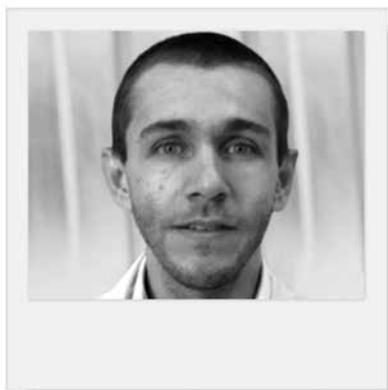


MISES AU POINT INTERACTIVES

Reste-t-il des voies à moduler dans le psoriasis ?

Concepts actuels et futures voies



→ J.-D. BOUAZIZ

Inserm U976, Université Paris Diderot-Paris VII, Sorbonne Paris Cité, Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau dans laquelle interviennent de nombreux acteurs de la réponse immunitaire, chacun étant la cible potentielle de traitements actuellement disponibles ou qui seront développés dans le futur : cytokines, récepteurs de cytokines, antigènes de surface, transducteurs de signaux intracellulaires et facteurs de transcription.

Schématiquement, l'immunologie du psoriasis fait intervenir des acteurs précoces (signaux dangers, auto-antigènes comme la cathélicidine – un peptide antimicrobien – et cellules dendritiques plasmacytoïdes) et des boucles d'inflammation plus tardives (lymphocytes T CD4 et CD8, polynucléaires neu-

trophiles). Les lymphocytes T CD4 clés dans la physiopathologie du psoriasis sont les lymphocytes Th1 (qui prolifèrent en présence d'IL12, produisent de l'IFN γ et sont sous le contrôle du facteur de transcription T-Bet), Th17 (qui prolifèrent en présence d'IL23 et de TGF β , produisent de l'IL17 et sont sous le contrôle du facteur de transcription ROR- γ) et Th22 (qui produisent de l'IL22). D'autres populations de lymphocytes T, qui n'ont pas un récepteur T classique polymorphe pour tous les antigènes appelés lymphocytes T non conventionnels (lymphocytes NK et autres cellules lymphoïdes innées, NKT, gamma delta), ont un rôle crucial dans le psoriasis. Pour pouvoir s'activer, toutes les cellules du système immunitaire vont "allumer" des voies de signalisation intracellulaire avec la voie JAK/STAT et la voie PDE4 (phosphodiesterase 4) qui sont importantes dans le psoriasis.

Plusieurs classes thérapeutiques sont développées ou en cours de développement pour le psoriasis :

● **Les petites molécules ayant un faible poids moléculaire**

>>> **Les Jakinib ou inhibiteurs de JAK :**

- le tofacitinib (inhibiteur de JAK1/3), qui est utilisé aux États-Unis dans la polyarthrite rhumatoïde mais n'a pas été approuvé dans l'indication psoriasis bien qu'il soit efficace ;
- le ruxolitinib (inhibiteur de JAK1/2), en développement en application topique ;
- le baricitinib (inhibiteur de JAK1/3) en développement par voie orale.

>>> **Les inhibiteurs de PDE4** (aprémi-last), qui viennent d'avoir l'AMM dans le psoriasis modéré à sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques non biologiques.

● **Les agents biologiques, représentés à l'heure actuelle par les anticorps monoclonaux**

>>> **Les bloqueurs du TNF α :**

- l'infliximab, l'adalimumab, l'étanercept, qui ont l'AMM ;
- le certolizumab pégol, qui a une demi-vie plus longue que les autres bloqueurs du TNF α , est en cours de développement.

>>> **Les bloqueurs de p40** – sous-unité commune à l'IL12 et l'IL23 – qui inhibent la polarisation Th1 et Th17 :

- l'ustékinumab a l'AMM et le remboursement en France ;
- le briakinumab a été arrêté dans son développement en raison d'un possible surrisque d'événements cardiovasculaires majeurs.

>>> **Les bloqueurs de l'IL17 :**

- anti-IL17A : le sécukinumab (anti-IL17 ayant l'AMM et le remboursement en France depuis peu) et l'ixékizumab. Ces deux derniers médicaments sont plus efficaces que les bloqueurs du TNF α et les anti-IL12/23 : en effet, près de la moitié des patients arrivent à atteindre un PASI 100 avec les anti-IL17 ;
- un anticorps anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) a pour l'instant été mis en "stand-by de développement" en raison

d'un doute sur un rôle potentiellement inducteur d'idées suicidaires, mais sa tolérance devrait être réévaluée.

>>> **Les bloqueurs de p19**, une sous-unité spécifique de l'IL23 (guselkumab, tildrakizumab), semblent au moins aussi efficaces que les anti-IL17A et bien tolérés. Ils devraient bientôt arriver sur le marché.

Les toutes nouvelles molécules qui sont dans une phase de développement très précoce mais pourraient être utilisées à l'avenir dans le traitement du psoriasis incluent :

- les anticorps monoclonaux anti-CD6 qui inhibent les lymphocytes T ;
- les agonistes du récepteur A3 à l'adénosine qui diminuent l'activation de la voie NF-kB ;
- les fynomères (des petites molécules générées à partir de la kinase Fyn qui peuvent inhiber des cytokines pro-inflammatoires) ;

- des fynomères couplés à un anticorps monoclonal à fonction bispécifique (par exemple, un fynomère qui inhibe l'IL17A associé à un monoclonal anti-TNF α) ;

- des protéines de fusion chimérique à double action inhibitrice (par exemple, co-inhibition du VEGF et du TNF α) ;

- des inhibiteurs de facteurs de transcription (par exemple, inhibiteurs de ROR- γ et donc inhibiteurs de la voie Th17).

Les trois messages à retenir concernant ces nouveaux traitements du psoriasis sont les suivants :

- les petites molécules peuvent être utilisées par voie orale et topique ; elles sont moins chères mais moins efficaces que les agents biologiques ;
- les anti-IL17 et les anti-IL23 sont une révolution en termes d'efficacité dans le psoriasis (PASI 90 et PASI 100) ;
- les registres (cohorte de suivi de patients) ont une importance cruciale

pour évaluer sur le long terme les points suivants : maintien de l'efficacité et tolérance (infections, cancer, événements cardiovasculaires, troubles de l'humeur).

Pour des données complémentaires concernant cette question, j'invite le lecteur à se référer à deux excellentes revues de la littérature concises mais assez exhaustives [1, 2].

Bibliographie

1. CLINE A, HILL D, LEWALLEN R *et al.* Current status and future prospects for biologic treatments of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016;1-15. [Epub ahead of print]
2. CHIRICOZZI A, SARACENO R, NOVELLI L *et al.* Small molecules and antibodies for the treatment of psoriasis: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat*, 2016;26:757-766.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : Novartis : orateur, avis d'expert ; Janssen, Abbvie : invitation à des congrès.

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

oui, je m'abonne à *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*

Médecin : 1 an : 60 € 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : 1 an : 50 € 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : 1 an : 80 € 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République - 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

[Bulletin d'abonnement]

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

