

Psoriasis en plaque: actualités pathogénique et thérapeutique

FMC du 26 juillet 2019

SAKA Bayaki, MD

Notre exposé: psoriasis en plaque

Autres types de psoriasis

1. Psoriasis érythrodermique
2. Psoriasis pustuleux
3. Psoriasis palmo-plantaire
4. Rhumatisme psoriasique

→ Même si tous justifient la mise en place des traitements systémiques

Plan

- **Introduction (Définition, intérêt)**
- **Etiopathogénie**
- **Diagnostic : positif (clinique et histologie); différentiel**
- **Traitement**
 - *Buts; Moyens; Indications; surveillance*

INTRODUCTION

- **Psoriasis** est une **maladie auto-immune et auto-inflammatoire**, chronique à expression principalement cutanée et articulaire; lésions érythémato-squameuses; hyperkératose parakératosique.
- **Pathogénie et thérapeutique**: les données nouvelles sont nombreuses et il est difficile de les préciser en détail
 - **Actualités pathogéniques**: voie inflammatoire TNF α – IL-23 – Th17 caractérise le psoriasis en plaque
 - **Actualités thérapeutiques**: anticorps anti IL-17 et IL-23, Janus kinase (JAK) inhibitor

1. Etiopathogénie

Génétique

Le psoriasis, maladie à prédisposition génétique

- 60 loci chromosomiques liés à la susceptibilité psoriasique détectés
 - PSORS1 (psoriasis susceptibility 1), plus régulièrement identifié en association à la maladie (35 à 50% de I). Situé sur chromosome 6p21 dans la région du CMH de type 1*
 - PSORS2 est liée à des mutations de CARD14 qui entraînent l'activation de la voie des NFkB*
 - PSORS4 est situé dans le complexe de différenciation épidermique*
- Gènes de susceptibilité identifiés
 - HLA-Cw6 (C*06:02) fortement liée au psoriasis à début précoce et aigu*
 - Gènes associés à l'immunité innée: IL-36RN (inhibiteur du récepteur à l'IL-36) et CARD14*
 - Gènes associés à l'immunité acquise: IL-12b (sous-unité de l'IL12), IL-23R (récepteur de l'IL-23)*

Gènes de susceptibilité

Gènes de la défense épidermique

- Altération de la fonction de barrière l'épiderme: gènes LCE3B, LCE3C, LCE3D (enveloppe cornée).
- Une **délétion commune de ces 3 gènes** est associée au psoriasis dans la population Européenne.
- HLA Cw*0602 qui est l'allèle porteur de la maladie

Hum Genet (2012) 131:1269–1274
DOI 10.1007/s00439-012-1155-5

ORIGINAL INVESTIGATION

Loss-of-function mutations in *filaggrin* gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population

Zhengmao Hu · Zhimin Xiong · Xiaojuan Xu · Fangfang Li · Lina Lu · Wei Li · Juan Su · Yalan Liu · Deyuan Liu · Zhiguo Xie · Yu Peng · Yehong Kuang · Lisha Wu · Jianglin Zhang · Qian Pan · Beisha Tang · Xiang Chen · Kun Xia

Abstract

Loss-of-function mutations in filaggrin gene (FLG; OMIM #135940) have been reported to cause the semi-dominant keratinizing disorders such as ichthyosis vulgaris (IV; OMIM #146700) and atopic dermatitis (AD; OMIM #605803). Recent linkage analysis and immunohistochemical studies suggest the possible contribution of FLG to psoriatic susceptibility. However, no susceptibility variant in FLG gene associated with psoriasis (OMIM #177900) has been identified. In this study, we identified a non-sense mutation of FLG (p.K4022X) in a Chinese psoriasis/IV coexisting family. The homozygous p.K4022X mutation was detected in a psoriasis patient, whereas the heterozygous p.K4022X mutation was identified in two IV patients and four apparently normal family members. We also genotyped p.K4022X variant in 441 sporadic Chinese psoriasis patients and found homozygous mutation in two patients, while no homozygous variant was found in 500 control individuals. After sequencing the entire coding region of FLG gene in 441 psoriasis patients, we identified another five mutations (p.R826X, p.W2583X, c.7945delA, c.3321delA and p.Q2417X). Although all six FLG mutations as a whole was not significantly associated with psoriasis ($P = 0.105$), mutation p.K4022X was significantly associated with psoriasis ($P < 0.05$). Our data thus indicates an association of FLG with psoriasis in Chinese population.

Gènes de susceptibilité

Gènes associés à l'immunité innée

- gènes DEFB4 (β -défensine 2), IFIH1/MDA5 [récepteur viral] qui recoupe l'activation de la voie de signalisation NFkB (polymorphisme des gènes REL, **TNIP1**, **TRAF3IP2**, **TNAFAIP3**, NFkBIA, FBXL19)
- La susceptibilité portée par le locus PSORS2 est liée à des mutations de CARD14 qui entraînent l'activation de la voie des NFkB (**Nouveauté**)

La voie de signalisation NF-kB est impliquée dans la production d'IL-17 et de TNF- α

- a. Gènes TNFAIP3 et TNIP1 participent à la voie de signalisation du TNF-alpha.*
- b. TRAF3IP2 protéine régulatrice de la voie de signalisation de l'IL-17*

Gènes de susceptibilité

Gènes associés à l'immunité adaptative (acquise)

- mise en jeu de la voie de signalisation IL-23 et l'activation en aval de la réponse immunitaire adaptative Th1 et Th17 (**polymorphisme des gènes IL23R, IL12B, IL23A**).

Le gène IL-12B, code la sous-unité p40 commune à l'IL 12 et IL23.

Le gène IL-23A code la sous-unité p19 de IL 23

Le gène IL-23R code une chaîne de récepteur de IL 23

Gènes de susceptibilité

Sévérité du psoriasis

[Indian J Dermatol](#). 2018 May-Jun;63(3):208-214. doi: 10.4103/ijid.UID_409_17.

The Role of Forkhead Box Class O3A and SIRT1 Gene Variants in Early-Onset Psoriasis.

[Pektas SD¹](#), [Doğan G¹](#), [Edgünlü TG²](#), [Karakas-Celik S³](#), [Ermis E³](#), [Tekin NS⁴](#).

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disorder, which is characterized by a heightened immunological response. Although the immunogenetics of this chronic inflammatory disorder is poorly understood, its expression is known to be dependent on proinflammatory cytokines. It is known that two distinct subtypes of chronic plaque psoriasis: Early-onset psoriasis (EOP) before the age of 40 years and late-onset psoriasis after the age of 40 years. Forkhead box class O3A (FOXO3A) is a transcription factor, which

CONCLUSION: The rs7069102 gene polymorphism of SIRT1 and rs4946936 polymorphism of FOXO3A are associated with early onset psoriasis; this may be responsible for increased keratinocyte proliferation in the pathogenesis of psoriasis and disease severity.

determined using the polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism method. SIRT1 gene polymorphisms were determined by PCR-confronting two-pair primers methods.

RESULTS: The FOXO3A rs4946936 and SIRT1 rs7069102 gene polymorphisms were positively correlated with EOP and disease severity. The GG genotype frequency of SIRT1 rs7069102 gene polymorphisms was increased in severe EOP. The CC frequency of FOXO3A rs4946936 was increased in EOP with nail disorders.

Gène protecteur

[An Bras Dermatol](#). 2019 Mar-Apr;94(2):198-203. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198188. Epub 2019 May 9.

The role of GNLY gene polymorphisms in psoriasis pathogenesis.

[Ermis E¹](#), [Celik SK¹](#), [Solak N²](#), [Genc GC³](#), [Dursun A³](#).

⊕ Author information

CONCLUSION: Our findings showed that GNLY rs7908 CC genotype and C allele had a protective effect against psoriasis and decreased the disease severity (according to PASI score), whereas rs10180391 SNP did not show any effective role in psoriasis pathogenesis.

OBJECTIVE: This study aimed to investigate the relationship between psoriasis disease and granulysin gene polymorphisms.

METHODS: GNLY rs7908 and rs10180391 polymorphisms were studied by PCR-RFLP in 100 psoriasis patients under treatment in the Dermatology Polyclinic of Bulent Ecevit University. In addition, 100 healthy individuals with similar age and sex distribution were used as a control group.

RESULTS: In the control group, GNLY rs7908 CC genotype was significantly higher than in psoriasis patients (P= 0.031; OR= 0.305; CI= 0.305 (0.121 - 0.773). In our study, the genotype distributions in patients and control groups were GNLY rs7908 (SNP) GG (51%, 37%), GC (41%, 44%), CC (8%, 19%); GNLY rs10180391 (SNP) from the CC (41%, 44%), CT (42%, % 41), TT (17%, 15%).

STUDY LIMITATIONS: The study only included Turkish patients.

CONCLUSION: Our findings showed that GNLY rs7908 CC genotype and C allele had a protective effect against psoriasis and decreased the disease severity (according to PASI score), whereas rs10180391 SNP did not show any effective role in psoriasis pathogenesis.

Pathogénie



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Psoriasis Pathogenesis and Treatment

Adriana Rendon and Knut Schäkel *

Department of Dermatology, Heidelberg University, 68
RuthAdriana.RendonMedina@med.uni-heidelberg.de

* Correspondence: Knut.Schaekel@med.uni-heidelberg.de

Received: 25 February 2019; Accepted: 18 March 2019;

Abstract: Research on psoriasis pathogenesis has largely increased knowledge on skin biology in general. In the past 15 years, breakthroughs in the understanding of the pathogenesis of psoriasis have been translated into targeted and highly effective therapies providing fundamental insights into the pathogenesis of chronic inflammatory diseases with a dominant IL-23/Th17 axis. This review discusses the mechanisms involved in the initiation and development of the disease, as well as the therapeutic options that have arisen from the dissection of the inflammatory psoriatic pathways. Our discussion begins by addressing the inflammatory pathways and key cell types initiating and perpetuating psoriatic inflammation. Next, we describe the role of genetics, associated epigenetic mechanisms, and the interaction of the skin flora in the pathophysiology of psoriasis. Finally, we include a comprehensive review of well-established widely available therapies and novel targeted drugs.

have been translated into targeted and highly effective therapies providing fundamental insights into the pathogenesis of chronic inflammatory diseases with a dominant IL-23/Th17 axis. This review

Pathogénie

- Origine de la maladie psoriasique encore inconnue:
 - **Hypothèse 1**: *maladie auto-immune induite par lymphocytes T autoréactifs contre des antigènes épidermiques*
 - **Hypothèse 2** *maladie auto-inflammatoire :*
 - ❑ *interaction entre kératinocytes, cellules dendritiques et lymphocytes T*
 - *production de cytokines dont le $TNF\alpha$, l'IL-23 et l'IL-17*
 - *ensemble des signes de la maladie.*
 - ❑ *À ce titre le psoriasis partage les mêmes signatures avec la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn*

Pathogénie: auto-immunité

- Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de **LL37** sont retrouvés chez 2/3 des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.
 - *Les lymphocytes T spécifiques de LL37 produisent de l'IFN- γ et les lymphocytes T CD4 + produisent également de l'IL-17, de l'IL-21 et de l'IL-22.*
 - *On trouve des cellules T spécifiques à LL37 dans la peau lésée ou dans le sang, où elles sont en corrélation avec l'activité de la maladie [Lande et al. Nat Commun 2014, 5, 5621].*
- La protéine mélanocytaire ADAMTSL5 s'est révélée être un auto-antigène restreint par HLA-C * 06: 02, reconnu par un TCR de lymphocytes T CD8 + autoréactifs.
 - *Les mélanocytes sont des cellules cibles auto-immunes, mais n'exclut pas d'autres cibles cellulaires (nouveau): Arakawa et al. J. Exp. Med. 2015, 212, 2203–2212.*

Pathogénie: auto-inflammation

La voie inflammatoire TNF α – IL-23 – Th17 caractérise le psoriasis en plaques

- Le stress, les traumatismes, certains pathogènes (microbiote cutané) ou médicaments peuvent entraîner:
 - sécrétion de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α), de chimiokines et de peptides antimicrobiens comme la cathélicidine (LL-37), les β -défensines, S100A7-9 par les kératinocytes*
 - Ces cytokines activent des cellules dendritiques pour produire des IL-12 et IL-23*
 - LL37 lié à l'ADN des kératinocytes endommagés, stimule le Toll-like récepteur (TLR) 9 dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC)*
 - L'activation du pDC \rightarrow production d'IFN de type I (IFN- α et IFN- β). La signalisation IFN de type I favorise la maturation phénotypique des cellules dendritiques myéloïdes (mDC)*
 - LL37 lié à l'ARN stimule les pDC par le biais de TLR7. De plus, les complexes LL37 – ARN agissent sur les mDC via TLR8*
 - Les mDC activés migrent dans les ganglions lymphatiques et sécrètent le TNF- α , IL-23 et IL-12,*

Pathogénie: auto-inflammation

- L'IL-12 et IL-23 participent à la différenciation des lymphocytes T en sous-population Th1 produisant IFN γ et Th17 produisant IL-17, et d'autres (Th2, Th9, Th22)
- Les cytokines Th1 et Th2 agissent par les voies de signalisation Janus kinase (JAK) -STAT alors que les réponses Th17 sont médiées par NF κ B
- Les IL-12, IL-17 et TNF alpha favorisent localement
 1. La prolifération des kératinocytes
 2. La néo-angiogénèse
 3. La production de chimiokines nécessaires au recrutement de cellules immunocompétentes (PNN, lymphocytes Th17, cellules dendritiques)
 4. Ce cercle vicieux \rightarrow inflammation chronique

Pathogénie: maladie auto-immune sur un fond (auto) inflammatoire

- *maladie auto-immune sur un fond (auto) inflammatoire, les deux mécanismes se chevauchant et même se potentialisant l'un et l'autre*

Curr Opin Immunol. 2017 December ; 49: 1–8. doi:10.1016/j.coi.2017.07.007.

Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease

Yun Liang¹, Mrinal K. Sarkar¹, Lam C Tsoi^{1,2,3}, and Johann E. Gudjonsson¹

¹Department of Dermatology, University of Michigan, 1910 Taubman Center, 1500 E. Medical Center Drive, Ann Arbor, MI, 48109, USA

²Department of Computational Medicine & Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, 48109, USA

³Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, MI, 48109, USA

Abstract

In recent years marked progress has been made in our understanding of the critical biologic and immunologic pathways involved in psoriasis. Genetic studies have demonstrated that susceptibility to psoriasis involves components of both the adaptive and innate immune system and not surprisingly activation of both of these arms of the immune system is found in psoriatic skin.

extending on a spectrum between plaque and pustular psoriasis. This makes psoriasis a unique disease where both autoimmune and autoinflammatory responses co-exist, with the balance between the two being critical in shaping its clinical presentation.

Cytokines: au centre de l'inflammation psoriasique

Microbiology and Immunology

Microbiol Immunol 2018; 62: 1–13
doi: 10.1111/1348-0421.12560

REVIEW

- **TNF alpha, IL 23, IL17**

Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s

Goro Matsuzaki and Masayuki Umemura

Molecular Microbiology Group, Tropical Biosphere Research Center and Department of Host Defense, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Senbaru 1, Nishihara, Okinawa 903-0213, Japan

responses to infections at epithelial sites. In this review, we summarize current information on hematopoietic cell-derived IL-17A and non-hematopoietic cell-derived IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E and IL-17F in infections and propose functional differences between these two categories of IL-17 family cytokines.

2. Diagnostic positif

Clinique

Examen de la peau

- Lésion cutanée typique est une plaque érythémato-squameuse bien limitée, arrondie, ovale, polycyclique, de taille variable.



Clinique

- Lésions multiples, symétriques aux faces d'extension des membres **aux zones bastions:** coudes, bord cubital avant-bras, genoux, jambes, régions lombosacrées, cuir chevelu, ongles, paumes et plantes.



Clinique

- Examiner le visage où la présence de lésions réalise le **sébopsoriasis**
- Il peut parfois être diffus: **psoriasis universalis**
- **Phénomène de Koebner** (développement de nouvelles lésions aux sites de traumatismes mécaniques) peut être observé.

Clinique

- Le grattage léger de la lésion entraîne son blanchiment.
- Sous la curette, on note un détachement sous forme de copeaux blanchâtres successifs avec squames épaisses, grasses, abondantes: **signe de la tache de bougie.**
- Décollement d'une pellicule, révèle zone sous-jacente rouge, lisse, brillante, recouverte de fines gouttes de sang au sommet des papilles dermiques: **signe de la rosée sanglante d'Auspitz.**

Evaluation de la sévérité du psoriasis

- **Intérêt thérapeutique:** types de traitements à choisir, suivi du patient.
- **Echelles et de paramètres :**
 - *étendue de l'atteinte: **BSA** (Body Surface Area)*
 - *activité clinique: **PASI** (Psoriasis Area and Severity Index)*
 - *qualité de vie: **DLQI** (Dermatology Quality of Life Index).*

Evaluation de la sévérité du psoriasis

BSA: Body Surface Area

2 techniques de mesure de la surface cutanée atteinte

- *Une paume de la main correspond à 1%*
- *Règle des 9 de wallace: tête: 9%, membres inférieurs: 18% X 2, membres supérieurs: 9% X 2, tronc: 36% et périnée 1%*

PASI

- *Importance de l'érythème, de l'infiltration, de la desquamation des plaques de psoriasis et de la surface cutanée atteinte*

Evaluation de la sévérité du psoriasis

Formulaire de calcul du score PASI

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membre supérieur	Tronc	Membre inférieur
Érythème	0 = aucun 1 = léger 2 = modéré 3 = sévère 4 = très sévère				
Infiltration					
Desquamation					
Sous-totaux		A1 =	A2 =	A3 =	A4 =

Additionner la note de chaque région corporelle

Evaluation de la sévérité du psoriasis

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membre supérieur	Tronc	Membre inférieur
		A1 x 0,1= B1	A2 x 0,2= B2	A3x 0,3= B3	A4x0,4=B4
		B1 =	B2=	B3=	B4=

Multiplier chaque sous-total A1, A2, A3 ou A4 par le score déterminé pour chaque région corporelle

Evaluation de la sévérité du psoriasis

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membre supérieur	Tronc	Membre inférieur
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%	$B1 \times \text{score} = C1$	$B2 \times \text{score} = C2$	$B3 \times 0,3 = C3$	$B4 \times 0,4 = C4$
		C1 =	C2 =	C3 =	C4 =

Le score du PASI du patient est la somme de C1+C2+C3+C4

PASI : Psoriasis Area and Severity Index: 0 à 72

Evaluation de la sévérité du psoriasis sous traitement

- **Psoriasis modérés à sévères:** surface atteinte > 10% et/ou PASI > 10
- **PASI50 :** ca veut que le patient s'est amélioré à 50%. PASI75, 90, PASI100 (patient blanchi, cela correspond à PGA à 0).
- **PGA:** Physician Global Assessment (score d'évaluation globale par le médecin); érythème, induration, squames sont notés sur 6 points, de 0 à 5
 - 0= néant; 1= minimal
 - 2= faible; 3= modéré
 - 4= sévère; 5= très sévère

PGA for the Assessment of Psoriasis: final PGA score

The final PGA score is an average of the erythema, induration, and scale

Erythema 0 1 2 3 4 5

Induration 0 1 2 3 4 5

Scale 0 1 2 3 4 5

AVERAGE 0 1 2 3 4 5



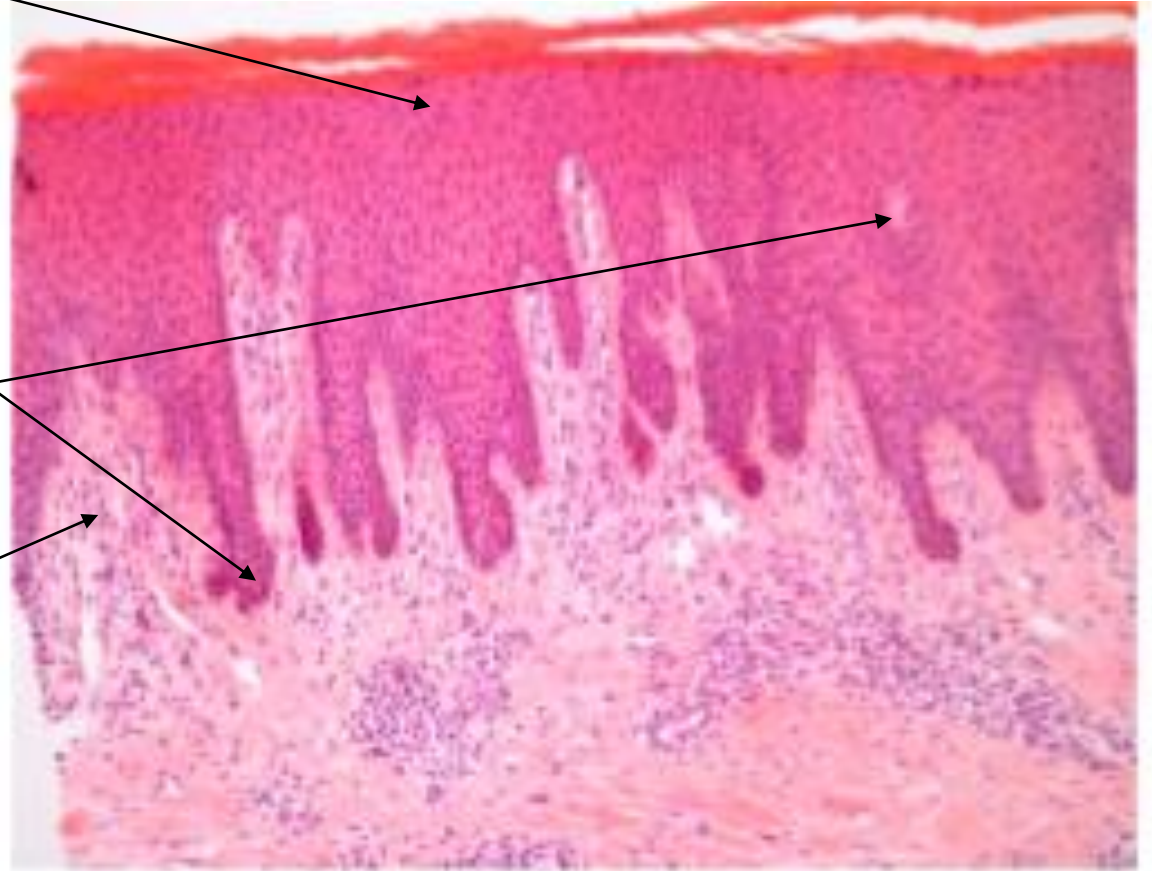
Mesure de la qualité de vie

- DLQI

- Questionnaire a pour but d'évaluer l'influence du problème de peau sur la vie du patient au cours des 7 derniers jours
- Une case à cocher par question (10 questions notées de 0 à 3)
- Score varie de 0 à 30:
 - *0-1 = aucun effet sur la vie du patient*
 - *2-5 = effet faible*
 - *6-10 = effet modéré*
 - *11-20 = effet très important*
 - *21-30 = effet extrêmement important.*

Histologie

- **Hyperkératose parakératosique**
- absence ou réduction de la couche granuleuse
- Hyperacanthose hyperplasique
- **Elongation des crêtes épidermiques**, aux extrémités épaissies en massues, qui se prolongent profondément dans le derme papillaire (pattes d'éléphant)
- **Exocytose de lymphocytes T cytotoxiques et de PNN** qui forment des pustules de Kogoj-Lapière dans la couche épineuse et des microabcès de Munro-Sabouraud (petit amas de PNN).
- **Elargissement des papilles dermiques** en doigts de gant dirigés vers la surface et en regard desquels le toit est aminci



3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant une plaque érythémato-squameuses

PRG : taches rosées, finement squameuses, en médaillon ; éruption presque limitée au tronc (disposées dans le sens des plis cutanés et au dos, dessinant un sapin de Noël) et racine des membres.

Eczéma nummulaire: Plaques érythémateuses rondes, ovalaires, bien délimitées, isolées, les unes des autres, symétriques.



Devant une plaque érythémato-squameuses

Lymphomes cutanés

- Début: plaques non infiltrées, érythémato-squameuses, zones cachées de la lumière.
- Fixité, délimitation nette et aspect figuré de la plaque, prurit.
- Ultérieurement: lésions s'infiltrent pour former des plaques figurées prurigineuses; des tumeurs cutanées.
- Histologie: un infiltrat de lymphocytes au noyau convoluté qui montent vers l'épiderme en petits amas appelés thèques épidermiques «épidermotropisme»

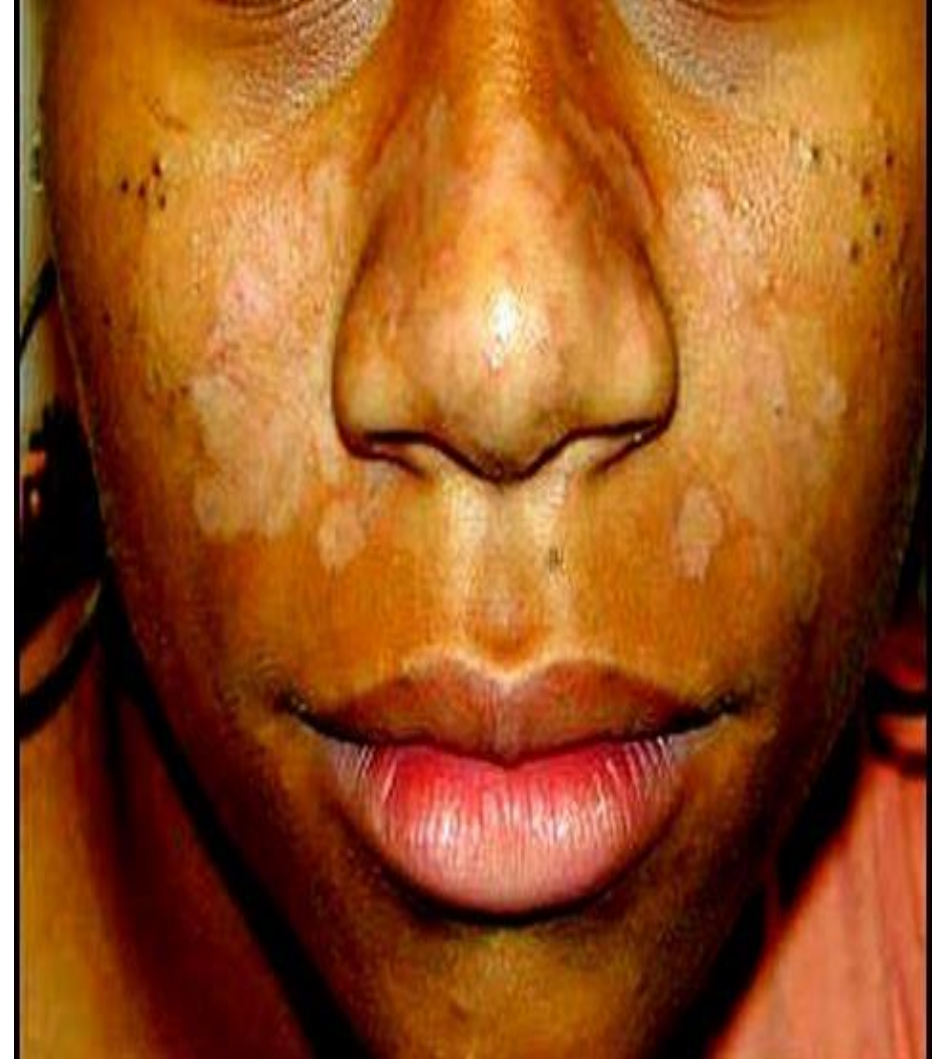


Lymphome à cellules T de l'adulte

Devant des localisations aux zones séborrhéiques

Dermatite séborrhéique

- Localisée au visage (plis nasogéniens), au cuir chevelu et à la région médio thoracique.
- La présence de lésions psoriasiques à distance aidera au diagnostic.



Traitement: buts

- Obtenir une rémission prolongée
- Assurer une meilleure qualité de vie au patient
- Eviter complications

Traitement: moyens

Moyens médicaux locaux

- dermocorticoïdes : une **application est suffisante, effet réservoir de la couche cornée.**
- analogues de la Vit D (deux applications par jour) ; Daivonex
- association dermocorticoïde et calcipotriol : Daivobet
- bains et émoullients
- kératolytique : Préparation à base d'acide salicylique (2 à 10%) ; ou d'urée (15 à 20%)

Traitements: moyens physiques

- **Photothérapies:** deux photothérapies, psoralène et UVA (PUVA) et UVB à spectre étroit: l'exposition de la peau aux UV, seuls ou en association à un photosensibilisant (psoralène) → effet anti-prolifératif et immunomodulateur

Annexe 1. 10 points pratiques avec la photothérapie au cours du psoriasis

1. Deux photothérapies, PUVA (Psoralène et UltraViolet A) et UVB à spectre étroit, sont utilisées dans la prise en charge des formes modérées à sévères du psoriasis en plaques ou en gouttes
2. Pour le psoriasis, l'effet thérapeutique est essentiellement anti-prolifératif et immunomodulateur
3. Il existe des contre-indications absolues : syndrome des naevus dysplasiques héréditaires ; antécédent personnel de mélanome ; lupus érythémateux systémique ; maladies avec troubles de la réparation de l'ADN
4. L'interrogatoire vérifiera qu'il n'y a pas de prise de médicaments photosensibilisants pendant le traitement
5. La PUVA nécessite préalablement à l'exposition aux UVA l'administration d'un psoralène (Méladinine[®]), le plus souvent par voie orale (0,6 mg/kg à prendre 2 heures avant l'exposition aux UVA)
6. Le rythme des séances est habituellement de 3 par semaine. L'amélioration est habituellement observée entre la 10^{ème} et la 20^{ème} séance
7. Une fois le résultat obtenu l'intérêt d'un traitement d'entretien n'est pas confirmé
8. Le risque potentiel de favoriser une cataracte impose une protection oculaire pendant les séances et pendant les 12 heures suivant la prise de psoralène pour la PUVA
9. Le risque cancérigène de la photothérapie est dépendant de la dose d'UV reçue. On considère qu'au-delà de 250 séances de photothérapie (PUVA et/ou UVB spectre étroit), il existe un risque accru de cancers cutanés chez certaines personnes
10. La photothérapie UVB est recommandée comme photothérapie de première intention chez l'enfant et l'adolescent. Elle est également utilisable, contrairement à la PUVA, chez la femme enceinte ou allaitante et en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique

Traitements systémiques

Psoriasis Pathogenesis and Treatment

Adriana Rendon and Knut Schäkel *

Department of Dermatology, Heidelberg University, 69120 Heidelberg, Germany;

RuthAdriana.RendonMedina@med.uni-heidelberg.de

* Correspondence: Knut.Schaekel@med.uni-heidelberg.de

Received: 25 February 2019; Accepted: 18 March 2019; Published: 23 March 2019



Table 3. Drugs available for psoriasis therapy.

Drug	Mechanism	Application
Methotrexate	Dihydrofolate reductase inhibition blocks purine biosynthesis; induction of lymphocyte apoptosis	s.c./oral
Cyclosporin	Calcineurin inhibition leading to reduced IL-2	Oral
Acitretin	Normalization of keratinocyte proliferation/differentiation through retinoid receptor binding	Oral
Fumarate	Intracellular glutathione, modulation of Nrf2, NF- κ B, and HIF-1 α ; promoting a shift from a pro-inflammatory Th1/Th17 response to an anti-inflammatory/regulatory Th2 response.	Oral
Apremilast	PDE4 inhibitor increases in intracellular cAMP levels in immune and non-immune cell types modulating inflammation	Oral
Etanercept	Dimeric human fusion protein mimicking TNF- α R	s.c.
Infliximab	Chimeric IgG1 κ monoclonal antibody that binds to soluble and transmembrane forms of TNF- α	i.v.
Adalimumab	Human monoclonal antibody against TNF- α	s.c.
Certolizumab	Fab portion of humanized monoclonal antibody against TNF- α conjugated to polyethylene glycol	s.c.
Ustekinumab	Human IgG1 κ monoclonal antibody that binds with specificity to the p40 protein subunit used by both the interleukin (IL)-12 and IL-23 cytokines IL-12/IL-23 p40	s.c.
Tildrakizumab	Humanized IgG1 κ , which selectively blocks IL-23 by binding to its p19 subunit	s.c.
Guselkumab	Human immunoglobulin G1 lambda (IgG1A) monoclonal antibody that selectively blocks IL-23 by binding to its p19 subunit	s.c.
Risankizumab	Humanized IgG1 monoclonal antibody that inhibits interleukin-23 by specifically targeting the p19 subunit	s.c.
Secukinumab	Human IgG1 κ monoclonal antibody against IL-17A	s.c.
Ixekizumab	Humanized, immunoglobulin G4 κ monoclonal antibody selectively binds and neutralizes IL-17A	s.c.
Brodalumab	Human monoclonal IgG2 antibody directed at the IL-17RA	s.c.

Traitements systémiques conventionnels

- **Acitrétine**: rétinoïde aromatique de première génération → réduit la prolifération excessive des kératinocytes et des fibroblastes. 0,5 à 0,8mg/kg/j (des doses de plus de 50mg/j ne sont pas nécessaires).
- **Ciclosporine**: inhibe la transcription des gènes de plusieurs cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2, IL-4, GM-CSF; 2,5 à 5mg/kg/j
- **Méthotrexate**: Actions: anti-proliférative, anti-inflammatoire (chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles), immunomodulatrice (lymphocytes T et cellules de Langerhans), anti-angiogénique et pro-apoptique des kératinocytes.
- Dose totale hebdomadaire: 5 à 25mg

Traitements innovants: 4 anticorps anti-TNF α

- **Étanercept**
- **Adalimumab**
- **Infliximab**
- **Certorlizumab**
- Ces trois médicaments induisent une amélioration de 75 % de la maladie chez la moitié des patients.
- **Inhibition des fonctions des cellules dendritiques en empêchant la production d'IL-23**

Etanercept

- Protéine de fusion. Le récepteur soluble p75 du TNF α est couplée à la partie Fc d'une IgG1 humaine
- Étanercept (Embrel) se lie au TNF α soluble de façon compétitive, en l'empêchant de se fixer sur les cellules cibles
- 3 biosimilaires (Benepali, Erelzi, Lifmior): en termes d'indication, d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité

Annexe 1. 10 points pratiques sur l'étanercept au cours du psoriasis

1. L'étanercept est une biothérapie appartenant à la famille des anti-TNF alpha. Trois biosimilaires sont disponibles.
2. Il a une structure originale. C'est une protéine de fusion qui se lie au TNF alpha soluble de façon compétitive, en l'empêchant de se fixer sur les cellules cibles (récepteur soluble).
3. Posologie habituelle : étanercept 50 mg : 1 injections sous-cutanées par semaine. Possibilité dans le cadre de l'AMM de doubler la posologie soit 2 injections sous-cutanées par semaine lors de l'initiation (12 premières semaines) ou en cas de réponse insuffisante.
4. L'étanercept eut être prescrit à partir de 6 ans à la posologie de 0,8 mg/kg par semaine
1. La surveillance du traitement est clinique ; il n'y a pas de bilan biologique systématique de surveillance
5. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, ni en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
6. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Il n'y a pas de précaution particulière à prendre en cas d'arrêt du traitement.
7. Bilan préthérapeutique, précautions d'emploi et surveillance équivalents aux autres anti-TNF alpha
8. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection (14-16 % des patients).
9. Les risques infectieux, notamment de tuberculose sont moins importants qu'avec les anticorps monoclonaux anti-TNF.
10. En cas de vaccinations par des vaccins vivants ou de chirurgie programmée à risque septique, un intervalle de 15 jours après la dernière administration d'étanercept doit être observé

Adalimumab

Adalimumab (Humira): anticorps monoclonal humain recombinant, antagoniste des TNF α

Annexe 1. 10 points pratiques avec l'adalimumab dans le psoriasis

1. Mode d'action : anti-TNF alpha recombinant humain se liant avec le TNF alpha soluble et membranaire
2. Indications en dermatologie : psoriasis en plaques d'intensité modérée à sévère de l'adulte et de l'enfant
3. Contre-indications : tuberculose latente non traitée ou maladie, infections sévères, insuffisance cardiaque sévère, cancers depuis moins de 5 ans sauf cancers cutanés basocellulaires et épidermoïdes in situ, sclérose en plaques, lupus systémique évolutif, vaccin vivant depuis moins de 4 semaines
4. Bilan initial : antécédents infectieux, autoimmuns, cardiovasculaires, neurologiques et néoplasiques, statut vaccinal, bilan biologique (numération formule sanguine plaquettes, CRP, transaminases, bilirubine, gamma GT, électrophorèse des protéines sériques, créatininémie, test de grossesse, sérologie hépatite et VIH et Quantiféron[®]), Radio thoracique

Depuis 2018: beaucoup de biosimilaires: en termes d'indication, d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité

5. Posologie : pour l'adulte, 2 injections sous-cutanées de 40 mg à J0, puis 40 mg à J7 et ensuite toutes les 2 semaines. Pour l'enfant de plus de 30 kg, dose initiale de 40 mg puis 1 semaine plus tard, 40 mg toutes les deux semaines. Pour l'enfant de moins de 30 kg, dose initiale de 20 mg puis 1 semaine plus tard, 20 mg toutes les deux semaines
6. Efficacité : près de trois quarts des patients (71 %) obtiennent une réduction de 75 % de leurs symptômes (PASI 75), 40 % une amélioration d'au moins 90 % (PASI 90) de leurs symptômes et 20 % d'entre eux ont obtenu une disparition complète des signes et symptômes de la maladie (PASI 100) après 16 semaines de traitement
7. Effets indésirables : les plus fréquents sont infectieux dont la tuberculose souvent extrapulmonaire, de survenue le plus souvent dans les 3 premiers mois du traitement. Réactions dites paradoxales plus tardives (psoriasiforme ou eczématiforme), syndromes lupique et hépatites autoimmunes sont beaucoup plus rares). Une prise de poids est possible
8. Surveillance sous traitement : essentiellement clinique dont la modification conditionnera le bilan biologique et paraclinique
9. Interruption du traitement : en cas d'inefficacité à 16 semaines
10. Grossesse : arrêt de l'adalimumab. La survenue d'une grossesse sous adalimumab ne justifie en aucune façon une interruption thérapeutique de grossesse, mais doit être déclarée à la pharmacovigilance. Pas de vaccin vivant avant 10 semaines (5 demi-vies) pour le nourrisson

Infliximab

- **Infliximab (Remicade):** anticorps monoclonal anti-TNF alpha de structure chimérique, 25% de la molécule est d'origine murine
- Se lie au TNF alpha soluble et neutralise ses actions anti-inflammatoires
- Il lie également le TNF alpha membranaire et induit des actions immunosuppressives par rapport aux récepteurs de fusion
- Induit aussi une cytotoxicité dépendante de l'anticorps vis-à-vis des cellules immunocompétentes, macrophagiques
- Biosimilaires: Remsima, flixabi, inflectra, Zessly

1. Mode d'action : anti-TNF alpha de structure chimérique se liant avec le TNF alpha soluble et membranaire
2. Indications : psoriasis en plaques d'intensité modérée à sévère et rhumatisme psoriasique actif et évolutif
3. Contre-indications : hypersensibilité infliximab, tuberculose latente non traitée ou maladie, infections sévères, insuffisance cardiaque sévère, cancers depuis moins de 5 ans sauf carcinomes basocellulaires et épidermoïdes in situ, sclérose en plaques, lupus systémique évolutif, vaccin vivant depuis moins de 4 semaines.
4. **Bilan initial :** antécédents infectieux, cardiovasculaires, neurologiques et néoplasiques, statut vaccinal, bilan biologique (numération formule sanguine, plaquettes, CRP, transaminases, bilirubine, gamma GT, électrophorèse des protéines sériques, créatininémie, test de grossesse, **sérologie hépatite et VIH** et Quantiféron®), Radio thoracique
5. Posologie : 5 mg/kg en perfusion intraveineuse en milieu hospitalier semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines — ralentir la perfusion si anomalies — prévoir médication en cas d'anaphylaxie
6. Efficacité : dès les deux premières semaines de traitement avec 80 % de patients atteignant 75 % ou plus d'amélioration du score PASI à la semaine 10. Possibilité d'optimiser la réponse en diminuant notamment le risque d'immunisation en combinant avec le méthotrexate.
7. Effets indésirables : les plus fréquents infectieux dont la tuberculose souvent extrapulmonaire, de survenue le plus souvent dans les 3 premiers mois du traitement. Réactions d'hypersensibilité immédiate lors de la perfusion ou réactions dites paradoxales plus tardives (psoriasiforme ou eczématiforme), syndromes lupique et hépatites auto immunes sont beaucoup plus rares). Une prise de poids est possible.
8. Surveillance sous traitement : essentiellement clinique dont la modification conditionnera le bilan biologique et paraclinique
9. Interruption du traitement : en cas d'inefficacité après la 4^e perfusion ; délai de 6 semaines après la dernière perfusion avant utilisation d'un vaccin vivant ou d'une chirurgie à risque septique, puis reprise du traitement 3 semaines plus tard.

Certozlizumab

- **Certolizumab pegol (Cimzia):** fragment fab' d'anticorps humanisé recombinant conjugué à du polyéthylène glycol (PEG) et dirigé contre le TNF alpha

Annexe 1. Dix points pratiques avec le certolizumab pegol au cours du psoriasis

1. Certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF α , indemne de fragment Fc et pégylé
2. Le certolizumab pegol est administré par voie sous cutanée à raison de 3 injections de 400 mg à S0, S2 et S4 (phase d'induction) puis 200 mg tous les 14 jours en entretien
3. En l'absence d'efficacité sur le psoriasis à la semaine 16, l'arrêt du certolizumab pegol doit être envisagé.
4. Avant l'initiation du traitement par certolizumab pegol, la réalisation de l'ensemble des vaccins appropriés devra être envisagée conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.
5. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours du traitement par certolizumab pegol. Une période d'au moins 5 mois entre la dernière injection du médicament et le vaccin devra être respectée
6. Les évènements indésirables les plus fréquents sous traitement sont les infections rhinopharyngées et des voies aériennes supérieures de grade de sévérité léger à modéré.
7. Il n'est pas nécessaire de faire de suivi immunologique (dosage des anticorps anti-nucléaires ou des anticorps anti-médicament) au cours du traitement par certolizumab pegol
8. La demi-vie d'élimination du certolizumab pegol est d'environ 14 jours
9. En cas de projet de grossesse, le traitement par certolizumab pegol peut être poursuivi jusqu'à la découverte de la grossesse.
10. L'allaitement n'est pas contre indiqué sous certolizumab pegol

Anticorps anti-TNF α : les biosimilaires

Un médicament biologique, comme par exemple un anticorps monoclonal, autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet tombe dans le domaine public, peut être copié sous la forme d'un médicament alors désigné comme « biosimilaire » et être homologué après avoir satisfait à un certain nombre de contrôles et de tests complexes visant à s'assurer de sa similarité, et non de son identité, avec la molécule originelle. S'agissant en effet d'un médicament d'origine biologique (i.e. produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant), le principe de substitution, qui s'applique aux médicaments chimiques et à leurs copies qui sont dénommées « génériques », ne peut pas s'appliquer automatiquement [1].

Annexe 1. Dix questions pratiques sur les biosimilaires des anti-TNF au cours du psoriasis.

1. Des biosimilaires de l'Enbrel[®] sont disponibles en France : le Benepali[®], l'Erelzi[®] et le Lifmior[®]
2. Suivant les hôpitaux, 4 biosimilaires du Remicade[®] sont disponibles en France : Inflectra[®], Flixabi[®], Remsima[®], Zessly[®]
3. Pas moins de 7 biosimilaires de l'Humira[®] sont disponibles en France
4. L'ensemble des biosimilaires de l'Enbrel[®], de l'Humira[®] et du Remicade[®] partagent les mêmes indications, y compris pédiatriques, que l'Enbrel[®], l'Humira[®] et le Remicade[®]
5. Les posologies dans le psoriasis des biosimilaires de l'Enbrel[®], de l'Humira[®] et du Remicade[®] sont celles de ces mêmes molécules
6. Seuls l'Amgevita[®] et le Solymbic[®], avaient, parmi les biosimilaires de l'Humira[®], des dosages à 20 mg, adaptés à la population pédiatrique en 2019
7. Les biosimilaires de l'Humira[®] n'ayant pas d'acide citrique comme excipient en 2019 sont l'Amgevita[®] et le Solymbic[®]
8. Le pharmacien d'officine ne peut pas pratiquer la substitution entre un médicament biologique et son biosimilaire
9. En cas de substitution d'un biologique pour son biosimilaire (interchangeabilité), le patient doit être informé et donner son accord
10. Le nom de marque du médicament biologique administré au patient doit être enregistré dans son dossier (traçabilité)

Traitements innovants: anticorps anti-IL12/IL23

- **Ustekinumab**: anticorps monoclonal humain dirigé contre la chaîne p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23.
 - a. *Le traitement est rémanent puisqu'une injection sous-cutanée tous les 3 mois suffit à maintenir l'amélioration au cours du temps.*
- **Autres anticorps anti-p40** : le briakinumab (Ac monoclonal humain) et l'apilimod (inhibiteur chimique pris per os).

Nouveaux traitements systémiques

- 20 ans après la mise sur le marché du premier traitement biologique bloquant le TNF, un ralentissement du développement de nouveaux traitements pour le psoriasis modéré à sévère aurait pu être observé
- Il n'en est rien, puisque, pas moins de 4 nouveaux traitements ont été enregistrés ces dernières années, **des anti IL-17** (**sécukinumab**, **ixékuzimab**, **brodalumab**) et une petite molécule (**aprémilast**).
- Une nouvelle classe thérapeutique, les **anticorps anti IL-23** dont le **guselkumab** (déjà sur le marché) s'annoncent en force dans les deux prochaines années

Apremilast

Mode d'action [1]

L'aprémilast (Otezla[®]) est le premier inhibiteur de la phosphodi-estérase 4 (PDE4) commercialisé en France (2016). Il s'agit d'une petite molécule prise par voie orale ciblant de façon spécifique la PDE4 qui est activée dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 via l'augmentation des taux intracellulaires d'AMPc, diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-23, IL-17, etc.) et d'autres cytokines anti-inflammatoires (IL-10).

1. L'aprémilast (Otezla[®]) est le premier inhibiteur de la phosphodi-estérase 4 (PDE4) commercialisé en France (2016)
2. L'aprémilast est administré par voie orale avec initiation à des doses progressives ajoutant 10 mg par jour pour arriver à une dose d'entretien de 30 mg matin et soir
3. **Indications de l'AMM en Dermatologie** : traitement en seconde intention du psoriasis cutané modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie
4. La prescription sur ordonnance normale est réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie et est délivrable en pharmacie de ville. Le produit est remboursable à 30 % et est agréé aux collectivités
5. L'efficacité attendue d'une amélioration PASI 75 à S16 pour 33 % des sujets traités versus 5 % des sujets sous placebo. En l'absence d'efficacité sur le psoriasis à la semaine 16, l'arrêt de l'aprémilast doit être envisagé
6. Bilan avant initiation : mise à jour vaccinale (vaccins vivant contre indiqués durant traitement), sérologies hépatite B, C et VIH (recommandations du groupe Français de Recherche sur le psoriasis). Créatinine (adaptation posologie si créatinine < 30 mL/min)
7. Les événements indésirables les plus fréquents sous traitement sont prédominant les quatre premières semaines de traitement : diarrhées (15,7 %), nausées (13,9 %), céphalées (5 %), perte de poids (13 % supérieur à 5 % du poids initial), troubles de l'humeur et idées suicidaires (5 %)
8. Il n'est pas nécessaire de faire de suivi biologique sous apremilast
9. La demi-vie d'élimination de l'apremilast est de 9 heures
10. La grossesse et l'allaitement sont contre indiqués sous apremilast en l'absence de données

Les anticorps anti IL-17

- **Le blocage direct de l'IL-17** par des anticorps est actuellement le traitement le plus rapidement efficace du psoriasis.
- La majorité des patients est améliorée à plus de 80 %.
- Plusieurs molécules : secukinumab (Ac monoclonal humain) et ixekizumab (Ac monoclonal souris humanisé) bloquent l'IL-17A
- alors que le brodalumab est un Ac monoclonal humain dirigé contre le récepteur de l'IL-17A

International Journal of
Dermatology

Review

Are new variants of psoriasis therapy (IL-17 inhibitors) safe?

Dominika Wcisło-Dziadecka, MD¹ , Agata Kaźmierczak, MSc², Benjamin Grabarek, MSc², Martyna Zbiciak-Nylec, MD, PhD³, and Ligia Brzezińska-Wcisło, MD⁴

¹Department of Cosmetology, School of Pharmacy with Division of Laboratory Medicine in Sosnowiec, Medical University of Silesia, Sosnowiec, Poland, ²Department of Molecular Biology, School of Pharmacy with Division of Laboratory Medicine in Sosnowiec, Silesian Medical University, Sosnowiec, Poland, ³Department of Dermatology, Andrzej Mielęcki Memorial Independent Public Clinical Hospital in Katowice, Katowice, Poland, and ⁴Chair and Department of Dermatology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Correspondence
Dominika Wcisło-Dziadecka, MD
Department of Cosmetology
School of Pharmacy with Division of
Laboratory Medicine in Sosnowiec
Medical University of Silesia
ul. Kasztanowa 3
41-200 Sosnowiec
Poland
E-mail: ddziadecka@sum.edu.pl

Abstract

Psoriasis is a chronic, recurrent, inflammatory, and proliferative skin disease. Its etiology has not yet been fully assessed, but undoubtedly it is a multifaceted disease. The key role in its pathomechanism is played by genetic, immunologic, and environmental factors and stress. If traditional methods of psoriasis treatment (phototherapy, methotrexate, retinoids, cyclosporine A) fail, we reach for the following biopharmaceuticals – infliximab, etanercept, adalimumab, or ustekinumab. However, genetic engineering progress discovers new possibilities – the pending clinical trials involve IL-17, IL-23 antagonists, PDE4 and -3 and -1. Psoriasis etiopathogenesis mainly involves the IL-17A, IL-17F, and IL-17A/F subtypes, which affect the keratinocytes. The biological therapy molecularly oriented with the antagonists of interleukin 17 is based mainly on the influence onto the cytokine in the manner that prevents it from binding with the receptor. Three biopharmaceuticals are currently under third phase studies: two fully humanized antibodies neutralizing IL-17 – ixekizumab and secukinumab, and one human monoclonal antibody, brodalumab. The below work will be devoted to the analysis of possible undesirable symptoms, which were observed during the studies. We will try to review the latest literature concerning the most important clinical trials conducted in many centers.

Sécukinumab

Mode d'action

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal de classe IgG1/ κ qui se lie spécifiquement avec l'interleukine 17A qui est surexprimée dans la peau des malades atteints de psoriasis. En empêchant la liaison de l'IL17A à ses récepteurs IL17RA et IL17RC, le sécukinumab inhibe l'action pro-inflammatoire de cette cytokine.

-
1. Le sécukinumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre l'IL-17A
 2. La posologie est de 300 mg (2 injections SC de 150 mg) toutes les semaines pendant 5 semaines puis 300 mg (2 injections SC de 150 mg) toutes les 4 semaines
 3. Il faut rechercher des antécédents de maladie de Crohn ou de rectocolite ulcéro-hémorragique avant la mise en route du traitement
 4. En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé
 5. Les infections rhinopharyngées et les céphalées sont les effets secondaires les plus fréquents
 6. Des candidoses cutanéomuqueuses peuvent survenir sous traitement : elles sont le plus souvent modérées et n'entraînent pas l'arrêt du traitement
 7. Le traitement par sécukinumab peut s'accompagner de neutropénie modérée, souvent peu importante, n'entraînant pas l'arrêt du traitement

Brodalumab

Mode d'action

Le brodalumab (Kyntheum[®]) est un anticorps monoclonal humanisé IgG2 qui se lie avec une affinité élevée au récepteur A de l'IL-17 humaine (IL-17 RA) et bloque l'activité biologique des cytokines pro-inflammatoires IL-17A, IL-17F, hétérodimère IL-17A/F et IL-25. Des concentrations élevées de cytokines de la famille IL-17 sont trouvées au niveau sérique et dans la peau des patients atteints de psoriasis. L'IL-17A, l'IL-17F et l'hétérodimère IL-17A/F ont des activités pléiotropiques, notamment l'induction de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-6, le $\text{GRO}\alpha$ et le G-CSF dans les cellules épithéliales, endothéliales et les fibroblastes qui favorisent l'inflammation tissulaire. La neutralisation de l'IL-17 RA inhibe les réponses induites par les cytokines IL-17, ce qui contribue à normaliser l'inflammation cutanée [1].

Annexe 1. Dix points pratiques avec le brodalumab au cours du psoriasis

-
- 1 Le brodalumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG2 dirigé contre le récepteur A de l'IL-17 humaine (IL-17 RA)
 - 2 La dose recommandée est de 210 mg en SC, administrée aux semaines 0, 1 et 2, suivie de 210 mg toutes les deux semaines
 - 3 Il faut rechercher des antécédents de maladie de Crohn ou de rectocolite ulcéro-hémorragique avant la mise en route du traitement
 - 4 Au cours des études, 85 % des patients traités par brodalumab ont obtenu à 12 semaines un PASI 75 et 44 % ont obtenu le PASI 100
 - 5 En l'absence de réponse après 12 à 16 semaines de traitement, un arrêt du traitement doit être envisagé
 - 6 Les infections des voies respiratoires supérieures, notamment les rhinopharyngites, sont les effets secondaires les plus fréquents
 - 7 Le traitement par brodalumab peut s'accompagner de candidoses cutanéomuqueuses souvent modérées et n'entraînant pas l'arrêt du traitement
 - 8 Des neutropénies peuvent survenir, souvent modérées, n'entraînant ni la surveillance hématologique ni l'arrêt du traitement
 - 9 La demi-vie d'élimination du brodalumab est d'environ 11 jours
 - 10 En cas de projet de grossesse, le traitement doit être arrêté 12 semaines avant la conception
-

Ixékuzimab

- **Ixékuzimab (Taltz):**

anticorps monoclonal humanisé IgG4, qui se lie spécifiquement et avec affinité élevée à l'interleukine 17A (à la fois IL-17A et IL-17A/F

1. L'ixékizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 dirigé contre l'IL-17A
2. La dose d'ixékizumab est de 160 mg à l'initiation puis 80 mg toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 12 puis 80 mg tous les mois
3. Au cours des études : 71 % des patients traités par ixékizumab ont obtenu à 12 semaines un score PASI 90

Les anti IL-23

- **Guselkumab:** Anticorps monoclonal entièrement humain, de type IgG1 lambda qui se lie à la sous-unité protéique p19 de l'IL-23 avec une spécificité et une affinité élevée
- À l'inverse de l'Ustekinumab, anticorps monoclonal humain IgG1k qui se lie à la sous-unité p40, et qui inhibe à la fois IL-12 et IL-23, le guselkumab a une action sélective sur l'IL-23 empêchant ainsi sa liaison aux récepteurs IL-23R et bloquant la voie de signalisation intracellulaire située en aval

1. Le guselkumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 lambda (IgG1 λ) dirigé contre l'IL-23.
2. La dose de guselkumab est de 100 mg à l'initiation, à 4 semaines, puis en entretien toutes les 8 semaines.
3. En l'absence d'efficacité sur le psoriasis à la semaine 16, l'arrêt du guselkumab doit être considéré.

Autres anticorps anti IL-23

- **Risankizumab:** Humanized IgG1 monoclonal antibody that inhibits interleukin-23 by specifically targeting the p19 subunit
- **Tiklarkizumab:** Humanized IgG1 κ , which selectively blocks IL-23 by binding to its p19 subunit

Inhibiteurs de Janus Kinase

- **Tofacitinib** is an oral Janus kinase (JAK) inhibitor currently approved for the treatment of psoriasis.
 - a. Tofacitinib showed a 59% PASI 75 and 39% PASI 90 response rate at week 16, and was also effective for nail psoriasis;*
 - b. cependant, son développement pour le psoriasis a été arrêté pour des raisons non liées à la sécurité*
- **Upadacitinib** is another JAK inhibitor currently undergoing phase III clinical trials for the treatment of psoriatic arthritis.

Autres

- Piclidenoson, an adenosine A3 receptor inhibitor,
- serlopitant, a neurokinin-1 receptor antagonist,
- ROR γ t inhibitors

→ *are each being tested as oral treatments for psoriasis*

Traitements: indications

- *Psoriasis localisé et léger: moins de 10% de la surface corporelle couverte, ou PASI inf à 10 et/ou DLQI inf à 10*
→ *traitements locaux*

Arrivée des nouveaux traitements

- *Quel objectif thérapeutique doit on se fixer*
- *Quel est le meilleur outil permettant d'évaluer l'efficacité thérapeutique*
- *Quel traitement systémique choisir en première et en deuxième intention*
- *Quelles sont les comorbidités en jeu dans le choix thérapeutique*

→ ces interrogations ont conduit le groupe des experts: **recommandations**


Traitements: indications

DOI: 10.1111/jdv.15340

JEADV

GUIDELINES

French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults

F. Amatore,^{1,†} A.-P. Villani,^{2,†} M. Tauber,^{3,†}  M. Viguier,^{4,5,*} B. Guillot,^{5,6} on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie)

¹Dermatology Department, Timone Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France

²Dermatology Department, Edouard Herriot Hospital, Lyon University, Lyon, France

³Dermatology and Allergology Department, Larrey Hospital, Toulouse University, Toulouse, France

⁴Dermatology Department, Robert Debré Hospital, Reims University, Reims, France

⁵Centre de Preuves en Dermatologie, Paris, France

⁶Dermatology Department, CHU of Montpellier, Montpellier University, Montpellier, France

*Correspondence: M. Viguier. E-mail: mviguier@chu-reims.fr

Modèle +
ANNDER-2711; No. of Pages 11

ARTICLE IN PRESS

Annales de dermatologie et de vénéréologie (2019) xxx, xxx–xxx



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



OPINION D'EXPERT

Recommandations françaises sur l'utilisation des traitements systémiques chez les patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère

French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults

F. Amatore^{a,1}, A.-P. Villani^{b,1}, M. Tauber^c, B. Guillot^d,
M. Viguier^{e,*}, Groupe de recherche sur le psoriasis de
la Société française de dermatologie

^a Service de dermatologie, hôpital de la Timone, université Aix-Marseille, 13005 Marseille, France

^b Service de dermatologie, hôpital Édouard-Herriot, université de Lyon, 69003 Lyon, France

^c Service de dermatologie et d'allergologie, hôpital Larrey, université de Toulouse, 31400 Toulouse, France

^d Service de dermatologie, CHU de Montpellier, université de Montpellier, 34090 Montpellier, France

Quand faut-il initier un traitement systémique chez un patient adulte atteint de psoriasis

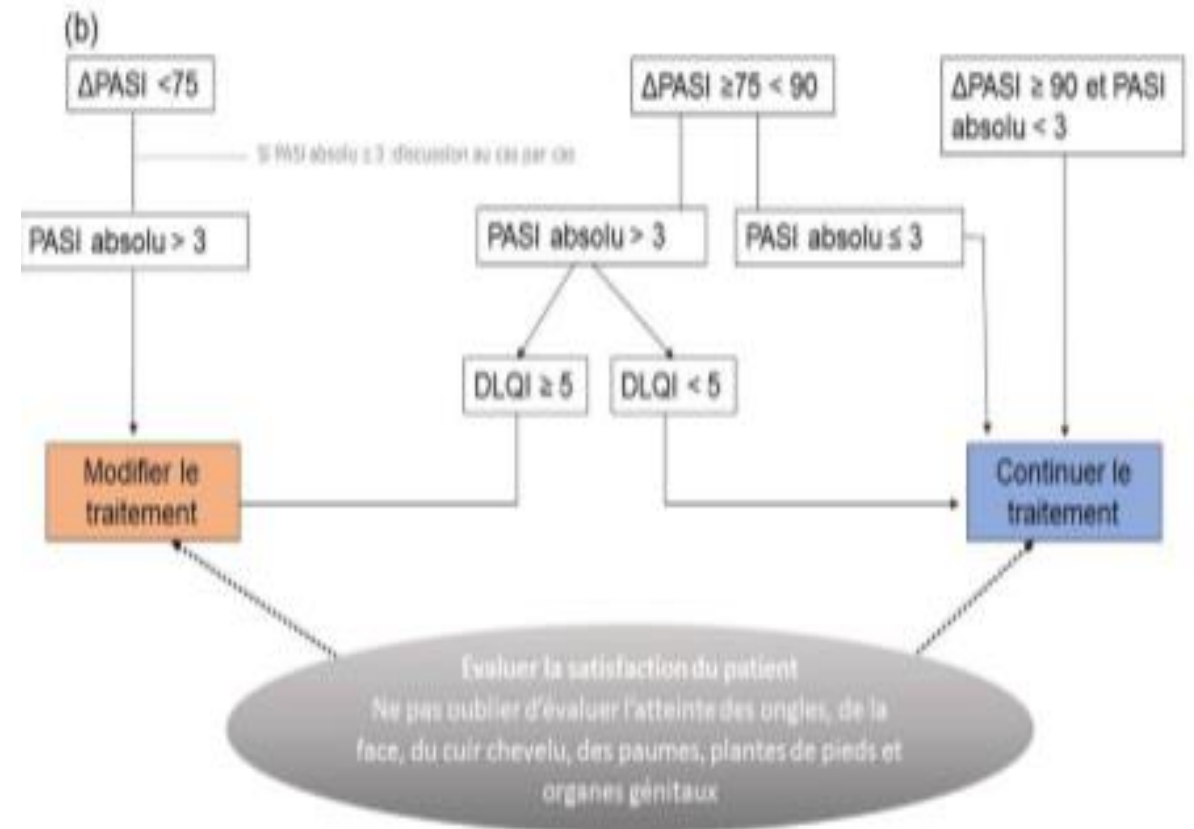
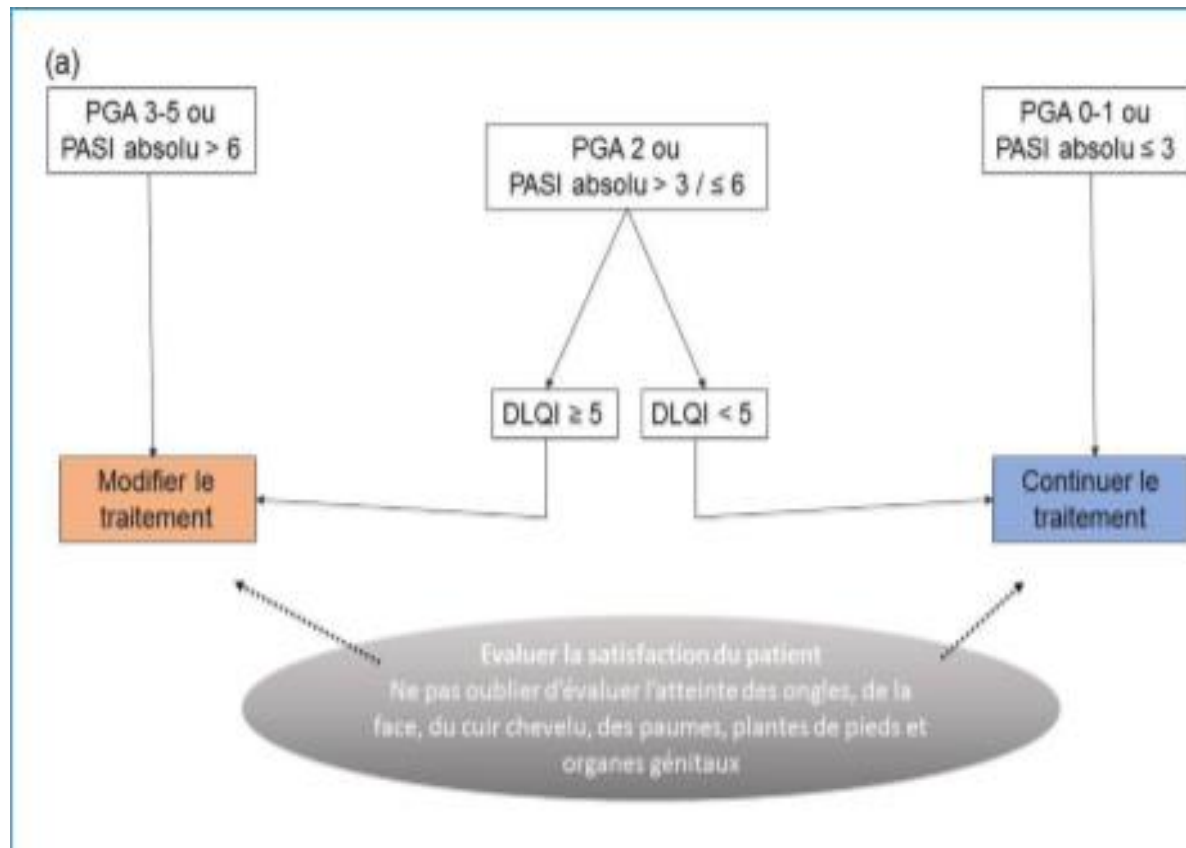
Devant au moins un des critères suivants:

- *Psoriasis modéré à sévère: plus de 10% de la surface corporelle couverte, ou PASI sup à 10 et/ou DLQI sup à 10*
- *Le psoriasis a un impact important sur la condition physique et sociale, ou sur l'état psychologique, entraînant une dépression ou une anxiété cliniquement significative*
- *Le psoriasis est localisé mais ne peut être contrôlé par un traitement topique et est associé à une altération fonctionnelle et/ou une détresse importante, par exemple une atteinte sévère des ongles ou des zones à fort impact (paumes, plantes, organes génitaux, cuir chevelu, plis et visage)*

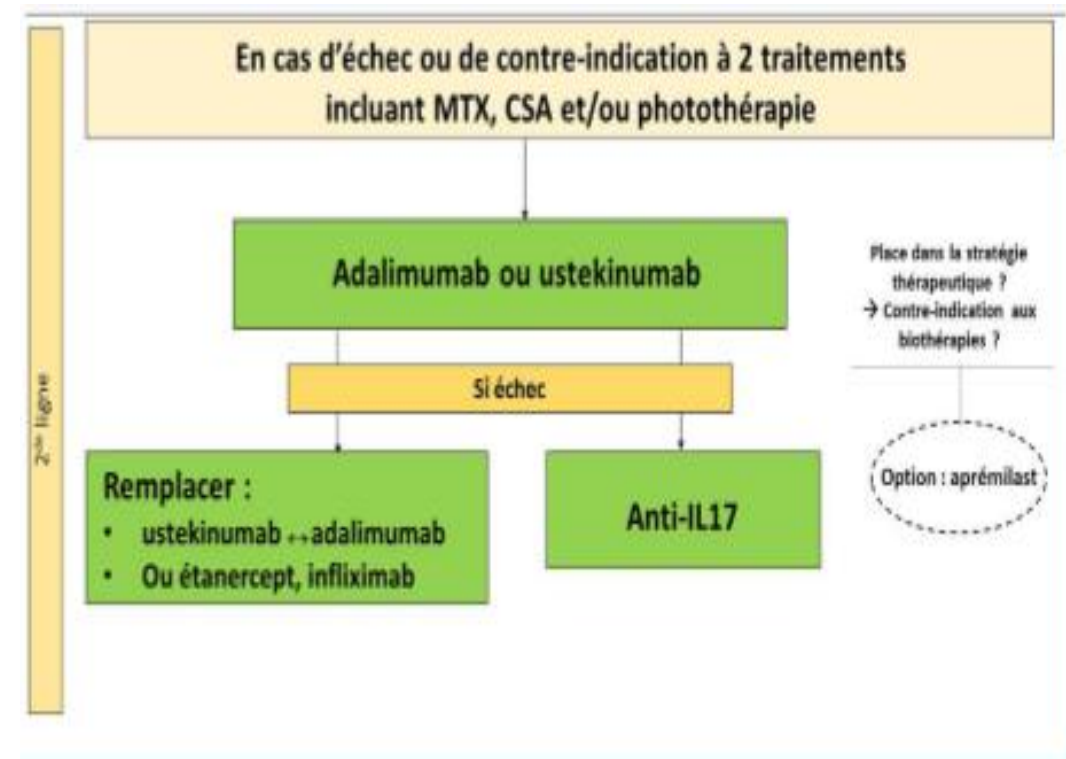
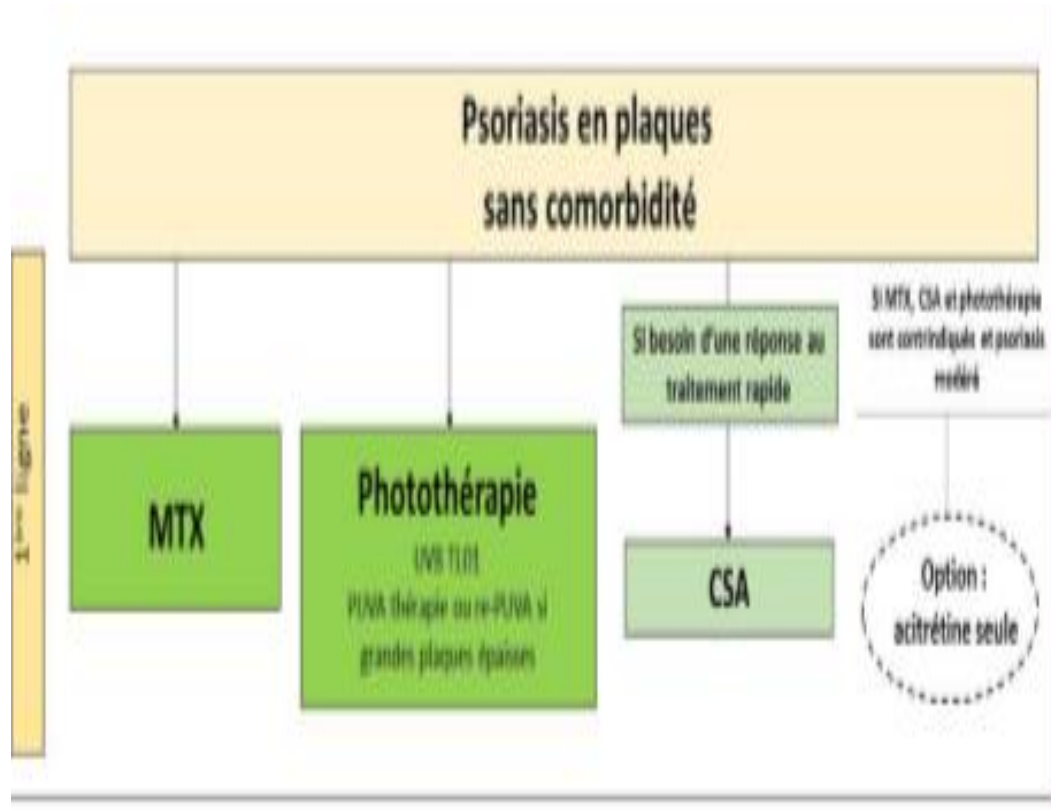
Quels sont les objectifs thérapeutiques à atteindre dans le psoriasis en plaques?

- *PASI absolu ≤ 3 : ce paramètre est plus pertinent que la réponse PASI 75 **OU** le score PGA de 0 à 1: reflète mieux le statut « blanchi » ou « presque blanchi du patient »*
- *Un DLQI de 0 à 1: proposé pour indiquer l'absence d'impact du psoriasis sur la qualité de vie*
- *Réponse PASI 90 ou PASI 100 versus PASI 50 ou 75 antérieurement: ces critères sont apparus du fait de l'efficacité élevée de certains des agents biologiques les plus récents*

Deux algorithmes décisionnels pour les objectifs du traitement du psoriasis en plaques



Traitements systémiques pour le psoriasis en plaques chez les patients sans comorbidités



Traitements systémiques pour le psoriasis en plaques chez les patients avec comorbidités

Tableau 1 Résumé des recommandations pour les différents traitements systémiques chez les patients atteints de psoriasis présentant des comorbidités, ou en cas de circonstances particulières.

Comorbidités ou circonstances particulières		
Prise en charge globale	Traitements systémiques de 1 ^{re} ligne Photothérapie, MTX, CSA, acitrétine	Traitements systémiques de 2 ^{de} ligne TNFi (ETA, ADA, INFLI), USTK, anti-IL17 (IXE, SEC), APR
<i>Intoxication alcoolique active</i> Adresser à un addictologue pour le sevrage et la désintoxication	Préférer TL01 (grade C) plutôt que PUVA Acitrétine, MTX, et CSA ne doivent pas être envisagés comme traitements de 1 ^{re} ligne (grade B)	Préférer un TNFi (notamment INFLI pour améliorer l'observance) ou USTK (grade C) Envisager anti-IL 17 ou APR (avis d'expert) – population exclue des essais cliniques
<i>Allaitement</i>	Préférer TL01 (avis d'expert) ou CSA (grade A) Envisager MTX (grade C) (attendre 24 heures après l'administration de MTX pour allaiter) Éviter : PUVA (données insuffisantes) (avis d'expert) Contre-indication absolue : acitrétine (grade A)	Envisager l'instauration ou la poursuite d'un TNFi s'il n'y a pas d'alternative (avis d'expert) Éviter : USTK, anti-IL17 et APR (avis d'expert) : données disponibles insuffisantes
<i>Antécédent de cancer (traite)</i> Collaboration étroite avec l'oncologue et/ou l'équipe multidisciplinaire de soins anticancéreux	Préférer MTX ou photothérapie (sauf en cas de cancer de la peau) ou acitrétine (grade C) Éviter : CSA (grade A)	Décision au cas-par-cas (grade C) L'initiation d'une biothérapie doit être discutée avec l'oncologue et dépend du stade et du pronostic de la tumeur (grade C) En l'absence d'alternative, envisager USTK ou TNFi (préférer ETA ou ADA) (grade C) Données de suivi insuffisantes pour APR et anti-IL17

Traitements systémiques pour le psoriasis en plaques chez les patients avec comorbidités

Maladies neurologiques démyélinisantes
Impliquer un neurologue

Préférer MTX (grade C)
Envisager photothérapie (grade C)
Pas de données disponibles pour acitrétine et CSA (attention aux effets neurotoxiques de la CSA, avis d'expert)

Préférer USTK (grade C – données de suivi à plus long terme par rapport à anti-IL17)
Envisager un anti-IL17 (grade C – pas d'effet négatif de SEC sur la sclérose en plaques en phase II)
Éviter : TNFi (grade C)
Pas de données disponibles pour APR

Diabète

Impliquer un diabétologue en cas de diabète non contrôlé
Si possible, retarder l'initiation du traitement chez les patients ayant une hémoglobine glyquée > 8 %

Préférer photothérapie (grade C)
Envisager acitrétine (grade C), sauf chez les patients présentant une dyslipidémie
Envisager MTX en cas de contre-indication photothérapie et acitrétine (grade B). Agir avec prudence en raison du risque accru d'infection et de fibrose hépatique
Éviter : CSA (grade B)

Préférer des agents biologiques de courte durée de vie, ou ceux qui sont associés à un accroissement moindre du risque infectieux (Éviter : INFLI) (avis d'expert)
Se référer à la section risque cardiovasculaire ci-dessous
Données insuffisantes, mais pas de signal négatif pour anti-IL17 et APR

Traitements systémiques pour le psoriasis en plaques chez les patients avec comorbidités

Insuffisance cardiaque
Impliquer un cardiologue

Préférer TL01 (grade C) ou acitrétine (avis d'expert) ou MTX (avis d'expert)
Éviter : CSA car associée à une augmentation de la pression artérielle (grade A)

IC de stade NYHA I ou II : envisager un TNFi (préférer ETA) ou USTK (grade C)
IC de stade NYHA III ou IV : préférer USTK (avis d'expert)
Éviter : TNFi dans l'IC de stade NYHA III ou IV (délétère) (grade A)
Données insuffisantes mais pas de signal négatif pour anti-IL17 et APR

Hépatite B ou hépatite C
Impliquer un hépatologue

Préférer TL01 (grade C), plutôt que PUVA
Envisager acitrétine si enzymes hépatiques normales (grade C)
Envisager CSA chez les patients VHC+ (grade C)
Données insuffisantes pour le traitement par CSA chez les patients VHB+ (hépatite active, inactive, occulte ou guérie)
Envisager MTX seulement en cas d'hépatite B (grade C)

En cas d'hépatite B active (ADN VHB > 2000 UI/mL), un TNFi doit être différé jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée avec un traitement antiviral adapté (grade C)
Envisager TNFi (préférer ETA, grade C) avant USTK (moins de données, grade C) en cas d'hépatite B inactive (ADN VHB < 2000 UI/mL, transaminases normales, Ag HBs+), en association avec une prophylaxie antivirale et tests hépatiques réguliers et un contrôle rapproché de la charge en ADN VHB
Envisager TNFi en cas d'hépatite B occulte (ADN VHB < 200 UI/mL, Ag HBs-, anti-HBc+, anti-HBs-), résolue (anti-HBs+) ou chez les patients VHC chroniques, en association avec des tests hépatiques réguliers et un contrôle rapproché des Ag HBs/ARN VHC (grade C)
Données disponibles insuffisantes pour anti-IL17 ou APR

Traitements systémiques pour le psoriasis en plaques chez les patients avec comorbidités

Infection par le VIH

Impliquer un spécialiste
Optimiser le traitement antirétroviral (grade C)
Contrôle étroit des infections bactériennes et mycobactériennes

Préférer TL01 (grade C) plutôt que PUVA
Envisager acitrétine ou MTX (grade C)
Envisager CSA seulement si TL01, acitrétine ou MTX sont contre-indiqués (grade C)

Envisager ETA (avant ADA, USTK, INFLI) en l'absence d'alternative et si la charge virale est continuellement indétectable (grade B)
Données disponibles insuffisantes pour anti-IL17 et APR

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Collaboration étroite avec un gastro-entérologue

Préférer MTX (grade A)
Envisager CSA (grade B) ou TL01 (grade C)
Pas de données disponibles pour acitrétine

Préférer ADA, INFLI ou USTK (grade A)
Éviter : anti-IL17 (grade C)
Pas de données disponibles pour APR

Traitements systémiques pour le psoriasis en plaques chez les patients avec comorbidités

Maladie hépatique (cirrhose, fibrose)

Impliquer un hépatologue

Préférer TL01 (grade C) plutôt que PUVA
Acitrétine et CSA ne doivent pas être envisagées en traitement de 1ère ligne (grade C)
Éviter : MTX (grade C)

Envisager un TNFi ou USTK chez les patients avec une stéatose ou une cirrhose compensée (grade C)
Pas de données disponibles pour APR et anti-IL17

Risque cardiovasculaire majeur

Impliquer un cardiologue

Préférer MTX (grade B)
Envisager photothérapie ou acitrétine (avis d'expert)
Éviter : CSA en raison de l'augmentation de la pression artérielle (grade A)

Préférer TNFi (grade A)
Envisager USTK (grade A) ou anti-IL17 (grade B) en cas d'échec de TNFi et contrôle des facteurs de risque
Pas de données disponibles pour APR mais pas de signal négatif

Obésité

Intervention diététique : encourager la perte de poids (grade B)

Préférer la photothérapie avec augmentation prudente et graduelle des doses d'UV (grade C) ou MTX avec suivi hépatique rapproché (grade C)
Envisager acitrétine (grade C)
Éviter : CSA (avis d'expert)

Préférer USTK (grade C – dosage en fonction du poids et pas d'association avec une prise de poids).
En cas d'échec avec USTK, envisager IXE (grade C) avant TNFi, SEC et APR (avis d'expert)

Traitements systémiques pour le psoriasis en plaques chez les patients avec comorbidités

Grossesse

Collaboration étroite avec un obstétricien – gynécologue (et pédiatre si CSA ou TNFi maintenus pendant la grossesse)

Préférer TL01 (grade B)
Envisager CSA (grade B)
Éviter : PUVA (données insuffisantes) (avis d'expert)
Contre-indication absolue : acitrétine, MTX, (grade A)

Projet de grossesse

Interruption du traitement obligatoire pour : acitrétine : 3 ans avant conception (grade A) ; MTX : 24 h avant pour les femmes et 3 mois pour les hommes (grade A) ; PUVA (avis d'expert)
La poursuite de CSA (grade B) ou NBUVB (grade B) est permise

Envisager initiation ou maintien d'ETA tout au long de la grossesse en l'absence d'alternative (grade C). ADA ou INFLI peut être maintenu jusqu'au 3^e trimestre en l'absence d'alternative (avis d'expert)
Éviter : USTK et anti-IL17 et APR (avis d'expert) : données disponibles insuffisantes

Envisager le maintien d'ETA s'il n'y a pas d'alternative (grade C). S'il n'y a pas d'alternative, ADA ou INFLI peut être initié ou poursuivi si nécessaire mais doit être arrêté à la fin du deuxième trimestre de grossesse (avis d'expert)
Idéalement interrompre les TNFi avant conception (selon le RCP) : ETA : 3 semaines avant ; ADA : 20 semaines avant ; INFLI : 24 semaines avant
Interrompre les traitements suivants selon le RCP (5 à 7 demi-vies avant conception) : USTK : 15 semaines avant ; IXE : 10 semaines avant ; SEC : 20 semaines avant ; APR : 1 jour avant

Surveillance paraclinique avant et après traitement

Tableau 2 Surveillance paraclinique, avant et sous traitement, pour les différents traitements systémiques du psoriasis [9].

	MTX	CSA	Acitrétine	INFLI	ADA	ETA	USTK	SEC	IXE	APR
NFS	Avant traitement Puis S1, S2, S4, puis tous les 2-3 mois	Avant traitement Puis S4		Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement
ASAT, ALAT, GGT, bilirubine	Avant traitement S2, S4, puis tous les 2-3 mois	Avant traitement S4, S12	Avant traitement S4, S8, puis tous les 3 mois	Avant traitement Uniquement pour INFLI : avant chaque perfusion			Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement
Créatinine	Avant traitement S4, puis tous les 2-3 mois	Avant traitement S2, S4, puis tous les mois	Avant traitement	Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement
Électrolytes, magnésium CRP		Avant traitement		Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement
Glycémie à jeun (si élevée, dosage HbA1c)		Avant traitement Puis tous les 3 mois	Avant traitement	Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		
Albumine Électrophorèse des protéines plasmatiques Cholestérol, triglycérides	Avant traitement		Avant traitement Puis S4, S12	Avant traitement						
Test grossesse	Avant traitement	Avant traitement	Avant traitement Tous les mois sous traitement et à 1 et 2 mois après arrêt. Éviter grossesse pendant 3 ans	Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement

Surveillance paraclinique avant et après traitement

Tableau 2 (suite)

	MTX	CSA	Acitrétine	INFLI	ADA	ETA	USTK	SEC	IXE	APR
HBV/HCV	Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement
HIV	Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		Avant traitement
IDR ou IGRA				Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		
PIIIP ou Fibroscan®	Tous les 6–12 mois pour PIIIP ou 1–2 ans pour le Fibroscan®. Un Fibroscan® doit être réalisé avant traitement chez les patients obèses									
Radio-thorax	Avant traitement			Avant traitement			Avant traitement	Avant traitement		
Échographie hépatique	Avant traitement									

MTX : méthotrexate ; CSA : ciclosporine ; INFLI : infliximab ; ADA : adalimumab ; ETA : étanercept ; USTK : ustékinumab ; SEC : sécukinumab ; IXE : ixékizumab ; APR : aprémilast ; ASAT : aspartate aminotransferase ; ALAT : alanine aminotransferase ; GGT : gamma-glutamyl transferase ; CRP : *C-reactive protein* ; HbA1c : hémoglobine glycosylée ; HBV : virus hépatite B ; HCV : virus hépatite C ; IGRA : *interferon gamma release assay* ; IDR : intradermoréaction à la tuberculine ; PIIIP : peptide du procollagène III ; S : semaines.

En Afrique subsaharienne

- Psoriasis est plus fréquent chez les Caucasiens (3 à 4%), et rare en Afrique à cause du gradient solaire
- Formes sévères rares
- Traitements: locaux, systémiques conventionnels

Bibliographie

- Annales de dermatologie et de Vénérologie (numéro de juin 2019)
- Matsuzaki G et al. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: Role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol. Immunol.* 2018, 62, 1–13.
- Liang, Y.; Sarkar, M.K.; Tsoi, L.C.; Gudjonsson, J.E. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2017, 49, 1–8.
- [Rendon A, Schäkel K.](#) Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 23;20(6). pii: E1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
- Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults.](#) *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Mar;33(3):464-483. doi: 10.1111/jdv.15340. Epub 2019 Feb 22.
- Wcisło-Dziadecka D, Kaźmierczak A, Grabarek B, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L. [Are new variants of psoriasis therapy \(IL-17 inhibitors\) safe?](#) *Int J Dermatol.* 2019 Jun 13. doi: 10.1111/ijd.14509. [Epub ahead of print] Review.

Je vous remercie