



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor

Focus psoriasis : physiopathologie, traitements

JPIP 2023

Pr E Sbidian

Service de Dermatologie APHP Hôpitaux universitaires Henri Mondor

EpiDermE, UPEC



INSTITUT MONDOR
DE RECHERCHE
BIOMÉDICALE



UNIVERSITÉ
PARIS-EST CRÉTEIL
VAL DE MARNE



Absence de conflit d'intérêt avec l'industrie
Membre du Comité Scientifique Permanent de Dermatologie de l'ANSM
Expertise pour la commission de la transparence de la HAS
Expertise pour le PRAC- JAKi

Psoriasis – quelques généralités



Maladie chronique inflammatoire
fréquente (2-3%)¹



Atteinte cutanée + articulaire



Prédisposition génétique
+ facteurs environnementaux



PSORIASIS



Traitement suspensif



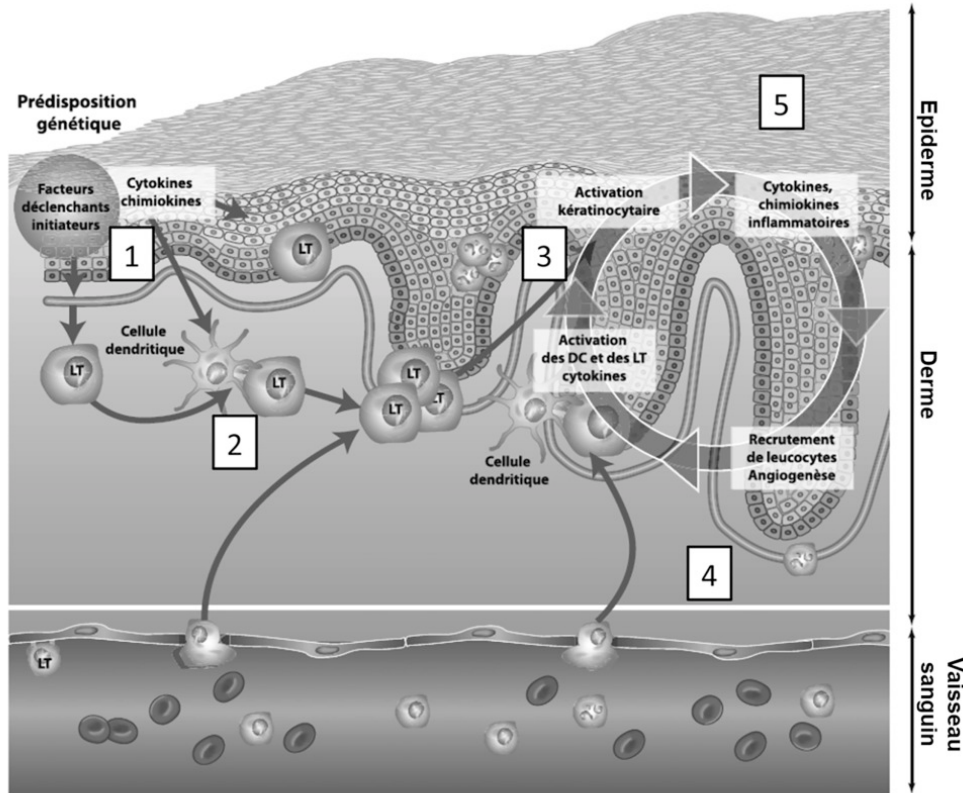
Poussées entrecoupées
de longues périodes d'amélioration



➔ risque de maladies cardiovasculaires
et de dépression

Psoriasis – physiopathologie

Réponse immunitaire excessive



NB : LT = lymphocyte T, DC : cellule dendritique

1. Activation de l'immunité innée cutanée (kératinocytes)
2. Activation de l'immunité adaptative Th1/Th17 (cellules dendritiques)
3. Production de fortes quantités de cytokines (kératinocytes, cellules dendritiques et LyT)
4. Activation de l'endothélium vasculaire → angiogénèse
5. Prolifération des kératinocytes et altération de leur programme de différenciation

<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2022.05.011>

Psoriasis – formes cliniques

Psoriasis en plaques / en gouttes

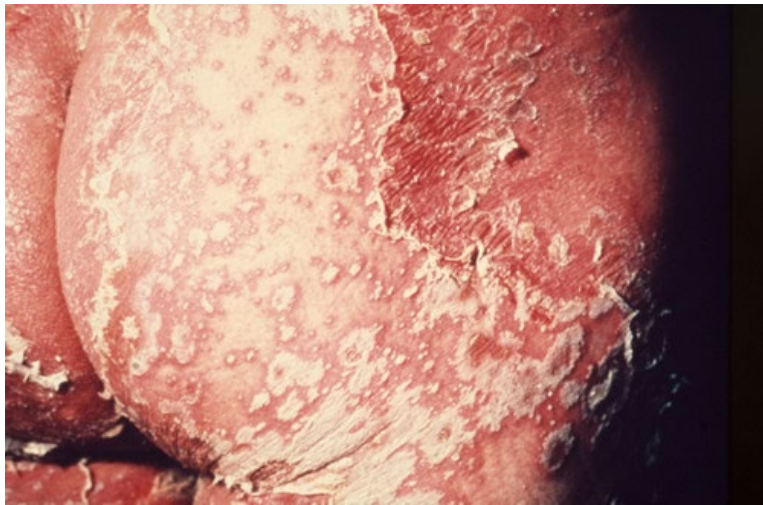


Psoriasis en plaques



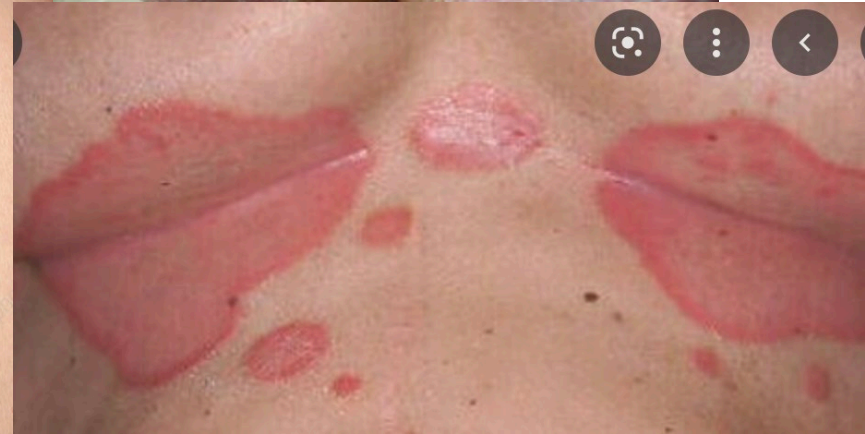
Psoriasis – formes sévères

Psoriasis pustuleux



Psoriasis érythrodermique

Psoriasis – formes spécifiques



Psoriasis – atteinte unguéale

- **Atteinte proximale** : dépressions ponctuées, trachyonychie et sillons de Beau
- **Atteinte de la matrice distale** : aspect marbré de la lunule +/- leuconychie
- **Atteinte du lit de l'ongle** : onycholyse, tâches d'huile de Milián ou hyperkératoses sous-unguéales, hématomas filiformes
- **Combinaisons des lésions** → ongle dystrophique



Quizz



Psoriasis – atteinte rhumatismale associée

- Psoriasis arthropathique : 20%
 - 3 tableaux cliniques par ordre de fréquence
 - Oligo ou monoarthrite:
 - Atteinte des MCP et IPP, doigts boudinés
 - Hanches, genoux
 - Polyarthrite
 - Atteinte des IPD
 - Peu destructrice
 - Sérologie rhumatoïde négative
 - Rhumatisme axial
 - Atteinte vertébrale et sacro-iliaque (comme la spondylarthrite ankylosante HLA B27 mais moins fréquent)

Psoriasis – Diagnostic différentiel



Pityriasis rosé de Gilbert

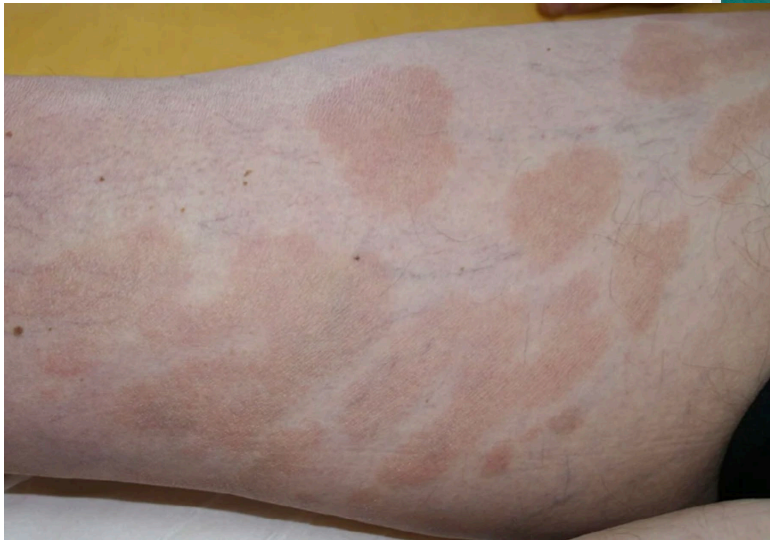


Psoriasis – Diagnostic différentiel



Eczéma chronique

Psoriasis – Diagnostic différentiel



Mycosis fongoïde

Psoriasis – Prise en charge

- Bonne relation soignant malade
- Traitement non curatif mais suspensif
- Prendre en compte le type, la gravité et l'étendu mais le retentissement dans la vie du malade
- Prise en compte des effets secondaires à court terme et cumulatif
- Nécessité d'un soutien psychologique
- L'abstention est possible si limité et bien vécu

Psoriasis – Prise en charge

- **Dermocorticoïdes**

- Pommade, crème et lotion
- Limité le risque d'effets secondaires: cures courtes et contrôle des quantités utilisées
- Traitement d'entretien
- Corticoïdes classe III ou IV (sauf visage)
- 1X/J
- Occlusion pour paumes et plantes
- Association à d'autres traitements possibles

Psoriasis – Prise en charge

- Analogue de la vitamine D3: **calcipotriol, tacalcitol, calcitriol**
 - 1 à 2 applications par jour
 - Ne pas dépasser 100 g de topique appliqué par semaine
 - Action plus lente
 - Pas d'effet atrophiant du derme, ni de l'épiderme
 - Irritation cutanée (visage et plis)
- **Association dermocorticoïde et calcipotriol**
 - Pommade/gel/mousse pour le corps – gel/mousse pour le cuir chevelu
 - 1 application par jour
 - 4 semaines en continue, traitement intermittent

PSO-LONG TRIAL - Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks

Population d'étude

Adultes, psoriasis modéré 2 à 30% BSA
PGA0/1 après 4 semaines de Ca/BD



N=113
Ca/BD 2 fois par semaine



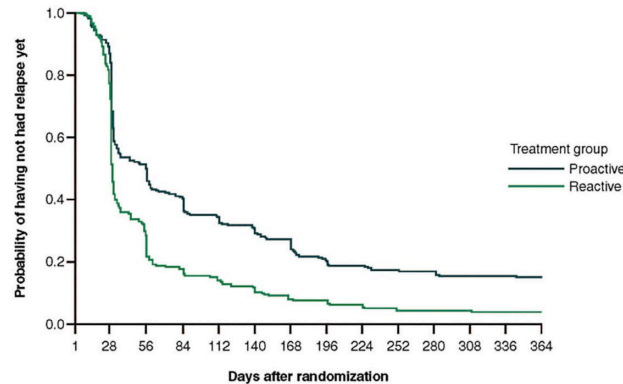
N=109
Véhicule



Résultats



650 patients → 545 (84%) obtenaient PGA 0/1;



56 jours (Ca/BD)
Versus
30 jours (Véhicule)

41 jours de plus PGA 0/1 (Ca/BD)

Méthodes

52 semaines
CJP : Temps à la 1^{ère} rechute



Conclusion

Supériorité du traitement de maintien par Ca/BD

Traitements systémiques du psoriasis en plaques modérés à sévères

TRAITEMENTS NON-BIOLOGIQUES

- Esters d'acide fumarique
- Acicretine
- Ciclosporine
- Methotrexate

PETITES MOLÉCULES

- Apremilast
- Deucravacitinib

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

- Anti-TNF alpha
 - Infliximab
 - Etanercept
 - Adalimumab
 - Certolizumab
- Anti-IL12/23
 - Ustekinumab
- Anti-IL17
 - Secukinumab
 - Brodalumab
 - Ixekizumab
 - Bimekizumab
- Anti-IL23
 - Tildrakizumab
 - Guselkumab
 - Risankizumab

Traitements systémiques du psoriasis pustuleux généralisés

Ac Anti-IL36 - Spesolimab

Psoriasis – Traitements systémiques non biologiques

	Acitrétine	Méthotrexate	Ciclosporine
Indications	- Plaques + - Pustuleux +++ - Rhumatisme psoriasique 0	- Plaques +++ - Pustuleux + - Rhumatisme psoriasique ++	- Plaques +++ - Pustuleux + - Rhumatisme psoriasique 0
Contre-indications	Femme enceinte	Hémopathies Insuffisance hépatique Insuffisance rénale Femme enceinte	Néoplasie évolutive Infection non contrôlée Insuffisance rénale HTA
Bilan pre-traitement	Bilan lipidique, ASAT, ALAT, B-HCG	NFS, plaquettes, urée, créatinine plasmatique, ASAT ALAT gamma-GGT PAL, EPP, sérologies hépatites B, C, VIH, B-HCG	NFS-plaquettes, urée créatinine plasmatique, sérologies hépatites B, C, VIH + points d'appel
Evaluation	4 ^{ème} mois	4-6 ^{ème} mois	2-3 ^{ème} mois
Surveillance	Bilan lipidique, sécheresse cutanée	NFS-plaquettes, bilan hépatique (fibroscan)	Urée, clairance de la créatinine plasmatique, PA

ACCELERATION de la mise à disposition des thérapies ciblées

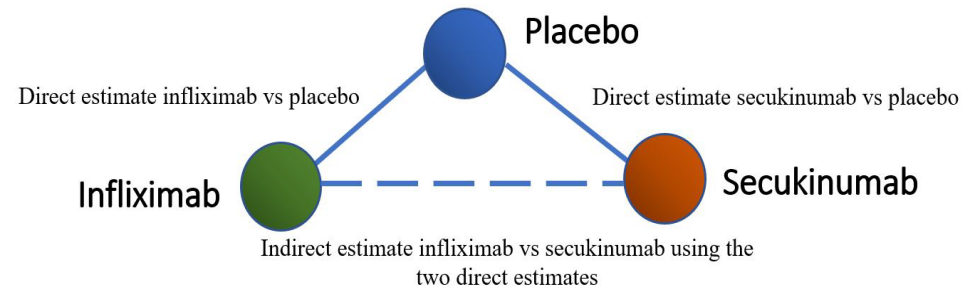
Au moins 20 thérapies ciblées + *Biosimilaires*

Biologiques				Synthétiques
TNFi (1998)	IL12/23i (2011)	IL17i (2015)	IL23i (2019)	PDE4i (2017)
<i>etanercept</i>	<i>ustekinumab</i>	secukinumab	guselkumab	Apremilast
<i>infliximab</i>		ixekizumab	risankizumab	Deucravacitinib (TYKi)
<i>adalimumab</i>		brodalumab	tildrakizumab	
Certolizumab		bimekizumab		

- **Remboursement** en France, après l'échec ou la contre-indication d'au moins un traitement systémique non biologique ou d'un AINS
- **Choix laissé au prescripteur**
- Primo-prescription hospitalière, et initialement renouvellement annuel hospitalier
- **Mise à disposition à venir** pour les spécialistes en **activité libérale**

Psoriasis – Plus de 20 traitements systémiques – Choix ?

• Network meta-analyses.



109 RCTS
39 882 PATIENTS

2018



3 treatments withdrawn

140 RCTS
51 749 PATIENTS

2020



4 new treatments

158 RCTS
57 831 PATIENTS

2021



2 treatments withdrawn

167 RCTS
58 912 PATIENTS

2022



4 new treatments

179 RCTS
62 339 PATIENTS

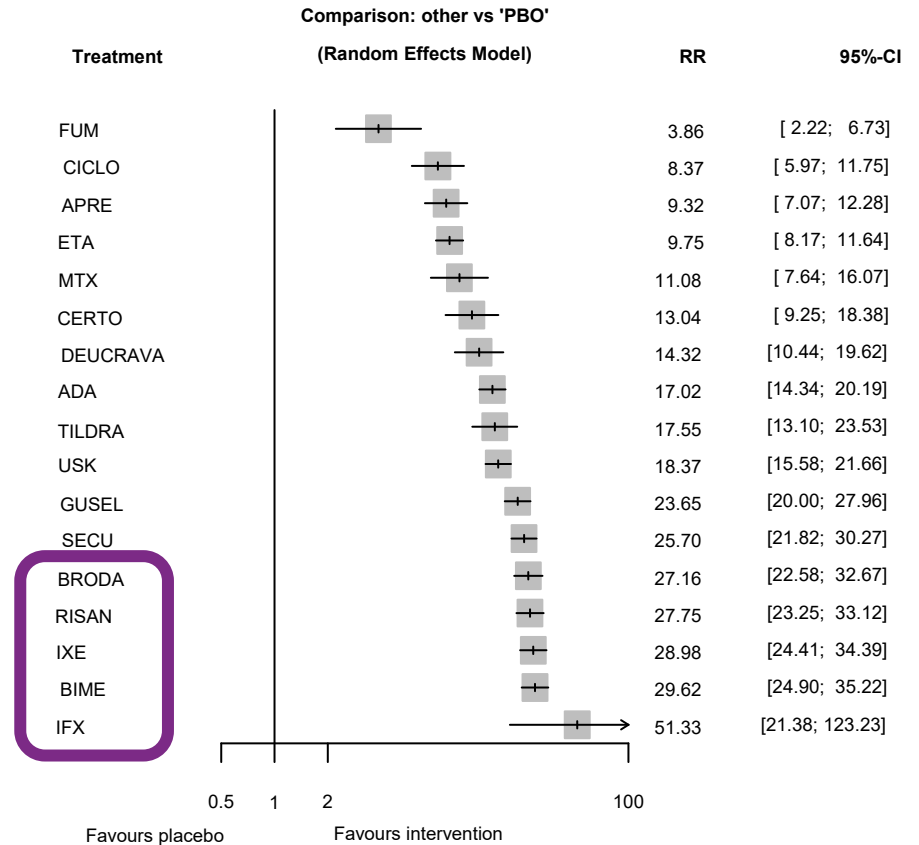
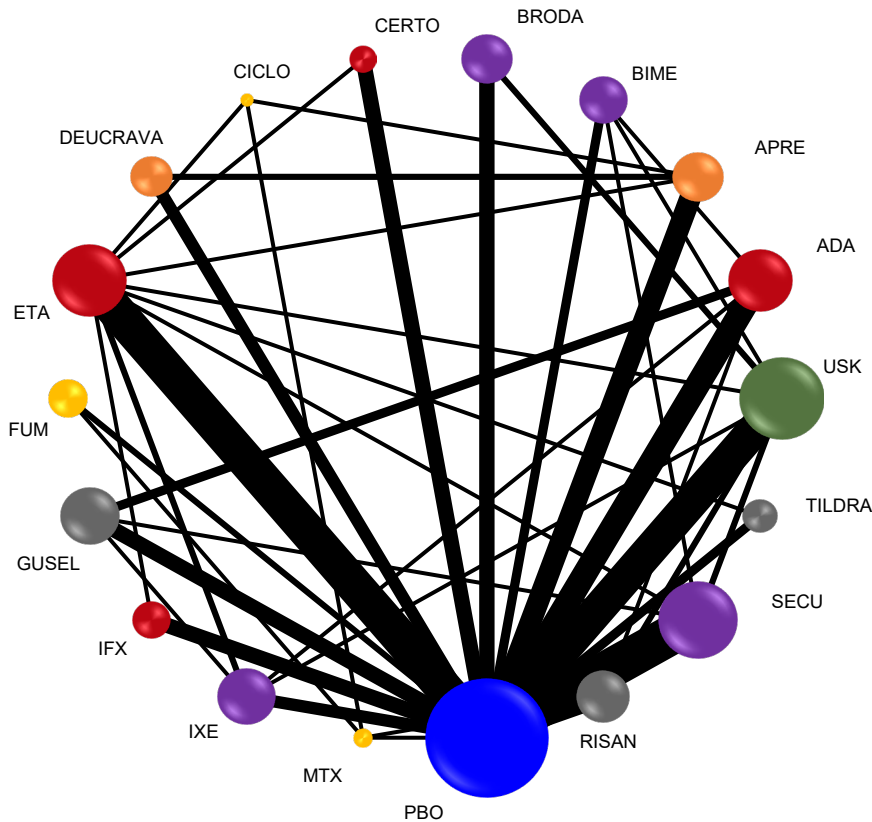
2023



4 new treatments

Psoriasis – Plus de 20 traitements systémiques – Choix ?

Traitements approuvés par les agences et posologies de l'AMM



Données des essais cliniques



Efficacité contre placebo

Evaluation au moment de la phase d'induction

Pas de différences de risques d'effets indésirables graves entre bras traité et PBO

Taille d'effets diffère selon le groupe d'IMIDS

Peu d'essais face-face

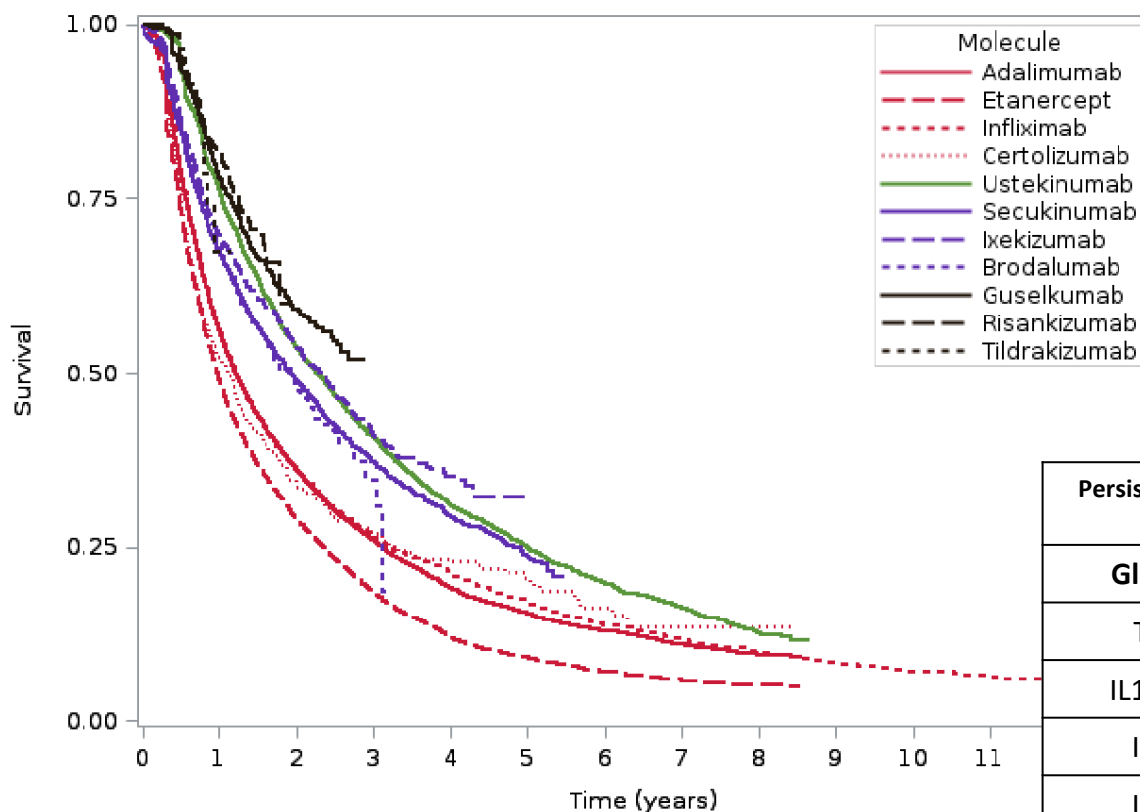
Pas d'évaluation à long terme

Population sélectionnée en bonne santé

Persistence des thérapies ciblées à long terme

1. Cohorte de patients psoriasiques, nouveaux utilisateurs de biomédicaments

Figure 1. "Kaplan Meier of first-line biologic treatment persistence in psoriasis cohort."



N=42,747

TNFi=26,635

IL12/23i=7,142

IL17i=5,682

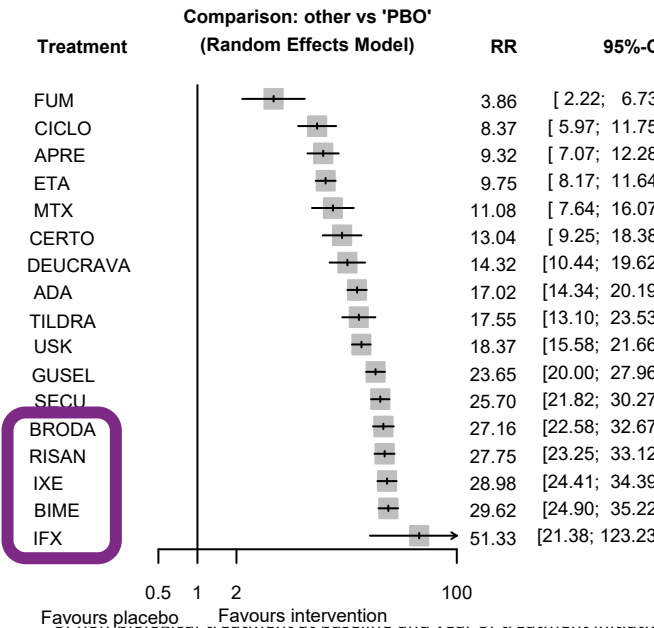
IL23i=3,288

Persistence (%)	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans
Globale	61	40	29	17	7
TNFi	54	34	24	14	6
IL12/23i	76	54	41	25	-
IL17i	68	50	38	24	-
IL23i	79	59	-	-	-

Persistence des thérapies ciblées à long terme

1. Cohorte de patients psoriasiques, nouveaux utilisateurs de biomédicaments

Adalimumab n=14,390	1.16 [1.10 ; 1.23]	0.83 [0.76 ; 0.89]	1.01 [0.86 ; 1.18]	0.63 [0.59 ; 0.67]	0.75 [0.69 ; 0.81]	0.62 [0.54 ; 0.72]	0.68 [0.54 ; 0.86]	0.43 [0.37 ; 0.51]	0.38 [0.29 ; 0.51]	0.34 [0.13 ; 0.89]
Etanercept n=7,607		0.71 [0.66 ; 0.77]	0.87 [0.74 ; 1.02]	0.54 [0.51 ; 0.58]	0.64 [0.59 ; 0.70]	0.54 [0.46 ; 0.62]	0.59 [0.46 ; 0.75]	0.37 [0.32 ; 0.44]	0.33 [0.25 ; 0.44]	0.29 [0.11 ; 0.77]
Infliximab n=3,372		1.22 [1.03 ; 1.45]		0.77 [0.70 ; 0.84]	0.90 [0.81 ; 1.01]	0.76 [0.65 ; 0.88]	0.83 [0.65 ; 1.06]	0.53 [0.44 ; 0.63]	0.47 [0.35 ; 0.62]	0.41 [0.16 ; 1.08]
Certolizumab n=726				0.63 [0.53 ; 0.74]	0.74 [0.62 ; 0.88]	0.62 [0.50 ; 0.76]	0.68 [0.51 ; 0.90]	0.43 [0.35 ; 0.54]	0.38 [0.28 ; 0.52]	0.34 [0.13 ; 0.89]
Ustekinumab n=7,142					1.18 [1.08 ; 1.29]	0.99 [0.85 ; 1.14]	1.08 [0.85 ; 1.37]	0.69 [0.58 ; 0.81]	0.61 [0.46 ; 0.81]	0.54 [0.20 ; 1.41]
Secukinumab n=3,587						0.84 [0.72 ; 0.97]	0.91 [0.72 ; 1.17]	0.58 [0.49 ; 0.69]	0.52 [0.39 ; 0.69]	0.46 [0.17 ; 1.20]



Treatment	RR	95%-CI		
Ixekizumab n=1,540	1.09 [0.84 ; 1.43]	0.70 [0.57 ; 0.85]	0.62 [0.45 ; 0.84]	0.54 [0.21 ; 1.44]
Brodalumab n=555		0.64 [0.48 ; 0.84]	0.56 [0.39 ; 0.81]	0.50 [0.19 ; 1.34]
Guselkumab n=2,050			0.88 [0.65 ; 1.21]	0.78 [0.29 ; 2.07]
Risankizumab n=1,046				0.88 [0.33 ; 2.39]
Tildrakizumab n=192				

Regression model for persistence. Drugs
 Interval for the persistence of one
 row. Bonferroni's correction :
 supplémentaire), psoriatic arthritis,
 nia, chronic obstructive pulmonary
 e, number of visits to specialist and
 tment within 2 years, prescription

J Invest Dermatol. 2023 Sep;143(9):1819-1822.e3. doi: 10.1016/j.jid.2023.03.1660
 Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6

Choix du traitement biologique dépend également des effets indésirables

Therapy	Conventional systemic agents				Therapy	small molecules	tnf inhibitors					anti-IL12/23	anti-IL17			anti-IL23		
	Acitretin	Ciclosporin	Fumarates	Methotrexate		Apremilast	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab	
Concomitant psoriatic arthritis				↑↑ peripheral active joint involvement	Concomitant psoriatic arthritis		↑↑ if non-responder to MTX											
Chronic inflammatory bowel disease: Crohn's Disease	↑ especially cases with mild paradoxical psoriasis			↑ 2nd choice oral treatment	Chronic inflammatory bowel disease: Crohn's Disease			↑↑ 1st choice			↓			↑ 2nd choice if anti-TNF alpha not suitable				
Chronic inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis	↑ especially cases with mild paradoxical psoriasis	↑ 2nd choice oral treatment			Chronic inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis	↑ 2nd choice oral treatment		↑↑ 1st choice			↓			↑ 2nd choice if anti-TNF alpha not suitable				
Diabetes mel./ metabolic syndrome		↓		↓	Diabetes mel./ metabolic syndrome													
Dyslipidaemia	↓				Dyslipidaemia													
Advanced heart failure	↑	↓		↑	Advanced heart failure	↑	↓↓						↑					
Heart Disease: Ischemic heart disease		↓		↑	Heart Disease: Ischemic heart disease						↑							
Concomitant latent / treated TB	↑		↑		Concomitant latent / treated TB	↑	↓↓						↑		↑			
Pregnancy	↓↓	↑ preferred conventional	↓	↓↓	Pregnancy	↓				↑ preferred choice biologic								

Take home messages

- **Meilleure compréhension physiopathologique → Nombreuses thérapeutiques de plus en plus efficaces !**
- **Dilemme du choix du premier bio-médicament**
- **Perte d'efficacité au long cours**
- **Stratégies à définir**