

À PROPOS DE L'AUTEUR

Vimal H. Prajapati, MD, FRCPC

Le Dr Prajapati est professeur adjoint d'enseignement clinique à l'Université de Calgary, co-créateur de The Dermatology Philosophy, ainsi que co-fondateur et co-directeur du Skin Health & Wellness Centre, du Dermphi Centre, du Dermatology Learning Institute, du Dermatology Research Institute, de Dermphi Therapeutics, et du D&P Commercial Group. En outre, il a lancé plusieurs initiatives de sous-spécialité, notamment des cliniques multidisciplinaires pour la morphee pédiatrique, la sclérodermie pédiatrique et le psoriasis pédiatrique à Calgary, des cliniques de prise en charge rapide pour le psoriasis et de l'eczéma à Calgary, ainsi que des cliniques rurales de proximité pour le psoriasis et l'eczéma à Medicine Hat.



RECENSION FONDÉE SUR DES DONNÉES PROBANTES DES THÉRAPIES SYSTÉMIQUES CONTRE LE PSORIASIS EN PLAQUES D'INTENSITÉ MODÉRÉE OU GRAVE CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES

Introduction

Le psoriasis est une affection inflammatoire chronique de la peau à médiation immunitaire qui touche 2 à 3 % de l'ensemble de la population¹. La maladie se manifeste pendant l'enfance ou l'adolescence dans au plus un tiers des cas². La forme la plus courante est le sous-type de plaque³.

Le psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave peut avoir des répercussions significatives sur la qualité de vie des patients pédiatriques qui en sont atteints et des adultes qui en prennent soin^{4,5}. Par conséquent, un traitement systémique s'impose souvent dans bien des cas. Le choix du traitement approprié pour les patients appartenant à ce groupe peut toutefois représenter un véritable défi, compte tenu de la rareté de données, de directives internationales standardisées ou d'options ayant été homologuées.

Le présent article a pour objet de passer en revue les données probantes disponibles sur les thérapies systémiques utilisées pour traiter les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave. Seules les études les plus rigoureuses feront l'objet d'une analyse détaillée.

Aperçu

Les thérapies systémiques pour les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave peuvent être classées dans les groupes non biologiques et biologiques. Ce classement est décrit dans la figure 1. Malgré un arsenal thérapeutique en expansion, seuls l'éta nercept et l'ustékinumab sont homologués par Santé Canada pour utilisation chez les enfants et les adolescents (éta nercept : 4 à 17 ans; ustékinumab : 6 à 17 ans)⁶.

Dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 390 patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave (âge moyen au diagnostic, 8,4 ans; intervalle moyen de 3,0 ans entre le diagnostic et le début du traitement systémique, 20 sites de plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe), le traitement le plus fréquemment utilisé a été le méthotrexate (69 %), suivi de l'éta nercept (21 %), de l'acitrétine (15 %) et de la

	Non biologique			Biologique			
	Immunosuppresseurs classiques	Inhibiteurs de la PDE4	Rétinoïdes	Inhibiteurs du TNF- α	Inhibiteurs des IL-12/23	Inhibiteurs de IL-17	Inhibiteurs de IL-23
Selon l'homologation (Homologué par Santé Canada) / Études comparatives avec un agent actif ou contrôlées par placebo terminées avec données publiées et disponibles				Étanercept (4 à 17 ans)	Ustékinumab (6 à 17 ans)		
Hors homologation (Non homologué par Santé Canada) / Études comparatives avec un agent actif ou contrôlées par placebo terminées avec données publiées et disponibles	Méthotrexate			Adalimumab		Ixékiuzumab	
Selon l'homologation (Non homologué par Santé Canada) / Études comparatives avec un agent actif ou contrôlées par placebo en cours ou prévues		Aprémilast		Certolizumab		Brodalumab Sécukinumab	Guselkumab Risankizumab
Hors homologation (Non homologué par Santé Canada) / Aucune étude contrôlée ou études comparatives avec un agent actif	Cyclosporine		Acitrétine	Infliximab			

Figure 1. Thérapies systémiques utilisées pour traiter les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave, d'après Prajapati, VH.

cyclosporine (8 %)⁷. Comparativement au méthotrexate, davantage d'événements indésirables (EI) ont été signalés avec la cyclosporine et l'acitrétine, tandis que moins d'EI ont été signalés avec les inhibiteurs du TNF- α (seuls l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab ont été inclus). La présence d'un ou de plusieurs EI connexes (RC : 1,76; IC à 95 % : 1,06 à 2,92; $p = 0,03$), EI gastro-intestinaux (RC : 11,49; IC à 95 % : 3,31 à 39,88; $p = 0,001$), EI entraînant l'arrêt du traitement (RC : 5,69; IC à 95 % : 1,31 à 24,82; $p = 0,02$) ou des résultats anormaux d'essais en laboratoire (RC : 5,87; IC à 95 % : 1,81 à 18,99; $p = 0,003$) étaient plus probables avec le méthotrexate qu'avec les inhibiteurs du TNF- α , mais la présence d'une ou plusieurs infections connexes était moins probable avec le méthotrexate qu'avec les inhibiteurs du TNF- α . De plus, chez les sujets traités par méthotrexate, l'utilisation d'acide folique six jours par semaine (RC : 0,16; IC à 95 % : 0,06 à 0,41; $p < 0,001$) ou sept jours par semaine (RC : 0,21; IC à 95 % : 0,08 à 0,58; $p = 0,003$) offrait une meilleure protection contre les EI gastro-intestinaux que la prise d'acide folique un jour par semaine, quelle que soit la dose hebdomadaire totale. Dans une étude rétrospective multicentrique portant sur 289

patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave (âge moyen : 11 ans ; quatre sites d'un seul pays européen), le traitement le plus fréquemment utilisé a été le méthotrexate (31 %), suivi de la cyclosporine (29 %) et de l'acitrétine (22 %)⁸. Les taux de survie à un an pour l'acitrétine, le méthotrexate et la cyclosporine étaient respectivement de 36 %, 21 % et 15 %. Le déterminant le plus important de la survie aux médicaments, qui diminuait avec le temps, était la réponse au traitement. L'American Academy of Dermatology et la National Psoriasis Foundation ont récemment publié des lignes directrices sur la prise en charge du psoriasis chez les patients en pédiatrie⁹. Le méthotrexate, la cyclosporine, l'acitrétine, l'étanercept, l'adalimumab, l'infliximab et l'ustékinumab étaient tous considérés comme des thérapies systémiques efficaces contre le psoriasis en plaques chez les enfants ou les adolescents; mais de ceux-ci, seulement trois (étanercept, adalimumab, et ustékinumab) étaient associées au degré le plus élevé en ce qui a trait aux données probantes (I) et seulement deux (étanercept et ustékinumab) ont reçu la meilleure recommandation (A).

Non biologiques Méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur classique. Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques n'a pas été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, cet usage est considéré comme étant hors indication. La posologie pédiatrique standard est de 0,2 à 0,7 mg/kg (jusqu'à un maximum de 25 mg) une fois par jour⁹. Le méthotrexate est distribué sous forme de comprimé oral ou d'injection sous-cutanée. Il est recommandé de procéder à des analyses de laboratoire avant et pendant le traitement⁹. Dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, à double insu, comportant une comparaison avec un agent actif et une répartition aléatoire des sujets ($n = 114$), le méthotrexate (0,1 à 0,4 mg/kg, à raison d'une dose maximale de 25 mg/semaine) a été comparé à l'adalimumab (0,4 mg/kg et 0,8 mg/kg, à raison d'une dose maximale de 40 mg/semaine) chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques de grave intensité (≥ 4 à < 18 ans)¹⁰. À la 16^e semaine, la proportion de sujets traités par méthotrexate ayant atteint le score PASI 75 était significativement moins élevée que celle des sujets ayant été traités par adalimumab,

à raison de 0,8 mg/kg (soit 32 % p/r 58 %, $p = 0,027$). De plus, le score PASI 90, PASI 100 et PGA 0/1 a respectivement été obtenu chez 22 %, 3 % et 41 % des sujets. Bien que ces réponses aient été moins élevées sur le plan numérique, elles n'étaient pas significatives comparativement à celles obtenues chez les patients traités par adalimumab à raison de 0,8 mg/kg (soit respectivement $p = 0,466$, $p = 0,056$ et $p = 0,083$). La variation selon le score IQCDL était de -5,0 chez les sujets ayant été traités par méthotrexate, comparativement à -6,6 chez ceux ayant été traités par adalimumab ($p = 0,304$) à raison de 0,8 mg/kg, tandis que la variation selon le score PedsQ était de 1,9 chez les sujets ayant été traités par méthotrexate, comparativement à 10,8 chez les patients ayant été traités par adalimumab à raison de 0,8 mg/kg ($p = 0,005$). L'EI qui a été associé le plus souvent au traitement par méthotrexate était une infection (57 %), mais aucun cas n'a été jugé grave.

Aprémilast

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase-4. Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques n'a pas été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, cet usage est considéré comme étant hors indication. Bien qu'une dose pédiatrique standard n'ait pas encore été déterminée, les deux essais cliniques ayant été effectués à ce jour ont porté sur une dose de 20 mg administrée deux fois par jour et une dose de 30 mg administrée deux fois par jour¹¹⁻¹³. Ce traitement est disponible sous forme de comprimé pris oralement. Comme c'est le cas chez les adultes, il n'est pas nécessaire de procéder à des tests de laboratoire. Dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique de phase II, 42 patients atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave ont reçu une dose d'aprémilast déterminée en fonction de leur poids (12 à 17 ans et 35 kg : 20 ou 30 mg deux fois par jour; 6 à 11 ans et 15 kg : 20 mg deux fois par jour)¹¹. À la 16^e semaine, l'amélioration selon le score PASI moyen était de

70 % (adolescents : dose de 20 mg), de 67 % (adolescents : dose de 30 mg) et de 79 % (enfants : dose de 20 mg). Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment sont des nausées (52 %), des maux de tête (45 %), des douleurs abdominales (43 %), des rhino-pharyngites (38 %), de la diarrhée (36 %) et des vomissements (31 %). Des nausées, des rhino-pharyngites et de la diarrhée ont été signalées plus fréquemment chez les adolescents que chez les enfants, tandis que des maux de tête, des douleurs abdominales et des vomissements ont été signalés plus fréquemment chez les enfants que chez les adolescents. Les nausées, les maux de tête et la diarrhée survenaient généralement au cours du premier mois de traitement et se résorbaient dans les trois jours suivants. Une perte de poids modérée a été observée chez deux adolescents, mais elle était transitoire et s'est ensuite résorbée. Bien que l'innocuité globale du traitement par aprémilast chez les enfants et les adolescents soit généralement similaire à celle observée chez les adultes, cet essai clinique a permis d'observer une plus grande occurrence des EI signalés le plus souvent. Le titrage de la dose ne faisait pas partie des objectifs de cette étude et pourrait avoir contribué à cette constatation. Une étude multicentrique de phase III, ouverte et contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire des sujets et une phase de prolongation à long terme est en cours^{12,13}.

Autres agents non biologiques

La cyclosporine est un immunosuppresseur classique, alors que l'acitrétine est un rétinoïde. Bien que ces deux agents soient fréquemment utilisés pour traiter les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques, l'indication homologuée par Santé Canada ne couvre pas les enfants et les adolescents. La dose pédiatrique standard est de 1 à 5 mg/kg/jour pour la cyclosporine et de 0,1 à 1 mg/kg/jour pour l'acitrétine⁹. La cyclosporine et l'acitrétine sont toutes deux distribuées sous forme de capsules orales. Il est recommandé de procéder à des analyses de laboratoire

avant et pendant le traitement⁹. À l'heure actuelle, aucune donnée provenant d'études comparatives rigoureuses et contrôlées par placebo ou par agents actifs n'a été publiée pour appuyer l'utilisation de la cyclosporine et de l'acitrétine chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave. Nous ne disposons que de rapports de cas et de séries de cas⁹.

Biologiques Étanercept

L'étanercept est un agent biologique qui inhibe le TNF- α . Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques a été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, elle est considérée comme étant conforme à l'homologation (4 à 17 ans). La dose pédiatrique standard est de 0,8 mg/kg (jusqu'à concurrence de 50 mg) une fois par semaine, mais une dose de 0,4 mg/kg administrée deux fois par semaine a également fait l'objet d'études dans le cadre d'essais cliniques. L'étanercept est distribué sous forme de solution pour injection sous-cutanée. Des examens de laboratoire avant le traitement et un dépistage annuel de la tuberculose sont recommandés chez les personnes particulièrement vulnérables⁹.

Dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire des sujets ($n = 211$), le traitement par étanercept (à raison d'une dose de 0,8 mg/kg une fois par semaine, jusqu'à concurrence de 50 mg/semaine) a été comparé à un placebo chez des patients pédiatriques qui étaient atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave (de 4 à 17 ans)¹⁴. À la 12^e semaine, l'étanercept s'est révélé plus efficace qu'un placebo ($p < 0,001$) selon le score PASI 50 (75 % p/r 23 %), le score PASI 75 (57 % p/r 11 %), le score PASI 90 (27 % p/r 7 %) et le score PGA 0/1 (53 % p/r 13 %).

De plus, l'amélioration moyenne selon l'indice de qualité de vie de la dermatologie infantile (CDLQI) par rapport aux valeurs de départ était plus importante chez les sujets traités par étanercept comparativement à

ceux ayant reçu un placebo (52 % p/r 18 %, $p < 0,001$). Une sous-analyse a permis d'observer des différences significatives ($p < 0,001$) dans la variation de l'indice IQDC par rapport aux valeurs de référence dès la deuxième semaine, lorsque l'on compare l'étaercept au placebo (27 % p/r 8 %)¹⁵. À la 36^e semaine, soit après 24 semaines de traitement en mode ouvert, le score PASI 75 a été atteint respectivement chez 68 % et 65 % des sujets, avec des améliorations moyennes respectives de 63 % et de 59 % selon l'indice CDLQI, chez les sujets affectés à un traitement par étaercept par rapport à ceux recevant un placebo¹⁴. Pendant la phase finale de retrait et reprise du traitement, un traitement intermittent s'est également révélé efficace, puisque 80 % des sujets traités par étaercept ont conservé ou regagné le score PASI 75 à la fin de la période de 12 semaines¹⁴-¹⁶. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent sont des infections des voies respiratoires supérieures, des maux de tête et des rhino-pharyngites¹⁴. Quatre effets indésirables graves se sont produits chez trois sujets traités par étaercept pendant la phase en mode ouvert. Ces cas comprenaient trois infections. Tous ces cas ont été résolus sans séquelles.

L'essai clinique susmentionné a été suivi d'une phase de prolongation à long terme¹⁷,¹⁸. Sur les 182 sujets inscrits, 181 ont reçu un traitement. De ce nombre, 140 (77 %) et 69 (38 %) ont respectivement participé à l'essai jusqu'à la 96^e et la 264^e semaine. À la 96^e semaine, la réponse obtenue chez les sujets traités par étaercept correspondait toujours aux scores PASI 50 (89 %), PASI 75 (61 %), PASI 90 (30 %), et PGA 0/1 (47 %)¹⁷. Lors de cette analyse intermédiaire, 80 % des sujets ont signalé au moins un effet indésirable. Cinq effets indésirables graves ont été signalés chez trois patients, mais aucun n'était lié au traitement. À la 264^e semaine, le nombre de sujets traités par étaercept ayant obtenu les scores PASI 75, PASI 90 et sPGA 0/1 étaient respectivement ~60 à 70 %, ~30 à 40 %, et ~40 à 50 %¹⁸. Lors de l'analyse finale, 89 % des sujets ont

signalé au moins un événement indésirable. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent sont des infections des voies respiratoires (38 %), des rhino-pharyngites (26 %) et des maux de tête (22 %). Huit effets indésirables graves ont été signalés chez sept sujets; mais un seul (cellulite) a été considéré comme étant lié au traitement. Aucun cas d'infection opportuniste ou de malignité n'a été signalé.

Adalimumab

L'adalimumab est un agent biologique qui inhibe le TNF- α . Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques n'a pas été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, cet usage est considéré comme étant hors indication. La dose pédiatrique standard est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg) au départ, puis à la 1^{re} et à la 2^e semaine, et toutes les 2 semaines par la suite⁹. L'adalimumab est distribué sous forme de solution pour injection sous-cutanée. Des examens de laboratoire avant le traitement et un dépistage annuel de la tuberculose sont recommandés chez les personnes particulièrement vulnérables⁹.

Dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, à double insu, comportant une comparaison avec un agent actif et une répartition aléatoire des sujets ($n = 114$), l'adalimumab (0,4 mg/kg à 0,8 mg/kg, à raison d'une dose maximale de 40 mg/semaine) a été comparé au méthotrexate (0,1- 0 à 0,4 mg/kg, à raison d'une dose maximale de 25 mg/semaine) chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques de grave intensité (≥ 4 à < 18 ans)⁹. La proportion de sujets ayant obtenu un score PASI 75 à la 16^e semaine était significativement plus élevée chez les sujets traités par adalimumab, à raison de 0,8 mg/kg, comparativement à ceux traités par méthotrexate (58 % p/r 32 %, $p = 0,027$). Cette différence a été observée dès la 4^e semaine (24 % p/r 0 %, $p = 0,002$); comparativement au méthotrexate, le traitement par adalimumab, à raison de 0,8 mg/kg, a également été

associé à un taux numériquement, mais non significativement, plus élevé, selon les scores PASI 90 (29 % p/r 22 %, $p = 0,466$), PASI 100 (18 % p/r 3 %, $p = 0,056$), et PGA 0/1 (61 % p/r 41 %, $p = 0,083$).

En outre, la variation selon le score IQCDL était de -6,6 chez les sujets ayant été traités par adalimumab à raison de 0,8 mg/kg comparativement à -5,0 chez ceux ayant été traités par méthotrexate ($p = 0,304$), tandis que la variation selon le score PedsQ était de 10,8 chez les sujets ayant été traités par adalimumab à raison de 0,8 mg/kg et de 1,9 chez les patients ayant été traités par méthotrexate ($p = 0,005$). La proportion de sujets traités par adalimumab, à raison de 0,4 mg/kg, qui avaient obtenu les scores IPAP 75, IPAP 90, IPAP 100 et IGP à la 16^e semaine est respectivement 44 %, 31 %, 10 % et 41 %. Des infections sont l'effet indésirable qui a été observé le plus souvent chez les sujets traités par adalimumab. Celles-ci ont été signalées chez 45 % (adalimumab, à raison de 0,8 mg/kg) et 56 % (adalimumab, à raison de 0,4 mg/kg) des sujets; une seule (intoxication alimentaire codée comme une infection gastro-intestinale) a été jugée grave. Au total, trois effets indésirables graves ont été signalés, mais ils ont été désignés comme n'étant pas liés au traitement.

L'essai clinique susmentionné a été suivi d'une phase de prolongation à long terme¹⁹. Sur les 114 sujets répartis aléatoirement au cours de la phase initiale du traitement, 108 ont participé à la phase de prolongation à long terme ($n = 36$ dans chaque groupe) et 90 (83 %) ont participé à l'étude jusqu'à la fin, soit la 52^e semaine. Au total, 93 sujets ont été traités par adalimumab, à raison de 0,8 mg/kg. L'efficacité, telle que déterminée par le score PASI 75, s'est maintenue ou s'est améliorée du début à la fin de la phase de prolongation à long terme. À la 52^e semaine, la proportion globale de sujets qui avaient obtenu les scores PASI 75, PASI 90, PASI 100 et IGP 0/1 était respectivement 69 %, 48 %, 30 % et 60 %. Les scores

CDLQI et PedsQL s'étaient également améliorés à la 52^e semaine. Pour l'analyse finale, 79 % des sujets ont déclaré au moins un effet indésirable. Des rhino-pharyngites (26 %), des maux de tête (21 %) et des rhino-pharyngites (12 %) sont les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent. Enfin, cinq effets indésirables graves se sont produits chez cinq sujets, mais un seul (nævus oculaire) pourrait être lié au traitement. Aucun cas de malignité n'a été signalé, mais deux sujets (1,9 %) ont été atteints de tuberculose latente (mais non active).

Ustékinumab

L'ustékinumab est un produit biologique qui inhibe l'IL-12 et l'IL-23. Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques a été homologuée par Santé Canada. Elle est donc considérée comme étant conforme à son indication (6 à 17 ans). Les doses pédiatriques standard sont de 0,75 mg/kg (≤ 60 kg) de 45 mg (> 60 kg, mais ≤ 100 kg) et de 90 mg (> 100 kg) au départ, puis à la 1^{re} et à la 2^e semaine, et à toutes les 12 semaines par la suite⁹. L'ustékinumab est distribué sous forme de solution pour injection sous-cutanée. Des examens de laboratoire avant le traitement et un dépistage annuel de la tuberculose sont recommandés chez les personnes particulièrement vulnérables⁹.

Dans une étude multicentrique à double insu de phase III, contrôlée par placebo (n = 110) et avec répartition aléatoire des sujets, la dose d'ustékinumab déterminée en fonction du poids, soit les deux doses standard (60 kg : 0,75 mg/kg; > 60 kg et ≤ 100 kg : 45 mg; > 100 kg : 45 mg) et la moitié de la dose standard (60 kg : 0,375 mg/kg; > 60 kg, mais ≤ 100 kg : 22,5 mg; > 100 kg : 90 mg), ont été comparées à un placebo chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave (de 12 à 17 ans)²⁰. À la 12^e semaine, la dose standard et la moitié de la dose standard se sont révélées plus efficaces qu'un placebo ($p < 0,001$) selon le score PASI 0/1 (69,4 % et 67,6 % p/r 5,4 %), le score PASI 0

(47,2% et 32,4 % p/r 2,7 %), le score PASI 75 (80,6% et 78,4 % p/r 10,8 %) et le score PASI 90 (61,1% et 54,1% p/r 5,4 %). Ces réponses ont été maintenues de la 12^e à la 52^e semaine chez les sujets traités par ustékinumab dès le départ. Au cours de la 12^e semaine, 44 % des sujets du groupe ayant reçu un traitement standard et 51 % des sujets du groupe ayant reçu la moitié de la dose standard par ustékinumab ont signalé au moins un effet indésirable. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent sont des rhino-pharyngites (3 % pour la dose standard et 14 % pour la moitié de la dose d'ustékinumab) et des maux de tête (8 % pour la dose standard et 11 % pour la moitié de la dose d'ustékinumab). À la 60^e semaine, 82 % des sujets traités par ustékinumab ont déclaré au moins un effet indésirable. Ceux qui ont été signalés le plus souvent sont des rhino-pharyngites (35 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (13 %). Des infections ont été signalées chez 67 % des sujets traités par ustékinumab, mais seulement deux cas (pyélonéphrite et otite) ont été jugés graves. Aucun cas d'infection opportuniste ou de malignité n'a été signalé. Dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique de phase III (n = 44), les patients pédiatriques (6 à 11 ans) atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave ont reçu une dose d'ustékinumab déterminée en fonction de leur poids (< 60 kg : 0,75 mg/kg; ≥ 60 kg et ≤ 100 kg : 45 mg; > 100 kg : 90 mg)²¹. À la 12^e semaine, les scores PGA 0/1, PGA 0, PASI 75, PASI 90, PASI 100 et CLDQI 0/1 avaient été obtenus respectivement par 77%, 39%, 84%, 64%, 34% et 62% des sujets traités par ustékinumab, avec une variation moyenne de -6,3 à l'indice CDLQI. Ces réponses ont été maintenues de la 12^e à la 52^e semaine. À la 56^e semaine, 77 % des sujets traités par ustékinumab ont déclaré au moins un effet indésirable. Ceux qui ont été déclarés le plus souvent sont des rhino-pharyngites (25 %), des pharyngites (14 %) et des infections des voies respiratoires supérieures. Des infections ont été observées

chez 66 % des sujets traités par ustékinumab. Trois effets indésirables graves ont été signalés, mais ils ont été désignés comme n'étant pas liés au traitement.

Ixékizumab

L'ixékizumab est un produit biologique qui inhibe l'IL-17, l'IL-17A plus précisément. Son utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de psoriasis en plaques n'a pas été homologuée par Santé Canada. Par conséquent, cet usage est considéré comme étant hors indication. La dose pédiatrique standard comprend des doses d'attaque de 160 mg (> 50 kg), de 80 mg (≥ 25 kg à ≤ 50 kg) ou de 40 mg (< 25 kg) suivies de doses d'entretien de 80 mg (> 50 kg), de 40 mg (≥ 25 kg à ≤ 50 kg) ou de 20 mg (< 25 kg) toutes les 4 semaines par la suite²². L'ixékizumab est distribué sous forme de solution pour injection sous-cutanée. Des examens de laboratoire avant le traitement et un dépistage annuel de la tuberculose sont recommandés chez les personnes particulièrement vulnérables⁹.

Dans une étude multicentrique à double insu de phase III, contrôlée par placebo (n = 171), avec répartition aléatoire des sujets, le traitement par ixékizumab (< 25 kg : dose d'attaque de 40 mg/dose d'entretien de 20 mg; ≥ 25 kg et ≤ 50 kg : dose d'attaque de 80 mg/dose d'entretien de 40 mg; > 50 kg : dose d'attaque de 160 mg/dose d'entretien de 80 mg) a été comparé à un placebo chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis d'intensité modérée ou grave)²². À la 12^e semaine, l'ustékinumab s'est avéré plus efficace qu'un placebo ($p < 0,001$) selon le score PASI 50 (92 % p/r 38 %), le score PASI 75 (89 % p/r 25 %), le score PASI 90 (78 % p/r 5 %), le score PASI 100 (50 % p/r 2 %), le score sPGA 0/1 d'évaluation statique par le médecin (81 % p/r 11 %), le score sPGA 0 (52 % p/r 2 %), l'échelle NRS ≥ 4 (71 % p/r 20 %), l'indice CDLQI/DLQI 0/1 (64 % p/r 23 %) et le score PatGA 0/1 d'évaluation globale par le patient (79 % p/r 16 %). En outre, des différences importantes entre le traitement par ixékizumab et le placebo ont été observées dès la 1^{re}

semaine selon le score PASI 50 ($p < 0,001$), PASI 75 ($p = 0,032$) et l'échelle NRS ≥ 4 ($p = 0,008$) d'évaluation de la gravité des démangeaisons, et dès la 4^e semaine ($p < 0,001$) selon le score PASI 90, le score PASI 100, l'indice sPGA 0/1 et l'indice sPGA 0. Une proportion plus élevée de sujets traités par ixékizumab que de patients ayant reçu un placebo a obtenu une clairance du cuir chevelu et du psoriasis génital à la 12^e semaine ($p < 0,001$). De plus, comparativement au placebo, le traitement par ixékizumab a été associé à un changement moyen beaucoup plus important à la 12^e semaine par rapport aux valeurs de départ selon l'échelle NRS d'évaluation de la gravité des démangeaisons ($p < 0,001$), l'indice NAPSI ($p = 0,005$), l'indice PSSI ($p < 0,001$) et l'indice PPASI ($p = 0,006$). La réponse à la 12^e semaine chez les sujets traités par ixékizumab s'était maintenue ou améliorée davantage à la 48^e semaine selon le score PASI 50 (92 %), le score PASI 75 (90 %), le score PASI 90 (83 %), le score PASI 100 (55 %), l'indice PGA 0/1 (81 %), l'indice sPGA 0 (57 %), l'échelle NRS ≥ 4 (87 %), l'indice QDC/IDDLQ 0/1 (76 %) et l'indice PatGA 0/1 (86 %), avec une élimination totale sur des zones spécifiques, notamment les ongles (50 %), le cuir chevelu (74 %), la paume et la plante des pieds (76 %) et les organes génitaux (90 %). À la 12^e semaine, 56 % des sujets traités par ixékizumab ont déclaré au moins un effet indésirable. Des infections ont été signalées dans 32 % des cas, mais aucun de ces cas n'était grave. À la 48^e semaine, 82 % des sujets traités par ixékizumab ont déclaré au moins un effet indésirable, dont 13 qui ont été considérés comme étant graves, et des infections dans 66 % des cas (deux graves : otite aiguë et amygdalite). Au total, quatre sujets (2 %) ont probablement développé la maladie de Crohn (un pendant le traitement à double insu et trois pendant le traitement d'entretien). Aucun cas d'infection opportuniste ou de malignité n'a été signalé.

Dans le cadre de l'essai clinique susmentionné, le traitement par ixékizumab a également été comparé au traitement par étanercept dans les pays où l'étanercept avait été homologué chez les enfants atteints de psoriasis de grave intensité²². À la 12^e semaine, la réponse

obtenue chez les sujets traités par ixékizumab était beaucoup plus élevée que celle observée chez les sujets traités par étanercept selon le score PASI 90 (76 % p/r 40 %, $p = 0,003$), le score PASI 100 (61 % p/r 17 %, $p < 0,001$) et l'indice sPGA 0 (63 % p/r 17 %, $p < 0,001$). De plus, la réponse obtenue chez les sujets traités par ixékizumab était numériquement, mais pas significativement meilleure, que chez les patients traités par étanercept selon le score PASI 75 (84 % p/r 63 %, $p = 0,089$) et l'indice sPGA 0/1 (76 % p/r 53 %, $p = 0,070$).

Autres biologiques

Malgré leur indication dans le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques, les autres produits biologiques qui inhibent le TNF- α (infliximab; certolizumab), l'IL-17 (brodalumab; sécukinumab) et l'IL-23 (guselkumab; risankizumab) n'ont pas été homologués par Santé Canada pour être utilisés dans le traitement des enfants et des adolescents. Une étude de phase III portant sur le traitement par sécukinumab est maintenant terminée, et la phase de prolongation à long terme est en cours^{23,24}. Des études en cours portent également sur le brodalumab, le certolizumab, le guselkumab et le risankizumab²⁵⁻²⁸.

Conclusion

Des études bien conçues, avec répartition aléatoire des sujets, et contrôlées par placebo ou par comparateur actif, ont documenté l'efficacité et la sécurité du méthotrexate, de l'adalimumab, de l'étanercept, de l'ixékizumab et de l'ustékinumab dans le psoriasis en plaques pédiatrique, en comparant uniquement le méthotrexate et l'adalimumab ainsi que l'ixékizumab et l'étanercept. Les essais cliniques portant sur l'utilisation du sécukinumab sont terminés, tandis que ceux portant sur l'utilisation d'apremilast, de brodalumab, de certolizumab, de guselkumab et de risankizumab sont actuellement en cours ou prévues. L'évolution du paysage thérapeutique évolue et de nouvelles données solides à court et à long terme contribuent à répondre aux besoins non satisfaits en matière

de traitements systémiques homologués par Santé Canada pour les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave.

Références :

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-385.
2. de Jager ME, de Jong EM, Meeuwis KA, et al. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(11):1333-1339.
3. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Kremers HM. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979-987.
4. Randa H, Todberg T, Skov L, Larsen LS, Zachariae R. Health-related quality of life in children and adolescents with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):555-563.
5. Remrod C, Sjostrom K, Svensson A. Psychological differences between early- and late-onset psoriasis: a study of personality traits, anxiety and depression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):344-350.
6. Lansang P, Bergman JN, Fiorillo L, et al. Management of pediatric plaque psoriasis using biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):213-221.
7. Bronckers IMGJ, Seyger MMB, West DP, et al. Safety of systemic agents for the treatment of pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(11):1147-1157.
8. Ergun T, Seckin Gencosmanoglu D, Alpsoy E, et al. Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: a multicenter, cohort study. *J Dermatol*. 2017;44(6):630-634.
9. Menter A, Cordoro KM, Davis DRM, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161-201.
10. Papp KA, Thaci D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):40-49.
11. Paller AS, Hong Y, Becker EM, et al. Pharmacokinetics and safety of apremilast in pediatric patients with moderate to

- severe plaque psoriasis: results from a phase 2 open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):389-397.
12. Efficacy and Safety Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03701763; Accessed June 15, 2020.
 13. A Long-term Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04175613; Accessed June 15, 2020.
 14. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *New Engl J Med.* 2008; 358(3):241-251.
 15. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):64-70.
 16. Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, Pariser D, Creamer K, Kricorian G. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):769-774.
 17. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):762-768.
 18. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):280-287.
 19. Thaci D, Papp KA, Marcoux D, et al. Sustained long-term efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis from a randomized, double-blind, phase III study. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1177-1189.
 20. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603.
 21. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol.* 2020 Mar 16; doi: 10.1111/bjd.19018. Online ahead of print.
 22. Paller AS, Seyger MMP, Alejandro Magarinos G, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study, in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol.* 2020 Apr 21; doi: 10.1111/bjd.19147. Online ahead of print.
 23. Pediatric Study in Children and Adolescents With Severe Plaque Psoriasis; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02471144; Accessed June 15, 2020.
 24. Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Efficacy of Secukinumab in Pediatric Patients of Age 6 to < 18 Years, With Moderate to Severe Plaque Psoriasis; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03668613; Accessed June 15, 2020.
 25. An Open-label, Single-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brodalumab in Pediatric Subjects; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03240809; Accessed June 15, 2020.
 26. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Drug Concentration of Certolizumab Pegol (CZP) in Children and Adolescent Study Participants With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (PSO) (CIMcare); *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04123795; Accessed June 15, 2020.
 27. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants (PROTOSTAR); *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03451851; Accessed June 15, 2020.
 28. A Study of Subcutaneous Risankizumab Injection for Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Change in Disease Symptoms; *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04435600; Accessed June 15, 2020.