

ACTUS JDP 2015

PARTAGEONS L'ACTUALITÉ EN DERMATOLOGIE !

QUOI DE NEUF EN THÉRAPEUTIQUE DERMATOLOGIQUE NOUVEAUX TRAITEMENTS MAIS VIGILANCE

De nouveaux traitements biologiques font preuve d'une efficacité majeure, mais la vigilance s'impose sur les risques iatrogènes.



Les cibles se diversifient dans le traitement du psoriasis en plaques sévère, avec notamment l'arrivée des anti-IL 17 et IL-23. Du fait de leur efficacité croissante, ces nouvelles molécules sont évaluées par rapport à des comparateurs de plus en plus exigeants. Dans l'étude Clear, l'anti-IL17 sécukinumab a été comparé à l'anti-IL12-IL23, ustékinumab. Le niveau d'efficacité est très important puisque 79% des patients sous sécukinumab ont atteint le PASI 90 à la seizième semaine, contre 54% sous ustékinumab, et 44% ont atteint le PASI 100 contre 28%. Ces résultats ont justifié une AMM européenne pour les psoriasis modérés à sévères lorsqu'un traitement systémique est indiqué. La Commission de la transparence a été, à juste titre, plus restrictive en réservant le sécukinumab aux cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance à deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.

Pour l'ixékizumab, les essais de phase 3 montrent également des taux de réponse impressionnants : près de 90% de PASI 75, 70% de PASI 90 et 40% de PASI 100 à la semaine 12. On retrouve cette efficacité très rapide et importante pour le brodalumab avec des résultats significativement supérieurs à ceux de l'ustékinumab et des taux supérieurs à 85% de PASI 75 à la dose la plus importante de brodalumab.

Les anti-IL23 sont dans une phase de développement plus précoce. L'efficacité du guselkumab, du tilrakizumab et du B15065066 semble au moins aussi élevée et rapide que celle des anti-IL17, avec une persistance de l'effet après arrêt du traitement, qui demande encore à être confirmée dans des essais de phase III.

Les anti-IL17 et IL23 sont-ils la voie vers l'extinction du psoriasis ? Il convient de rester prudent, notamment au regard de la tolérance de ces molécules. Les anti-IL17 s'accompagnent d'un risque infectieux, au niveau respiratoire principalement, qui impose de vacciner les patients contre la grippe et le pneumocoque. Il existe aussi un risque d'infections fongiques cutanéomuqueuses non invasives dans les essais, mais qui incitent à rester vigilant dans les conditions réelles de prescription pour les personnes ayant des comorbidités. Plusieurs signaux indiquent que les anti-IL17 peuvent entraîner l'apparition ou l'aggravation d'une MICI, ce qui incite à éviter de prescrire ces médicaments aux personnes atteintes de ces maladies. Il est difficile d'affirmer le risque de maladies cardiovasculaires graves sous biothérapies, étant donné leur fréquence dans la population générale, mais il est certainement justifié de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients traités.

Enfin, la survenue de dépressions et de suicides a justifié le retrait du brodalumab par le laboratoire Amgen du programme de développement. Mais le signal est d'intensité très faible et le développement a été repris par Astra Zeneca et Valeant.

La question des associations se pose aujourd'hui et un PHRC a été accordé au P^r Marie-Aleth Richard pour étudier des stratégies d'association du méthotrexate à différents anti-TNF, et corrélérer l'efficacité des traitements avec certains biomarqueurs dans l'objectif d'une médecine personnalisée.

Parmi les petites molécules, l'aprélimast, traitement oral qui a une AMM européenne, a fait l'objet de plusieurs études de phase III. Son efficacité est similaire à celle du méthotrexate, avec une efficacité marquée sur la composante articulaire chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. La tolérance est très bonne sur le plan biologique et infectieux, mais il existe des effets secondaires digestifs imposant l'arrêt chez près de 20% des malades.

Le tofacitinib, inhibiteur des Janus kinases, est apparu non inférieur à l'éta nercept à 12 semaines, au dosage le plus élevé (10 mg deux fois par jour). C'est la première molécule par voie orale démontrant une efficacité similaire à celle d'une biothérapie. Elle entraîne un surrisque d'infections et de zona en particulier, ainsi qu'une augmentation asymptomatique des CPK et une hypercholestérolémie.

Dans un tout autre domaine, le dupilumab, anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL4 apporte un espoir dans les dermatites atopiques sévères de l'adulte résistantes aux traitements conventionnels. Un essai randomisé international indique une diminution moyenne du score clinique d'environ 75% à 16 semaines pour la dose la plus élevée contre 18% pour le placebo, avec une efficacité remarquable sur le prurit. Il convient de préciser toutefois le risque d'infection virale, herpétique en particulier.

L'anti-TNF adalimumab a obtenu l'AMM européenne pour le traitement de l'hidradénite suppurée active modérée à sévère en cas de réponse insuffisante aux traitements systémiques conventionnels.

Un grand pas va peut-être être franchi dans la prévention du zona. Le vaccin actuel est un vaccin vivant atténué qui réduit de 38% seulement, le risque de zona chez les personnes âgées de plus de 70 ans. Un nouveau vaccin recombinant, évalué dans un grand essai de phase III montre une efficacité préventive majeure (97%) dans toutes les tranches d'âge. Les réactions locales, parfois de grade 3 (9,5%), sont apparues très fréquentes, mais il n'a pas été observé plus de réactions dysimmunitaires chez les vaccinés. Ce vaccin est certainement intéressant pour les personnes âgées, les plus à risque de zona.

D'après la communication de Hervé Bachelez (hôpital Saint-Louis, Paris)