



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

ONCOTEZLA : Etude descriptive sur l'efficacité et la tolérance de
l'aprémilast (OTEZLA®) dans le psoriasis cutané chez les patients avec
antécédent oncologique

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Pauline PODEVIN**

JURY

Président :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Madame le Docteur Anne-Caroline COTTENCIN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Aucun conflit d'intérêt déclaré

Table des matières

Liste des abréviations	7
Résumé	9
Introduction.....	10
I) Psoriasis	10
A) Épidémiologie.....	10
B) Physiopathologie	11
Facteurs génétiques	11
Facteurs environnementaux	12
Facteurs dysimmunitaires	12
C) Clinique	13
Formes cliniques(4,21,22)	14
Aspect histologique.....	17
Sévérité.....	18
D) Traitement (21,22).....	19
Indication de traitement.....	19
Efficacité des traitements.....	20
Objectifs de traitements	21
Descriptions des différents traitements	23
Traitements locaux	23
Photothérapie(22,27).....	23
Traitements systémiques conventionnels.....	24
Biothérapies(21,28)	25
Petites molécules par voie orale.....	27
II) Aprémilast.....	28
A) Pharmacologie(33)	28
B) Effets indésirables	29
C) Efficacité.....	31
III) Psoriasis et cancer	32
A) Le psoriasis, un facteur de risque de cancer.....	32
B) Le risque oncologique associés aux traitements du psoriasis	33
Photothérapie	33
Traitements systémiques conventionnels	33
Biothérapies.....	34
Aprémilast.....	34
C) Risque de récurrences/récidives de cancers.....	35
D) Le cas du psoriasis induit par immunothérapie	36

Description.....	36
Prise en charge.....	37
E) Quels traitements du psoriasis en cas d'antécédent oncologique ?.....	38
Recommandations.....	38
Rationnel de l'étude	40
Méthodes.....	41
Design de l'étude	41
Données collectées.....	42
Critères d'inclusion et d'exclusion	43
Critère de jugement principal	43
Critères de jugement secondaires	44
Sous-groupes de population	46
Statistiques	47
Résultats.....	48
Caractéristiques de la population.....	48
Caractéristiques du psoriasis.....	49
Caractéristiques oncologiques.....	50
Efficacité	52
Sécurité.....	53
Durée de traitement	54
Discussion	55
Conclusion.....	60
Annexes.....	61
Bibliographie.....	64

Table des illustrations

Figure 1: Mécanismes physiopathologiques du psoriasis d'après Nicolas JF (20)...	13
Figure 2 Lésions de psoriasis en plaques. (Service de Dermatologie, CHU de Lille)	14
Figure 3 : Lésions de psoriasis inversé du sillon inter-fessier. (Service de dermatologie, CHU de Lille)	15
Figure 4 : Psoriasis palmaire. (Service de dermatologie CHU de Lille)	15
Figure 5 : Psoriasis érythrodermique avec ici un aspect très kératosique et squameux. (Service de dermatologie, CHU de Lille).....	17
Figure 6 :Aspect histologique du psoriasis cutané d'après Boehncke et al.(8).....	18

Figure 7 : Tableau comparant l'efficacité de différentes thérapeutiques dans le psoriasis selon Boehncke et al. (8).....	20
Figure 8 : Tableau comparatif des différentes biothérapies ainsi que de l'aprémilast selon Astrong et Al. (26).....	21
Figure 9 : Objectifs du traitement dans le psoriasis en plaques. (a, b) Algorithmes décisionnels selon les recommandations françaises (25).....	22
Figure 10 : Algorithme de prise en charge du psoriasis modéré à sévère sans comorbidité.(31).....	27
Tableau 1 : Effets indésirables de l' APR issu du résumé des caractéristiques du produit (33)	30
Figure 11 : Recommandations européennes de traitement systémique du psoriasis en cas d'antécédent oncologique	40
Figure 12 : Flow-Chart.....	48
Tableau 2 : Caractéristiques de la population.....	51
Figure 13 : Amélioration du score PASI à 16 ± 8 semaines.....	52
Figure 14 : Effets indésirables sous aprémilast	53
Figure 15 : Courbe de survie de Kaplan Meier (évolution oncologique péjorative : récurrence ou progression)	54

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
APR	Aprémilast
bHCG	Fraction bêta de l'hormone chorionique gonadotrope
BSA	Body surface area (surface corporelle)
CD4	Cluster de différenciation 4
CD8	Cluster de différenciation 8
CH	Centre Hospitalier
CRP	C Reactive Protein (protéine C réactive)
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DS	Dérivation Standard
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HLA	Human Leucocyte Antigen
HTA	Hypertension Artérielle
IC95	Intervalle de confiance à 95%
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
IFN- α	Interféron alfa
IFN- γ	Interféron gamma
IL	Interleukin

IQ	Inter quartile
mg	Milligramme
mL	Millilitre
min	Minute
NFS	Numération formule sanguine
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PASI50	Amélioration d'au moins 50% du score PASI
PASI75	Amélioration d'au moins 75% du score PASI
PASI90	Amélioration d'au moins 90% du score PASI
PD-1	Programmed cell death 1
PDL-1	Programmed cell death-ligand 1
PGA	Physician Global Assesement
PSA	Antigène Prostatique Spécifique
PUVATHERAPIE	Psoralène Rayons ultraviolets A Photothérapie
TH1	Lymphocytes T Helper de type 1
UVA	Rayons ultraviolets A
UVB	Rayons ultraviolets B
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Résumé

Contexte : Les options de traitements systémiques du psoriasis sont limitées pour les patients avec une néoplasie récente : l'acitrétine et les topiques sont envisageables mais les biothérapies sont déconseillées. Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'aprémilast (APR), un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4, en vraie vie, chez les patients avec un psoriasis et un cancer récent.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, réalisée dans 5 centres hospitaliers et auprès de 120 dermatologues libéraux des Hauts-de-France. Tout patient majeur traité par APR pour un psoriasis cutané et présentant un cancer actif ou en rémission depuis moins de 5 ans était inclus par un questionnaire anonymisé complété par le dermatologue référent.

Résultats : Nous avons inclus 27 patients avec un cancer diagnostiqué en moyenne 2,9 ans avant l'introduction de l'APR. Dans 92% des cas, l'indication d'APR avait été retenue spécifiquement en raison de l'antécédent carcinologique et de la contre-indication relative des autres traitements. A la semaine 16 (+/-8 semaines), 13 patients (57%) avaient obtenu un score PASI50, 6 patients (26%) un PASI75, 4 patients (17%) un PASI90 et 5 patients (45%) présentaient une amélioration significative de leur qualité de vie (≥ 5 points de différence de DLQI). 17 patients (65%) avaient présenté des effets indésirables non graves (diarrhées pour 11 patients (42,3%), céphalées pour 3 patients (11,5%), troubles du sommeil ou psychiatriques pour 2 patients (7,7%), asthénie pour 2 patients (7,7%) et anorexie pour 2 patients (7,7%). Ces effets indésirables étaient responsables dans 25% des cas d'un arrêt du traitement. Pour 4 patients (18,2%), une récurrence ou une progression oncologique durant le traitement était observée.

Conclusion : Nous rapportons une série originale évaluant spécifiquement l'APR chez les patients atteints de psoriasis et d'une néoplasie récente, qui est régulièrement utilisée en pratique courante sans recommandations précises à ce sujet. L'efficacité en vraie vie de l'APR semble être comparable à celle des essais cliniques qui avaient exclu ces patients avec cancer, permettant une amélioration de la qualité de vie, avec un bon profil de tolérance. Concernant la sécurité oncologique, l'hétérogénéité de la cohorte ne permet pas de tirer de conclusions et nécessiterait une étude de plus grande ampleur appariée sur le type, le stade et le traitement du cancer sous-jacent.

Introduction

I) Psoriasis

A) Épidémiologie

Le psoriasis est une dermatose courante touchant environ 2 à 4% de la population d'Europe et d'Amérique du nord (1,2).

La répartition entre les deux sexes est équivalente, bien qu'une étude ait montré qu'en moyenne les hommes ont des formes plus graves de la maladie que les femmes (3).

Le psoriasis peut débuter à n'importe quel âge mais apparaît en moyenne à 33 ans avec dans 75% des cas un début avant l'âge de 46 ans. On distingue 2 pics, soit un début précoce avant 40 ans où il existe une forte association familiale, avec des poussées plus fréquentes et sévères, soit un début plus tardif autour de 60 ans avec une dermatose moins agressive (4).

La répartition est très variable d'une région du monde à l'autre. Il existe un lien avec le rayonnement UV incontestable devant l'efficacité de la photothérapie et l'amélioration globale du psoriasis durant les mois d'été suggérant un lien avec des facteurs climatiques, néanmoins une étude n'a pas montré de relation entre la prévalence du psoriasis et la latitude (5).

Aux états unis, la prévalence du psoriasis est plus élevée chez les personnes de couleurs blanches (3,6%) que chez les afro-américains (1,9%) ou les hispaniques (1,6%) (6).

Cette dermatose représente un enjeu de société majeur devant :

- Le fort retentissement sur la qualité de vie dont cette affection est responsable. En comparaison avec une sélection d'autres troubles chroniques, notamment le cancer, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque congestive, seule la dépression et les maladies pulmonaires chroniques altèrent davantage la qualité de vie psychologique que le psoriasis (7).
- Les comorbidités associées : le rhumatisme psoriasique, le syndrome métabolique (hypertension artérielle, obésité , diabète de type 2, dyslipidémie), les troubles cardiovasculaires, l'anxiété et la dépression, la stéatose hépatique non alcoolique, la maladie de Crohn et le lymphome(4,8–10).

B) Physiopathologie

Facteurs génétiques

Il existe une prédisposition génétique au psoriasis, avec une incidence élevée chez les apparentés au premier et deuxième degré et des taux de concordance chez les jumeaux monozygotes sont jusqu'à trois fois plus élevés que chez les jumeaux dizygotes(11). Plus de 40 gènes de prédisposition sur différents chromosomes ont été mis en évidence dans la population européenne avec chacun un pouvoir de susceptibilité faible. Le plus connu est l'allèle HLA-Cw*0602 du locus PSORS1. C'est l'association de plusieurs allèles de susceptibilité, qui en combinaison donneront ce terrain génétique prédisposé au psoriasis, capable de déclencher la maladie en association à des facteurs environnementaux (12).

Facteurs environnementaux

On peut citer comme facteurs déclenchants :

- Les microtraumatismes cutanés réalisant le classique phénomène de Köebner.
- Chez l'enfant, les infections streptococciques peuvent déclencher une poussée de psoriasis en goutte (13,14).
- La consommation excessive d'alcool, plus fréquente chez les patients souffrant d'un psoriasis sévère, aggrave le psoriasis(13,15).
- Le tabac aggrave l'inflammation locale (13,15).
- Certains médicaments peuvent avoir un rôle déclenchant ou aggravant : les bêta-bloquants, les IEC, le lithium, l'interféron, le G-CSF, l'imiquimod, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de la voie du TNF- α par effet paradoxal et plus rarement les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antipaludéens (13,14,16). L'arrêt rapide d'une corticothérapie générale, donnée pour une autre raison, peut entraîner une poussée parfois pustuleuse.
- Le rôle du stress est important chez 30 à 40% des patients, pouvant provoquer une poussée sur terrain psoriasique, essentiellement lorsque le psoriasis a commencé tôt dans la vie. L'expérimentation animale a montré que le stress provoqué par une importante promiscuité par exemple, altérerait la barrière cutanée et augmenterait la vitesse du renouvellement de l'épiderme (13,17).

Facteurs dysimmunitaires

Le psoriasis résulte d'une anomalie de la régulation immunitaire : à la suite de facteurs environnementaux, les cellules de l'immunité innée et acquise (les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T) sont activées. Les cellules dendritiques produisent l'IL-12 et 23, qui polarisent la production de lymphocytes T vers le type Th1 (producteur de TNF- α et IFN- γ) et le type Th17 (producteur d'IL-17 et IL-22). Il s'ensuit

une cascade de production de cytokines pro-inflammatoires générant une réaction inflammatoire locale cutanée avec renouvellement épidermique accéléré, hyperprolifération et trouble de la différenciation des kératinocytes (18,19). Ces mécanismes sont illustrés dans la figure suivante (20).

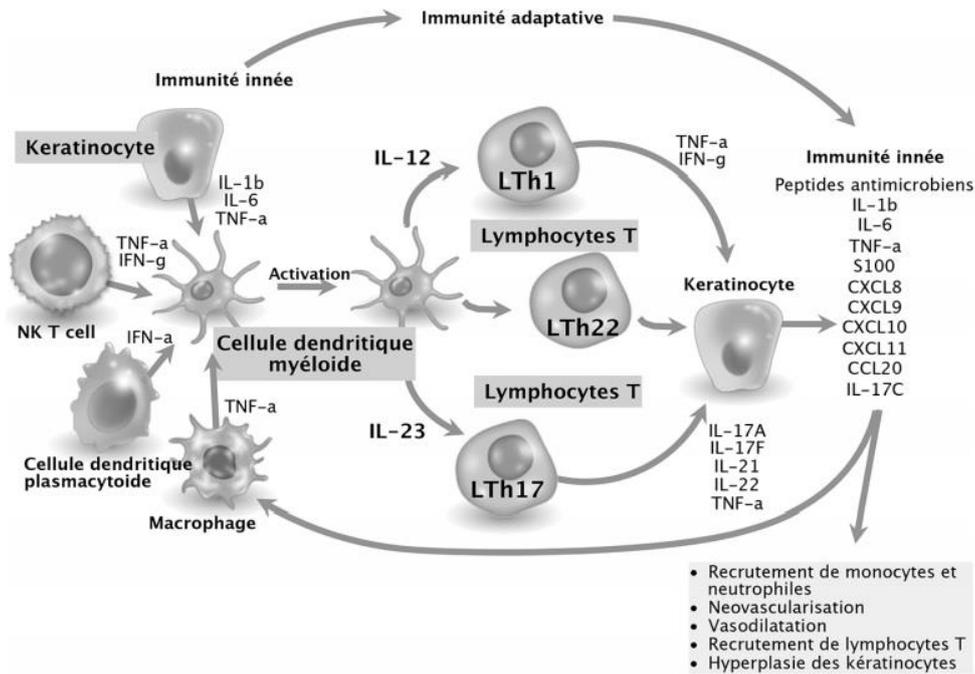


Figure 1: Mécanismes physiopathologiques du psoriasis d'après Nicolas JF (20).

C) Clinique

Il s'agit d'une maladie répondant au modèle d'une dermatose chronique dont l'évolution est entrecoupée de périodes de poussées imprévisibles sur leur durée, leur fréquence et leur intensité, et de rémissions avec parfois persistance de plaques stables notamment sur les zones bastions (coudes, genoux, cuir chevelu, région lombaire, ombilic, zone rétro-auriculaire).

Formes cliniques (4,21,22)

Le psoriasis en plaques ou psoriasis vulgaire représente 90% des cas. La lésion élémentaire est une plaque érythémato-squameuse bien limitée plus ou moins épaisse. L'ablation à la curette des squames en couches successives réalise des copeaux (signe de la tache de bougie) jusqu'à atteindre une zone rouge sanglante au sommet des papilles dermiques (signe de la rosée sanglante).



Figure 2 Lésions de psoriasis en plaques. (Service de Dermatologie, CHU de Lille)

Il existe certaines localisations spécifiques :

- Le psoriasis inversé avec une atteinte des plis (génétaux, sous mammaires, axillaires, et le psoriasis des langes chez le nourrisson). Les plaques sont alors non ou très peu squameuses, lisses et brillantes, bien limitées et volontiers fissuraires.



Figure 3 : Lésions de psoriasis inversé du sillon inter-fessier. (Service de dermatologie, CHU de Lille)

- L'atteinte du cuir chevelu est la localisation la plus fréquente (50 à 80%). Les plaques sont érythémateuses, avec des squames sèches ou grasses, parfois difficiles à différencier de la dermatite séborrhéique. Elles peuvent être très épaisses jusqu'à un aspect de « fausse teigne amiantacée », où les squames s'agglutinent autour des cheveux. Le psoriasis n'est pas en lui-même responsable d'alopecie, mais le grattage peut causer une raréfaction des cheveux.
- Le psoriasis palmoplantaire présente une sémiologie moins typique avec des plaques mal délimitées parfois très kératosiques.



Figure 4 : Psoriasis palmaire. (Service de dermatologie CHU de Lille)

- L'atteinte unguéale est retrouvée chez près de 50% des patients, avec une association significative avec le rhumatisme psoriasique. Les principaux tableaux cliniques sont : les dépressions ponctuées en dé à coudre, les stries transversales, les leuconychies, les taches saumonées sous la tablette, l'onycholyse distale bordée d'un liseré érythémateux, et l'hyperkératose sous unguéale.

Le psoriasis en goutte, fait de papules érythémato-squameuses infra-centimétriques est surtout décrit chez l'enfant, 15 jours après une infection des voies aériennes supérieures à streptocoque bêta-hémolytique dans 2/3 des cas, avec une résolution spontanée en 3 à 4 mois. L'évolution vers un psoriasis chronique est mal connue mais serait d'environ 1/3 des cas.

Le psoriasis pustuleux généralisé est une forme rare aigue, souvent post infectieuse ou après arrêt brutal d'un traitement systémique ou des corticoïdes. La surface cutanée devient érythémateuse et se recouvre de pustules inflammatoires stériles, inférieures à 5 mm, accompagnées d'une altération de l'état général et de fièvre. Le psoriasis pustuleux peut également être localisé, comme dans la pustulose des paumes et des plantes ou l'acrodermatite continue d'Hallopeau.

Le psoriasis érythrodermique, où plus de 90% de la surface corporelle est atteinte, peut potentiellement mettre en jeu le pronostic vital, en raison de complications liées à la perte de la fonction de barrière de la peau, avec hypothermie ou fièvre, bactériémie, complications infectieuses, insuffisance cardiaque. Les lésions peuvent

perdre leur aspect sémiologique typique avec un aspect dominé par l'érythème œdémateux prurigineux avec une fine desquamation.



Figure 5 : Psoriasis érythrodermique avec ici un aspect très kératosique et squameux. (Service de dermatologie, CHU de Lille).

Aspect histologique

Le diagnostic de psoriasis est avant tout clinique, mais il peut arriver de devoir réaliser une biopsie cutanée en cas de doute diagnostique. L'analyse histopathologique révèle un aspect typique avec hyperkératose parakératosique (présence de noyaux dans la couche cornée), acanthose épidermique (allongement des crêtes dermiques), micro-abcès épidermiques de Monroe Sabouraud aseptiques contenant des polynucléaires neutrophiles et infiltrats CD4 et CD8. (8)

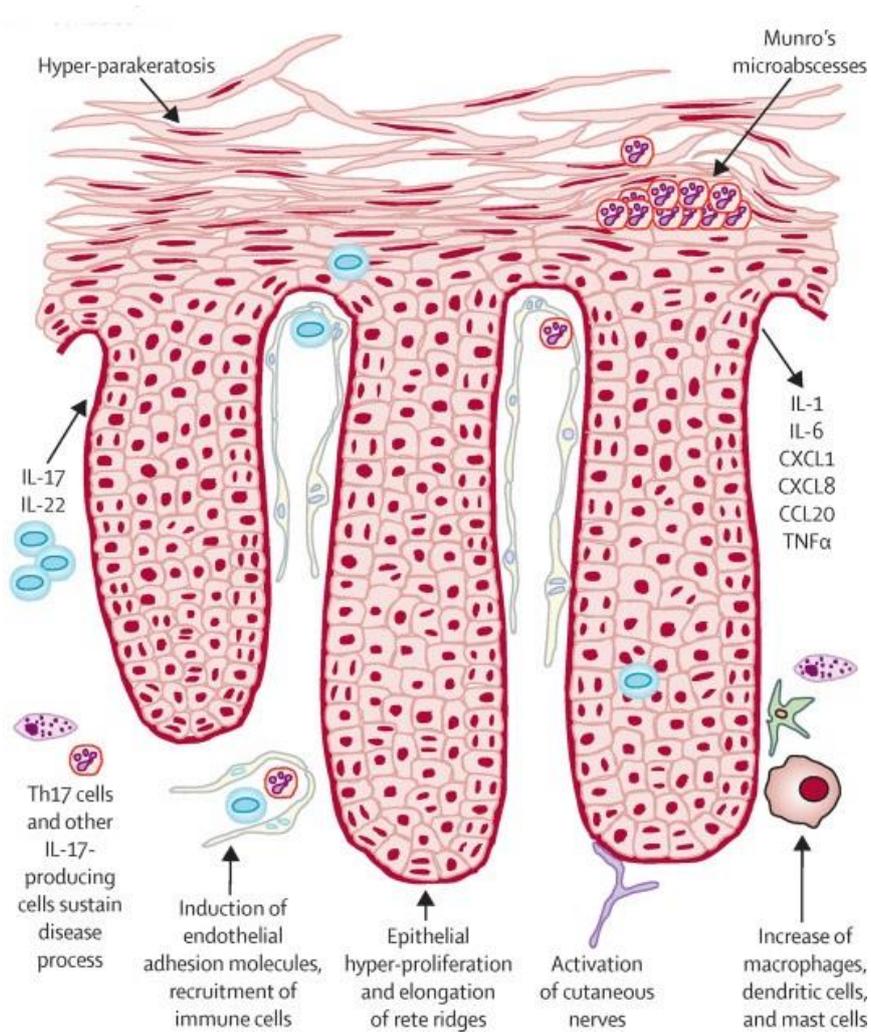


Figure 6 :Aspect histologique du psoriasis cutané d'après Boehncke et al.(8)

Sévérité

Il existe plusieurs outils d'évaluation de la sévérité du psoriasis mais les plus couramment utilisés sont :

- La surface corporelle atteinte en pourcentage (BSA) : il s'agit d'un outil rapide à calculer par le dermatologue mais ne prenant pas en compte la sévérité des lésions.
- Le score PASI (annexe) (Psoriasis Area and Severity Index) évalue à la fois la sévérité des lésions et leur étendue. Il s'agit d'un score objectif calculé par le dermatologue pendant la consultation.

- Le score DLQI (annexe) (Impaired Quality of Life) évalue le retentissement subjectif de la maladie sur la qualité de vie, évalué par un auto-questionnaire à remplir par le patient. Ce score est également utilisé dans de nombreuses autres dermatoses. Il a été montré une corrélation significative entre ce score et le score PASI (23)
- Le PGA (annexe) (Physician's Global Assessment) qui évalue par un score de 0 à 5 la sévérité des lésions de psoriasis, a l'avantage d'être très rapide à calculer mais ne tient pas compte de l'étendue des lésions.

Un classement de la sévérité de la maladie basé sur les précédents outils a été établi par un consensus européen (24) :

- Le psoriasis léger est défini par un BSA $\leq 10\%$, un score PASI ≤ 10 et un score DLQI ≤ 10 .
- Le psoriasis modéré à sévère est défini par un BSA $> 10\%$ ou un score PASI > 10 ou un score DLQI > 10 .

D) Traitement (21,22)

Indication de traitement

La prise en charge thérapeutique doit être adaptée à la sévérité de l'atteinte, et aux comorbidités du patient.

Les traitements locaux sont la première ligne notamment en cas de psoriasis léger et sont également à poursuivre en parallèle des traitements systémiques.

Puis les traitements physiques tels que la photothérapie et les traitements systémiques conventionnels sont utilisés en deuxième intention lorsque la maladie est localisée

mais ne peut pas être contrôlée par un traitement topique responsable d'une altération de la qualité de vie ou pour les psoriasis modérés à sévères (BSA>10 ou PASI> 10 ou DLQI > 10), selon les recommandations françaises (25).

Les biothérapies sont réservées aux formes de psoriasis modéré à sévère, en cas d'échec ou de contre-indication à au moins deux traitements parmi le méthotrexate, la photothérapie et la ciclosporine, du fait de leur coût très élevé.

Efficacité des traitements

Boehncke et Schön ont établi un tableau comparant l'efficacité de différentes thérapeutiques (8).

	Efficacy*	Level of evidence	Comment
Glucocorticosteroids ^{99†}	60%	1	Skin atrophy if used long-term
Vitamin D derivatives ^{99†}	45%	1	Safest long-term topical treatment
Calcineurin inhibitors ^{99†}	30%	2/3	Reserved for localised sites such as face and intertriginous areas
Ultraviolet B exposure ⁹⁹	70%	2	Time consuming; cumulative dose might cause adverse effects
Psoralen plus ultraviolet A exposure ⁹⁹	90%	2	Time consuming; cumulative dose might cause adverse effects (including malignancies)
Acitretin ⁹⁹	15%	2	Avoid in young women; not recommended as low-dose monotherapy
Ciclosporin ⁹⁹	45%	1	Often used for a few months only (nephrotoxicity)
Methotrexate ⁹⁹	50%	2	Effective also in psoriatic arthritis
Fumaric acid esters ⁹⁹	50%	2	Oral drug, available only in Germany
Apremilast ¹⁰²	30%	1	Innovative oral drug, effective also in psoriatic arthritis
Adalimumab ⁹⁹	70%	1	Most widely used biological for this indication
Etanercept ⁹⁹	50%	1	Regarded as suitable also for intermittent use
Infliximab ⁹⁹	80%	1	Very fast onset of action; recommended for generalised pustular psoriasis (off-label)
Ustekinumab ⁹⁹	70%	1	Only four injections per year during long-term treatment
Secukinumab ¹⁰³	80%	1	Patients often achieve complete clearance of skin symptoms

* Estimated proportion of patients who achieved at least a 75% reduction in their Psoriasis Area and Severity Index score from baseline to end of short-term therapy. † Topical therapeutic, which as monotherapy is shown to treat mild psoriasis only.

Figure 7 : Tableau comparant l'efficacité de différentes thérapeutiques dans le psoriasis selon Boehncke et al. (8)

Astrong et Al. ont également établi un comparatif exhaustif des différentes biothérapies ainsi que de l'APR (26) :

Estimated Response Rates From the NMA of Short-term PASI (Base Case)

Treatment	Posterior Median, % (95% CrI)		
	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Risankizumab-rzaa, 150 mg	89.2 (86.9-91.3)	71.6 (67.5-75.4)	40.4 (35.9-45.0)
Ixekizumab, 80 mg	88.8 (86.5-90.9)	70.8 (66.8-74.6)	39.5 (35.2-44.0)
Brodalumab, 210 mg	88.7 (86.5-90.8)	70.6 (66.8-74.6)	39.2 (35.2-43.9)
Guselkumab, 100 mg	86.8 (83.8-89.4)	67.3 (62.5-71.9)	35.7 (30.9-40.7)
Secukinumab, 300 mg	83.1 (80.2-85.7)	61.4 (57.2-65.6)	29.9 (26.3-33.9)
Infliximab, 5 mg/kg	80.4 (76.5-84.0)	57.4 (52.2-62.8)	26.5 (22.3-31.4)
Certolizumab pegol, 400 mg	71.1 (65.4-76.5)	45.6 (39.3-52.2)	17.7 (13.8-22.3)
Ustekinumab, 45 mg ≤100 kg, 90 mg >100 kg	69.7 (66.3-73.1)	43.9 (40.2-47.9)	16.7 (14.4-19.3)
Adalimumab, 40 mg	69.5 (66.0-72.6)	43.7 (40.0-47.4)	16.5 (14.2-19.0)
Certolizumab pegol, 200 mg	66.2 (59.6-72.4)	40.2 (33.5-47.2)	14.4 (10.7-18.8)
Tildrakizumab-asmn, 200 mg	64.9 (59.4-70.3)	38.8 (33.3-44.7)	13.6 (10.6-17.1)
Tildrakizumab-asmn, 100 mg	62.9 (57.3-68.4)	36.8 (31.4-42.5)	12.5 (9.7-15.8)
Etanercept, 25 mg twice weekly/50 mg once weekly	40.1 (35.4-45.1)	17.9 (14.9-21.4)	4.2 (3.1-5.4)
Apremilast, 30 mg	30.8 (26.8-35.0)	12.1 (9.9-14.7)	2.4 (1.8-3.1)
Dimethyl fumarate	29.6 (22.0-38.3)	11.4 (7.5-16.7)	2.2 (1.2-3.8)
Placebo	5.3 (4.8-5.9)	1.1 (1.0-1.3)	0.1 (0.1-0.1)

Abbreviations: CrI, credible interval; NMA, network meta-analysis; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75, 90, 100, a 75%, 90% or 100% decrease from baseline PASI.

Figure 8 : Tableau comparatif des différentes biothérapies ainsi que de l'aprémilast selon Astrong et Al. (26)

Objectifs de traitements

Pour les traitements systémiques du psoriasis en plaques, il existe deux phases de traitement : la phase d'induction jusqu'à la semaine 16 à 24 et la phase d'entretien.

Un consensus européen a défini des objectifs de traitement en 2017, après l'induction et pendant le traitement d'entretien :

- Le traitement peut être poursuivi si la réduction du PASI est $\geq 75\%$.
- Le traitement doit être modifié si l'amélioration de PASI est $<50\%$.
- Dans une situation la réduction du PASI est entre 50 et 75%, la thérapie devrait être modifiée si le DLQI est > 5 mais peut être poursuivie si le DLQI est ≤ 5 . (24)

Mais devant l'efficacité de certains agents biologiques nouvellement disponibles pour le traitement du psoriasis, certains auteurs considèrent que les critères de PASI 50 ou PASI 75 sont dépassés, menant à considérer des objectifs plus ambitieux comme le PASI 90, le PASI 100, le PASI absolu ≤ 3 , et le DLQI 0 ou 1 aboutissant à deux algorithmes proposés par les dernières recommandations françaises de 2019 sur le psoriasis (25) :

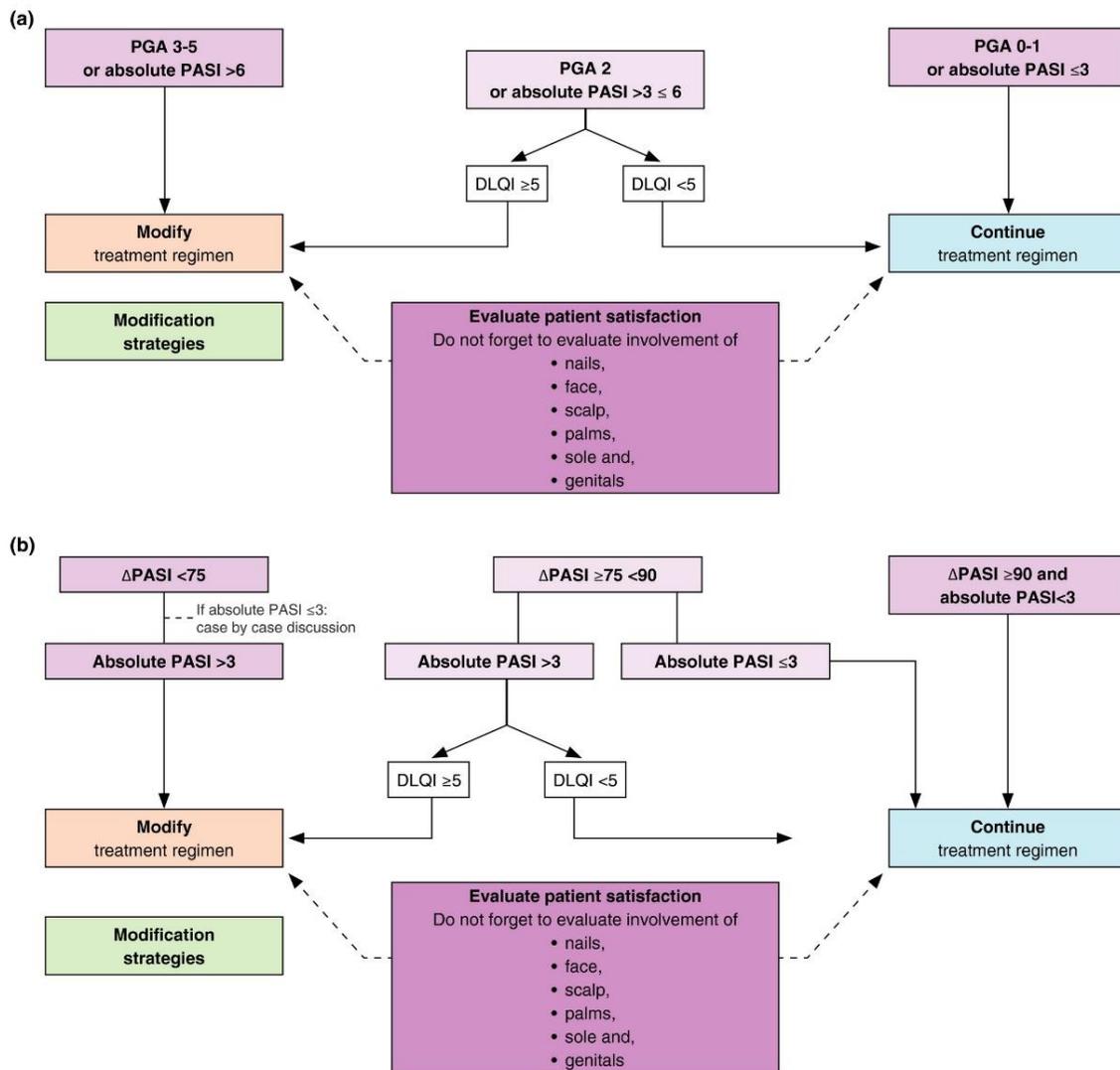


Figure 9 : Objectifs du traitement dans le psoriasis en plaques. (a, b) Algorithmes décisionnels selon les recommandations françaises (25).

Descriptions des différents traitements

Traitements locaux

Les dermocorticoïdes sont le traitement de référence du psoriasis. On utilise principalement les classes fortes (bétaméthasone dipropionate) et très forte (clobétasol propionate) pour les régions les plus kératosiques. L'application se fait à raison d'une fois par jour jusqu'à disparition de la plaque puis un traitement d'entretien, en espaçant les applications, peut être proposé afin de limiter l'atrophie cutanée à long terme. Plusieurs formes galéniques sont disponibles : crèmes, pommades, lotions...

Les dérivés de la vitamine D (calcipotriol, calcitriol, et tacalcitol), présentent un meilleur profil de tolérance à long terme mais une efficacité plus retardée. Ils sont souvent utilisés en combinaison avec les dermocorticoïdes. Leur application ne doit pas dépasser en moyenne 30% de la surface corporelle.

Les kératolytiques, comme les préparations à base d'urée ou d'acide salicylique, sont employés sur les zones très kératosiques comme les régions palmoplantaires ou les genoux afin de réduire l'épaisseur des plaques. Il existe également des associations d'acide salicylique et de dermocorticoïdes notamment pour le cuir chevelu.

Les inhibiteurs de la calcineurine topiques avec notamment le tacrolimus topique n'ont pas l'AMM dans le psoriasis mais peuvent être utilisés à visée d'épargne cortisonique pour certaines localisations comme le visage.

Photothérapie(22,27)

La photothérapie est un traitement physique réservé aux psoriasis plus étendus pendant une courte période. Il est évidemment déconseillé en cas d'antécédents de cancer cutané ou de phototype très clair.

La PUVA thérapie limitée à 200 séances maximum, permet un blanchiment dans plus de 80% des cas après une vingtaine de séances. Cela implique l'utilisation d'un psoralène, tel que le méthoxalène, photosensibilisant s'intercalant dans l'ADN des kératinocytes et entraînant leur apoptose sous l'effet des UVA, administré par voie orale ou topique avant l'irradiation UV-A.

La RETI-PUVA thérapie, consiste à mettre en place un traitement par acitrétine quelques jours avant les séances pour accélérer le blanchiment et réduire la dose d'UVA.

La photothérapie UVB à spectre étroit a une efficacité similaire à la PUVA, avec des rémissions moins prolongées, mais ne nécessite pas de prise de psoralènes au préalable.

Traitements systémiques conventionnels

Acitrétine

Il s'agit d'un rétinoïde par voie orale, non immunosuppresseur donc pouvant être utile chez les patients présentant un risque infectieux ou carcinologique, mais est très tératogène, impliquant une contraception jusqu'à 2 ans après l'arrêt et donc fortement déconseillé chez la femme en âge de procréer. Il semble moins efficace que les autres traitements systémiques, mais peut être associé à la plupart d'entre eux. Les indications préférentielles sont le psoriasis pustuleux et le psoriasis érythrodermique.

Méthotrexate

Il s'agit d'un antagoniste de l'acide folique avec une action immunosuppressive. Il est pris par voie orale ou sous-cutanée de façon hebdomadaire associé à une supplémentation en acide folique pour limiter le risque d'anémie. Les autres effets

indésirables sont la tératogénéicité, les troubles digestifs, le risque de pneumopathie interstitielle rare et surtout le risque de fibrose hépatique plus fréquent en raison des comorbidités associées au psoriasis (obésité, alcool). Il est également efficace sur le rhumatisme psoriasique.

Ciclosporine

Également immunosuppresseur, la ciclosporine est un traitement rapidement efficace mais utilisable uniquement en cure courte du fait de la néphrotoxicité. Elle est peu utilisée dans le psoriasis en raison du risque d'hypertension artérielle déjà fréquemment retrouvée chez les patients atteints de psoriasis. Elle est déconseillée en relais de la photothérapie en raison du risque de carcinome cutané.

Biothérapies(21,28)

Il s'agit d'anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés vers des cytokines impliquées dans la réponse immune du psoriasis.

Anti TNF- α

C'est le groupe de biothérapie qui a été mis sur le marché en premier et donc avec le plus de recul. Ils sont également efficaces sur le rhumatisme psoriasique. Ils partagent les mêmes effets indésirables : le risque infectieux et notamment tuberculeux impliquant le dosage obligatoire du quantiféron et la réalisation d'une radiographie pulmonaire avant le traitement ; le risque de pathologie démyélinisante, d'insuffisance cardiaque et psoriasis paradoxal; et le risque majoré de carcinomes cutanés qui a été mis en évidence dans la polyarthrite rhumatoïde (29,30).

L'infliximab, seul de la classe qui soit un traitement hospitalier par voie IV, est le plus efficace. L'étanercept par voie sous cutanée, qui n'est pas un anticorps monoclonal mais une protéine de fusion est un peu moins efficace mais peut être maintenu pendant la grossesse en cas de nécessité (8,31). L'adalimumab est le plus fréquemment utilisé du fait de son ancienneté et de son efficacité reconnue. Le certolizumab est préféré en cas de nécessité de poursuivre le traitement pendant la grossesse, devant un passage trans-placentaire plus faible(22).

Anti-IL-12 et IL-23

Ce sont des anticorps monoclonaux qui ciblent la sous unité p19 de l'interleukine 23 ou la sous unités p40 commune à l'interleukine 12 et 13. L'IL-12 induit la production d'IFN- γ par les Lymphocytes Th1 tandis que l'IL-23 joue un rôle clé dans le développement des Lymphocytes T de type Th17(32). Ils ont l'avantage de nécessiter des injections sous cutanées plus espacées que les anti-TNF α , et ont une rapidité d'efficacité plus importante. Les principaux effets indésirables sont des troubles cardiovasculaires sévères et des infections des voies aériennes supérieures. Ils sont peu actifs sur le rhumatisme psoriasique.

Les principales molécules de cette classe sont l'ustekinumab (STELARA) qui est un anti IL-12 et 23, bien toléré et très efficace, le guselkumab (TREMIFYA) anti IL-23, le risankizumab (SKYRIZI) anti IL-23, et le tildrakizumab (ILUMETRI) anti IL-23.

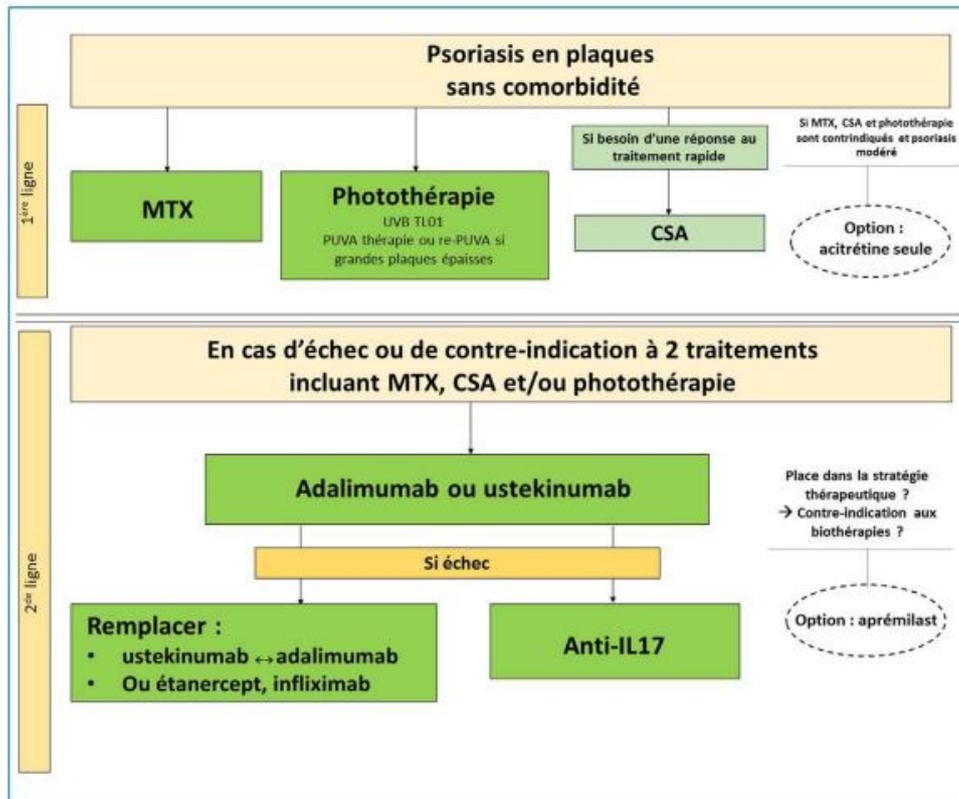
Anti IL-17(22)

Ce groupe de traitements tient son efficacité de l'inhibition de l'interleukine 17 ou de son récepteur. Le sécukinumab (COSENTYX) et l'ixekizumab (TALTZ) inhibent le ligand IL-17A ; Le brodalumab (KYNTHEUM) inhibe le récepteur de l'IL-17. Ils ont une rapidité d'efficacité importante et sont également actifs sur le rhumatisme psoriasique

(sauf le brodalumab qui n'a pas l'AMM dans cette indication). Leur profil de tolérance est bon ; les principaux effets indésirables retrouvés sont des candidoses cutanéomuqueuses, des exacerbations d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et comme pour tous les autres produits biologiques, les infections des voies respiratoires supérieures et les réactions au site d'injection.

Petites molécules par voie orale

Il s'agit d'une classe à part de traitement systémique dont seul l'APR a l'autorisation de mise sur le marché ; sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas bien définie, comme le montre l'algorithme ci-dessous, issu des dernières recommandations françaises sur le psoriasis, qui proposent de l'utiliser en cas de contre-indication aux biothérapies. Le tofacitinib n'a lui l'AMM que dans le rhumatisme psoriasique.



CSA : ciclosporine ; MTX : méthotrexate ; TL01 : photothérapie UVB à spectre étroit ; PUVA : association psoralène et photothérapie UVA ; re-PUVA : association rétinoïdes, psoralène et photothérapie UVA.

Figure 10 : Algorithme de prise en charge du psoriasis modéré à sévère sans comorbidité.(31)

II) Aprémilast

A) Pharmacologie(33)

L'APR (OTEZLA) est un traitement par voie orale, pris en 2 comprimés de 30mg par jour, indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, arrivé sur le marché en 2015 et remboursé en France depuis le 3 octobre 2016. Il a également l'AMM pour le rhumatisme psoriasique.

Il fait partie de la classe des immunosuppresseurs sélectifs. Il s'agit d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4). L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), ce qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression de cytokines inflammatoires comme le TNF- α , de l'IL-23, de l'IL-17 et anti-inflammatoires telles que l'IL-10.(34)

Il nécessite une adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG<30 mL/minute) à 30 mg par jour.(25)

Les seules contre-indications sont l'hypersensibilité au produit et la grossesse.

B) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables issus des études de phase 3 et de la pharmacovigilance sont détaillés dans le tableau issu du résumé des caractéristiques du produit : Ils comprennent notamment les troubles gastro-intestinaux, incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %) qui sont généralement de faible intensité et régressent après 2 à 4 semaines de traitement, mais peuvent être plus fréquents et plus importants dans la population âgée. Il peut être intéressant de prescrire un traitement symptomatique concomitant à la première prescription d'APR.

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), des céphalées (7,9 %), une anorexie avec une perte de poids et des troubles psychiatriques tels que l'insomnie ou la dépression avec quelques cas d'idées suicidaires indiquant une vigilance particulières en cas de facteurs de risques.(33)

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de cancer par rapport à la population générale dans les essais cliniques ou pendant l'expérimentation animale.

Du fait de ce profil de tolérance favorable, il n'y a pas de surveillance biologique particulière recommandée à l'introduction ou pendant le suivi, mais en pratique il est fréquemment réalisé un bilan biologique pré-thérapeutique (NFS, bilan hépatique, fonction rénale, CRP, sérologie VIH/VHB/VHC, bHCG). (25)

Il n'y a également pas de vaccination spécifique à réaliser avant le traitement.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Bronchite
		Infection des voies respiratoires supérieures
		Rhinopharyngite*
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit diminué*
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie Dépression
	Peu fréquent	Idées et comportements suicidaires
Affections du système nerveux	Fréquent	Migraine*
		Céphalées de tension*
		Céphalées*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée*
		Nausées*
	Fréquent	Vomissements*
		Dyspepsie
		Selles fréquentes
		Douleur abdominale haute*
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash Urticaire
	Fréquence indéterminée	Angioœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Dorsalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Peu fréquent	Perte de poids

* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme grave.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Tableau 1 : Effets indésirables de l' APR issu du résumé des caractéristiques du produit (33)

C) Efficacité

L'efficacité de l'APR a été évaluée dans deux études multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo (études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (35,36)) menées chez un total de 1 257 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Une amélioration du score PASI de plus de 75% (PASI75) à 16 semaines a été obtenue pour respectivement 33,1% et 28,8% des patients (35,36). De plus, l' APR a apporté un bénéfice thérapeutique sur les nombreuses manifestations du psoriasis dont le prurit, l'atteinte unguéale, l'atteinte du cuir chevelu et les mesures de la qualité de vie (33).

D'autres essais thérapeutiques ont suivi évaluant l'efficacité de l' APR chez les patients naïfs de traitement biologique dans l'étude LIBERATE avec 39,8% de patients ayant obtenu un score PASI75 à 16 semaines (37) et chez les patients naïfs de traitements biologiques et systémiques dans l'étude UNVEIL avec 21% de PASI75 à 16 semaines (38,39) ainsi que dans APPRECIATE, une étude en vraie vie relevant 48,6% de PASI75 à 6 mois (40).

Les chiffres d'efficacité de l'APR semblent inférieurs aux biothérapies et au méthotrexate, mais supérieurs à l'acitrétine (8).

III) **Psoriasis et cancer**

A) Le psoriasis, un facteur de risque de cancer.

Le psoriasis est associé à plusieurs comorbidités, dont un risque accru de cancer avec un risque relatif à 1,2 (cancer de la peau hors mélanome, lymphomes, cancer du poumon, cancer de vessie, cancer colorectal, cancer du rein, cancer ORL, carcinome hépatique, cancer de l'œsophage, cancer du pancréas, cancer de la thyroïde et cancer gynécologique) (41).

Il s'agit d'une combinaison de facteurs :

- L'inflammation chronique dans le psoriasis constituant un facteur indépendant,
- Les facteurs de risque de cancer associés au psoriasis tels que le tabagisme, l'obésité et la consommation d'alcool,
- La surveillance accrue des patients suivis pour une pathologie chronique,
- Les traitements du psoriasis (41)(42)(43)(44).

Les patients atteints de psoriasis ayant souvent eu recours à la photothérapie, il serait tentant de croire à la responsabilité de celle-ci dans le développement accru de cancer cutanés hors mélanomes, hors, une étude menée au Danemark a révélé la persistance du risque augmenté de carcinomes cutanés chez les patients atteints de psoriasis par rapport à la population générale malgré l'ajustement pour les facteurs de confusion, y compris la PUVA, mettant en évidence la pluralité des causes de ce risque augmenté de cancer lié au psoriasis(45) .

B) Le risque oncologique associé aux traitements du psoriasis

Photothérapie

Le risque de cancers cutanés comprenant les mélanomes, majoré par la photothérapie, est bien documenté avec un effet dose dépendant (46,47), c'est la raison pour laquelle il est recommandé de ne jamais dépasser les 200 séances et la photothérapie reste déconseillée pour les patients de phototypes clairs ou avec des antécédents de cancers cutanés. De même, l'association en simultané ou en séquentiel avec la ciclosporine est contre indiquée devant le risque carcinologique cutané démultiplié. L'association puvathérapie et méthotrexate à hautes doses a par ailleurs montré une augmentation du risque de lymphome (48). Par contre, pour la photothérapie UVB les données sont beaucoup plus rassurantes ne retrouvant pas d'augmentation significative du taux de cancers (49,50).

Traitements systémiques conventionnels

Pour le méthotrexate, Buchbinder et al. ont mis en évidence une augmentation de 50% du risque de développement d'un cancer sous méthotrexate, avec notamment un risque augmenté de mélanome, de lymphome et de cancer pulmonaire (51). Mais d'autres études montrent des résultats divergents avec une absence de risque notamment à des doses faibles, inférieures à 17,5mg par semaine en sous-cutané (42,47,50).

La ciclosporine avec son puissant effet immunosuppresseur est responsable, elle aussi, d'une majoration du risque de développer une pathologie néoplasie notamment hématologique ainsi que de cancer cutané corrélée à la durée du traitement (46,50).

L'acitrétine au contraire n'a pas montré d'augmentation du risque néoplasique, et il a même été suggéré un effet protecteur pour les carcinomes cutanés et les lymphomes (52).

Biothérapies

De nombreuses données sont disponibles sur le risque de cancer sous anti-TNF α . Les études semblent s'accorder sur le fait qu'il existe un risque augmenté de cancers cutanés hors mélanomes sous anti-TNF α estimé par une large étude observationnelle menée par F. Wolfe et al. (OR 1,5, IC à 95 % 1,2-1,8) (29) ainsi que par une méta-analyse menée par Askling et al. retrouvant un risque relatif de 2,02 (IC à 95 % 1,11-3,95) (30). Par ailleurs, la plupart des données sont rassurantes sur le risque néoplasique, hors carcinomes cutanés, des traitements biologiques (29,30,53).

Les données sur les traitements visant l'axe de l'IL 17 et 23 sont encore insuffisantes mais semblent rassurantes car ils sont moins susceptibles d'être impliqués dans l'immunité anti tumorale puisqu'ils n'altèrent pas la réponse Th1.(52)

Une large méta-analyse menée par Vaengebjerg et al. (54) n'a pas montré de risque augmenté de cancer chez les patients traités par biothérapies par rapport aux traitements conventionnels.

Aprémilast

Pour l'APR, il n'a pas été rapporté de signaux inquiétants sur le risque oncologique aux cours des différents essais mais il y a très peu de données à long terme (36–39,55).

Par ailleurs, il a été démontré que la phosphodiesterase-4 favorise l'angiogenèse dans les modèles de cancer du poumon et de lymphome par élévation de l'AMP cyclique,

et constitue même une cible potentielle pour ces deux pathologies néoplasiques (56–58) ; ce qui constitue un signal plutôt rassurant.

C) Risque de récurrences/récidives de cancers

S'il existe plusieurs études sur le risque de développement des cancers sous traitement systémique du psoriasis, il n'y a que très peu de données sur le risque de récurrence ou de progression d'un cancer récent sous ces mêmes traitements, car ces patients étaient généralement exclus des essais cliniques et les praticiens sont plus réticents à introduire un traitement systémique du psoriasis chez eux (47). Une étude observationnelle (59) et une méta-analyse (60) ont retrouvé l'absence d'augmentation significative des récurrences de cancers solides sous biothérapies. Néanmoins il a été mis en évidence une augmentation du risque de nouveaux carcinomes cutanés chez les patients en ayant déjà présenté sous méthotrexate et encore plus, sous l'association méthotrexate et anti-TNF α (61).

Pour les patients avec un antécédent de mélanome, il n'y a pas de majoration du risque de récurrences ou de nouveaux mélanomes sous méthotrexate (62), mais il a été mis en évidence une augmentation non significative du taux de second mélanome sous anti-TNF α par rapport aux traitements conventionnels de la polyarthrite rhumatoïde (HR 3,2, IC à 95 % 0,8-13,1) (63).

Concernant l'APR, il n'existe que très peu de données sur le risque de récurrence oncologique, mais l'effet immunosuppresseur semble plus limité que pour les biothérapies et donc avec un moindre risque de modifier l'immunité anti tumorale.

D) Le cas du psoriasis induit par immunothérapie

Description

Depuis quelques années l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge oncologique notamment dans le mélanome et le cancer pulmonaire. Les principales molécules sont le nivolumab, le pembrolizumab, l'atézolizumab, l'ipilimumab. Leur mode d'action est médié par l'inhibition de PD-1 ou PDL-1 ou CTLA-4 favorisant la mort cellulaire programmée et le contrôle des cellules tumorales (64).

Les effets indésirables à médiation immunitaire de ces traitements sont maintenant bien connus : pneumopathie interstitielle, colite auto-immune, hépatite auto-immune, hypophysite, thyroïdite et des toxicités cutanées touchant plus d'un tiers des patients, plus fréquents, plus précoces et plus sévères en cas d'association anti PD-1 et anti CTLA-4 (65) - à savoir vitiligo, photosensibilité, éruption lichénoïde et psoriasis induit ou majoré par l'immunothérapie. Il est d'ailleurs suggéré que le développement d'effets indésirables cutanés et notamment le vitiligo mais aussi le psoriasis soit associé à une meilleure réponse anti tumorale (66–68).

L'inhibition de check-point tel que PD-1, induit une augmentation de l'activité lymphocytaire Th1 et Th17, constituant un terrain propice au développement ou à l'exacerbation d'un psoriasis (69). Tanaka et al. ont récemment mis en évidence une augmentation du taux d'interleukine 6 chez les patients traités par immunothérapie, cytokine impliquée dans le psoriasis (70).

Il n'existe pas de données de prévalence du psoriasis immuno-induit à ce jour.

Une étude descriptive (64) de 21 cas de psoriasis sous immunothérapie a décrit la dermatose comme comparable cliniquement au psoriasis classique avec principalement des formes en plaques, plus fréquemment chez des patients avec un

antécédent de psoriasis personnel mais aussi familial ; le délai moyen d'apparition était de 50 jours (71).

Prise en charge

La plupart des patients sont contrôlés sous traitement locaux (dermocorticoïdes, dérivé de la vitamine D), et certains ont bénéficié d'un traitement par acitrétine ou méthotrexate, permettant la poursuite de l'immunothérapie pour la majorité des patients. La photothérapie est une option envisageable uniquement s'il ne s'agit pas d'un mélanome (64).

Il y a peu de données sur l'utilisation des biothérapies dans cette situation mais Sibaud et al. décrit une absence de franc bénéfice des anti-TNF sur le psoriasis immuno-induit (65), ce qui est corroboré par les résultats de Tanaka et al. qui indiquent que le psoriasis immuno-induit n'est pas médié par le TNF α (70). Par ailleurs, il a été rapporté que l'utilisation de l'infliximab et de l'adalimumab pour la colite induite par l'ipilimumab chez les patients atteints de mélanome de stade avancé n'avait aucun effet sur l'aggravation du pronostic et de la survie (72).

Une récente série de 3 cas de psoriasis induits par le nivolumab, résistant aux dermocorticoïdes, a été traité avec succès par APR avec l'obtention du PASI75. Un patient a présenté une stabilité de son mélanome et 2 patients ont présenté une progression tumorale après 10 mois de traitement qui été attribuée à l'évolution naturelle de la néoplasie (73). Un cas clinique isolé a également rapporté une très bonne efficacité de l'APR chez une patiente présentant un psoriasis développé sous APR pour un cancer pulmonaire (74), mais l'évaluation à 6 semaines ne permettait pas de juger de la sécurité oncologique. Un autre cas de psoriasis induit par du

pembrolizumab pour un mélanome métastatique a été rapporté avec une réponse complète sur le psoriasis et sur le plan oncologique à 10 mois de traitement par APR (75).

E) Quels traitements du psoriasis en cas d'antécédent oncologique ?

Le vieillissement croissant de la population, fait que de plus en plus de personnes âgées, avec donc plus fréquemment des comorbidités carcinologiques, nécessitent un traitement systémique de leur psoriasis (76).

Devant un antécédent de cancer, d'autant plus s'il est récent de moins de 5 ans ou actif, la préservation d'une réponse anti-tumorale efficace est cruciale et prime en général sur le traitement du psoriasis cutané qui reste une affection bénigne. Néanmoins, dans certaines situations, un traitement systémique de la dermatose reste nécessaire.

Recommandations

Les recommandations françaises ne proposent de stratégies thérapeutiques que pour les cancers traités et non les cancers récents ou actifs : le méthotrexate, l'acitrétine et la photothérapie (hors cas de cancers cutanés) sont possible en première intention, tandis que la ciclosporine est contre-indiquée. En deuxième intention, en collaboration avec l'oncologue l'adalimumab, l'éta nercept et l'ustékinumab sont envisageables. Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'APR (25).

Un consensus d'experts européens a également émis des recommandations pratiques sur les différentes thérapeutiques envisageables (52) :

En cas d'antécédent de néoplasie solide : les traitements utilisables sans attendre sont : le méthotrexate, et l'acitrétine. L'APR est utilisable avec prudence, sans qu'il n'y ait de notions sur un délai après le diagnostic de cancer à respecter. L'adalimumab, le certolizumab pegol, l'étanercept, l'infliximab et l'ustekinumab sont utilisables au-delà de 5 ans après le diagnostic de cancer (77). La ciclosporine est déconseillée. Le brodalumab, l'ixekizumab, le sécukinumab, le guselkumab, le risankizumab et le tildrakizumab, sont également déconseillés en raison de l'insuffisance des données à long terme.

En cas d'antécédent d'hémopathie : les traitements de première intention conseillés sont le méthotrexate, et l'acitrétine, ainsi que l'APR. En deuxième intention, l'ustekinumab peut être initié si l'hémopathie a été diagnostiquée il y a plus de 5 ans.

En cas d'antécédent de carcinome cutané : pour les carcinomes basocellulaires il n'y a aucune contre-indication. Pour les carcinomes épidermoïdes : les traitements recommandés sont l'acitrétine (en priorité grâce à un potentiel effet protecteur contre la récurrence), l'APR et l'ustekinumab. Les anti-TNF α , le méthotrexate et la ciclosporine sont déconseillés en cas de carcinomes épidermoïdes invasifs ou mal différenciés. Les anti IL-23 (autre que l'ustekinumab) et anti l'IL-17 manquent de données suffisantes.

En cas d'antécédents de mélanome : l'acitrétine, et le méthotrexate sont utilisables. Ils n'existent pas de recommandations spécifiques pour les biothérapies et l'APR qui sont à discuter au cas par cas, et il est préconisé d'attendre 5 ans après le diagnostic de mélanome. La ciclosporine est contre-indiquée.

Strong recommendation in favour	Weak recommendation in favour	Weak recommendation against	Strong recommendation against	Insufficient evidence to make a recommendation
"Will likely be beneficial"	"Will (likely) not help but likely cause no harm"	Evaluate case by case "Might or May harm"	"Likely to cause harm"	
Solid cancer	ACIT, MTX, CYCLO, FUM, APR IFX, ADA, ETA, CERT* UST*			GUS, RIS, TIL SEC, IXE, BROD
Haematological cancer	MTX, FUM, ACIT APR UST*			CYCLO IFX, ADA, ETA, CERT GUS, RIS, TIL SEC, IXE, BROD
Non-melanoma skin cancer (NMSC) ACIT	FUM APR UST, GUS, RIS, TIL BROD, IXE, SEC	MTX, CYLO IFX, ADA, CERT, ETA		
Melanoma	ACIT, FUM, MTX	ADA*, IFX*, CERT*, ETA* UST*	CYCLO	GUS, RIS, TIL SEC, IXE, BROD APR

Green: will be efficacious and cause no specific harm in this patient group; Light green: will likely be efficacious and likely cause no specific harm in this patient group; Orange: might/may be less efficacious or might/may cause harm in this patient group; Red: likely to cause harm in this patient group; Grey: insufficient evidence to make a recommendation.

ACIT, acitretin; ADA, adalimumab; APR, apremilast; BROD, brodalumab; CERT, certolizumab pegol; CYCLO, cyclosporin; ETA, etanercept; GUS, guselkumab; IFX, infliximab; IXE, ixekizumab; RIS, risankizumab; SEC, secukinumab; TIL, tildrakizumab; UST, ustekinumab.

* Wait for 5 year and/or consult oncology colleague.

Figure 11 : Recommandations européennes de traitement systémique du psoriasis en cas d'antécédent oncologique

Rationnel de l'étude

Ces recommandations placent l'APR dans les traitements recommandés en cas de cancer récent notamment de moins de 5 ans, sauf dans le mélanome, en précisant que les données restent insuffisantes ; En effet cette population de patients était exclue des études cliniques. Malgré cela, l'APR reste régulièrement débuté par les dermatologues chez les patients avec un psoriasis cutané et un cancer actif ou récent, en l'absence d'alternatives envisageables.

Nous avons donc mené une étude descriptive ayant pour but d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité oncologique de l'APR dans le psoriasis cutané, chez les patients avec un cancer actif ou datant de moins de 5 ans.

Méthodes

Design de l'étude

Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'APR en vraie vie, chez les patients avec un psoriasis cutané et une néoplasie active ou datant de moins de 5 ans.

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, réalisée dans 5 centres hospitaliers (CHU de Lille, CH de Valenciennes, CH de Douai, CH de Dunkerque, CH de Boulogne sur mer) et auprès de 120 dermatologues libéraux du Nord et du Pas-de-Calais contactés par mail via le groupe FEDERM 59-62 (association des dermatologues du Nord et du Pas-de-Calais).

Pour 3 centres (CHU de Lille, CH de Valenciennes, CH de Boulogne sur mer) les patients éligibles étaient extraits d'une liste de patients suivis pour un psoriasis cutané de 2015 (année de l'autorisation de mise sur le marché de l'APR) à mai 2021, et avec notion de cancer dans les courriers, produite par le département des informations médicales (DIM) en sélectionnant tous les patients ayant consulté ou étant hospitalisés en dermatologie avec les mots-clés « psoriasis » et « cancer ». Pour un centre (CH de Dunkerque), les patients étaient issus d'une liste informatisée de patients suivis pour un psoriasis cutané créée par les praticiens hospitaliers du service. Pour un autre centre (CH de Douai) ainsi que pour les dermatologues libéraux qui ne disposaient pas d'une base de données utilisable, le recueil s'est fait par appel aux cas en interrogeant les praticiens sur la base de la mémorisation.

Le recueil de patient a été réalisé de mai 2020 à mai 2021, en incluant les patients avec introduction d'APR de janvier 2015 à mai 2021.

Les praticiens assurant le suivi des patients inclus, remplissaient un questionnaire anonymisé.

Données collectées

Les informations collectées comportaient :

- Des informations sur le patient : la date de naissance, le sexe, la taille et le poids, les antécédents médicaux ;
- Des informations sur le psoriasis : la forme de psoriasis, l'ancienneté du psoriasis, les traitements du psoriasis précédemment reçus, les scores PASI et DLQI au moment de l'introduction de l'APR ;
- Des informations sur la néoplasie : le type de cancer avec sa date de diagnostic, l'oncologue référent, le caractère actif depuis moins de 6 mois ou non de la néoplasie, son stade au moment de l'introduction de l'APR (localisé, évolution locorégionale ou métastatique), l'évolution du cancer au cours du suivi (récidive, progression, stabilité, absence de récurrence, rémission).
- Des informations de suivi sous APR : la date d'introduction et d'arrêt de l' APR, les arguments ayant motivé le choix de l'APR comme traitement systémique du psoriasis (tolérance, efficacité, facilité de suivi, habitude de prescriptions, à cause de l'antécédent de cancer limitant les alternatives thérapeutiques), la poursuite ou non de l'APR en cas de progression ou récurrence oncologique, les effets indésirables sous traitements et les scores d'activité PASI et DLQI à 16 semaines (+/- 8 semaines) après l'introduction de l' APR.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient : tout patient majeur, ayant débuté un traitement par APR de janvier 2015 (année de mise sur le marché) jusqu'à mai 2021, pour un psoriasis cutané, et présentant un cancer actif (en cours de traitement ou en abstention thérapeutique) ou diagnostiqué depuis moins de 5 ans, ou ayant bénéficié d'un traitement depuis moins de 5 ans. Tous les types de cancers, néoplasies solides ou hémopathies, sans restriction sur le stade, le type ou le nombre de traitements anti-cancéreux reçus, étaient éligibles.

Les patients mineurs ou sous un régime de protection (tutelle, curatelle) étaient exclus de l'étude ainsi que les patients avec un autre traitement systémique du psoriasis pris de façon concomitante à l'APR.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'efficacité de l'APR à la 16^{ème} semaine.

Le critère d'évaluation était le nombre de patients atteignant le PASI 75 (75% de réduction du score PASI par rapport à la Baseline), à la 16^{ème} semaine \pm 8 semaines.

Ce critère basé sur le score PASI avec un délai de 16 semaines a été choisi conformément aux recommandations du consensus européen(24), conformément à la pratique en vraie vie et afin d'assurer une comparaison avec les essais thérapeutiques préalables sur l' APR (35,38). Une tolérance de 8 semaines a été mise en place pour être plus applicable à cette étude en vie réelle où les consultations sont parfois décalées pour des questions d'organisation.

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La description de la population de l'étude et ses comorbidités. Les critères d'évaluation étaient l'âge moyen en années, le sexe en pourcentage et valeur absolue, l'indice de masse corporelle moyen en kg/m² et les antécédents médicaux en pourcentage et valeur absolue.
- La description du psoriasis dans la population de l'étude. Les critères d'évaluation étaient : le nombre et le pourcentage de patients présentant : un psoriasis en plaques, un psoriasis en goutte, une atteinte unguéale, une atteinte palmoplantaire, une atteinte du cuir chevelu, une atteinte des muqueuses, un psoriasis inversé et un rhumatisme articulaire ; Le pourcentage et nombre de patients ayant un psoriasis évoluant depuis moins de 1 an, 1 à 10 ans ou plus de 10 ans ; le score PASI moyen et DLQI moyen à l'introduction de l'APR.
- L'étude des traitements antérieurement reçus pour le psoriasis dans notre population. Le critère d'évaluation était le pourcentage et le nombre de patients ayant reçu avant l'introduction de l'APR des dermocorticoïdes, de la photothérapie, de la ciclosporine, des rétinoïdes, du méthotrexate ou une biothérapie.
- L'évaluation du nombre de psoriasis induits et notamment par un traitement anticancéreux. Le critère d'évaluation était le nombre de patients exprimé en valeur absolue et pourcentage qui présentait un psoriasis induit ou majoré par un médicament.
- La description des types et stades de cancers de la population de l'étude. Les critères d'évaluation étaient : le nombre et le pourcentage de patients présentant chaque type histologique de cancer ; l'ancienneté moyenne du

cancer en années par rapport à l'introduction de l'APR. Le stade évolutif en nombre et pourcentage de patients présentant un cancer localisé, d'extension locorégionale, ou métastatique.

- L'évaluation de l'amélioration de la qualité sous APR. Le critère d'évaluation était le nombre et le pourcentage de patients ayant une différence absolue d'au moins 5 points sur le score DLQI à 16 semaines de traitement par APR +/- 8 semaines (24).
- La sécurité oncologique. Les critères d'évaluation étaient le nombre et le pourcentage de patients ayant présenté durant le traitement par APR :
 - Une récurrence oncologique (découverte d'une récurrence locale ou d'une adénopathie ou d'une métastase, par un examen clinique, un marqueur biologique notamment le PSA pour les adénocarcinomes de prostate ou les cellules sanguines dans le cas des hémopathies ou une image radiologique, définie comme une récurrence par l'oncologue ou le radiologue, chez un patient qui ne présentait plus de lésions néoplasiques détectables, ou l'apparition d'une nouvelle lésion pour les carcinomes cutanés)
 - Une progression de leur néoplasie (majoration en taille du cancer primitif ou des lésions secondaires, ou apparition de nouvelles métastases, diagnostiquées cliniquement ou radiologiquement, ou augmentation d'un marqueur biologique notamment le PSA pour les adénocarcinomes de prostate ou les cellules sanguines dans le cas des hémopathies, définie comme une progression par l'oncologue ou le radiologue, chez un patient qui présentait toujours des lésions néoplasiques détectables),

- Une rémission (régression totale de toutes les lésions cancéreuses détectables, considérée comme une rémission par l'oncologue),
- Une absence de récurrence (absence de nouvelle lésion cancéreuse détectable chez un patient ayant bénéficié d'un traitement curatif ayant détruit toutes les lésions cancéreuses détectables)
- Une stabilité de la maladie oncologique (stabilité en taille, en nombre des lésions néoplasiques persistantes détectables cliniquement, radiologiquement ou biologiquement).

Le nombre et le pourcentage de patients pour qui l'APR a été poursuivi malgré la récurrence ou progression du cancer.

- La tolérance de l'APR. Le critère d'évaluation était le nombre et le pourcentage de patients présentant chaque événement indésirable.

Sous-groupes de population

Afin de réaliser des analyses en sous-groupes, nous avons divisé la population en :

- Un groupe 1 : regroupant les patients avec un antécédent de cancer ou un cancer actif diagnostiqué avant l'introduction de l'APR, et un psoriasis non induit par une immunothérapie ;
- Un groupe 2 regroupant les patients avec un antécédent de cancer ou un cancer actif diagnostiqué avant l'introduction de l'APR et présentant un psoriasis induit ou majoré par une immunothérapie anti-cancéreuse ;
- Un groupe 3 regroupant les patients n'ayant pas d'antécédents de cancer à l'introduction de l'APR et ayant développé un cancer sous APR pour un psoriasis.

Statistiques

L'effectif total de notre population ne repose pas sur une hypothèse statistique dans cette étude rétrospective, mais sur le nombre de patients issus du recueil de données. Cette population d'étude est un échantillon plutôt représentatif de la population cible, à savoir l'ensemble des patients ayant un cancer récent et un psoriasis traité par APR. Les données sont exprimées en médiane (quartile 1-quartile 3) si les valeurs ne suivent pas une répartition normale et en moyenne \pm écart type dans le cas contraire. Les fréquences sont exprimées en pourcentage (intervalle de confiance à 95%). La répartition normale ou non des valeurs a été vérifiée par un test de Shapiro-Wilk et confirmée graphiquement.

Les données sont analysées par le logiciel EXCEL (Microsoft, Inc) et l'analyse statistique par le logiciel BIOSTATGV. Les tests de Student et de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour les comparaisons en sous-groupes pour les variables quantitatives et le test de Fisher exact pour les variables qualitatives. Pour les comparaisons des scores PASI et DLQI sur échantillons appariés, un test de Student a été utilisé si les variables suivaient la loi normale avec une égalité des variances.

Résultats

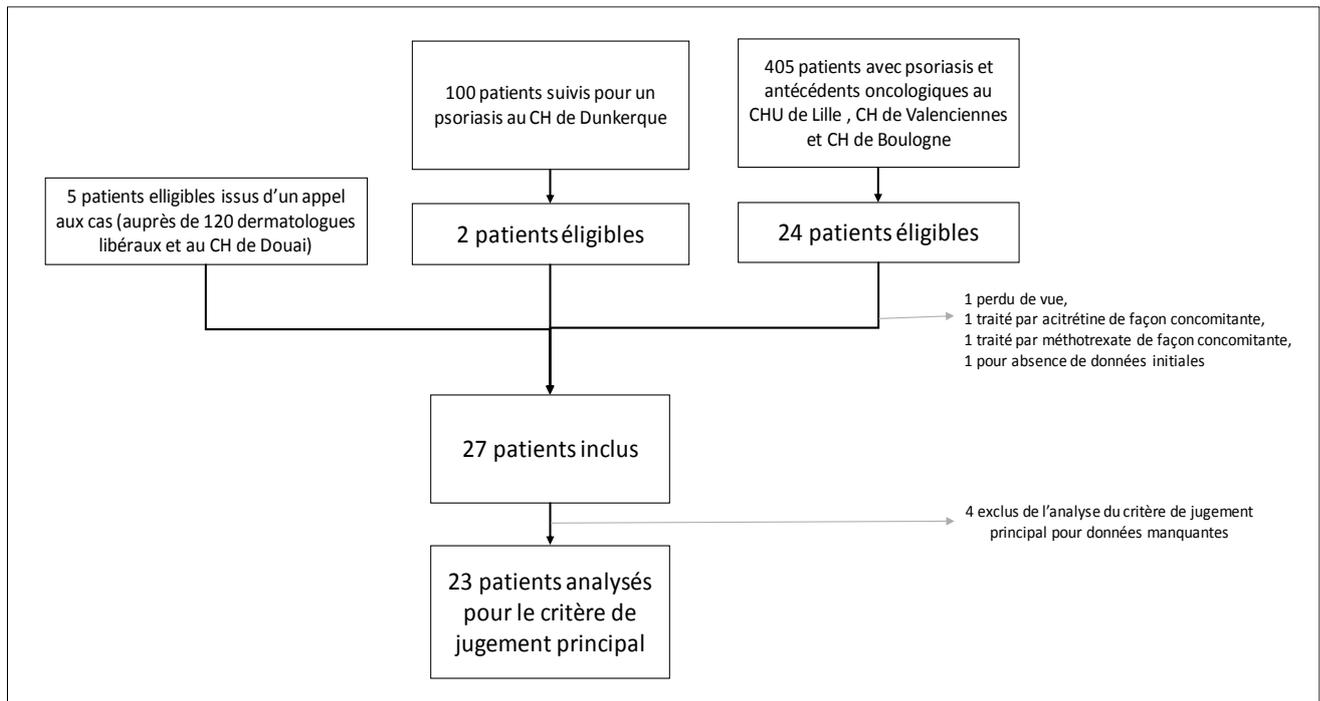


Figure 12 : Flow-Chart

Caractéristiques de la population

Au total, 27 patients ont été inclus dans l'étude (figure 12).

Au sein des sous-groupes, le groupe 1 comporte 20 patients avec un antécédent de cancer ou un cancer actif avant l'introduction de l'APR, et un psoriasis non induit par une immunothérapie ; Le groupe 2 comporte 3 patients avec un psoriasis induit par une immunothérapie anti cancéreuse ; Le groupe 3 comporte 4 patients n'ayant pas d'antécédents de cancer à l'introduction de l'APR et ayant développé un cancer sous APR.

L'âge moyen était de 66,7 ans \pm 9,9, il y avait 67% (56,8-76,6) d'hommes (n=18/27). Les principales comorbidités retrouvées étaient des dyslipidémies (53% n=14/26), l'hypertension artérielle (50% n=13/26), une cardiopathie (46% n=12/26), une obésité

(44% n=12/27), un diabète (38% n=10/26), une hépatopathie (30% n=8/26), une pathologie pulmonaire chronique (30% n=8/26) et une insuffisance rénale chronique (19% n=5/26). (Tableau 2)

Caractéristiques du psoriasis

La majorité des patients présentait un psoriasis en plaques (89% n=24/27) y compris pour les analyses en sous-groupe, avec 33% qui présentait un psoriasis en gouttes, 51% une atteinte du cuir chevelu, 29% une atteinte unguéale, 18% un psoriasis palmo-plantaire, 22% un psoriasis inversé, et 33% une atteinte articulaire. Aucun ne présentait d'atteinte muqueuse.

Pour 4 patients (14% n=4/27) il s'agissait d'un psoriasis induit ou majoré par un traitement : 3 par une immunothérapie anti-PD1 (groupe 2) et 1 par un bêtabloquant.

L'ancienneté du psoriasis était supérieure à 10 ans chez 85% des sujets (n=22/26). Au sein du groupe 2 : 2 patients présentaient un psoriasis ancien de plus de 10 ans qui s'est exacerbé sous immunothérapie et 1 patient un psoriasis induit par l'immunothérapie durant la première année de traitement.

Les thérapeutiques antérieurement utilisées pour le psoriasis étaient la photothérapie pour 74% (n=20/27), l'acitrétine pour 55% (n=15/27), le méthotrexate pour 27% (10/27) et un anti-TNF α pour 27% (n=5/27).

Le score PASI moyen avant traitement était de 21,3 \pm 7,5 (n=24) sans différence significative entre les sous-groupes et le score DLQI moyen de 12,4 \pm 7,5 (n=14). Les scores DLQI pour les sous-groupes 1, 2 et 3 étaient respectivement de 13,0, 18,5 et 6,7 avec un score plus sévère dans le groupe 3 que dans le groupe 2 de façon non significative (p-value 0,051). Sur l'ensemble de la population, 75% (n=18/24)

présentaient un psoriasis cutané modéré à sévère selon les critères du consensus européen (24). (Tableau 2)

Caractéristiques oncologiques

Les sites de cancers étaient variés : 5 patients présentaient un cancer cutané (dont 2 mélanomes, 1 patient avec des carcinomes basocellulaires multiples, un patient avec des carcinomes épidermoïdes multiples et un patient avec un carcinome épidermoïde métastatique), 5 patients un adénocarcinome prostatique, 4 patients une hémopathie, 3 patients un carcinome hépatocellulaire, 2 patients un carcinome épidermoïde ORL, 2 patients un adénocarcinome colorectal, 2 patients un adénocarcinome à cellules claires rénal, 2 carcinomes mammaires, 1 carcinome épidermoïde pulmonaire, 1 carcinome urothélial de vessie et 1 tumeur neuroendocrine de l'estomac.

Concernant les 3 patients avec un psoriasis induit par immunothérapie (groupe 2), il y avait 2 mélanomes métastatiques sous Nivolumab et 1 carcinome hépatocellulaire sous Atézolizumab pour lequel le psoriasis a nécessité un arrêt temporaire de l'immunothérapie.

Il s'agissait d'un cancer localisé dans 61% des cas (n=14/23), d'extension locorégionale dans 9% (n=2/23) et métastatique dans 30% (n=7/23). (Tableau 2)

Le diagnostic du cancer était fait en moyenne 2,9 ans \pm 3,3 avant l'introduction de l'APR.

Dans 91,3% (80,7-100) des cas (n=21/23), l'antécédent de cancer a été l'unique élément déterminant le choix de l'APR comme traitement systémique du psoriasis, en l'absence d'alternative (en excluant le groupe 3 pour qui le cancer n'était pas connu).

Le groupe 3 représente les 4 patients pour qui la néoplasie a été découverte après l'introduction de l'APR : pour 3 patients, un adénocarcinome de prostate a été diagnostiqué le mois suivant, pour un patient un carcinome de vessie a été découvert à 4 mois de traitement.

Caractéristique de la population	Total (n=27)	Groupe 1 (n=20)	Groupe 2 : (n=3)	Groupe 3 : (n=4)
Caractéristiques démographiques				
Age moyen \pm DS	66,7 \pm 9,9	68,2 \pm 10,2	62,3 \pm 11,6	63,25 \pm 7,93
Sexe, n (%)				
Hommes	18 (66,7)	14(70)	1(33)	3(75)
Femmes	9 (33,3)	6(30)	2(67)	1(25)
IMC moyen kg/m2 (n=24) \pm DS	28,4 \pm 5,3	29,4 \pm 5,2	25,81 \pm 0,19	24,18 \pm 6,72
Comorbidité (n=26), n (%)				
Dyslipidémie	14 (53,8)	10(50)	1(50)	3(75)
HTA	13 (50,0)	9(50)	2(100)	2(50)
Cardiopathie	12 (46,2)	10(50)	0(0)	2(50)
Obésité	12 (44,4)	10(50)	0(0)	2(50)
Diabète	10 (38,5)	7(35)	2(100)	1(25)
Hépatopathie chronique	8 (30,8)	6(30)	1(50)	1(25)
Pathologie pulmonaire chronique	8 (30,8)	5(30)	1(50)	2(50)
Insuffisance rénale chronique	5 (19,2)	5(30)	0(0)	0(0)
Caractéristique du psoriasis				
Type (n=27), n (%)				
En plaques	24 (88,8)	18 (90)	2 (66)	4 (100)
En gouttes	9 (33,3)	8(40)	1(33)	0(0)
Atteinte du cuir chevelu	14 (51,8)	12(60)	0(0)	2(50)
Atteinte unguéale	8 (29,6)	5(25)	2(67)	1(25)
Palmo-plantaire	5 (18,5)	3(15)	1(33)	1(25)
Psoriasis inversé	6 (22,2)	4(20)	1(33)	1(25)
Atteinte articulaire	9 (33,3)	7(35)	1(33)	1(25)
Induit par un médicament	4 (14,8)	0(0)	3(100)	1(25)
Ancienneté (n=26), n (%)				
<1 ans	2 (7,7)	1(5)	1(33)	0(0)
1 à10 ans	2 (7,7)	2(10)	0(0)	0(0)
>10 ans	22 (84,6)	16(75)	2(67)	4(100)
Traitements antérieurs, n (%)				
Dermocorticoïdes	27 (100)	20(100)	3(100)	4(100)
Photothérapie	20 (74)	15(75)	1(33)	4(100)
Acitrétine	15 (55)	11(55)	1(33)	3(75)
Méthotrexate	10 (37)	8(40)	0(0)	2(50)
Biothérapie	5 (18)	4(20)	0(0)	1(30)
Score PASI (n=21), moyenne \pm DS	21,3 \pm 7,5	21,8 \pm 8,3	21,9 \pm 1,2	19,2 \pm 5,6
Score DLQI (n=14), moyenne \pm DS	12,4 \pm 7,5	13,0 \pm 7,7	18,5 \pm 3,5	6,7 \pm 6,5
Caractéristiques oncologiques				
Type de cancer, n				
Cutané, (dont mélanome)	5 (2)	3(0)	2(2)	0
Adénocarcinome de prostate	5	2	0	3
Hémopathie	4	3	0	0
Carcinome hépatocellulaire	3	2	1	0
Carcinome épidermoïde ORL	2	2	0	0
Adénocarcinome colorectal	2	2	0	0
Carcinome rénal à cellules claires	2	2	0	0
Carcinome mammaire	2	2	0	0
Carcinome pulmonaire	1	1	0	0
Carcinome urothélial de vessie	1	0	0	1
Tumeur de l'estomac	1	1	0	0
Extension (n=23), n (%)				
Localisé	14 (61)	10 (59)	1(33)	3(100)
Extension locorégionale	2 (9)	2(12)	0(0)	0(0)
Métastatique	7 (30)	5(29)	2(67)	0(0)
<p><i>Groupe 1 : cancer diagnostiqué avant l'introduction de l'APR, et psoriasis non induit par une immunothérapie ; Groupe 2 : psoriasis sous immunothérapie anti-cancéreuse ; Groupe 3 : cancer découvert sous APR</i></p>				

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

Efficacité

À 16 semaines (± 8), 57% (36,2-77,8) des patients (n=13/23) ont atteint un PASI50, 26% (8,1-44,1) des patients ont atteint un PASI75 (n=6/23), et 17% (0-34,7) des patients ont atteint un PASI90 (n=4/23). Le delta de PASI moyen était de 54% $\pm 28,6$ (n=23) sans différence significative entre les sous-groupes (p-value 0,200). (Fig.2). Il existe une diminution non significative du score PASI à la 16^{ème} ± 8 semaines (p-value 4,54)

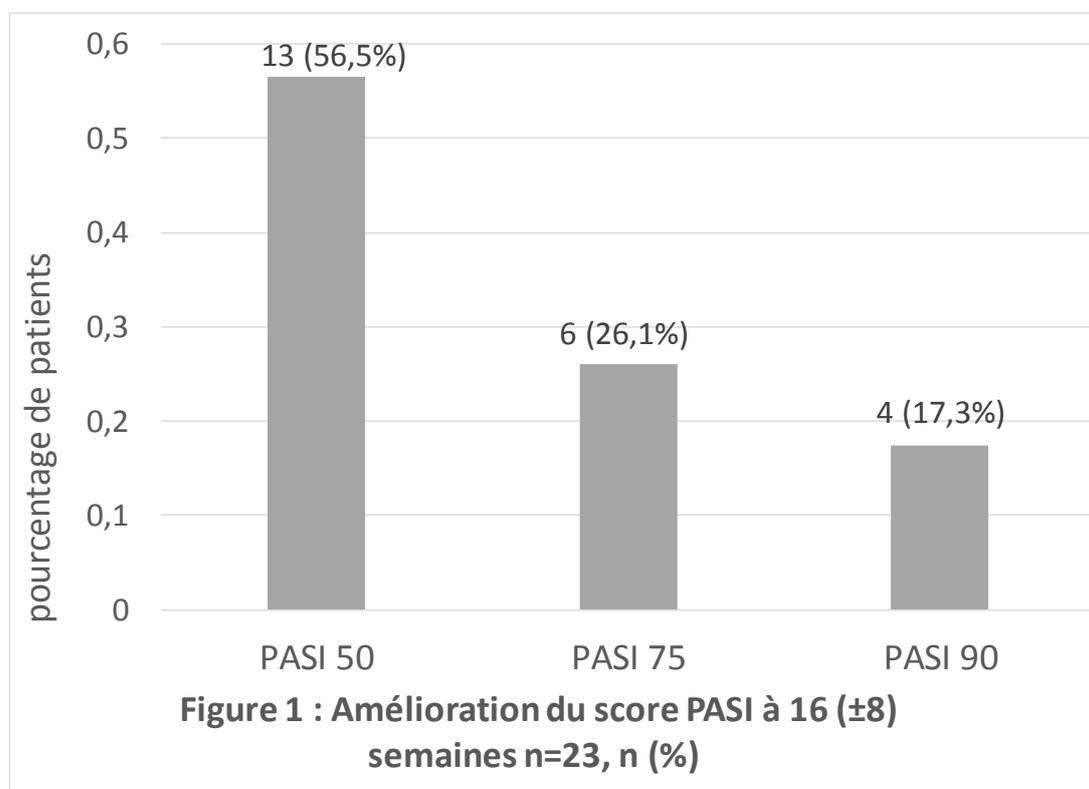


Figure 13 : Amélioration du score PASI à 16 ± 8 semaines

En ce qui concerne la qualité de vie, 45% (n=5/11) ont eu une amélioration du score DLQI ≥ 5 points à la 16^{ème} ± 8 semaines. Il existe une différence significative (p-value 0.006) de score DLQI à la 16^{ème} ± 8 semaines avec une différence médiane de 3 points [1,5 ;7].

Sécurité

Au moins un effet indésirable a été présenté par 63,0% (n=17/27) des patients restant de grade 1 ou 2 selon la classification CTCAEv5(78) (Figure 3).

Les principaux effets indésirables rapportés sont les troubles digestifs chez 11% des sujets (n=11/26) (fig. 3). Un patient a développé une pemphigoïde bulleuse sous APR, sans qu'un lien causal ne puisse être établi. Les effets indésirables ont motivé un arrêt de l'APR pour 25% des patients (n=6/24) et une réduction à demi-dose pour 2 patients.

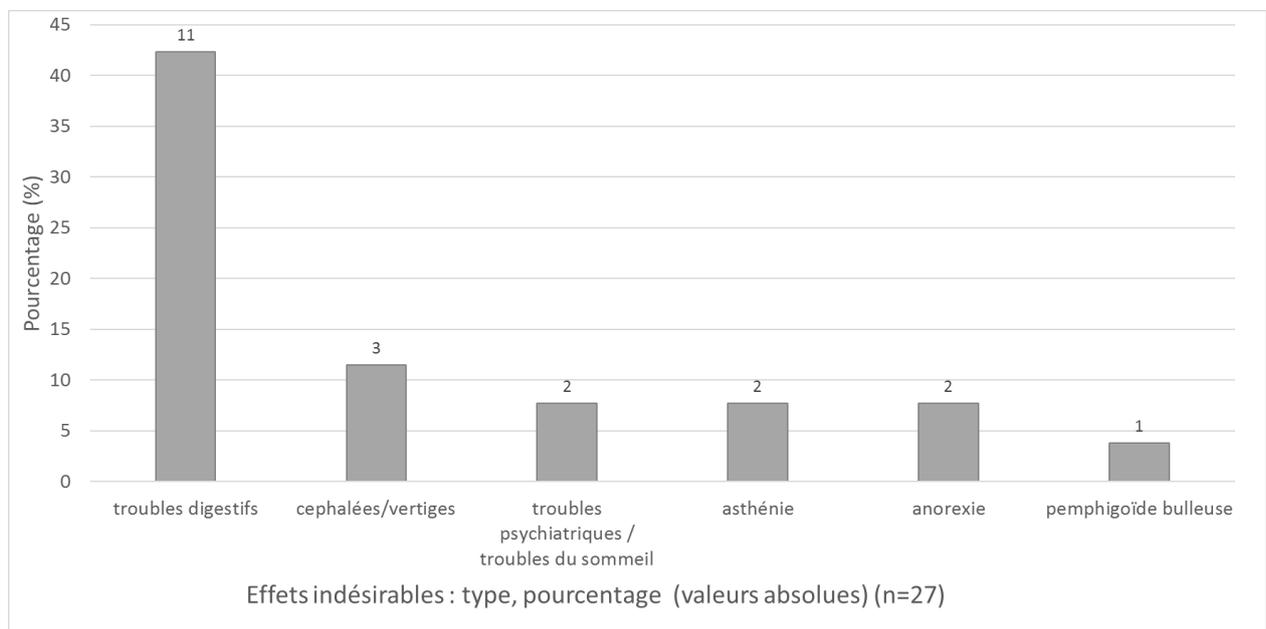


Figure 14 : Effets indésirables sous aprémilast

En excluant les sujets du groupe 3 (pour qui le cancer a été découvert au cours du traitement par APR, et qui font donc l'objet d'une analyse séparée), 18,2% (1,9-34,5) (n=4/22) des patients ont présenté une récurrence ou une progression de leur cancer durant le traitement et 81,8% (65,5-98,1) (n=18/22) une stabilité, une rémission ou absence de récurrence de la pathologie oncologique avec une durée moyenne de suivi de 337,9 jours \pm 321,4. (figure 15).

Les 4 patients qui ont présenté une évolution défavorable de leur cancer étaient toujours traités par APR au moment de la récurrence et le traitement a été poursuivi en l'absence d'alternative ; Il s'agissait d'un cancer pulmonaire, d'un cancer du sein, d'un carcinome hépatocellulaire et d'un cancer rénal. Il n'y avait pas de différence significative pour le stade du cancer à l'inclusion entre ces patients évolutifs et le reste de la population.

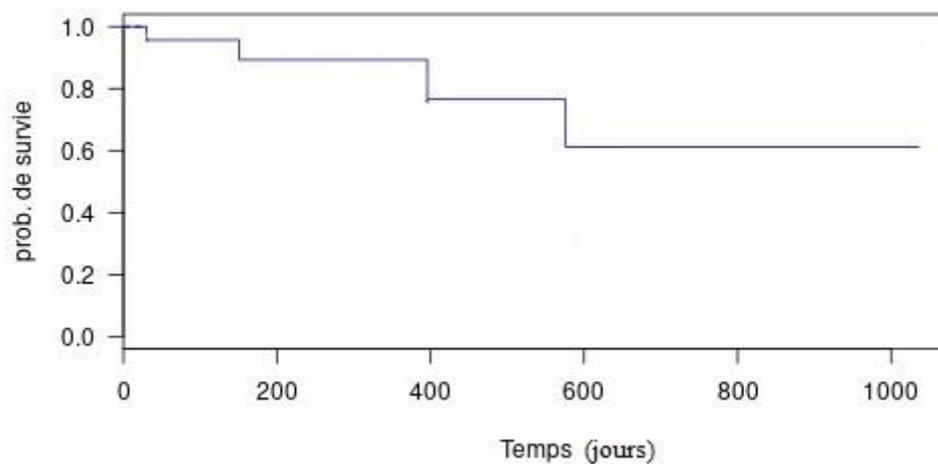


Figure 15 : Courbe de survie de Kaplan Meier (évolution oncologique péjorative : récurrence ou progression)

Durée de traitement

L'APR a été arrêté pour 55,6% (n=15/27) des patients en moyenne après 284,3 jours \pm 253,2 soit 9,3 mois. La cause de 40% (n=6/15) des arrêts était la tolérance.

Discussion

Dans cette étude descriptive, l'APR chez les patients avec cancer actif ou datant de moins de 5 ans, semble un traitement efficace du psoriasis cutané, avec 26,1% de patients présentant un PASI75 à 16 semaines.. Ces résultats sont comparables à l'étude UNVEIL qui retrouvaient 21% de réponse PASI 75, à ESTEEM 1 qui retrouvait 33% et à LIBERATE avec 39,8%, alors que les patients de notre étude semblaient légèrement plus sévères à l'inclusion (PASI 21,4 contre respectivement : 8,2, 18,7 et 19,3) (35,37,38). Le blanchiment complet des patients n'est pas l'objectif principal dans cette population mais le but de traitement est plutôt à l'amélioration de la qualité de vie , qui a été significative pour 45% des sujets de notre étude.

La tolérance de l'APR semble moins bonne que dans les études précédentes et notamment l'étude APPRECIATE évaluant l'APR en vie réelle qui notait 45% de patients avec des effets indésirables (40), puisque dans notre étude, 63% des patients ont présenté des effets indésirables non graves principalement d'ordre digestif. Cette moins bonne tolérance pourrait être expliquée par l'âge plus élevé de nos patients, constituant un facteur de susceptibilité aux intolérances gastro-intestinales des médicaments (79) ; par ailleurs les recherches récentes suggèrent une modification du microbiote des patients atteints de cancer (80), qui pourrait participer à une moins bonne tolérance digestive du médicament. Néanmoins, il n'y a eu aucune toxicité grave de l'APR qui a été relevée, révélant un profil de sécurité qui reste excellent aussi chez les patients atteints de cancer.

Dans la littérature, le risque de récurrence oncologique sous APR n'a été évalué que par de très faibles séries : un cas de progression de mélanome sous APR a été rapporté sans qu'il y ait pu être établi un lien de causalité net (81). Une récente étude

rétrospective, n'a montré qu'un cas de récurrence oncologique sous APR, sur 10 patients avec un antécédent d'hémopathie maligne traité par APR, sans qu'un lien causal puisse être établi, d'autant que le patient avait reçu des biothérapies également (82). Une autre étude rétrospective de 16 patients avec un antécédent carcinologique traité par APR ou biothérapie n'a pas montré de récurrences ou progression de la néoplasie sous APR (83).

Dans notre étude, 81,8% des patients ont présenté une stabilité, une absence de récurrence ou une rémission de leur pathologie oncologique, ce qui semble être un résultat rassurant. Mais s'agissant de patients avec un cancer récent ou actif, il paraissait inévitable que certains patients présentent une évolution carcinologique défavorable. Un cancer a été diagnostiqué dans les 4 mois après l'introduction APR pour 4 patients (groupe 3), il s'agissait d'adénocarcinomes de prostate et d'un carcinome de vessie ; La carcinogénèse évoluant souvent sur plusieurs mois pour ce type de néoplasie, il semble peu vraisemblable que l'APR ait joué un rôle dans leur développement.

Parmi les 4 patients du groupe 1 ayant progressé sur le plan oncologique, un patient avec un cancer du sein métastatique n'avait reçu que 31 jours d'APR ce qui rend peu probable l'imputabilité du traitement même si il n'est pas possible de le confirmer sur le plan mécanistique ; pour les 3 autres, il s'agissait d'un cancer du rein métastatique, d'un cancer pulmonaire d'extension régionale, et d'un cancer hépatique avec des estimations de survie à 5 ans selon le stade, respectivement de 10%, 30% et 30%(84), et avec donc un pronostic sombre indépendamment de l'APR. En effet les cancers pulmonaires et hépatiques constituent respectivement la première et la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde (85).

L'APR n'étant sur le marché que depuis 2015, et remboursé depuis 2016, le premier patient de notre population à débiter le traitement date de 2017 : la surveillance oncologique n'a pu être réalisée que sur moins de 3 ans, et nécessitera plus de recul pour confirmer les résultats, néanmoins les récurrences carcinologiques surviennent généralement dans les 5 premières années après le diagnostic.

Le design de notre étude n'avait pas pour but de prouver une implication de l'APR dans la récurrence oncologique mais simplement de décrire sans a priori les progressions sous traitement. En effet l'hétérogénéité de la cohorte ne permet pas de tirer de conclusions fiables et il serait nécessaire de réaliser une étude de plus grande ampleur avec un groupe contrôle apparié sur le type, le stade et le traitement du cancer sous-jacent ce qui méthodologiquement nécessite dans tous les cas une cohorte bien plus large. Par ailleurs une étude descriptive menée par le groupe RESOPSO est actuellement en cours, évaluant spécifiquement la sécurité oncologique sous biothérapie et APR pour les patients avec une histoire oncologique.

Concernant les 3 patients qui présentaient un psoriasis induit par une immunothérapie de type antiPD-1, la sémiologie des lésions semblaient similaires aux autres patients avec une altération de la qualité de vie bien plus marquée. On constate qu'aucun d'eux n'avait reçu de biothérapies antérieurement, conformément aux recommandations actuelles qui déconseillent ces traitements pour les patients avec un cancer actif. Un patient a reçu une posologie diminuée de moitié en raison de troubles digestifs et un autre patient a arrêté précocement le traitement en raison de diarrhées et de céphalées ne permettant pas de juger de l'efficacité de l'APR pour ce dernier. Pour les 2 autres patients l'efficacité a été satisfaisante permettant une amélioration clinique et de la qualité de vie. Pour un patient, l'APR a permis la reprise de l'immunothérapie qui avait dû être suspendue en raison de la sévérité du psoriasis, permettant sans doute une

amélioration du pronostic oncologique chez ce patient. Pour le patient ayant arrêté précocement l'APR, l'immunothérapie a par la suite été interrompue en raison du psoriasis cutané trop invalidant. Aucun de ces patients n'a présenté de récurrence oncologique. A notre connaissance il n'existe que 5 cas de psoriasis immuno-induit traités par APR, rapportés dans la littérature(73–75). L'APR, en améliorant nettement la qualité de vie des patients, pourrait constituer une possibilité thérapeutique intéressante dans cette population, où le psoriasis nécessite parfois un arrêt du traitement anticancéreux potentiellement responsable d'une perte de chance pour le patient. Mais à ce jour les données sur la sécurité oncologique sont insuffisantes.

La force de cette étude est son caractère original, en effet il s'agit d'une grande cohorte en vraie vie de patients ayant un antécédent néoplasique traité par APR.

Les faiblesses de cette étude sont inhérentes au recueil rétrospectif avec les données manquantes. Notamment on constate que 11% des patients n'avaient pas de score PASI et presque la moitié n'avait pas de score DLQI disponible dans les dossiers médicaux à l'introduction de l'APR dans cette étude en vraie vie, laissant suggérer que la réalisation de ces scores est peut-être complexe dans le cadre d'une consultation, où il faut également repérer les éventuelles contre-indications du traitement systémique, et expliquer les modalités d'un nouveau traitement et du suivi au patient. Par ailleurs bien que la majorité du recueil soit issue de listes exhaustives, pour certains centres et pour les dermatologues libéraux, les sujets ont été inclus par appel aux cas, en l'absence de base de données disponibles, impliquant un possible biais de mémorisation. Le faible nombre de patients inclus constitue également une limite pour établir des conclusions fiables, mais il s'agit d'une population rare et très spécifique de patients.

La place de l'APR dans la stratégie thérapeutique reste floue, utilisable après échec ou contre-indications des traitements systémiques conventionnels pour le psoriasis modéré à sévère, avec une efficacité certes non négligeable mais plus faible que les biothérapies ; raison pour laquelle les dernières recommandations françaises conseillent de l'utiliser en cas de contre-indications aux biothérapies (25). On constate dans notre étude que le score DLQI à l'inclusion est plus faible chez les patients pour lesquels il n'y avait pas de notion de cancer connu par le dermatologue (groupe 3), que pour les autres et notamment pour les patients présentant un cancer actif en cours de traitement (groupe 2). Ces chiffres pourraient indiquer que les praticiens prescrivent l'APR à des patients moins sévères en raison d'une efficacité moindre par rapport aux biothérapies ; Alors qu'en cas d'antécédent oncologique, en l'absence d'alternative plus efficace, le bénéfice de l'APR notamment sur la qualité de vie, reste non négligeable même pour les psoriasis plus sévères. L'APR pourrait donc avoir toute sa place chez les patients avec une histoire oncologique récente, sous réserve d'études complémentaires sur la sécurité oncologique, comme le laissait déjà suggérer l'étude INIBIO 2 qui remarquait que l'APR était préférentiellement débuté pour les patients avec une histoire oncologique (86).

Conclusion

Le traitement du psoriasis chez les patients avec un antécédent oncologique est un défi thérapeutique, en effet l'ensemble des biothérapies ainsi que le méthotrexate et la ciclosporine sont immunodépresseurs, et présentent donc un risque, au moins théorique, de favoriser la cancérogenèse. L'APR qui présente un plus faible pouvoir immunosuppresseur est parfois utilisé en pratique courante chez ces patients, malgré une efficacité inférieure aux biothérapies, mais il n'existe pas de recommandations précises à ce sujet. Notre étude semble placer l'APR comme une alternative efficace et tolérée dans cette population dont la priorité est la qualité de vie. Nous n'avons pas mis en évidence d'argument en faveur d'un sur-risque oncologique, y compris pour les psoriasis induits par une immunothérapie anti cancéreuse.

Annexes



Psoriasis

Formulaire de calcul de score PASI

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
Erythème	0 = aucun				
Induration	1 = léger				
Desquamation	2 = modéré				
	3 = sévère				
	4 = très sévère				
Sous-totaux		A1 =	A2 =	A3 =	A4 =
<i>Multiplier chaque sous-total par le facteur associé à chaque région corporelle</i>					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1 =	B2 =	B3 =	B4 =
Score d'atteinte (%) pour chaque région corporelle (score pour chaque région de 0 à 6)	0 = aucun 1 = 1 à 9% 2 = 10 à 29% 3 = 30 à 49% 4 = 50 à 69% 5 = 70 à 89% 6 = 90 à 100%				
<i>Multiplier chaque sous-total B1, B2, B3 ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle</i>					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1 =	C2 =	C3 =	C4 =
Le score PASI du patient est la somme de C1 + C2 + C3 + C4				PASI =	

PASI : Psoriasis Area and Severity Index – 0 à 72



DLQI

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
 Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

PGA

PGA – Physician’s Global Assessment
--

Score		
0	Blanchi	Aucune manifestation d'érythème mais décolorations résiduelles possibles Aucune manifestation de desquamation Aucune manifestation d'induration
1	Minime	Plaques avec érythème faible Squames fines et occasionnelles pour < 5% des lésions Surélévation minime possible par rapport au niveau de la peau normale
2	Léger	Plaques de coloration rouge Squames fines et minces Surélévation légère mais certaine par rapport au niveau de la peau normale
3	Moyen	Plaques de coloration rouge marquée Grosses squames Surélévation moyenne de plaques aux bords arrondis ou pentus
4	Sévère	Plaques de coloration rouge très foncée Grosses squames épaisses Surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants
5	Très sévère	Plaques de coloration rouge très foncée à brun foncé Grosses squames épaisses, tenaces, très sévères Surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants

Bibliographie

1. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* juin 2001;26(4):314-20.
2. Bianchi L, Del Duca E, Romanelli M, Saraceno R, Chimenti S, Chiricozzi A. Pharmacodynamic assessment of apremilast for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 4 sept 2016;12(9):1121-8.
3. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PloS One.* 15 mai 2013;8(5):e63619.
4. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet Lond Engl.* 21 juill 2007;370(9583):263-71.
5. Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol.* oct 2011;65(4):870-3.
6. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* mars 2014;70(3):512-6.
7. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM, Carolina N. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J AM C ERMATOL.* sept 1999;(3):7.
8. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet.* 5 sept 2015;386(9997):983-94.
9. Amin M, Lee E, Tsai T, Wu J. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venereol.* 30 janv 2020;100(3):81-7.
10. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* janv 2019;20(18):4347.
11. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica.* 1974;148(1):1-18.
12. Schleicher SM. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment, and Therapeutic Update. *Clin Podiatr Med Surg.* juill 2016;33(3):355-66.
13. Psoriasis - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr>
14. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* déc 2007;25(6):606-15.

15. Higgins. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* mars 2000;25(2):107-10.
16. Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:221-5.
17. Sarilar M, Koić E, Dervinja F. Personal experiences of the psoriasis and its relation to the stressful life events. *Coll Antropol.* sept 2011;35 Suppl 2:241-3.
18. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 avr 2014;192(7):3111-20.
19. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55.
20. Nicolas J-F. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bull Académie Natl Médecine.* janv 2014;198(1):17-30.
21. Saurat J-H. Psoriasis. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* 6ème édition. Elsevier Masson; p. 533-44.
22. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 19 mai 2020;323(19):1945-60.
23. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2014;28(3):333-7.
24. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* janv 2011;303(1):1-10.
25. Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2019;33(3):464-83.
26. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatol.* mars 2020;156(3):258-69.
27. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* janv 2018;33(1):173-80.
28. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 9 janv 2020;2020(1):CD011535.

29. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* sept 2007;56(9):2886-95.
30. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* févr 2011;20(2):119-30.
31. Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Guillot B, Viguier M. Recommandations françaises sur l'utilisation des traitements systémiques chez les patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère. *Ann Dermatol Vénéréologie.* juin 2019;146(6-7):429-39.
32. IL-12 & IL-23 [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Mai 2021] [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://acthera.univ-lille.fr/co/IL12IL23.html>
33. otezla-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_fr.pdf
34. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* sept 2014;26(9):2016-29.
35. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* juill 2015;73(1):37-49.
36. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* déc 2015;173(6):1387-99.
37. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2017;31(3):507-17.
38. Strober B, Bagel J, Lebwohl M, Stein Gold L, Jackson JM, Chen R, et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate Plaque Psoriasis With Lower BSA: Week 16 Results from the UNVEIL Study. *J Drugs Dermatol JDD.* 1 août 2017;16(8):801-8.
39. Stein Gold L, Bagel J, Lebwohl M, Jackson JM, Chen R, Goncalves J, et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Systemic- and Biologic-Naive Patients With

- Moderate Plaque Psoriasis: 52-Week Results of UNVEIL. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 févr 2018;17(2):221-8.
40. Augustin M, Kleyn CE, Conrad C, Sator PG, Stähle M, Eyerich K, et al. Characteristics and outcomes of patients treated with apremilast in the real world: results from the APPRECIATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. janv 2021;35(1):123-34.
 41. Trafford AM, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Association of Psoriasis With the Risk of Developing or Dying of Cancer. *JAMA Dermatol*. déc 2019;155(12):1390-403.
 42. Herbosa CM, Hodges W, Mann C, Demehri S, Cornelius LA, Semenov YR. Risk of cancer in psoriasis: study of a nationally representative sample of the US population with comparison to a single-institution cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2020;34(9):e529-31.
 43. Loft ND, Vaengebjerger S, Skov L. Cancer risk in patients with psoriasis: should we be paying more attention? *Expert Rev Clin Immunol*. 11 avr 2020;0(ja):null.
 44. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The Risk of Lymphoma in Patients with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1 oct 2006;126(10):2194-201.
 45. Egeberg A, Thyssen JP, Gislason GH, Skov L. Skin cancer in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. août 2016;30(8):1349-53.
 46. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 1 juin 2009;60(6):1001-17.
 47. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy risk and recurrence with psoriasis and its treatments: a concise update. *Am J Clin Dermatol*. juin 2018;19(3):363-75.
 48. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol*. sept 2006;142(9):1132-5.
 49. Chen Y-J, Wu C-Y, Chen T-J, Shen J-L, Chu S-Y, Wang C-B, et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. juill 2011;65(1):84-91.
 50. Rademaker M, Rubel DM, Agnew K, Andrews M, Armour KS, Baker C, et al. Psoriasis and cancer. An Australian/New Zealand narrative. *Australas J Dermatol*. févr 2019;60(1):12-8.
 51. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 15 juin 2008;59(6):794-9.

52. Lambert JLW, Segaert S, Ghislain PD, Hillary T, Nikkels A, Willaert F, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis in case of coexisting inflammatory, neurologic, infectious or malignant disorders (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 2). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2020;34(9):1914-23.
53. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol JDD*. juill 2015;14(7):706-14.
54. Vaengebjerger S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol*. avr 2020;156(4):421-9.
55. Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 1 août 2017;77(2):310-317.e1.
56. Suhasini AN, Wang L, Holder KN, Lin A-P, Bhatnagar H, Kim S-W, et al. A phosphodiesterase 4B-dependent interplay between tumor cells and the microenvironment regulates angiogenesis in B-cell lymphoma. *Leukemia*. mars 2016;30(3):617-26.
57. Apalla Z, Psarakis E, Lallas A, Koukouthaki A, Fassas A, Smaragdi M. Psoriasis in Patients With Active Lung Cancer: Is Apremilast a Safe Option? *Dermatol Pract Concept*. 31 oct 2019;9(4):300-1.
58. Pullamsetti SS, Banat GA, Schmall A, Szibor M, Pomagruk D, Hänze J, et al. Phosphodiesterase-4 promotes proliferation and angiogenesis of lung cancer by crosstalk with HIF. *Oncogene*. févr 2013;32(9):1121-34.
59. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DPM, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. nov 2016;55(11):2033-9.
60. Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel J-F, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. juill 2016;151(1):97-109.e4.
61. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, Haynes K, Chiesa-Fuxench ZC, Zhang J, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol*. févr 2016;152(2):164-72.

62. Polesie S, Gillstedt M, Paoli J, Osmančević A. Methotrexate treatment in patients with a history of cutaneous melanoma and the risk of a consecutive primary melanoma: A national retrospective registry-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. juill 2017;77(1):161-3.
63. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J, ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 8 avr 2013;346:f1939.
64. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mai 2017;31(5):e254-7.
65. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. 1 juin 2018;19(3):345-61.
66. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol*. nov 2015;151(11):1206-12.
67. Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, Teramoto Y, Imamura T, Sato S, et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol*. févr 2017;44(2):117-22.
68. Schmutz J-L. [Psoriasis and psoriatic arthritis induced by nivolumab (Opdivo®)]. *Ann Dermatol Venereol*. déc 2016;143(12):881-2.
69. Matsumura N, Ohtsuka M, Kikuchi N, Yamamoto T. Exacerbation of Psoriasis During Nivolumab Therapy for Metastatic Melanoma. *Acta Derm Venereol*. févr 2016;96(2):259-60.
70. Tanaka R, Okiyama N, Okune M, Ishitsuka Y, Watanabe R, Furuta J, et al. Serum level of interleukin-6 is increased in nivolumab-associated psoriasiform dermatitis and tumor necrosis factor- α is a biomarker of nivolumab reactivity. *J Dermatol Sci*. 1 avr 2017;86(1):71-3.
71. Voudouri D, Nikolaou V, Laschos K, Charpidou A, Soupos N, Triantafyllopoulou I, et al. Anti-PD1/PDL1 induced psoriasis. *Curr Probl Cancer*. déc 2017;41(6):407-12.
72. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2015;33(28):3193-8.

73. Mayor Iburguren A, Enrique EA, Diana PL, Ana C, Pedro HP. Apremilast for immune checkpoint inhibitor-induced psoriasis: A case series. *JAAD Case Rep.* 13 mars 2021;11:84-9.
74. Fattore D, Annunziata MC, Panariello L, Marasca C, Fabbrocini G. Successful treatment of psoriasis induced by immune checkpoint inhibitors with apremilast. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2019;110:107-9.
75. Siciliano MA, Dastoli S, d'Apolito M, Staropoli N, Tassone P, Tagliaferri P, et al. Pembrolizumab-Induced Psoriasis in Metastatic Melanoma: Activity and Safety of Apremilast, a Case Report. *Front Oncol.* 14 oct 2020;10:579445.
76. Megna M, Fabbrocini G, Camela E, Cinelli E. Apremilast efficacy and safety in elderly psoriasis patients over a 48-weeks period. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 10 avr 2020;
77. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* sept 2017;177(3):628-36.
78. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
79. Domic I, Nordin T, Jecmenica M, Stojkovic Lalosevic M, Milosavljevic T, Milovanovic T. Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 17 janv 2019;2019:6757524.
80. Parida S, Sharma D. The Microbiome and Cancer: Creating Friendly Neighborhoods and Removing the Foes Within. *Cancer Res.* 15 févr 2021;81(4):790-800.
81. Salopek TG. Recurrence of Melanoma after Starting Apremilast for Psoriasis. *Case Rep Dermatol.* 3 août 2017;9(2):108-11.
82. Cohen-Sors R, Fougousse A-C, Reguiai Z, Maccari F, Mahé E, Delaunay J, et al. Biological Therapies or Apremilast in the Treatment of Psoriasis in Patients with a History of Hematologic Malignancy: Results from a Retrospective Study in 21 Patients. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 8 juill 2021;14:845-54.
83. Kahn JS, Casseres RG, Her MJ, Dumont N, Gottlieb AB, Rosmarin D. Treatment of Psoriasis With Biologics and Apremilast in Patients With a History of Malignancy: A Retrospective Chart Review. *J Drugs Dermatol JDD.* 1 avr 2019;18(4):S1545961619P0387X.
84. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* déc 2019;9(4):217-22.
85. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 1 mars 2015;136(5):E359-386.

86. Fougrousse A-C, Maccari F, Beauchet A, Parier J, Boulard C, Becherel P-A, et al. Factors that may influence the choice for initiating apremilast or methotrexate treatment for psoriasis in real-world clinical setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):e476-8.

AUTEUR(E) : Nom :	PODEVIN	Prénom :	Pauline
Date de soutenance :	13 octobre 2021		
Titre de la thèse :	ONCOTEZLA : Etude descriptive sur l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast (OTEZLA®) dans le psoriasis cutané chez les patients avec antécédent oncologique		
Thèse - Médecine - Lille « 2021 »			
Cadre de classement :	<i>Dermatologie</i>		
DES + spécialité :	<i>Dermatologie et Vénérologie</i>		
Mots-clés :	psoriasis, cancer, aprémilast, otezla		
Résumé :	<p>Contexte : Les options de traitements systémiques du psoriasis sont limitées pour les patients avec une néoplasie récente : l'acitrétine et les topiques sont envisageables mais les biothérapies sont déconseillées. Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'aprémilast (APR), un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4, en vraie vie, chez les patients avec un psoriasis et un cancer récent.</p> <p>Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, réalisée dans 5 centres hospitaliers et auprès de 120 dermatologues libéraux des Hauts-de-France. Tout patient majeur traité par APR pour un psoriasis cutané et présentant un cancer actif ou en rémission depuis moins de 5 ans était inclus par un questionnaire anonymisé complété par le dermatologue référent.</p> <p>Résultats : Nous avons inclus 27 patients avec un cancer diagnostiqué en moyenne 2,9 ans avant l'introduction de l'APR. Dans 92% des cas, l'indication d'APR avait été retenue spécifiquement en raison de l'antécédent carcinologique et de la contre-indication relative des autres traitements. A la semaine 16 (+/-8 semaines), 13 patients (57%) avaient obtenu un score PASI50, 6 patients (26%) un PASI75, 4 patients (17%) un PASI90 et 5 patients (45%) présentaient une amélioration significative de leur qualité de vie (≥ 5 points de différence de DLQI). 17 patients (65%) avaient présenté des effets indésirables non graves (diarrhées pour 11 patients (42,3%), céphalées pour 3 patients (11,5%), troubles du sommeil ou psychiatriques pour 2 patients (7,7%), asthénie pour 2 patients (7,7%) et anorexie pour 2 patients (7,7%). Ces effets indésirables étaient responsables dans 25% des cas d'un arrêt du traitement. Pour 4 patients (18,2%), une récurrence ou une progression oncologique durant le traitement était observée.</p> <p>Conclusion : Nous rapportons une série originale évaluant spécifiquement l'APR chez les patients atteints de psoriasis et d'une néoplasie récente, qui est régulièrement utilisé en pratique courante sans recommandations précises à ce sujet. L'efficacité en vraie vie de l'APR semble être comparable à celle des essais cliniques qui avaient exclu ces patients avec cancer, permettant une amélioration de la qualité de vie, avec un bon profil de tolérance. Concernant la sécurité oncologique, l'hétérogénéité de la cohorte ne permet pas de tirer de conclusions et nécessiterait une étude de plus grande ampleur appariée sur le type, le stade et le traitement du cancer sous-jacent.</p>		
Composition du Jury :			
Président :	Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLÉ		
Assesseeurs :	Monsieur le Professeur Laurent MORTIER		
	Madame le Docteur Anne-Caroline COTTENCIN		
Directeur de thèse :	Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX		