

Actualités pathogénique et thérapeutique du rhumatisme psoriasique

Professeur Oniankitan Owonayo

Email : owonayo@yahoo.com

Rhumatisme psoriasique

- Maladie inflammatoire chronique, clinique hétérogène,
- Considérée d'abord comme forme clinique de la PR par la suite classée dans les spondyloarthrites.
- Prévalence et conséquences sur le plan fonctionnel non négligeables
- Actuellement meilleure compréhension de la physiopathologie
 - Tendance à l'individualisation
 - développement de nouveaux traitements.
-

Rhumatisme psoriasique

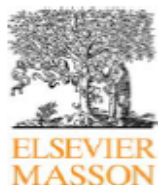
- Maladie hétérogène avec un grand spectre clinique (arthrite périphérique, enthésite, dactylite, atteinte axiale), extra-articulaire (psoriasis cutané, unguéal,)
- une évolution clinique variable.
- associée souvent à de multiples comorbidités (syndrome métabolique, obésité, diabète de type 2, hypertension, dépression) et à un risque cardiovasculaire accru.


Epidémiologie du rhumatisme psoriasique

- Prévalence du RP/population générale : 0,1-1%
- prévalence du RP/psoriasis cutané: 40%
- Hommes = femmes (entre 30 et 50 ans).
- L'atteinte articulaire se développe : 5 à 10 ans après l'apparition des lésions cutanées (75%)
- Synchrones des manifestations articulaires dans 10 à 15 % des cas ;
- Précèdent les signes cutanés : Chez 10 à 15 % des malades, les signes articulaires

Epidémiologie RP en Afrique

Revue du rhumatisme 78 (2011) 412–415



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Le rhumatisme psoriasique en Afrique subsaharienne[☆]

Dieu-Donné Ouédraogo^a, Oliver Meyer^{b,*}

Tableau 1

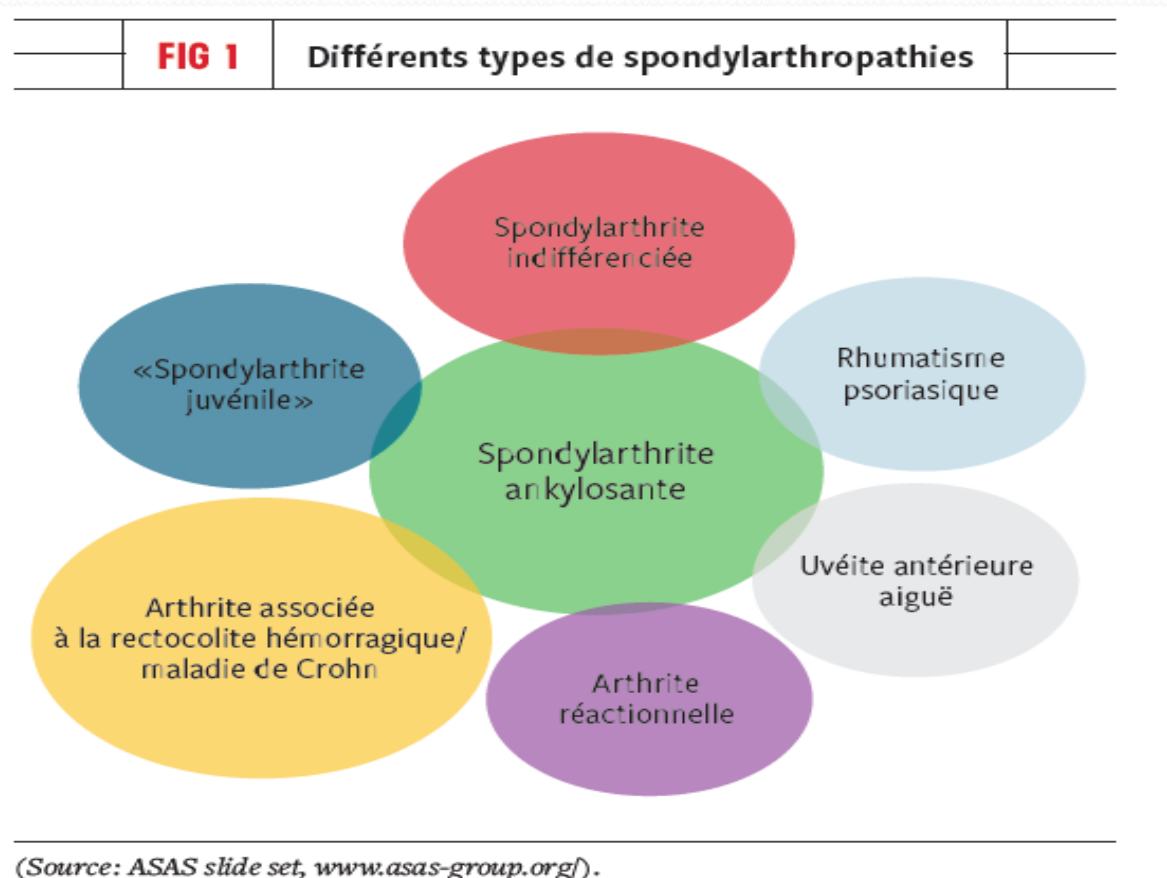
Résumé des principales études sur la prévalence du rhumatisme psoriasique en Afrique subsaharienne.

Références	Pays	Période	Population	Effectif	RP (%) ^a	(% RP +VIH) ^b
[19]	Ouganda	1980	Rhumatologie	–	7 (–)	(–)
[23]	Côte-d'Ivoire	1983–1988	Rhumatologie-dermatologie	8233	10 (0,13)	(40)
[24]	Congo	1989–1990	Rhumatologie-dermatologie	348	0 (0)	(–)
[26]	Zambie	1994–1997	Rhumatologie	702	28 (4)	(96,4)
[27]	Burkina Faso	2008	VIH+ sous ARV	336	0 (0)	(–)

^a RP (%): nombre de cas de rhumatisme psoriasique (pourcentage).

^b Prévalence de l'association rhumatisme psoriasique et infection à VIH.

Concept des spondyloarthrites



Concept et formes cliniques des spondyloarthrites

Intérêt du regroupement

- Sur le plan diagnostique, le diagnostic général de SpA se fait grâce à un système de critères qui affirment le diagnostic si le score est > 6
- Sur le plan fondamental, les progrès réalisés dans l'une des affections se répercutent sur les autres (Pathogénie, thérapeutique)

Avancées dans la pathogénie du RP

F1000Research

F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev):2670 Last updated: 16 NOV 2016



CrossMark
← click for updates

REVIEW

Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis [version 1; referees: 2 approved]

Dafna D. Gladman 

Psoriatic Arthritis Program, Centre for Prognosis Studies in the Rheumatic Diseases, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, M5T 2S8, Canada

- Facteurs génétiques
- Facteurs environnementaux
- Facteurs immunologiques

Avancées pathogéniques du PsA

	Locus	Pathogenic function
HLA-B	6	Presents peptide to CD8-positive T cells
HLA-Cw6	6p21.3	Susceptibility marker for psoriasis
RUNX1	17q25	Transcription factor that promotes T-helper-17 cell differentiation
IL12B	5q33.3	Expressed by activated macrophages that serve as essential inducers of T-helper-1 cell development
TNFAIP3	6	Promotes survival of CD4-positive T cells; associated with inflammatory autoimmune diseases
PTPN22	1p13	Lymphocyte-specific tyrosine phosphatase that regulates activation of several immune cells
IL23R	1p32.1-1p31.2	Activation and maintenance of CD8-positive T cells and T-helper-17 cells
IL13	5q31.1	T-helper-2 cell-mediated immunity; gene-environment interaction with tobacco

Table 1: Key candidate genes with single-nucleotide polymorphisms with possible functional links to psoriatic arthritis pathogenesis

Avancées pathogéniques du PsA

Les facteurs environnementaux

- Les infections, les traumatismes, le stress, l'obésité et le tabagisme: impliqués dans le déclenchement du PsA chez les personnes génétiquement prédisposées
- Une étude longitudinale a rapporté des preuves de traumatisme avant l'apparition de l'arthrite psoriasique chez 24,6% des patients.

Avancées dans la pathogénie du RP

- Facteurs immunologiques

F1000Research

F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev):2670 Last updated: 16 NOV 2016



REVIEW

Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis [version 1; referees: 2 approved]

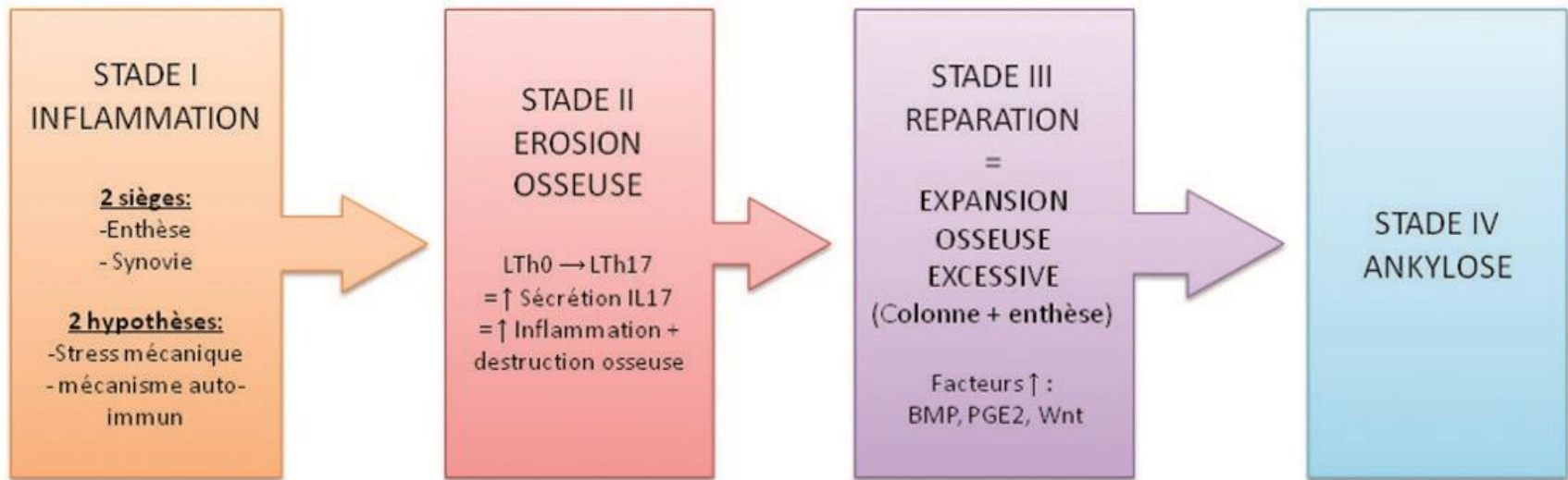
Dafna D. Gladman 

Psoriatic Arthritis Program, Centre for Prognosis Studies in the Rheumatic Diseases, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, M5T 2S8, Canada

Immunological factors

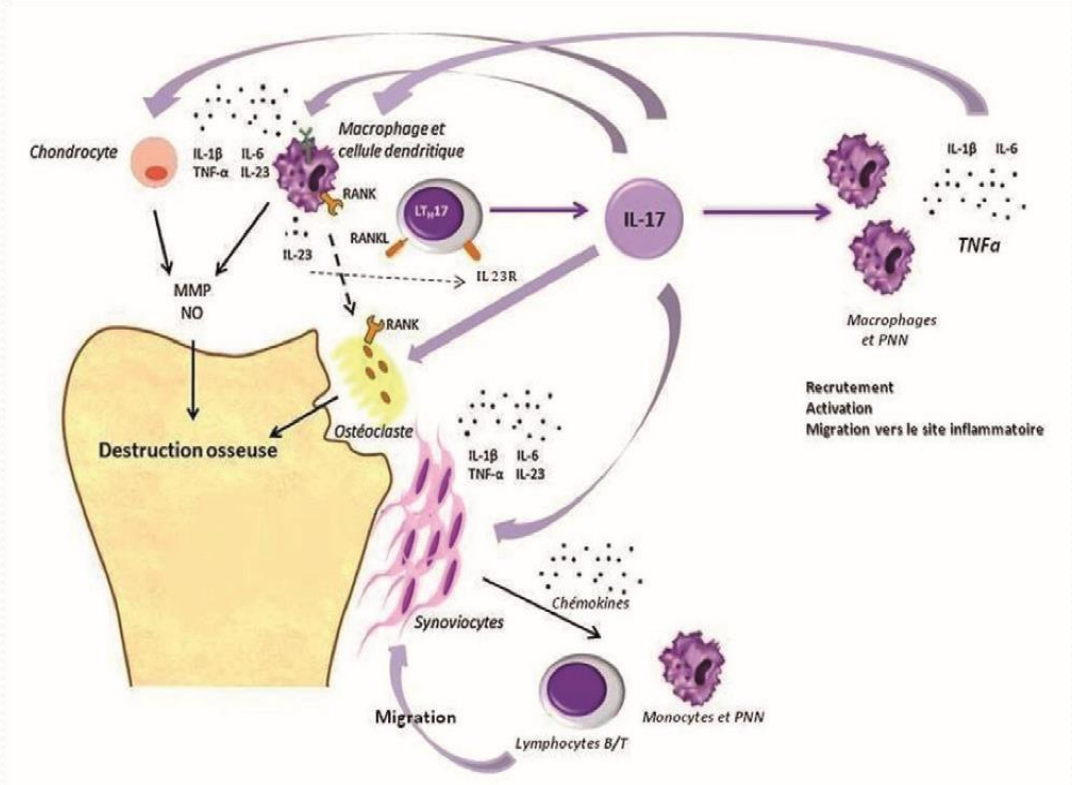
The association with class I HLA alleles, the presence of activated CD8+ T cells and natural killer (NK) cells in the psoriatic synovium, and the response of the disease to immunomodulatory therapy indicate that the immune system, especially the lymphocytes, plays an important role in PsA pathogenesis⁴⁸. Both the innate and the adaptive immune responses are implicated in the pathogenesis of PsA. KIR receptors are found on NK cells and use the HLA molecules as a ligand, implicating the innate immune system. Increased levels of cytokines have been detected in the peripheral blood, skin, and synovium of patients with PsA. While the role of T cells has been suspected for many years, more recently the role of Th17 cells and the IL-17 axis has been elucidated.

Pathogénie des SpA



Les quatre stades de l'ankylosante

Pathogénie SpA



Pathogénie du stade II de la spondylarthrite ankylosante.

- Actualités pharmaceutiques • Supplément formation au n° 527 • 2e trimestre 2013

Différents types de cellules modulatrices de l'inflammation

Lancet 2018; 391: 2273–84

See **Editorial** page 2185

Series 

Psoriatic arthritis 1



The pathogenesis of psoriatic arthritis

Douglas J Veale, Ursula Fearon

Figure 1: Key cell types and secretion of key inflammatory mediators in psoriatic arthritis

T-cell subpopulations Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, and Treg cells secrete proinflammatory or anti-inflammatory cytokines. Dendritic cells, macrophages, ILCs, MAIT cells, NK cells and mast cells produce mostly proinflammatory cytokines. These proinflammatory mediators activate resident cells, including synovial fibroblasts, chondrocytes, osteoblasts, and osteoclasts, which in turn secrete more proinflammatory mediators that can further recruit immune cells into the joints, creating a self-perpetuating inflammatory response. Additionally, synovial fibroblasts secrete matrix-degrading enzymes and RANKL, resulting in cartilage degradation and bone resorption. The inflamed synovial microenvironment leads to the formation of the synovial pannus, enthesal inflammation, and joint destruction. Th=T-helper cell. Treg=regulatory T cell. ILC=innate lymphoid cell. MAIT=mucosal-associated invariant T. NK=natural killer. RANKL=TNF superfamily member 11. TNF α =tumour necrosis factor α . IFN γ =interferon γ . IL=interleukin. TGF β =transforming growth factor β . RANTES=C-C motif chemokine ligand 5. OSM=oncostatin M. GM-CSF=granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. ROS=reactive oxygen species. NO=nitric oxide. MMPs=matrix metalloproteinases. MIF=macrophage migration inhibitory factor. ADAMTS=ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif.

Facteurs immunologiques

	Site of expression	Source	Key functions
Tumour necrosis factor	Increased in synovial tissue and synovial fluid	Macrophages, T cells, fibroblast-like synoviocytes, B cells	Activation of circulating and resident cells to induce production of cytokines, adhesion molecules, chemokines, and matrix metalloproteinases; activation of osteoclasts to enhance cartilage and bone resorption
Interleukin 23a	Increased in synovial tissue, synovial fluid, and enthesis	Macrophages, dendritic cells	Promotion of T-helper-17 cell differentiation and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production
Interleukin 17A/F	Increased in synovial tissue, synovial fluid, and enthesis	T cells, mast cells, natural killer cells	Activation of fibroblast-like synoviocytes, chondrocytes, and osteoclasts; stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase production, and neutrophil recruitment
Interleukin 22	Increased in synovial tissue, synovial fluid, and enthesis	T cells, innate lymphoid cells	Activation of fibroblast-like synoviocytes; induction of osteoclastogenesis and bone resorption via RANKL
Interleukin 9	Increased in synovial tissue	T cells	Activation of peripheral blood mononuclear cells; stimulation of proliferation of pathogenic T cells
Interleukin 6	Increased in synovial tissue and serum	Macrophages, activated fibroblast-like synoviocytes, B cells	Activation of STAT3 signalling to enhance proinflammatory cytokine production
Interleukin 15	Increased in synovial tissue	Macrophages	Promotion and maintenance of T-cell and natural killer cell activation
Interleukin 12	Increased in synovial tissue and synovial fluid	Macrophages, dendritic cells	Promotion of T-helper-1 cell differentiation through STAT4
Interleukin 1	Increased in synovial tissue	Macrophages, neutrophils, B cells	Proinflammatory signalling
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Increased in synovial tissue	T cells, macrophages, fibroblast-like synoviocytes	Recruitment and activation of immune cells
Interferon γ	Increased in synovial tissue	T cells	Promotion of macrophage phagocytosis, T-cell activation, and RANKL secretion
Interleukin 10	Decreased in synovial tissue	T cells, macrophages, fibroblast-like synoviocytes	Anti-inflammatory signalling

RANKL=TNF superfamily member 11. STAT=signal transducer and activator of transcription.

Table 2: Key cytokines and their expression, source, and function in psoriatic arthritis

Pathologie synoviale et infiltrats cellulaires

- Perturbation vasculaire - facilite la migration des leucocytes à partir du sang périphérique infiltration des cellules immunitaires dans l'articulation siège d'inflammation.
- les cellules immunitaires activées libèrent des cytokines conduisant à l'inflammation
 - Synoviocytes /fibroblastes avec un phénotype anormal
 - prolifération et invasion,
 - formation de pannus semblable à une tumeur capable de détruire cartilage articulaire et l'os

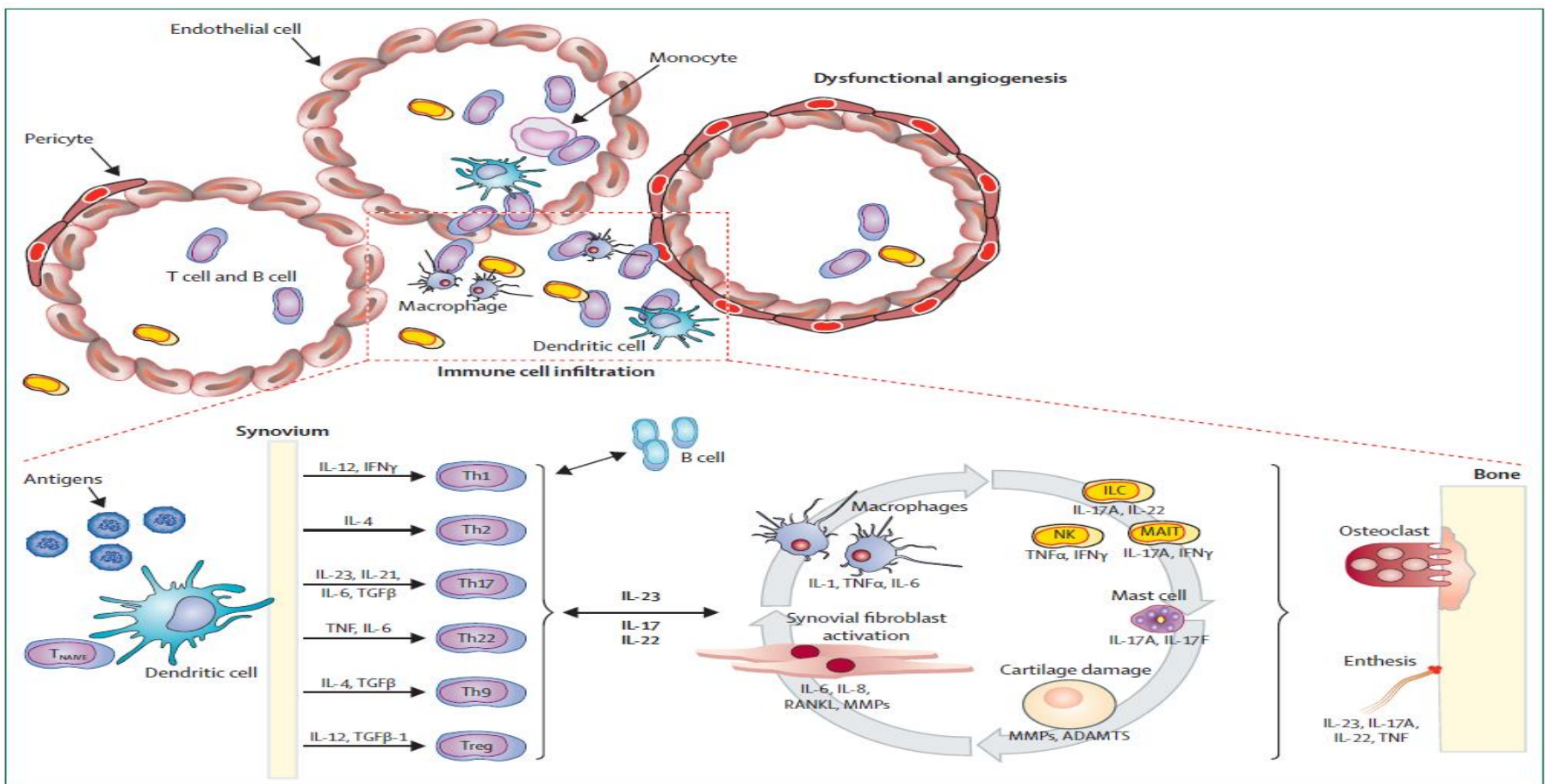


Figure 2: Adaptive and innate immune cells and activated pathways in psoriatic arthritis

Dysfunctional angiogenesis and activation of endothelial cells are early events that facilitate immune infiltration of synovial tissues in psoriatic arthritis. DCs play a key role in the activation and coordination of the inflammatory response, activating T cell subpopulations (Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, and Treg), which secrete proinflammatory or anti-inflammatory cytokines. Additionally, macrophages, ILCs, MAIT cells, NK cells, and mast cells are potent producers of predominantly proinflammatory cytokines. The exact role of B cells is unclear, but they are able to present antigens to T cells. IL-23, TNF, IL-17, and IL-22 appear to be key cytokines in driving inflammation and activating resident cells in the joint and at the entheses, including synovial fibroblast-like synoviocytes, chondrocytes, osteoblasts, and osteoclasts. These resident cells primarily secrete matrix-degrading enzymes and RANKL, resulting in cartilage degradation, bone erosion, and joint damage. The activated resident cells also secrete proinflammatory mediators to recruit more immune cells, creating a persistent response. DC=dendritic cell. Th=T-helper cell. Treg=regulatory T cell. ILC=innate lymphoid cell. MAIT=mucosal-associated invariant T. NK=natural killer. IL=interleukin. TNF=tumour necrosis factor. RANKL=TNF superfamily member 11. T_{NAIVE}=naive T cell. IFN γ =interferon γ . TGF β =transforming growth factor β . MMPs=matrix metalloproteinases. ADAMTS=ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif.

Les source de production de IL23

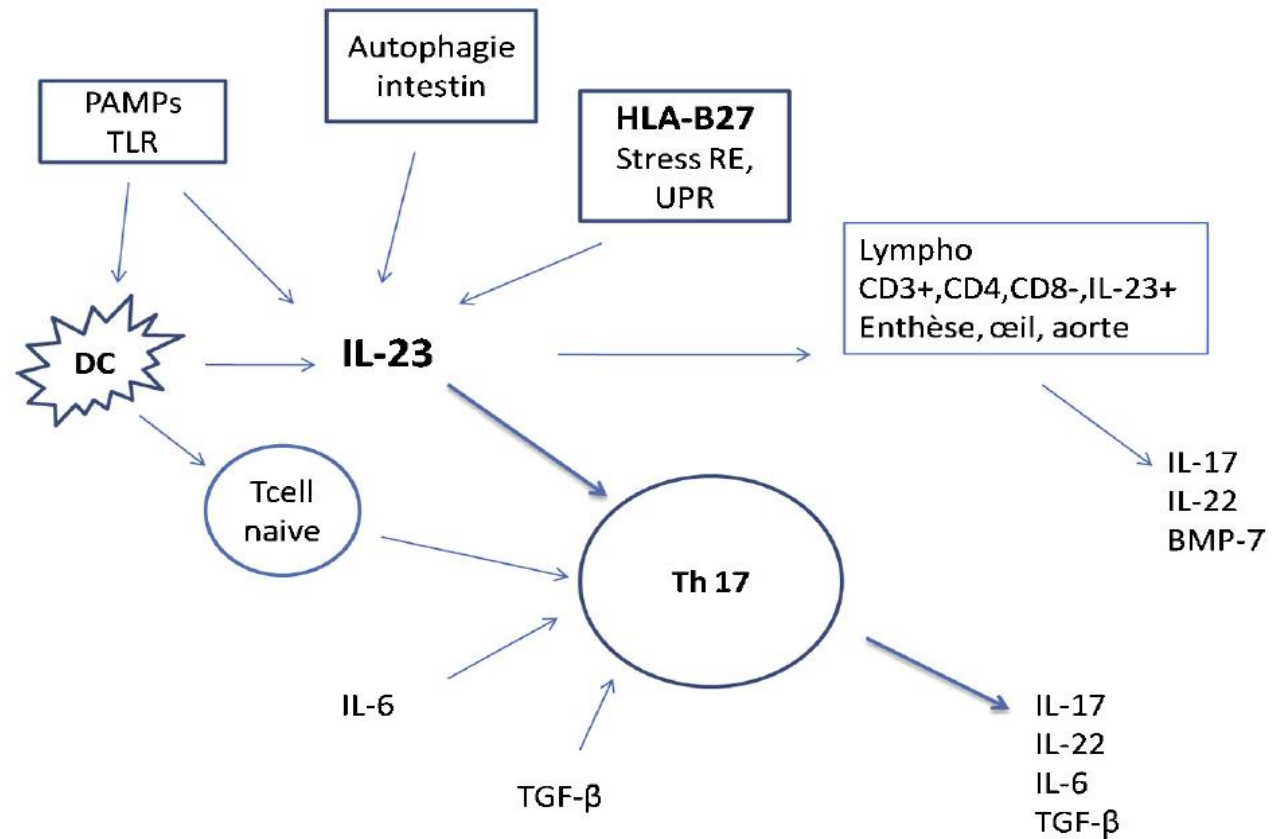
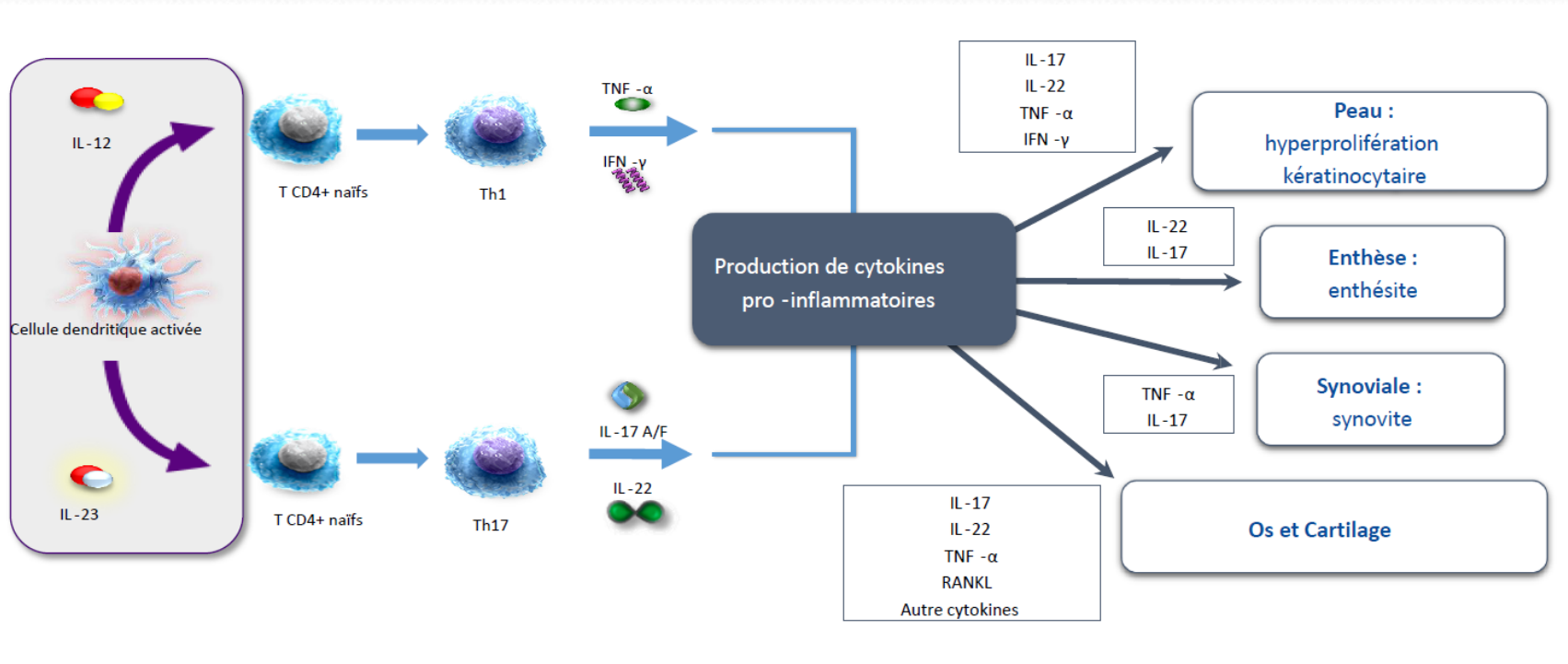
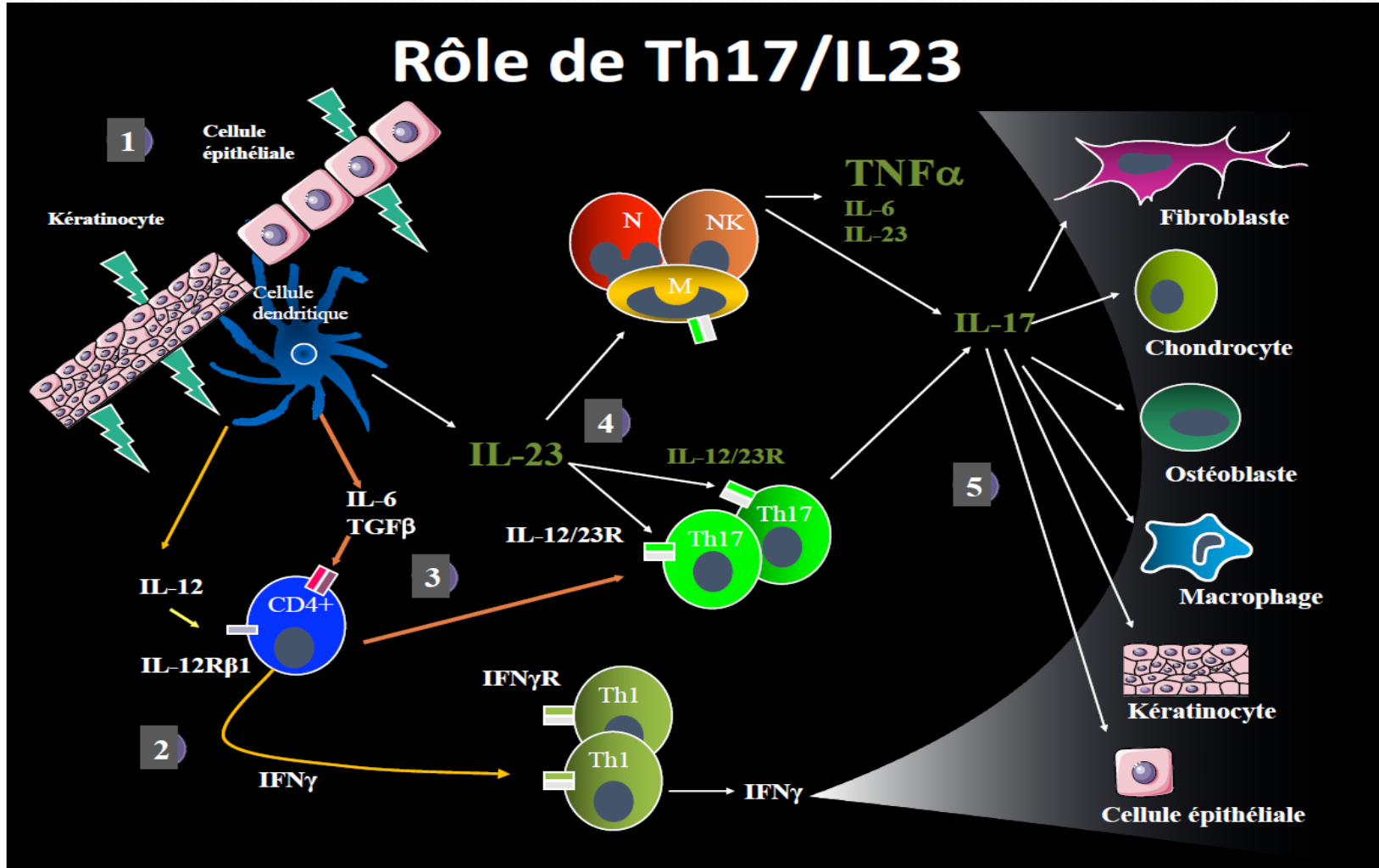


Fig. 1. Axe IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite. PAMP : *pathogen associated molecular pattern* ; TLR : *toll-like receptor* ; DC : cellule dendritique UPR : *unfolded protein response*.

Pathogénie du PsA



Rôle de Th1/IL23



Pathogénie PsA

Pathogénie du remodelage osseux

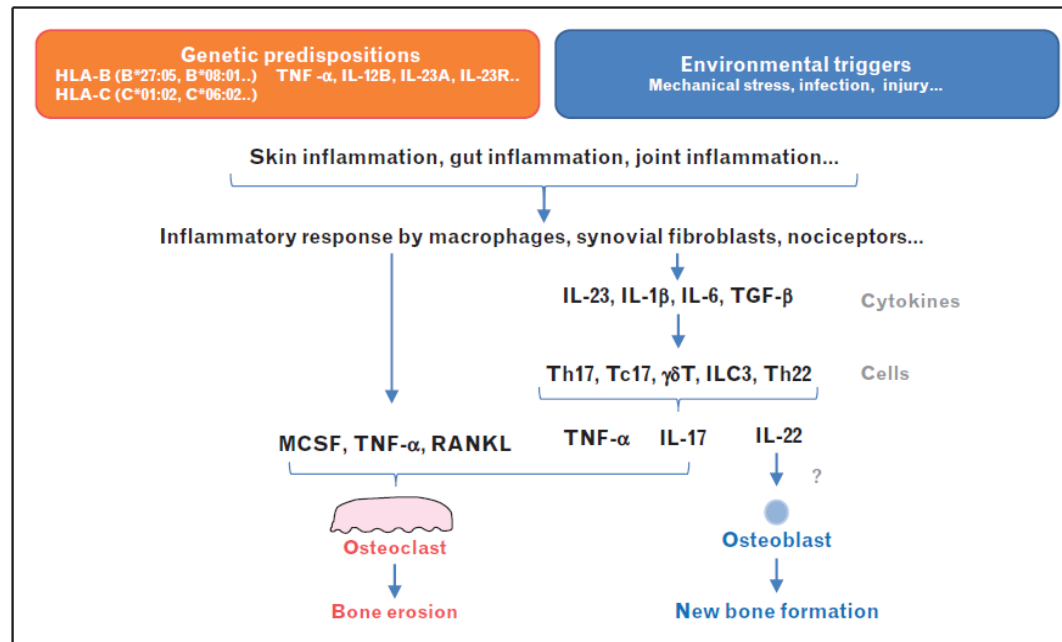


FIGURE 1. Schematic representation of bone remodeling in psoriatic diseases. Genetic predisposition and environmental triggers lead to inflammatory response in skin, gut, and joints, and result into activation of macrophages, synovial fibroblast, nociceptor, and other resident cells. As a result of activation and inflammatory response, these cells secrete array of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , and IL-23. Increased level of RANKL and TNF- α further leads to increased osteoclastogenesis whereas elevated levels of IL-1 β , IL-6, TGF- β , and IL-23 result in increased frequency of IL-17 and IL-22 secreting innate and adaptive cells such as Th17, Th22, CD8⁺ IL-17⁺ (Tc17), and type 3 innate lymphoid cells (ILC3). IL-17 secreted by these cells further increases osteoclastogenesis leading to increased bone erosion whereas IL-22 seemed to increase new bone formation. RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

Manifestations ostéoarticulaires du PsA

- Inflammation aigue ou chronique des articulations
- Atteinte hétérogène, douleur d'horaire inflammatoire, évolution par poussée.
- Plusieurs entités cliniques intriqués ou se succédant

Atteinte IPD des doigts et orteils

- topographie asymétrique très évocatrice

Manifestations ostéoarticulaires du PsA

Mono ou oligoarthrites asymétriques

- Atteintes grosses articulations, soit orteils ou doigts (MCP, MTP, IPP ou IPD)
- Aspect du doigt ou orteil en saucisse+++ très évocateur du RP
- Parfois atteinte symétrique portant confusion avec PR : oligo ou polyarthrite symétrique séronégative

Manifestations ostéoarticulaires du PsA

Atteinte axiale ou spondylarthrite psoriasique

- Rachialgies inflammatoires souvent cervico-dorsales
- Douleur fessière à bascule, rarement douleur thoracique antérieure

Forme mutilante

- Rare, 5% des cas. Ostéolyse phalanges et MCP, MTP. Aspect en lorgnette

Manifestations ostéoarticulaires du PsA

Autres manifestations ostéo-articulaires

- **Onycho-pachydermo-périostite**
 - Entité pathognomonique associant onychose psoriasique, épaissement douloureux des parties molles et une ostéo-périostite ; prédomine sur l'hallux
- **Orteil de Bauer**
 - Atteinte unguéale de l'orteil et arthrite de l'interphalangienne distale.

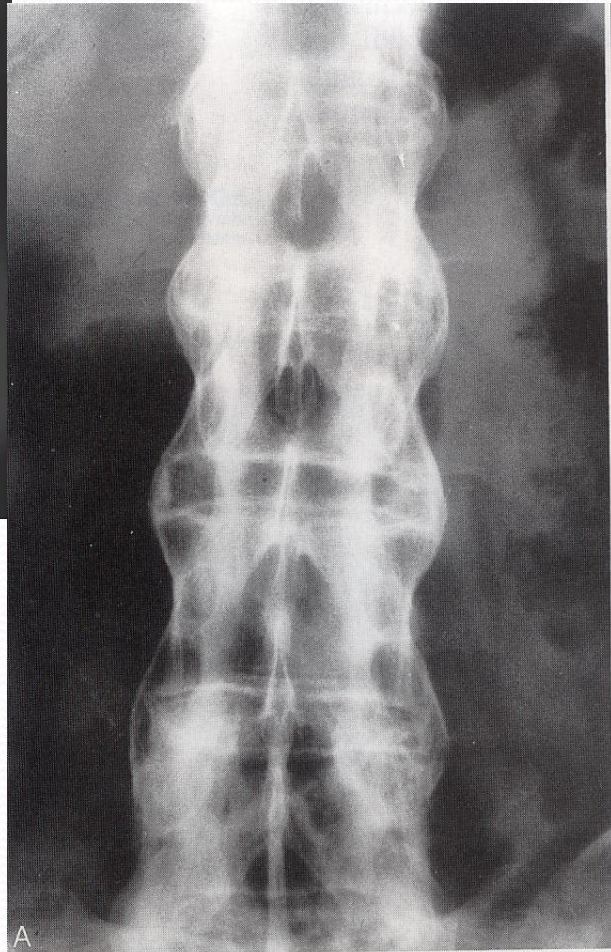
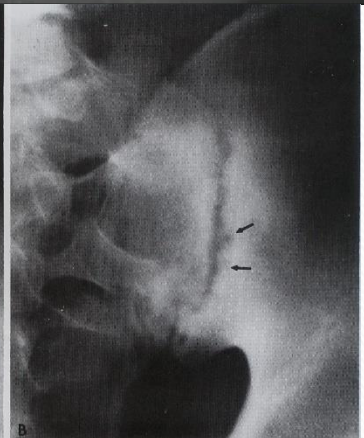
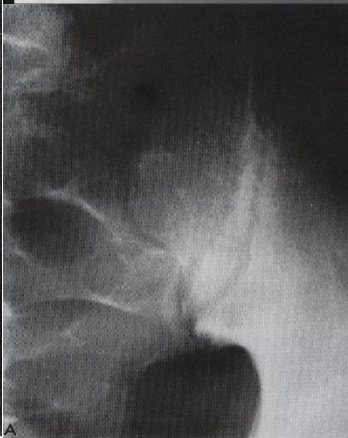
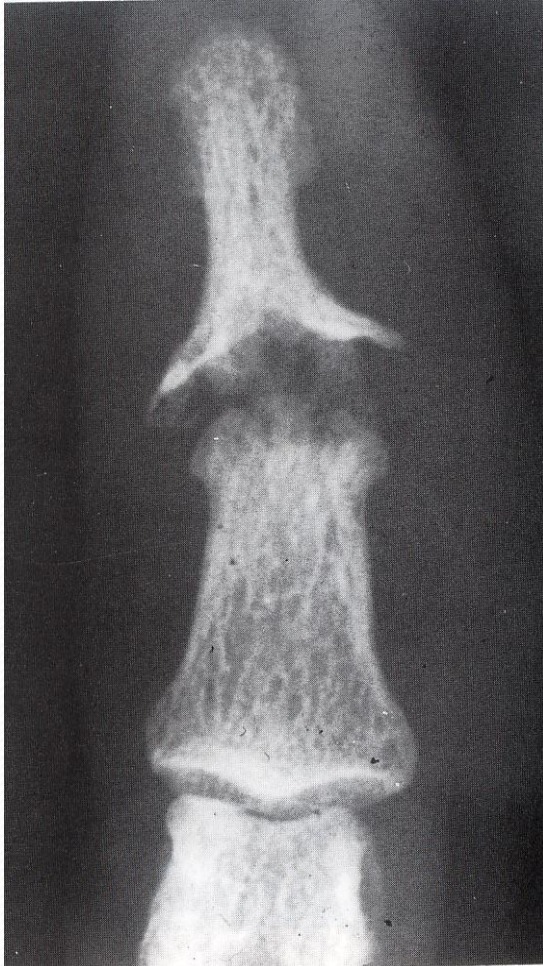
Orteils et doigt en saucisse



Rhumatisme psoriasique



Rhumatisme psoriasique



Rhumatisme psoriasique

Devant un rhumatisme inflammatoire débutant:

- souvent difficile d'établir le diagnostic de rhumatisme psoriasique (RP).
- des critères de classification ont été récemment validés, leur valeur diagnostique précoce est en cours d'évaluation et d'optimisation.
- L'imagerie (échographie doppler, IRM) peut rendre service dans les situations précoces ou frustes.

Critères CASPAR

Tableau 1. Critères de classification CASPAR

(Adapté de réf.³).

Atteinte articulaire inflammatoire associée à ≥ 3 points parmi les suivants :

1. Présence d'un psoriasis (à choix parmi a, b ou c)
 - a. Psoriasis actuel
 - b. Antécédent personnel de psoriasis
 - c. Antécédent familial de psoriasis
2. Dystrophie unguéale psoriasique
3. Facteur rhumatoïde négatif
4. Dactylite présente ou antécédent
5. Apposition osseuse juxta-articulaire à la radiographie

Psoriasis actuel, 2 points; les autres items, 1 point.

CASPAR: Classification criteria for psoriatic arthritis.

Rhumatisme psoriasique

Devant un rhumatisme inflammatoire débutant:

- Les deux étapes majeures restent
 - la recherche clinique, parfois radiologique, des caractéristiques propres du RP,
 - l'élimination des principaux diagnostics différentiels d'un rhumatisme inflammatoire débutant.
- L'hésitation initiale avec le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde n'est pas préjudiciable au patient

Diagnostic précoce du rhumatisme psoriasique

Annales de dermatologie et de vénéréologie (2011) 138, 6-9



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



RHUMATISME PSORIASIQUE : UNE APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

**Détection précoce du rhumatisme psoriasique :
quels outils en pratique ?**

D'après la communication des Professeurs H. Bachelez^{1,2} et P. Claudepierre³
Rédigé par S. Boulinguez^{4,*}

En pratique, quelles questions à poser par le dermatologue?

- **Avez-vous déjà eu mal aux genoux, poignets, mains, pieds ?**
 - * Si oui, ces articulations
 - étaient-elles gonflées ?
 - vous réveillaient-elles la nuit ?
 - étaient-elles raides ou « rouillées » le matin ?
- **Avez-vous souffert de douleurs lombaires, dorsales, cervicales ?**
 - * Si oui, ces douleurs :
 - vous réveillaient-elles la nuit ?
 - s'accompagnaient-elles d'une raideur le matin ?
 - combien de temps durait cette raideur ?

En pratique, quelles questions à poser par le dermatologue ?

- Avez-vous souffert de douleurs dans les fesses ou de « sciatique » ?
 - * Si oui, ces douleurs :
 - ont-elles été à droite ET à gauche ?
 - vous réveillaient-elles la nuit ?
 - s'accompagnaient-elles d'une raideur ou d'une boiterie le matin ?
- Avez-vous souffert de douleurs du thorax, y compris en touchant ?



Les nouveaux concepts de prise en charge du PSA

Les nouveaux concepts de prise en charge du PSA

- La prise en charge précoce
- L'approche « Treat to Target » T2T
- Les comorbidités et la nécessité d'une prise en charge globale

La prise en charge précoce

La prise en charge du rhumatisme psoriasique

- diagnostic précoce de la maladie,
- contrôle régulier avec adaptation du traitement a chaque visite jusqu'a atteindre
- la rémission clinique ou une MDA
- un dépistage des comorbidités associées.

La prise en charge précoce

La rémission clinique /L'EULAR recommandations

- cible principale du traitement la rémission clinique selon le score DAPSA (*Disease Activity of PSoriatic Arthritis*) ou
- une faible activité de la maladie selon les scores MDA et DAPSA activité faible. Le GRAPPA
- la rémission (définie par une très faible activité de la maladie [VLDA, *Very Low Disease Activity*]) est le but idéal du traitement,
- MDA est acceptée comme objectif alternatif

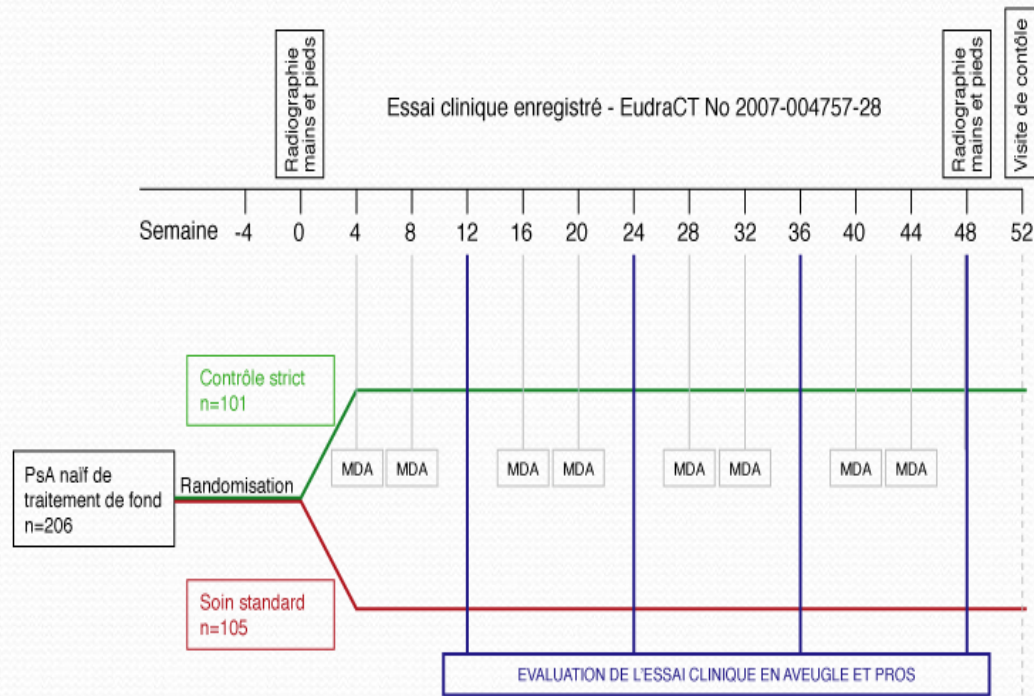
DAPSA (Disease Activity of Psoriatic Arthritis)

Une MDA est définie par la satisfaction de 5 des 7 critères suivants :

- pas plus de 1 articulation douloureuse sur 68 ;
- pas plus de 1 articulation gonflée sur 66 ;
- PASI ≤ 1 ou surface corporelle $\leq 3\%$;
- EVA douleur ≤ 15 ;
- EVA activité globale de la maladie ≤ 20 ;
- HAQ-DI $\leq 0,5$;
- pas plus de 1 point d'enthèse douloureux.

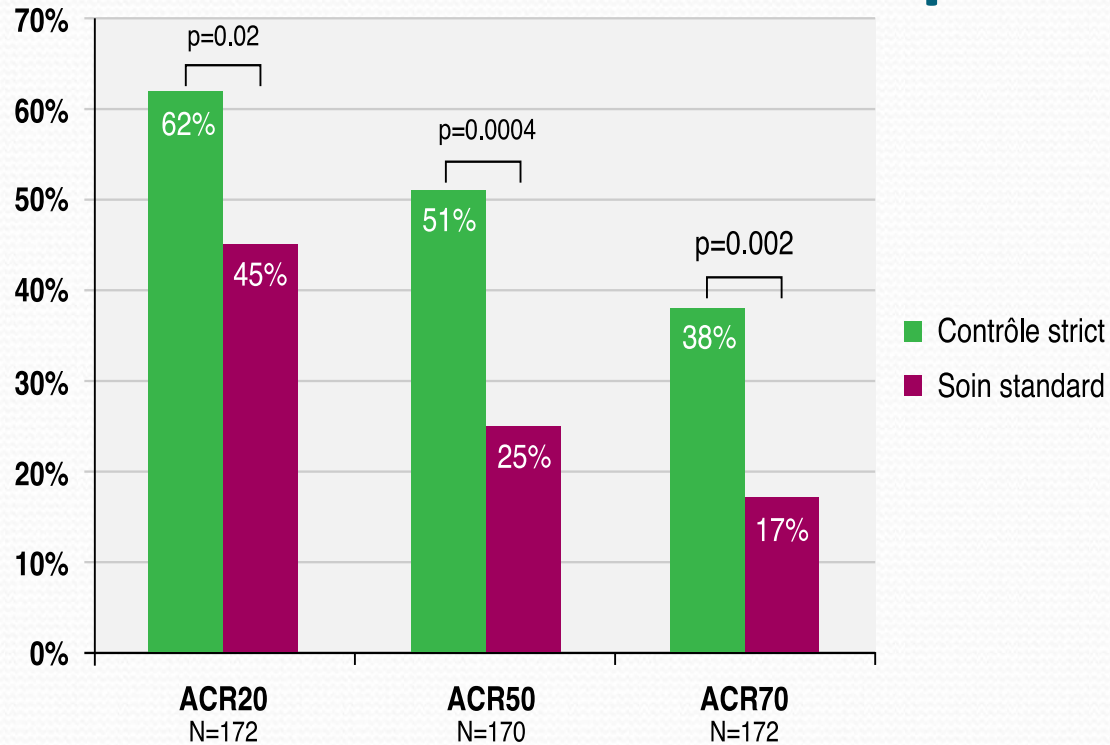
Le DAPSA est un indice continu, calculé par l'addition des scores suivants : compte des 68 articulations douloureuses, compte de 66 articulations gonflées, EVA globale du patient, EVA douleur et CRP. Le DAPSA varie de 0 à 164 ; inférieur à 5, il indique la rémission ; entre 5 et 14, il indique une activité faible.

Application du T2T dans le Rhumatisme Psoriasique

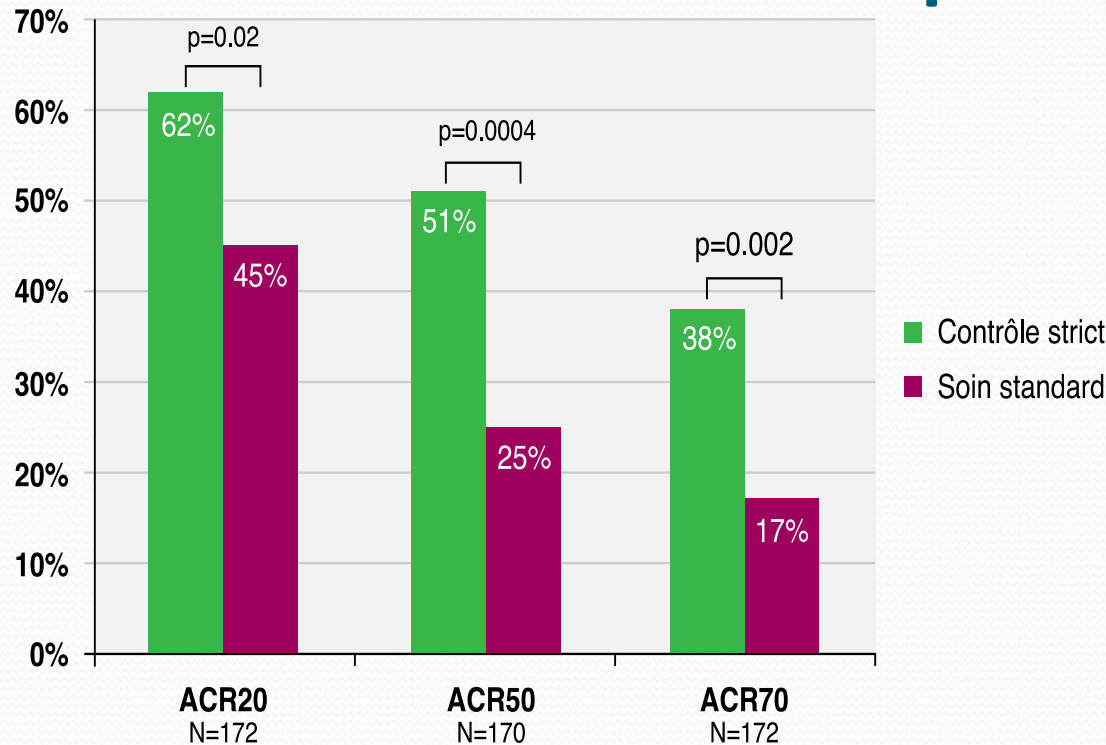


- Dans le groupe contrôle strict, visite mensuelle avec schéma thérapeutique pré-défini avec MTX 25 mg à 6S et à 12S si MDA non atteint anti-TNF si NAG et NAD ≥ 3 sinon combinaison de traitement
- Dans le groupe soin standard, visite trimestrielle et pas de schéma thérapeutique défini
- Critère principal : % de répondeurs ACR 20 à S48

Résultats Cliniques



Résultats Cliniques



- Pas de différence des scores d'enthèse, de dactylite ou de l'atteinte unguéale
- Pas de différence structurale selon le score de Sharp modifié
- **1ere démonstration d'une meilleure efficacité clinico(articulaire)-biologique**

Actualisation 2017 des Recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite.

Daniel Wendling, Cédric Lukas, Clément Prati, Pascal Claudepierre , Laure Gossec, Philippe Goupille, Christophe Hudry, Corinne Miceli-Richard, Anna Molto, Thao Pham, Alain Saraux, Maxime Dougados

**30° Congrès Français de Rhumatologie, Paris,
10.12. 2017**

Recommandation 1

- L'objectif de la prise en charge doit être l'obtention et le maintien de la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité. D 9.66

Recommandation 2

- **Un outil validé doit être utilisé pour évaluer l'activité de la maladie. Les modalités et la fréquence du suivi dépendent du niveau d'activité de la maladie et de sa présentation clinique. D 9.25**

« Take Home » messages

- Intérêt d'un diagnostic et traitement précoces
- Très probable intérêt d'une stratégie T2T
- En thérapeutique :
 - intérêt d'un traitement de fond précoce, en général MTX
 - Suivi rapproché et intensification si persistance d'activité clinico-biologique (ou progression structurale)

Traitement non pharmacologique

- Le traitement non pharmacologique consiste en :
 - l'éducation thérapeutique du patient ;
 - la pratique d'un exercice régulier tout au long de l'évolution de la maladie ;
 - et/ou des séances de kinésithérapie afin de corriger ou de minimiser les déformations vertébrales et articulaires.

Traitement pharmacologique

Médicaments utilisés en première intention

- **AINS,**
 - une efficacité prouvée
 - les toxicités gastro-intestinales, cardiaques et rénales non négligeables,
 - L'emploi journalier de ces médicaments devrait être régulièrement et étroitement surveillé.
- **Des injections locales de corticoïdes**
- **Antalgiques**

Traitement pharmacologique

- Médicaments utilisés en seconde intention
- Traitements de fond conventionnels (csDMARDs)
 - envisagée en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement de première intention (AINS), ou en cas d'échec du traitement de première intention,
 - Aucune efficacité pour traiter les formes axiales et les enthésites.
 - bénéfiques pour traiter les formes périphériques et extra-articulaires

Traitement pharmacologique

- **Traitements de fond conventionnels (csDMARDs)**
 - Aucun de ces médicaments n'a permis de prévenir ou de diminuer significativement la progression des dommages structuraux,
 - Le traitement de fond peut débuter par l'un des médicaments suivants :
 - ❖ la sulfasalazine (Salazopyrine®);
 - ❖ le méthotrexate (Novatrex®, Métoject®);
 - ❖ le léflunomide (Arava®).

Traitement pharmacologique

- Traitements de fond conventionnels (csDMARDs)
- La sulfasalazine (Salazopyrine®)
 - La structure chimique : d'acide 5-aminosalicylique
 - La posologie usuelle : 1 g 2 fois par jour, atteinte par paliers hebdomadaires de 500 mg.
 - efficace dans les formes précoces. bénéfique pour le traitement des formes précoces, délai d'efficacité est long

Traitement pharmacologique

Le méthotrexate (MTX)

- Le immunosuppresseur bien connu, analogue de l'acide folique, qui inhibe la dihydrofolate réductase (DHR)
- La posologie : 5 à 7,5 mg/s, à augmenter si besoin par palier de 2,5 ou 5 mg/s jusqu'à un maximum de 25 mg/ s.
- Toxicité hématologique et hépatique dose-dépendante, limitée par une supplémentation en acide folique (15 mg/s administrés 24 à 48 h après le MTX)

Traitement pharmacologique

Le léflunomide

- Immunodépresseur inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase et une action antiproliférative sur les lymphocytes T activés. Efficacité limitée pour traiter les arthrites périphériques : 100mg/j

Traitement pharmacologique

Biothérapies, traitement par anti-TNF α

Cinq anti-TNF α disponibles

- deux catégories, les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles du TNF α ,
- l'infliximab ; 3 à 5 mg/kg 2eme, 4eme et 8 s
- l'adalimumab ; 40 mg en S/C tous les 15 jours
- le golimumab ; 50 mg en S/C par mois
- l'éta nercept, 50 mg en S/C hebdomadaire
- Certolizumab, 400 mg en injection/ mois

Taux de réponse des 5 anti-TNFa disponibles

Tableau. Taux de réponses ACR avec les anti-TNF à la 24^e semaine.

Étude	ACR 20		ACR 50		ACR 70	
	Anti-TNF	Placebo	Anti-TNF	Placebo	Anti-TNF	Placebo
Adalimumab 40 mg/2 sem. (15)	56,9*	14,8	39,0*	6,2	23,2*	1,2
Certolizumab 200 mg/2 sem. (16)	63,7*	23,5	44,2*	12,5	28,3*	4,4
Étanercept 2 x 25 mg/sem. (17)	50,4*	12,5	37,6*	3,8	8,9**	0,9
Golimumab 50 mg/sem. (18)	52,0*	12,4	32,2*	3,5	18,5*	0,9
Infliximab 5 mg/kg (19)	54,0*	16,0	41,0*	4,0	27,0*	2,0

* $p < 0,001$ versus placebo, ** $p = 0,009$ versus placebo.

Dans les essais de phase III, 2 doses étaient évaluées et les patients étaient randomisés en 3 groupes, soit :
 – golimumab 50mg/4 sem. : 146 patients ; golimumab 100 mg/4 sem. : 146 patients ; placebo : 113 patients ;
 – certolizumab 200 mg/2 sem : 138 patients ; certolizumab 400 mg/4 sem. : 135 patients ; placebo : 136 patients.

- Lettre du rhumatologue N°444, septembre 2018

Traitement pharmacologique

- **Les autres biothérapies**

- **L'abatacept** (Orencia[®]), un inhibiteur du signal de co-stimulation transmis par les récepteurs CD80/CD86 d'une cellule présentatrice de l'antigène (CPA) au CD28 des lymphocytes T
- **L'anakinra** (Kineret[®]) : une forme recombinante du récepteur antagoniste de l'interleukine-1 (IL-1Ra),
- **Le tocilizumab** : (Roactemra[®]), un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-6R,

Cibles thérapeutiques

- La voie la plus prometteuse en termes de cibles thérapeutiques est celle de la différenciation des lymphocytes CD4 en lymphocytes TH17 (**figure 1**). Ces lymphocytes, une fois stimulés après rencontre avec un antigène, sécrètent une cytokine, l'IL-17, impliquée dans la réponse aux bactéries et aux virus. Cette voie peut être perturbée lors de certaines maladies auto-immunes. C'est particulièrement le cas dans le psoriasis cutané et/ou articulaire et probablement également dans la spondylarthrite. La différenciation des lymphocytes CD4 en lymphocytes TH17 est elle-même dépendante d'autres cytokines, notamment l'IL-23, alors que la différenciation en lymphocytes TH1 est en grand partie responsable de la production de TNF et est modulée par des cytokines différentes, en particulier l'IL-12 (**figure 1**).

Mécanismes des nouveaux traitements

NOUVEAUX DMARD (*DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS*) SYNTHÉTIQUES

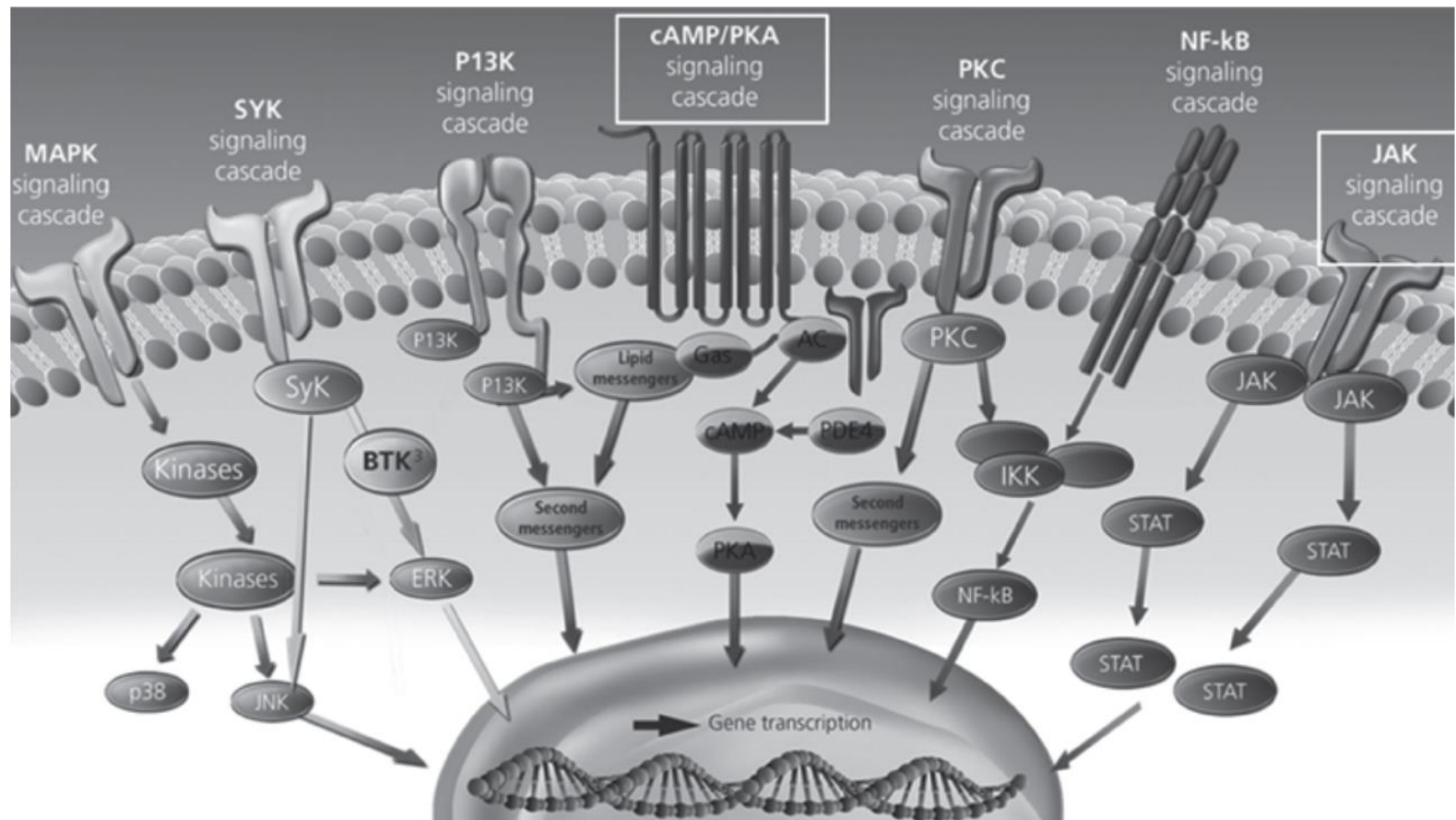
Depuis quelques années, l'analyse approfondie des mécanismes de production ou d'inhibition intracellulaire des cytokines a permis de mieux comprendre les voies d'activation ou de modulation intracellulaires de ces cytokines (**figure 2**). On a pu

Mécanismes des nouveaux traitements

FIG 2

Voies de modulation intracellulaires, en particulier des cytokines, via des récepteurs transmembranaires

(Encadrés en blanc: voies ATP (adénosine triphosphate) et JAK (inhibiteurs des janus kinases) testées dans la spondylarthrite).



Mécanismes des nouveaux traitements

INHIBITEURS DES JANUS KINASES (JAK)

La voie JAK module la production de cytokines, comme l'IL-6, mais aussi l'IL-23, dont on a parlé ci-dessus. Plusieurs médicaments qui bloquent cette voie de modulation intracellulaire ont été ou sont en cours de développement. L'un d'entre eux est déjà commercialisé, le tofacitinib (Xeljanz) qui, à la dose de 2x5 mg/jour per os, s'est avéré aussi efficace que les biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Vu son effet sur l'IL-23, il paraissait intéressant de le tester également dans les rhumatismes psoriasiques^{8,9} et dans la

Les nouveaux traitements

- De nouveaux traitements sont le rhumatisme psoriasique (et le psoriasis). Ils ciblent des cytokines comme l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-17 ou des mécanismes intracellulaires comme l'aprémilast :
- STELARA® (ustekinumab) administré par voie sous-cutanée est un inhibiteur sélectif de la voie des interleukines 12 et 23 ;

Les nouveaux traitements

- TREMFYA[®] (guselkumab) est un inhibiteur sélectif de la voie de l'interleukine 23, une protéine impliquée dans l'activation et la cascade de production de cytokines qui participent à la prolifération des kératinocytes à l'origine du psoriasis ;
- TALTZ[®] (ixékizumab) et le COSENTYX[®] (sécukinumab) sont des inhibiteurs de l'interleukine-17A, surexprimée dans le psoriasis ;

Les nouveaux traitements

- OTEZLA® (apremilast) administré par voie orale est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4) indiqué chez l'adulte dans le traitement en seconde intention du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère et du rhumatisme psoriasique (RP) actif, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD).

Traitement pharmacologique

- **Les autres biothérapies**
 - **Le sarilumab** : anticorps, le sarilumab ou REGN88, entièrement humain
 - **L'ustékinumab**: L'anticorps monoclonal (Stelara®) dirigé contre une sous-unité commune à l'IL-12 et l'IL-23
 - **Le sécukinumab** : anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-17, AMG-827 (anti-IL17R)



The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis

Andrew Blauvelt¹ · Andrea Chiricozzi²

Table 2 Drugs that inhibit IL-23 or IL-17 function

Drug name	Target	FDA approval date and indication
Ustekinumab [91]	p40 subunit (IL-12 and IL-23)	2009 psoriasis, 2013 PsA
Guselkumab [92]	p19 subunit (IL-23)	2017 psoriasis
Tildrakizumab [93]	p19 subunit (IL-23)	2018 psoriasis
Risankizumab [94]	p19 subunit (IL-23)	Not approved
Mirikizumab (NCT03482011)	p19 subunit (IL-23)	Not approved
Secukinumab [27]	IL-17A	2015 psoriasis, 2016 PsA
Ixekizumab [95]	IL-17A	2016 psoriasis, 2017 PsA
Bimekizumab [96]	IL-17A and IL-17F	Not approved
Brodalumab [97]	IL-17RA (IL-17A, IL-17E, IL-17F)	2017 psoriasis

FDA, Food and Drug Administration; *IL*, interleukin; *IL-17RA*, IL-17 receptor A; *PsA*, psoriatic arthritis

Abbreviations

AMP, antimicrobial peptide; CCL, chemokine (C-C motif) ligand; CXCL, chemokine (C-X-C motif) ligand; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; TNF, tumor necrosis factor.

Fig. 1 Effects of IL-17 on different cellular targets



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Éditorial

L'axe IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite : la voie royale ?[☆]



Tableau 1

Cibles cellulaires et effets principaux de l'IL-17 [2].

Cellule cible	Production	Effet biologique
Macrophage	IL-1, TNF, IL-6	Inflammation
Cellule dendritique	CRP	
Cellule endothéliale	IL-6, MMP Coagulation	Activation vasculaire
Fibroblaste	IL-6, chémokines Facteurs de croissance	Destruction de la matrice extra-cellulaire
Ostéoblaste	MMP RANK-L	Érosion osseuse
Chondrocyte	MMP	Dégradation cartilage

Principales études ciblant la voie IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite.

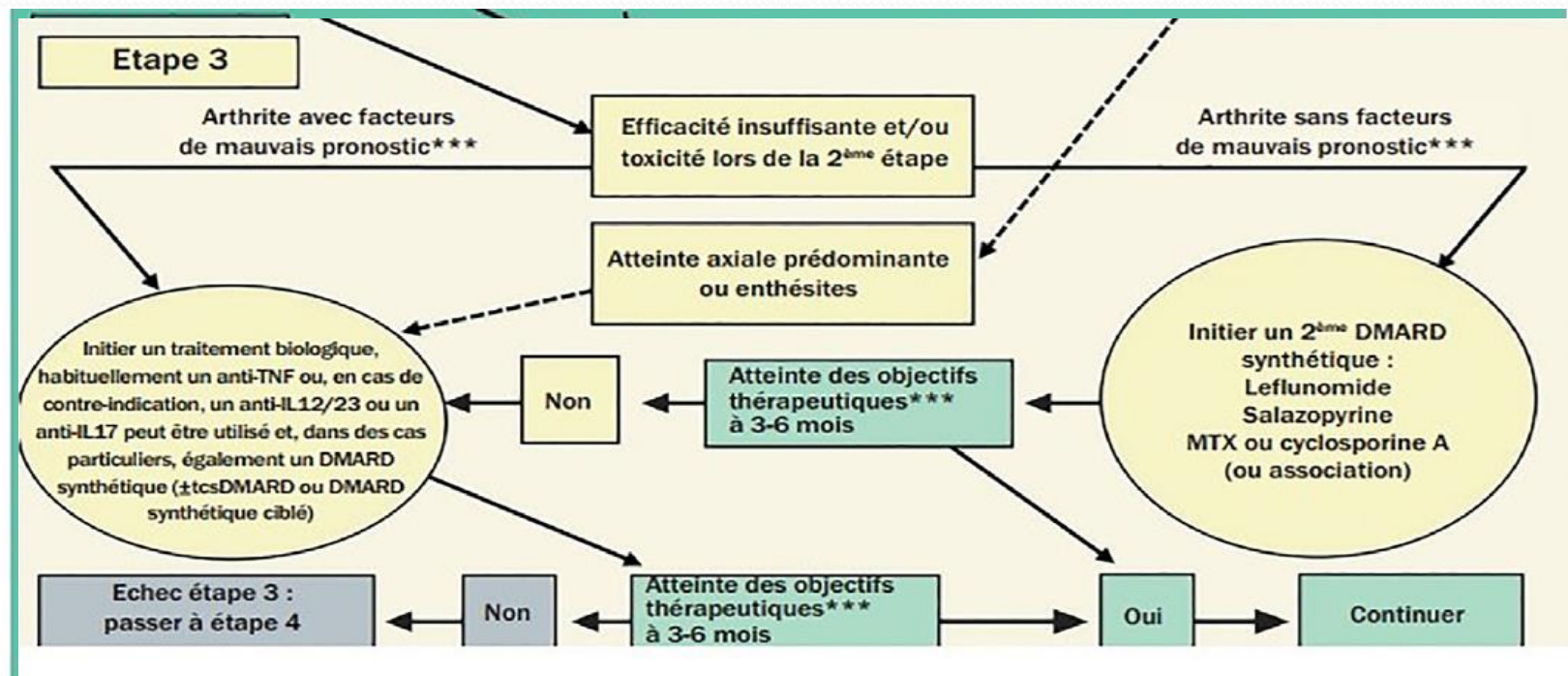
Tableau 2

Principales études de biomédicaments ciblant la voie IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite.

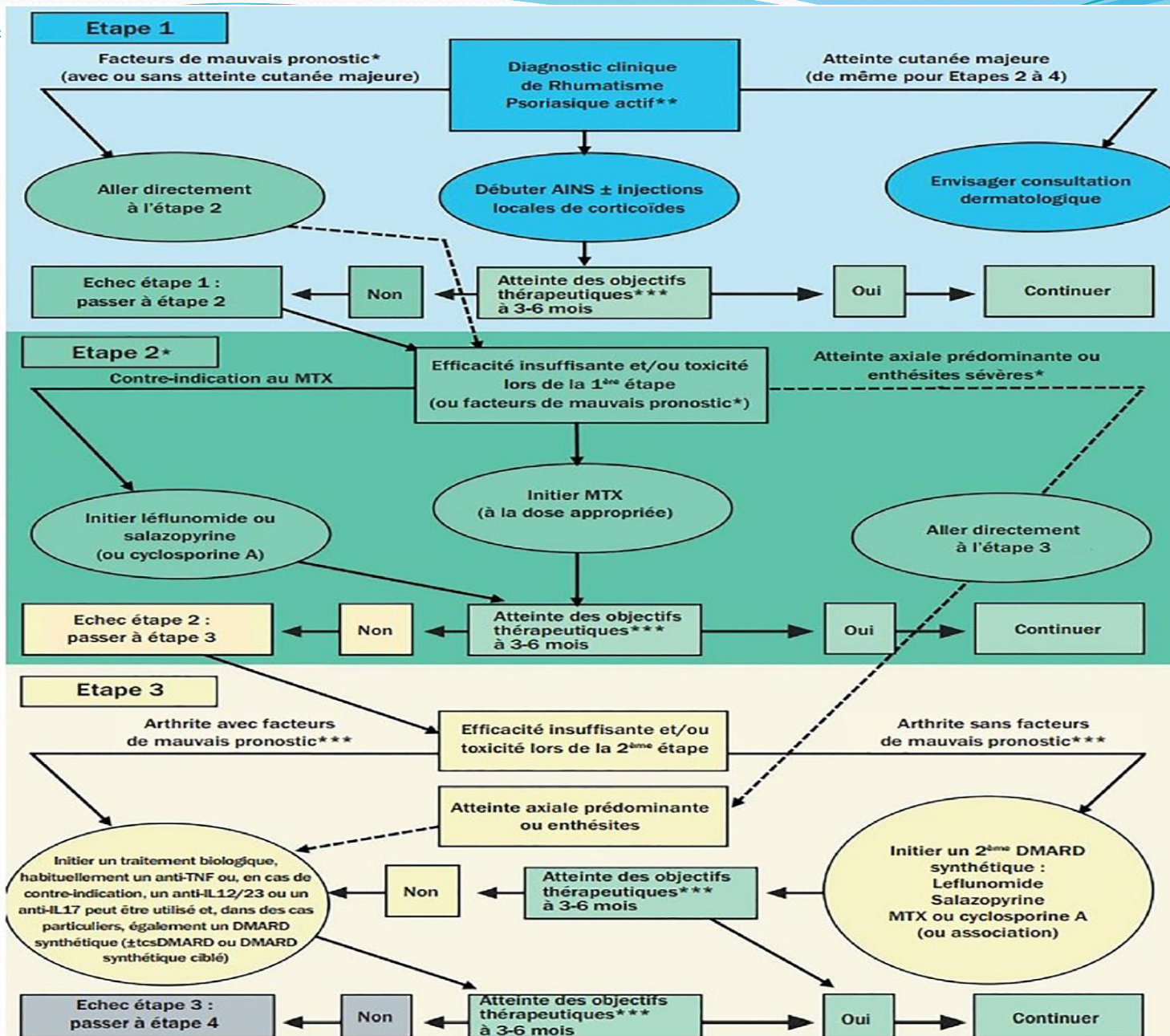
Agent/cible	Étude	Patients Nombre	Type d'étude durée	Résultats	Remarques	
Ustékinumab AcMo anti-p40 IL-12/23	Gottlieb	Rhum Pso 146	RC, 12 sem Puis <i>cross-over</i>	ACR20 : 42 % Verum 14 % Pcb		
	PSUMMIT I Anti-TNF naïf [19]	Rhum Pso 615	RC, 24 sem	ACR20 : 49 % 90 mg 42 % 45 mg 22 % Pcb	ACR20 S 52 60 % 90 mg 55 % 45 mg 65 % P → 90	Efficacité Enthésite Dactylite PASI 75
	PSUMMIT II Anti-TNF préalable [20] TOPAS [22]	Rhum Pso 312 SA 20	RC, 24 sem Ouvverte 24 sem, 90 mg	ACR20 S16 : 43,8 % 90 mg 43,7 % 45 mg 20,2 % Pcb ASAS20 : 75 % ASAS40 : 65 % BASDAI50 : 55 %		Effet structural (données poolées des 2 études) [21]
Sécukinumab AcMo anti-IL-17A	Mc Innes [23]	Rhum Pso 42	RC, 24 sem	ACR20 : 40 % secuki 15 % Pcb		
	Baeten [24]	SA 30	RC, 24 sem	ASAS20, S6 : 60 % secuki 17 % Pcb	ASAS20, S24 30 %	
Brodalumab AcMo anti-IL-17 récepteur	Mease (ACR 2013)	Rhum Pso 168	RC, 12 sem	ACR20, S12 39,3 % 280 mg 36,8 % 140 mg 18,2 % Pcb	ACR20, S24 64 % 51 % 43 % Pcb → 280	

AcMo : anticorps monoclonal ; Rhum Pso : rhumatisme psoriasique ; SA : spondylarthrite ankylosante ; RC : étude randomisée contrôlée ; Pcb : placebo.

Arbre décisionnel



- Facteurs de mauvais pronostic : ≥ 5 articulations actives, lésions radiologiques, CRP élevé, manifestations extra-articulaires notamment dactylite,
- Rhumatisme Psoriasique actif : ≥ 1 articulation gonflée et inflammatoire, tendon enthèse, dactylite et/ou rachialgies inflammatoires.
- Objectifs thérapeutiques : rémission clinique ou, si la rémission ne peut être atteinte, au moins une faible activité.
La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes.



Rhumatisme psoriasique : quel est le type d'atteinte ?



Prendre en considération les traitements déjà utilisés, le choix du patient, les diverses atteintes de la maladie et les comorbidités.

Conclusion

- Meilleure connaissance de la pathogénie
- La mise a disposition de nouveaux traitements efficaces
- La validation scientifique de modalités de prise en charge
- La stratégie thérapeutique dans le rhumatisme psoriasique évolue actuellement beaucoup comme celle de la PR

Recommandations ASAS/EULAR

Éducation,
exercice,
kinésithérapie,
réhabilitation

Associations
de patients

AINS

*Atteinte
axiale*

*Atteinte
périphérique*

Sulfasalazine

Corticostéroïdes locaux

Anti-TNF

A
n
t
a
l
g
i
q
u
e
s

C
h
i
r
u
r
g
i
e

- ASAS : Assessment of international SpondylArthritis Societyactivity score
- ASDAS: ASAS-endorsed disease score
- BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Dieases Activity Index
- BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctional Activity
- CASPAR : CLASsification creteria for Psoriatic ARthritis