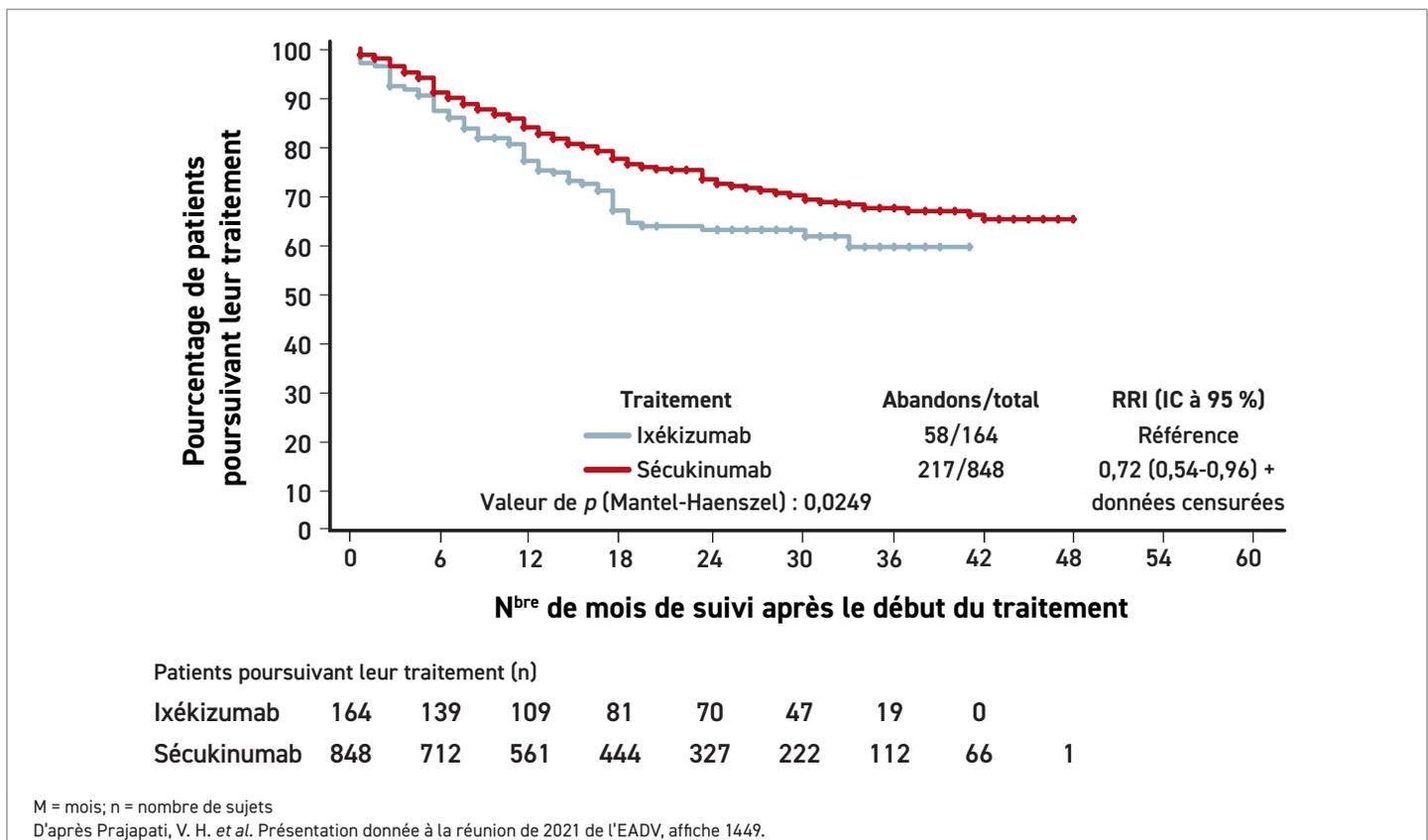
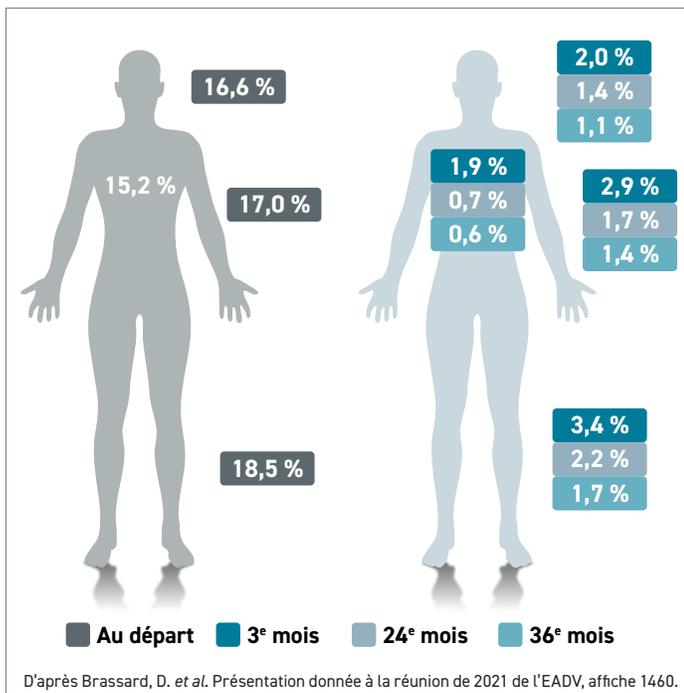


FIGURE 4 | Régions du corps touchées (%) par le psoriasis pendant l'étude

Les patients doivent savoir que le registre PURE nous a appris que les signes et les symptômes du psoriasis traité en pratique clinique diminuent nettement et rapidement dès le début du traitement, mais qu'ils continuent de s'atténuer encore pendant 3 ans, ce qui cadre avec les données tirées des études de suivi à long terme ayant mis au jour des taux élevés de maîtrise durable de la maladie chez des sujets suivis pendant 5 ans ou plus. Cela dit, les patients doivent aussi comprendre que les lésions guérissent plus ou moins vite selon l'endroit du corps où elles sont situées.

La logique derrière l'inhibition de l'IL-17 dans le psoriasis vulgaire

Le mode d'action du sécukinumab avait permis de prédire les taux élevés d'efficacité de cet agent documentés dans de nombreuses études cliniques

menées en près de 10 ans, puisqu'il inhibe l'IL-17A, une cible plus intimement liée au psoriasis que celle visée par les agents biologiques plus anciens. Principal effecteur des cellules Th17²³, l'IL-17 est libérée par plusieurs types de cellules impliquées dans la formation des lésions psoriasiques, dont les neutrophiles et les lymphocytes T. L'IL-17 circulante est un médiateur et un orchestrateur important des phénomènes survenant en aval et qui sont caractéristiques de l'inflammation psoriasique^{24,25}. On a démontré que l'IL-17 est une cytokine qui joue un rôle majeur dans le psoriasis¹⁸, qu'elle est impliquée dans d'autres maladies auto-immunes, dont le rhumatisme psoriasique²⁶, et qu'elle peut être ciblée. Il faudra mener plus d'études pour comparer directement les agents biologiques dans le traitement du psoriasis, mais les données accumulées jusqu'à maintenant montrent que les inhibiteurs de l'IL-17 en général et le sécukinumab en particulier sont efficaces et bien tolérés. Auparavant vu comme un agent biologique à utiliser en deuxième intention, le sécukinumab est aujourd'hui recommandé comme monothérapie de première intention chez les adultes atteints de psoriasis modéré ou grave²⁷.

Résumé

Les essais multicentriques de phase III menés à double insu jouent un rôle crucial dans l'homologation des médicaments, mais les données tirées des études de suivi à long terme et des registres sont aussi essentielles pour confirmer leur efficacité et leur innocuité à long terme et pour évaluer le maintien de leur traitement dans le temps, un autre facteur intervenant dans la durabilité de la maîtrise de la maladie. À 42 mois, les données du registre PURE établissent un lien entre le sécukinumab et une maladie de mieux en mieux maîtrisée au fil du temps une fois la réponse immédiate obtenue et confirment le taux élevé de persévérance envers le traitement. Le sécukinumab permet de maîtriser la maladie dans toutes les zones du corps touchées, même si les lésions ne disparaissent pas au même rythme partout. ●

Références

- Nestle FO, Kaplan DH et Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496-509. DOI: 10.1056/NEJMra0804595.
- Rendon A et Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20(6). DOI: 10.3390/ijms20061475.
- Eder L, Widdifield J, Rosen CF, et al. Trends in the Prevalence and Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Ontario, Canada: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(8):1084-1091. DOI: 10.1002/acr.23743.
- Svedbom A, Mallbris L, Larsson P, et al. Long-term Outcomes and Prognosis in New-Onset Psoriasis. *JAMA Dermatol* 2021. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0734.
- Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T et Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):704-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.04.014.
- Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F et Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6):963-71. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.07.023.
- Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T et Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(3 Pt 1):434-44. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.10.862.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21):2014-22. DOI: 10.1056/NEJMoa030409.
- Drach M, Papageorgiou K, Maul JT, et al. Effectiveness of methotrexate in moderate to severe psoriasis patients: real-world registry data from the Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT). *Arch Dermatol Res* 2019;311(10):753-760. DOI: 10.1007/s00403-019-01945-6.
- Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD et Valdecantos WC. Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(3):612-618 e6. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1221.
- Ozkur E, Kivanc Altunay I, Oguz Topal I, et al. Switching Biologics in the Treatment of Psoriasis: A Multicenter Experience. *Dermatology* 2021;237(1):22-30. DOI: 10.1159/000504839.
- Levin EC, Gupta R, Brown G, Malakouti M, Koo J. Biologic fatigue in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2014;25(1):78-82. DOI: 10.3109/09546634.2013.826341.
- Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):111. DOI: 10.1186/s13075-019-1882-2.
- Papp KA, Gooderham M, Beecker J, et al. Rationale, objectives and design of PURE, a prospective registry of patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis in Canada and Latin America. *BMC Dermatol* 2019;19(1):9. DOI: 10.1186/s12895-019-0087-3.
- Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M et Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm* 2017;2017:3908061. DOI: 10.1155/2017/3908061.
- Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2013;168(2):412-21. DOI: 10.1111/bjd.12110.
- Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol* 2013;168(2):402-11. DOI: 10.1111/bjd.12112.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1314258.
- Bissonnette R, Luger T, Thaci D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(9):1507-1514. DOI: 10.1111/jdv.14878.
- Prajapati VH, Gooderham M et Beecker J, C. T. Secukinumab treatment results in improvement of erythema, thickening, and scaling in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 365-month results from the PURE registry. *European Association of Dermatology and Venerology* 2021; résumé P1499.
- Gooderham M, Lynde CW, Deforme I et Langley RG. Treatment persistence of secukinumab and ixekizumab in patients with moderate to severe psoriasis: results from the PURE Registry. *European Association of Dermatology and Venerology* 2021;P1451.
- Brassard D, Papp K, Albrecht L et Maiolino M. Secukinumab treatment shows effectiveness in the treatment of different body regions in patients with moderate to severe psoriasis: 36-month results from the PURE study. *European Association of Dermatology and Venerology* 2021;P1460.
- Onishi RM et Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010;129(3):311-21. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
- Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2175-83. DOI: 10.1038/jid.2009.65.
- Martin DA, Towne JE, Kricorian G, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013;133(1):17-26. DOI: 10.1038/jid.2012.194.
- van der Heijde D, Mease PJ, Landewe RBM, et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(6):1325-1334. DOI: 10.1093/rheumatology/kez420.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):1029-1072. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.

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. © 2022 Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}