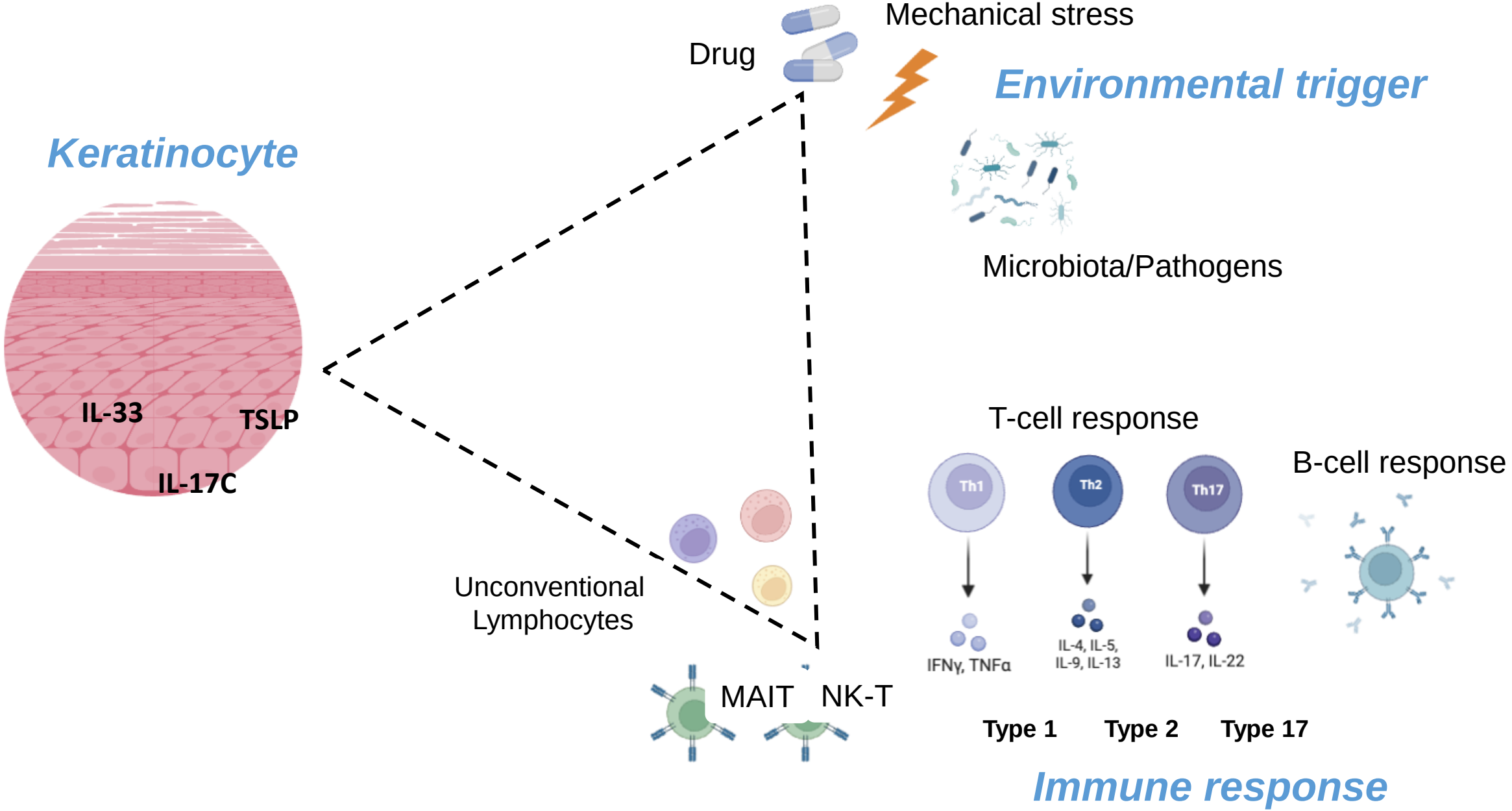
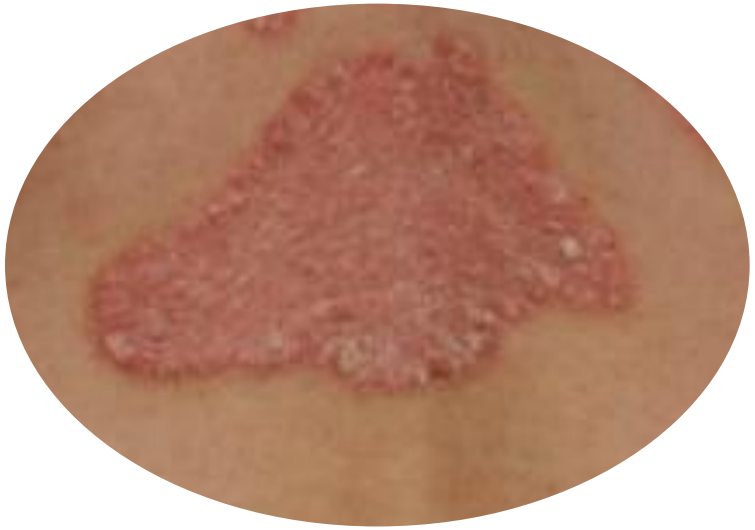
Traitements systémiques des dermatoses inflammatoires

Pr Axel VILLANI
Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Université Claude Bernard Lyon I
Centre International de Recherche en Infectiologie

Acteurs de l'inflammation cutanée

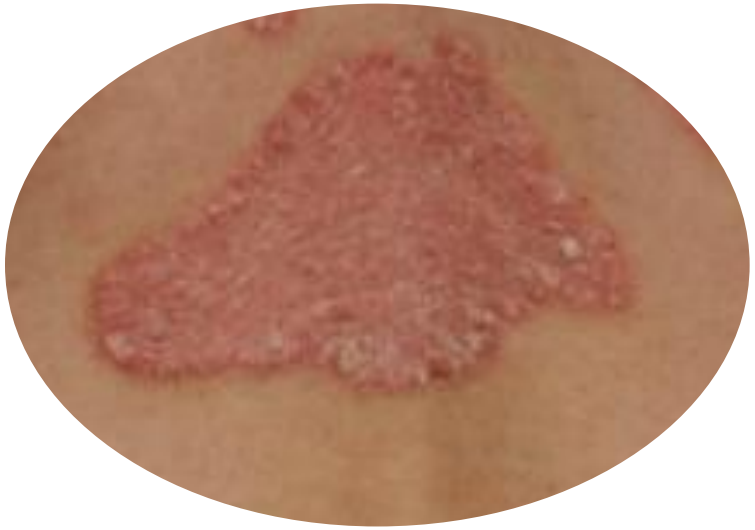


Psoriasis en plaques



Dermatoses inflammatoires…

Psoriasis en plaques



Autres modèles

Hidradénite suppurée

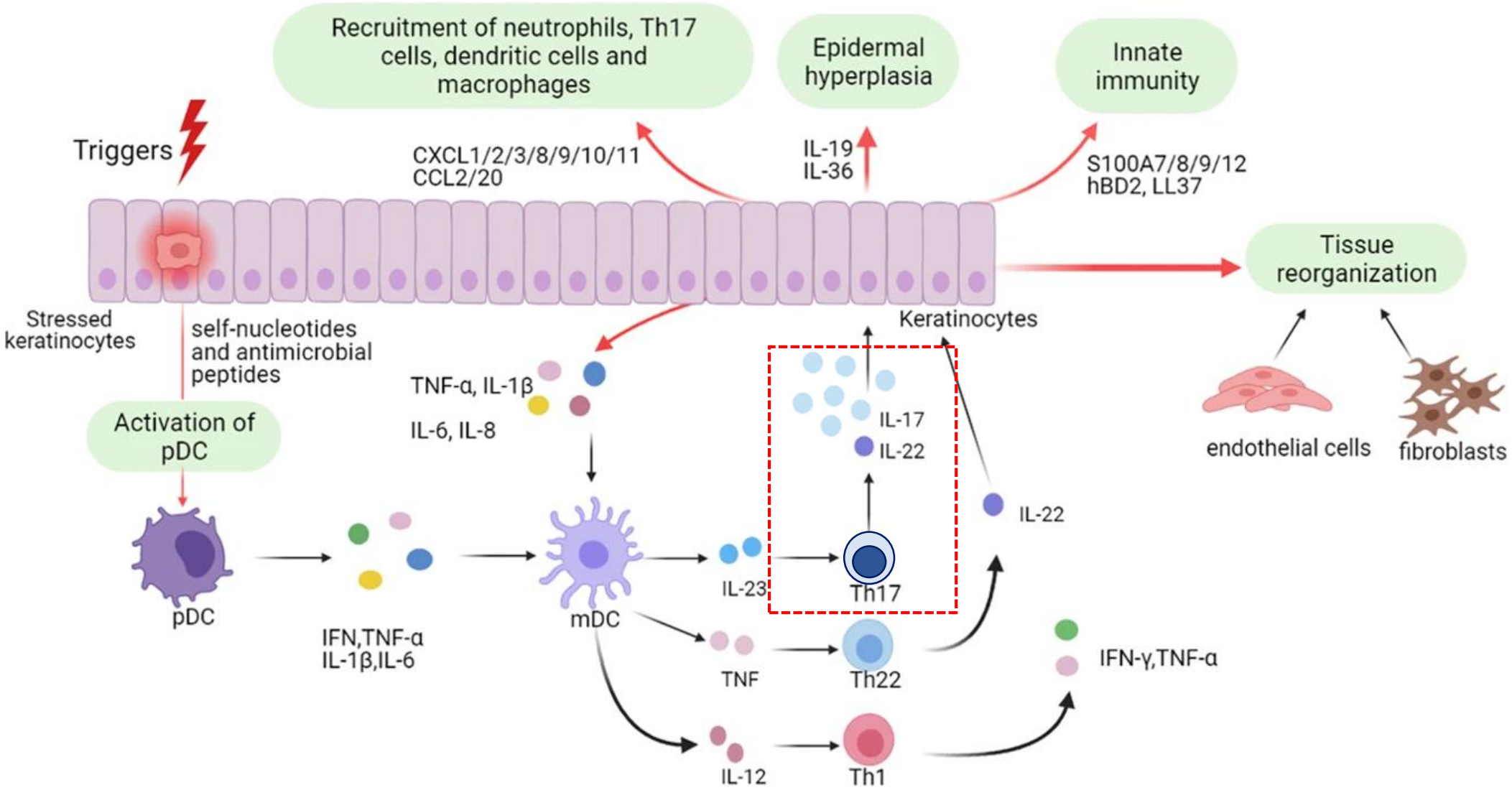
Dermatoses éosinophiliques

Dermatoses neutrophiliques

Lupus érythémateux cutané

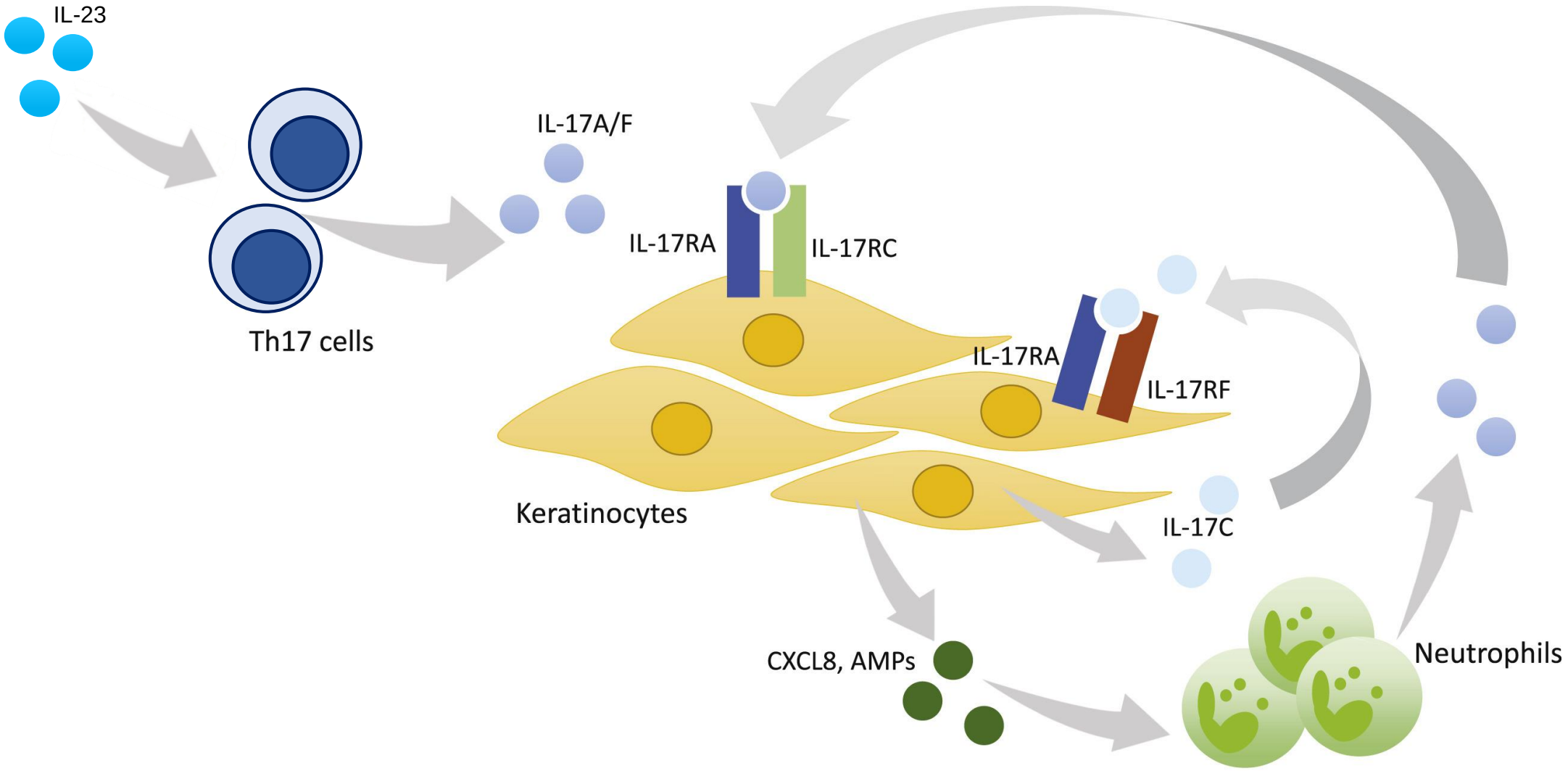
PSORIASIS

Pathogenèse du psoriasis



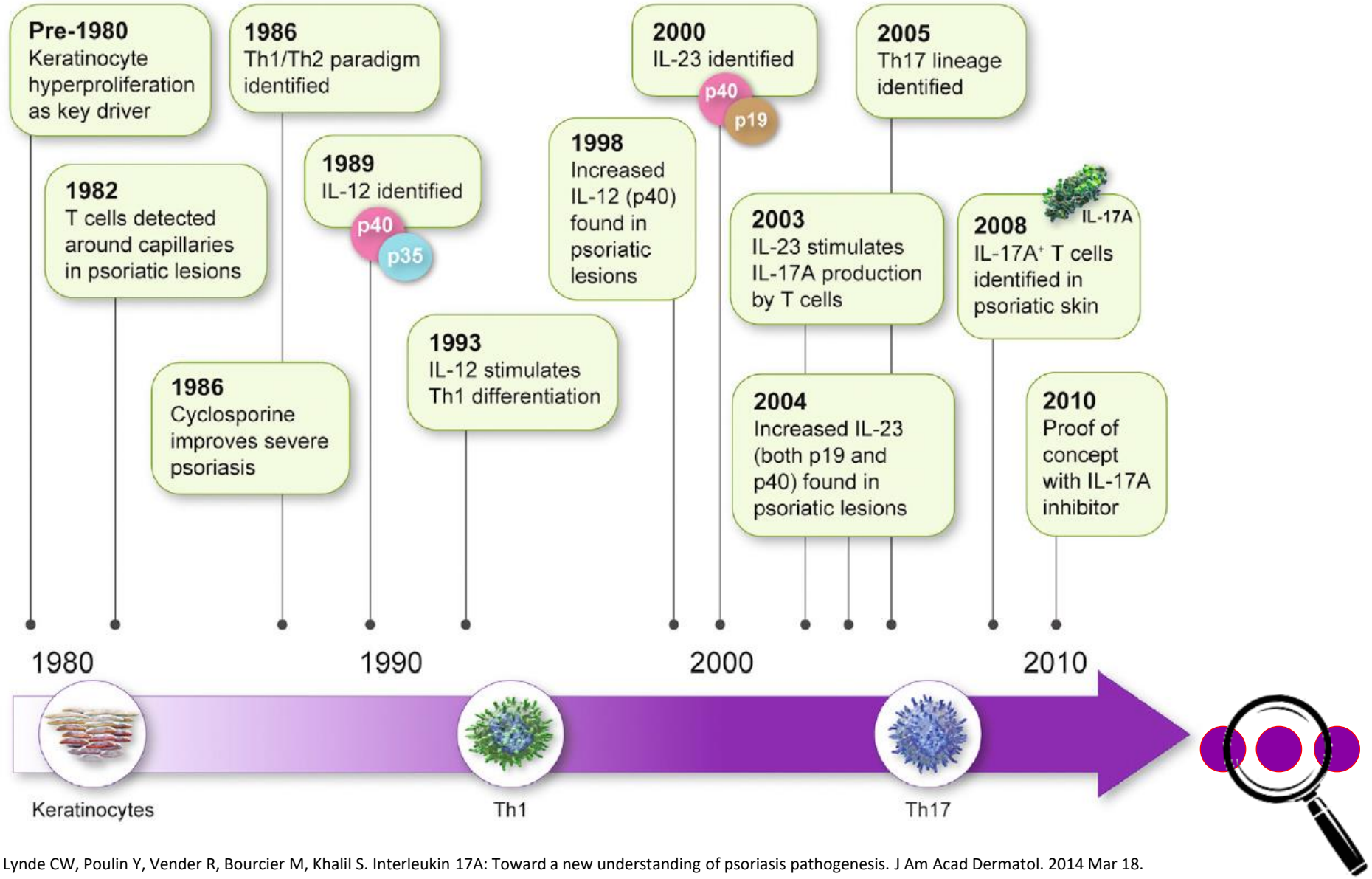
Zhou X et al. Cell Death Dis. 2022 *(adapted)*

Pathogenèse du psoriasis



Garzorz-Stark & Eyerich JID 2019 *(adapted)*

Psoriasis et populations lymphocytaires T effectrices



Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2014 Mar 18.

Recommandations et stratégies thérapeutiques - psoriasis en plaques

Annales de dermatologie et de vénéréologie (2019) **146**, 429—439

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

DOI: 10.1111/jdv.16915 JEADV

GUIDELINES

EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations

A. Nast,[1,*] C. Smith,[2] P.I. Spuls,[3] G. Avila Valle,[1] Z. Bata-Csörgö,[4] H. Boonen,[5] E. De Jong,[6] I. Garcia-Doval,[7] P. Gisondi,[8] D. Kaur-Knudsen,[9] S. Mahil,[10] T. Mälkönen,[11] J.T. Maul,[12] S. Mburu,[13] U. Mrowietz,[14] K. Reich,[15] E. Remenyik,[16] K.M. Rønholt,[17] P.G. Sator,[18] M. Schmitt-Egenolf,[19] M. Sikora,[20] K. Strömer,[21] O. Sundnes,[22] D. Trigos,[13] G. Van Der Kraaij,[3] N. Yawalkar,[23] C. Dressler[1]

Quand débuter un traitement systémique ?

Recos France

- **BSA > 10 %**
- **OU PASI > 10 ET/OU DLQI >10**
- **Retentissement important de la maladie (anxiété/dépression)**
- **Psoriasis localisé non contrôlé par des topiques (ongles, atteintes génitales, palmoplantaire, cuir chevelu…)**

Recos Europe

- **BSA > 10 % ET PASI > 10 ET DLQI 10**
- **Psoriasis localisé non contrôlé et s'aggravant malgré un traitement topique bien conduit**
  - **Topographie : ongles, atteinte génitale, palmoplantaire, cuir chevelu…**
  - **Prurit sévère et/ou persistance de plaques récalcitrantes**

1. *Nast A, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov;34(11):2461-2498.*
2. *Amatore F, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar;33(3):464-483.*
3. *Amatore F, et al. Ann Dermatol Venereol. 2019 Jun-Jul;146(6-7):429-439*

Photothérapie

- Irradiation du corps par des rayons **UVB** ou **UVA** dans des cabines spécifiques
  - Mode d'action ?
  - Action immunosuppressive ?
  - Rôle du microbiote cutané et des peptides antimicrobiens ?

- PUVA + photosensibilisant, UVB sans photosensibilisant

- Approx. 200 séances/vie

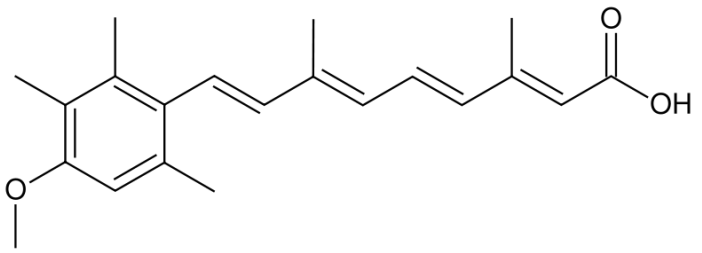
- Contraintes liées au déplacement et à la fréquence des séances

- Risque de cancers cutanés +++
  - Contre-indication formelle en cas d'antécédent de mélanome, contre-indication relative en cas d'antécédent de carcinome cutané

- Attention aux médicaments photosensibilisants
- Protection OGE/yeux

Acitrétine

Dérivé de la vitamine A



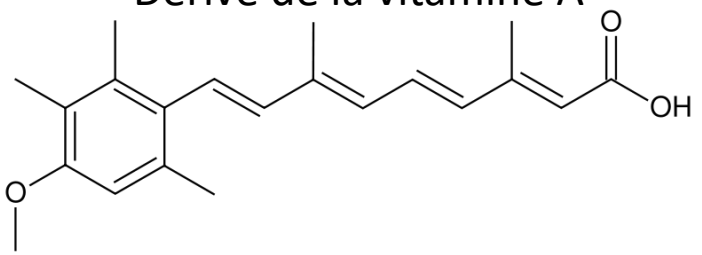
- Posologie de départ : entre 10 et 25mg/jour
- A S4, on peut augmenter de 10mg tous les 15 jours jusqu'à l'apparition des signes d'imprégnation (**chéilite**)
- *Pas de différence significative entre une dose d'induction de 25 ou de 35 et 50mg*
- Evaluation de l'efficacité pas avant **3-6 mois**
- Posologie d'entretien entre 25 et 50mg/jour

- 2 études ont évalué l'acitrétine vs étanercept → supériorité de l'étanercept
- Combinaison :
  - TTT topique recommandée
  - MTX : possible mais non recommandé
  - Etanercept : tolérance ok et possiblement efficacité augmentée

Caproni M et al., J Clin Immunol. 2009
Dogra S et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011
Gisondi et al., Br J Dermatol. 2008
Rim JH et al. Am J Clin Dermatol. 2003
Van de Kerkhof PC et al., Br J Dermatol. 1998

Acitrétine : précautions d'emploi

Dérivé de la vitamine A



- Pas de GROSSESSE :
  - Double contraception : préservatifs/pilule ou IUD/nuva ring
  - Eviter pilule progestative microdosée pendant toute la durée du traitement et 2 ans après
  - Surveillance mensuelle H/F - βhCG
- Pas d'alcool → diminuer la toxicité hépatique / Pas de don du sang
- **Xérose cutanée** : stick lèvres – pas de lentilles de contact
- ATTENTION associations :
  - Tetracyclines : HTIC
  - MTX-imidazolés : toxicité hépatique cumulative
  - Phénytoïne : diminution du taux plasmatique
  - Pilule contraceptive progestative : diminution de l'efficacité
- A prendre au cours d'un repas gras ou avec du lait entier

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, 2015

Acitrétine : surveillance biologique

- **Préthérapeutique : NFS/bilan hépatique/créatinine/β-HCG/glycémie/EAL**
- **ASAT, ALAT : peu hépatotoxique en l'absence de FdR (obésité, stéatose)**
  - **M1, M2 puis tous les 2 mois si N, sinon mensuel**
- **Cholestérol total et triglycérides :**
  - **Augmentation progressive du cholestérol**
  - **Augmentation parfois brutale des triglycérides → pancréatite ?**
  - Contrôle M1, si N tous les 3 mois, si anormal tous les mois
  - Régime ± hypolipémiants, ou diminution de la posologie
  - TG > 5 mmol/L ou 3g/L → ARRET DU TTT
- **Surveillance NFS tous les 2 mois**
- **β-HCG mensuel**

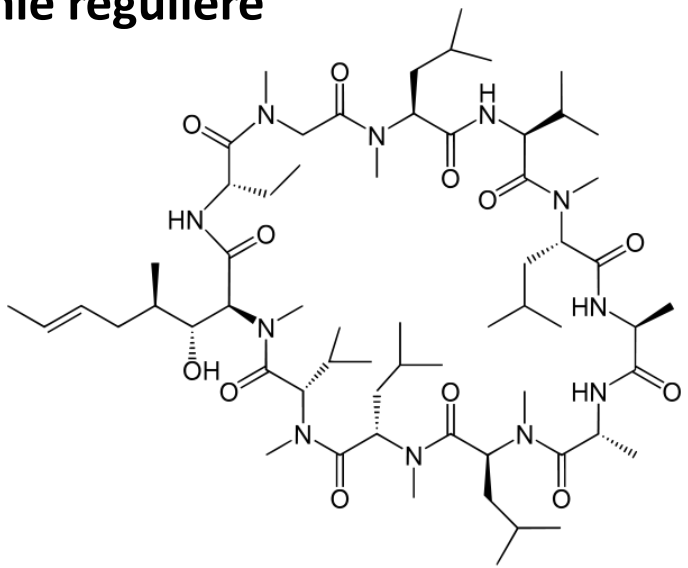
European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, 2015

Ciclosporine

Poids idéal – formule de Devine
Poids idéal Homme (kg) = 49,9 + 0,89 (taille en cm – 152,4)
Poids idéal Femme (kg) = 45,4 + 0,89 (taille en cm – 152,4)

- **Inhibiteur de la calcineurine**
- Prescription initiale hospitalière de 6 mois

- Posologie initiale : 2,5 -3 mg/kg/jour (poids idéal) en 2 doses (parfois 5mg/kg/j pour effet rapide)
- TA mesurée à 2 reprises en préthérapeutique, **surveillance TA, créatininémie régulière**



Evaluation du traitement :

- Traitement rapidement efficace
- S4 : si besoin pour l'adaptation des doses
- Entre la semaine 10 – 16 :
  - A 5mg/kg/jour, PASI 75 : entre 50 et 97 %
  - A 2,5mg/kg/jour, PASI 75 : entre 28 et 85 %

Maza et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011

Paul et al. Ann Dermatol Veneorol 2011

Ciclosporine : précautions et effets secondaires

- Eviter les facteurs de risque de toxicité rénale :
  - HTA – élévation de la créatininémie de base, âge>50 ans
  - Doses>5mg/kg/j
  - -> privilégier traitement intermittent 3-6 mois
- Arrêt brutal sans décroissance
- Autorisé chez la femme enceinte

- Préthérapeutique :
  - Sérologies HIV, HBV, HBC
  - bétaHCG
  - NFP
  - ASAT/ALAT
  - Acide urique
  - Ionogramme sanguin, Fonction rénale
- Effets secondaires :
  - Insuffisance rénale : jusqu'à 20% patients
  - HTA : 2-15% patients
  - Nausées/diarrhées : 10-30% patients
  - Cytolyse hépatique 30%
  - ↑ Risque de Covid sévère

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, 2015

Ciclosporine : CAT devant des effets secondaires

- **Elévation de créatininémie>30%**
  - Diminution de la posologie de 30% + contrôle
  - Persistance = ARRET

- **HTA**
  - RHD
  - IEC ou Inhibiteurs calciques en 1ère intention (excepté diltiazem)

- Hypertrophie gingivale
  - Soins bucco-dentaires – détartrage

- Hypertriglycéridémie : RHD

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, 2015

Méthotrexate

- Posologie habituelle : 15-20mg/semaine
  - *Ancien schéma d'initiation dermatologique : 5, 10, 15, 20mg*
  - *Schéma d'initiation rhumatologique : 15mg/sem d'emblée puis 20mg/sem*
  - Schéma actuel : 17,5mg/sem, réévaluation à M2 et augmentation à 22,5mg/sem si réponse<PASI50

- Données d'efficacité
  - **de 5, 15 mg puis 20 mg ➔ PASI 75 : 30-40 % à S16**
  - **de 15 - 22,5 mg ➔ PASI 75 : 60 % à S16**

- **Evaluation de l'efficacité :**
  - Max en 12 à 20 semaines -> 4 mois
  - Réponse insuffisante -> augmentation jusqu'à 25mg/S ou SC
  - Pas de réponse à 20mg/S -> pas d'intérêt à augmenter

Saurat et al., Br J Dermatol 2008
Reich et al., N Engl J Med 2012
Dogra S et al., Clin Exp Dermatol 2012
Mrowietz U et al., J Eur Dermatol Venereol 2014

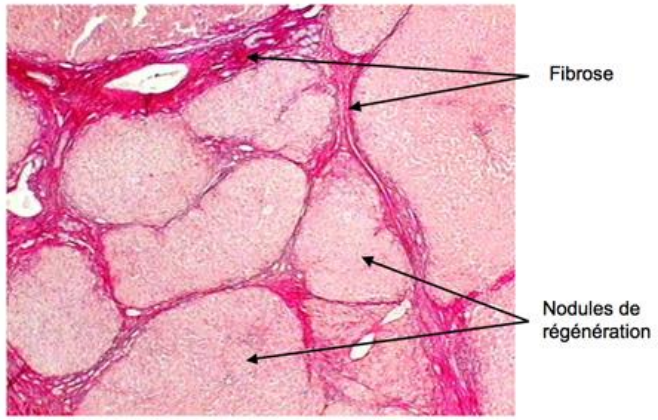
Méthotrexate : gestion des effets secondaires

- <u>ACIDE FOLIQUE en systématique</u>
  - Tolérance digestive ++
  - Cytolyse hépatique
  - Plusieurs schémas d'administration possibles
    - Consensus : 5mg 24 heures après le méthotrexate
- Pneumopathies : précoces par PID, tardives par fibrose pulmonaire
  - Toux persistante
  - Dyspnée
  - Pas de sur-risque pulmonaire infectieux sous MTX
- Tératogénicité :
  - Femme + Homme = contraception et information
- Autres : diminuer les doses

Saurat et al., Br J Dermatol 2008
Reich et al., N Engl J Med 2012
Dogra S et al., Clin Exp Dermatol 2012
Mrowietz U et al., J Eur Dermatol Venereol 2014

Méthotrexate : effets au long cours

Initiation	Au long cours
Toxicité hématologique (NFS J5) **Cytolyse hépatique**	**Pas de sur-risque de cancer** **Moins d'accidents cardio-vasculaires** **Pas de sur-risque d'infections graves** **FIBROSE HEPATIQUE** **→ trouver la dose minimale efficace**



Montaudie et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2011
Berends et al., Aliment Pharmacol Ther 2000
Malatjalian et al., Can J Gastroenterol 1996
Naldi et al., Clinics Dermatol 2010
Ahlehoff et al., J Eur Acad Dermatol Venereol 2014

Méthotrexate et risque de fibrose hépatique

- **Prévalence 8,5%**
  - Etude N=500 patients – dont 20% de psoriasis
  - **FR de survenue de fibrose : IMC > 28 et consommation OH**

- Surveillance :
  - Procollagen III tous les 6-12 mois
  - Ou **Fibroscan** → préthérapeutique chez les patients obèses

Laharie D. et al., J Hepatol 2010
Pathirana D., J Eur Dermatol Venereol 2009
Nast A et al., J Dtsch Dermatol Ges 2012
Beylot-Barry M., Ann Dermatol Venereol 2011

Aprémilast

- **Pas de bilan préthérapeutique**

- **Pas de surveillance biologique sous traitement**

- **Prise orale 30mg matin et soir**

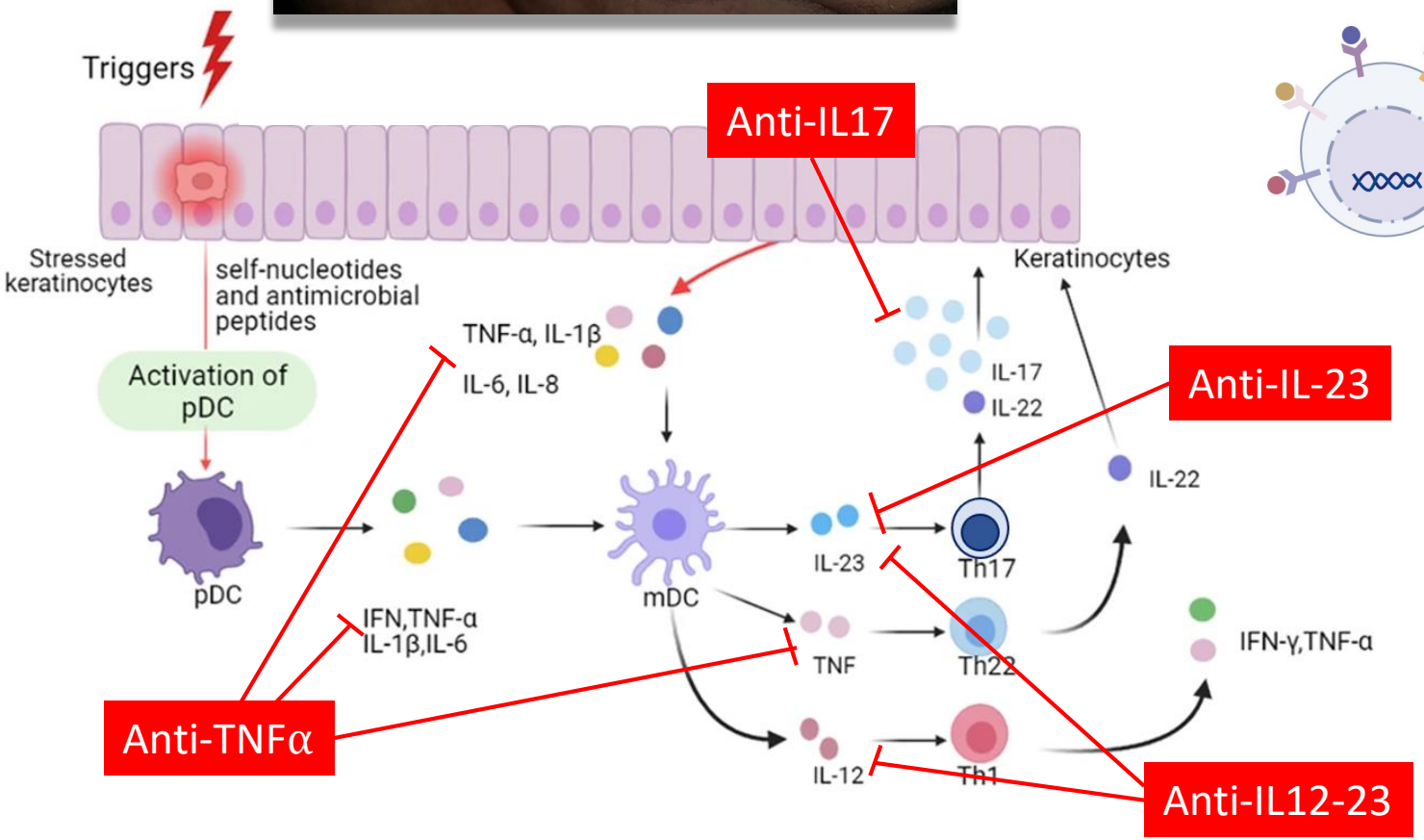
- PASI 75 à S16 -> 33.1%
- Maintien de la réponse PASI 75 à S32 dans 61% des cas, PASI 70 dans 75% des cas

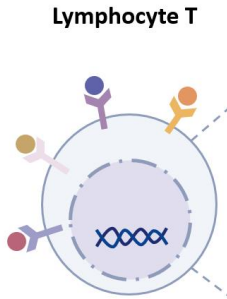
- <u>Effets secondaires :</u>
  - **Troubles gastro-intestinaux** essentiellement à l'instauration du traitement
  - Syndrome dépressif/idées noires/risque suicidaire → 1,3% - dépister avant instauration

- Efficacité démontrée versus placebo uniquement – efficacité inférieure aux biothérapies – *versus* MTX ?

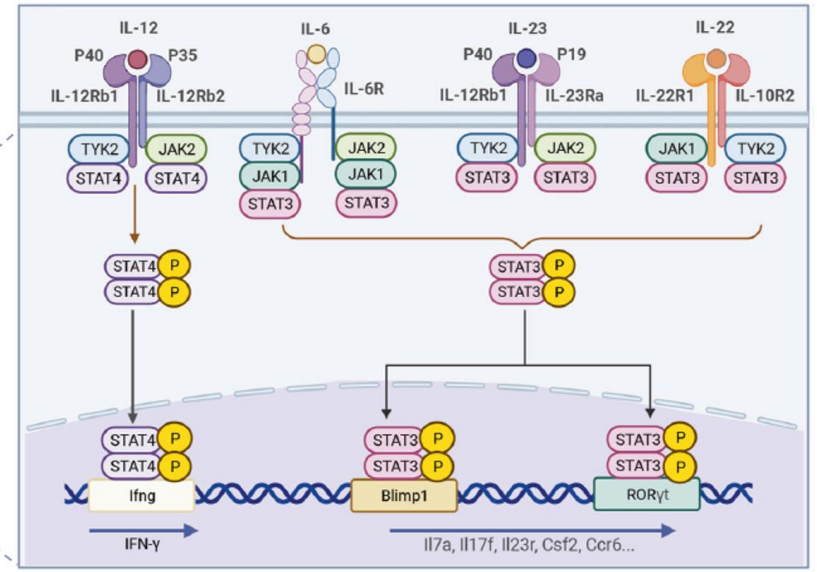
Papp K et al., J Am Acad Dermatol Venereol 2015

Biothérapies dans le psoriasis





Inhibiteurs de JAK-STAT



Zhou X et al. Cell Death Dis. 2022 *(adapted)*

Biothérapies : précautions d'emploi générales

- **Prescription initiale hospitalière**, renouvellement par dermatologue libéral possible pendant 1 an

- Immunomodulation (*versus* immunosuppression)

- Mise à jour des vaccinations, vaccination contre le pneumocoque (Covid-19 : schéma vaccinal classique)

- **Bilan préthérapeutique** à la recherche d'une tuberculose latente :
  - Quantiféron
  - Imagerie pulmonaire

- Pour le patient et le médecin généraliste et le pharmacien d'officine
  - Ne pas réaliser l'injection en cas d'infection active/fièvre
  - Bilan à la recherche d'une infection
  - Le traitement peut être repris après la résolution des symptômes

- Grossesse non recommandée : à adapter au cas par cas
  - Arrêt du traitement pour limiter le risque d'immunodépression du nouveau-né

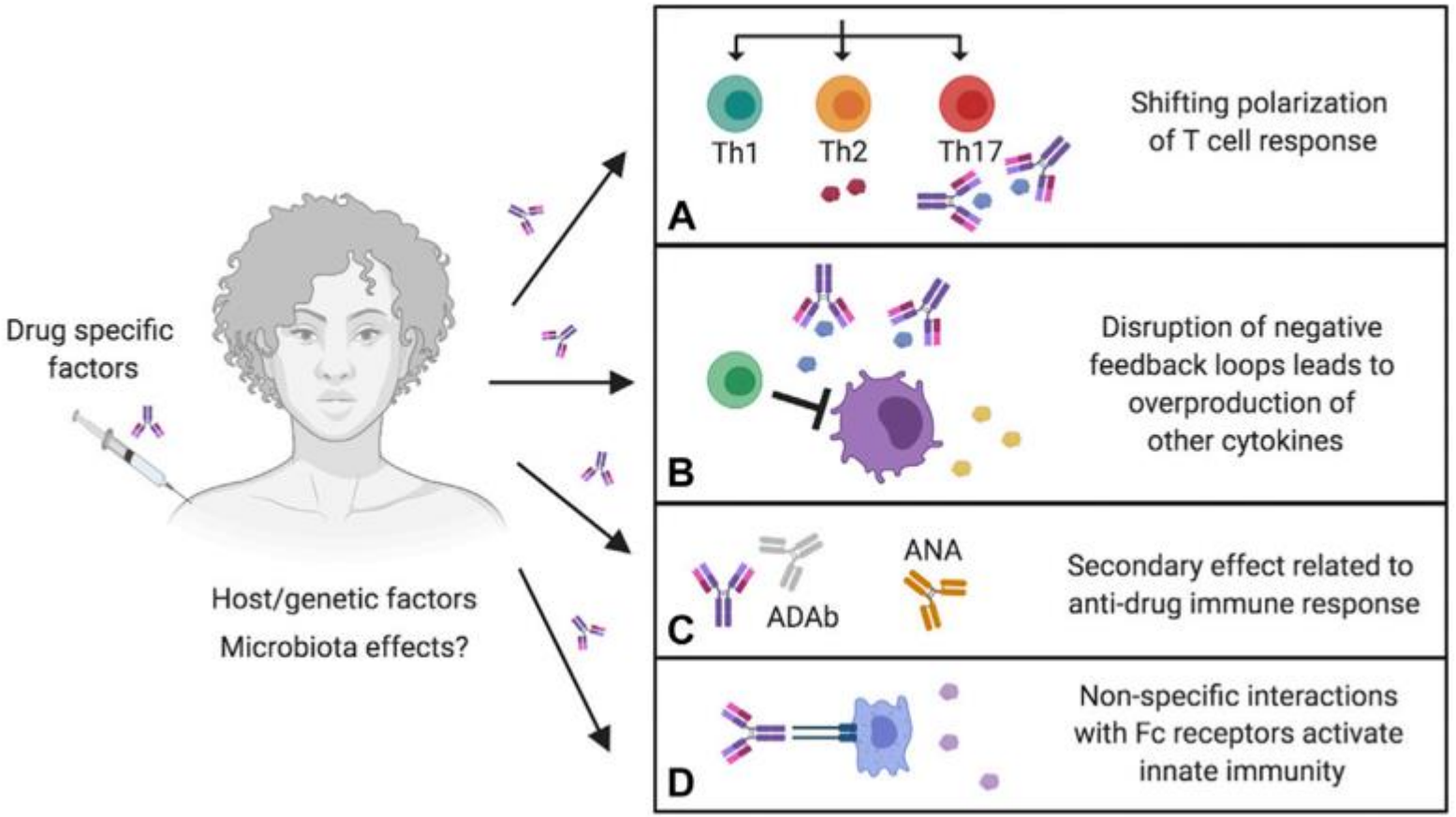
Traitement	Durée d'immuno-dépression du nouveau-né après la dernière injection maternelle
Etanercept	15 jours
Certolizumab	2,5 mois
Adalimumab	6 mois
Infliximab	6 mois
Ustékinumab	15 semaines
Sécukinumab	4,5 mois
Ixékizumab Brodalumab Guselkumab Risankizumab	Molécules non référencées par le CRAT, molécules contre-indiquées durant la grossesse selon les RCP

Les différentes biothérapies dans le psoriasis

Target	Molecule	Advantages	Limitation
TNF-α	Etanercept Infliximab Adalimumab	Significant efficacy in various types of psoriasis than traditional treatments. TNF inhibitors are preferred in targeted therapy for psoriatic arthritis. Patients with a history of concomitant inflammatory bowel disease (IBD) might benefit from TNF-a inhibitors (Infliximab; Adalimumab).	Common adverse reactions include upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, headache, and infusion-related reactions. Specific adverse reactions include paradoxical reactions, multiple sclerosis (rare), exacerbation or new onset of CHF, and Hepatotoxicity (especially with infliximab). Avoid use in patients with demyelinating disease, hepatitis B, latent tuberculosis, serious infection, and advanced congestive heart failure.
IL-17	Secukinumab Ixekizumab Brodalumab Bimekizumab	Significant efficacy in plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and nail psoriasis. Adverse reactions and paradoxical reactions occur less frequently than TNF-α inhibitors.	Common adverse reactions include infection, headache, neutropenia, and injection site reaction. Specific adverse reactions include an increased risk of mucocutaneous *Candida* infection and inflammatory bowel disease (IBD), increased liver transaminases (Secukinumab), suicidal ideation, and completed suicides (Brodalumab). Avoid use in patients with IBD, history of allergic reaction to the therapeutic agents or vehicle, and serious infection.
IL12/ IL23p40	Ustekinumab	Significant efficacy in plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and nail psoriasis. When paradoxical reactions occur in psoriasis treated with TNF-α inhibitors, switching to Ustekinumab may be considered to treat psoriasis and the symptoms of paradoxical reactions that occur.	Common adverse reactions include upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, neutropenia, and headache. Specific adverse reactions include hypersensitivity reactions (anaphylaxis and angioedema). Avoid use in patients with a history of allergic reactions to the therapeutic agents or vehicle and serious infections. Less effective than TNF-a inhibitors for psoriatic arthritis.
IL-23p19	Guselkumab Tildrakizumab Risankizumab	Significant efficacy in plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and nail psoriasis.	Common adverse reactions include nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, arthralgia, and back pain. Specific adverse reactions include increased liver transaminase levels (rare). Avoid use in patients with febrile illness and a history of allergic reactions to the therapeutic agents or vehicle.

Guo et al. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2023

Effets secondaires de mécanismes immunologiques des biothérapies – mécanismes ?



Murphy MJ et al. J Am Acad Dermatol. 2020

Effets secondaires de mécanismes immunologiques des biothérapies anti-TNFα

Features	Psoriasis (N = 1051)	Eczema (N = 267)	Lupus-like (N = 216)	Sarcoidosis-like (N = 91)	Alopecia areata (N = 66)	Vitiligo (N = 60)	Hidradenitis suppurativa (N = 37)	Lichenoid (N = 33)	Granuloma annulare (N = 14)	Bullous pemphigoid (N = 13)	Dermatomyositis (N = 11)	Pyoderma gangrenosum (N = 10)
Demographic characteristics												
Female sex, %	59, n = 926	56, n = 68	81, n = 102	61, n = 90	49, n = 63	37, n = 38	81	60	82	61.5	73	70
Age, y, mean (range)	42.2 (8-83), n = 684	44.6 (15-83), n = 35	42 (14-78), n = 80	48.2 (7-81), n = 89	37.4 (20-69), n = 58	49 (24-83), n = 14	35 (17-57)	47.2 (8-71)	44.5 (23-76)	62.9 (45-81)	41.2 (29-52)	49.2 (40-58)
Drug indication, %	n = 985	n = 240	n = 205	n = 91	n = 66	n = 40	n = 37	n = 33	n = 14	n = 13	n = 11	n = 10
Psoriasis/psoriatic arthritis	5.5	5	1	14	29	7.5	11	30	7	31	9	40
Crohn's disease	39	18	35	—	15	22.5	49	12	—	—	9	—
Ulcerative colitis/ indeterminant colitis	7	4	8	—	1.5	10	—	6	—	31	—	20
IBD (unspecified)	10	65	4	7	10.5	—	—	9	7	—	—	—
Ankylosing spondylitis	17	3	0.5	17	8	47.5	13.5	6	—	—	—	—
Rheumatoid arthritis	15	5	49	57	15	7.5	13.5	24	79	38	54.5	30
Juvenile idiopathic arthritis	0.5	0.4	0.5	4	1.5	—	8	3	—	—	9	—
Hidradenitis suppurativa	0.1	—	—	—	—	2.5	—	—	—	—	—	10
Seronegative spondyloarthritis	5.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Seronegative inflammatory arthritis	0.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9	—
Spondyloarthritis	0.1	—	—	—	1.5	—	—	—	7	—	—	—
Behcet disease	0.4	—	—	—	1.5	—	—	3	—	—	—	—
SAPHO	0.2	—	—	1	—	—	3	—	—	—	—	—
Still's disease	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Toxic epidermal necrolysis	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—	—
Oligoarthritis	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—	—
Pityriasis rubra pilaris	—	—	—	—	—	2.5	—	—	—	—	—	—
Dermatomyositis/ rheumatoid arthritis overlap syndrome	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9	—
Ankylosing spondylitis/ rheumatoid arthritis	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—	—	—

Murphy MJ et al. J Am Acad Dermatol. 2020

Effets secondaires de mécanismes immunologiques des biothérapies anti-IL17

Features	Eczema (N = 26)	Psoriasis (N = 15)	Sarcoidosis-like (N = 5)	Alopecia areata (N = 4)	Pyoderma gangrenosum (N = 4)	Lichenoid (N = 4)	Behcet syndrome (N = 3)	Hidradenitis suppurativa (N = 3)	Granuloma annulare (N = 2)	Lupus-like (N = 2)	Vitiligo (N = 2)	Erythema multiforme (N = 1)	Bullous pemphigoid (N = 1)	Pemphigus (N = 1)
Demographic characteristics	n = 15	n = 15	n = 5	n = 4	n = 4, n = 3	n = 4	n = 3	n = 3	n = 2	n = 2	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1
Female sex, %	40	67	40	50	100	25	0	0	100	0	0	100	100	100
Age, y, mean (range)	51.2 (23-89)	49 (22-76)	51.6 (45-61)	53.3 (40-70)	42.3 (38-47)	57.8 (45-74)	39.7 (29-56)	50.7 (46-58)	64.5 (60-69)	50.5 (39-62)	48	65	65	41
Drug indication, %	n = 26	n = 15	n = 5	n = 4	n = 4	n = 4	n = 3	n = 3	n = 2	n = 2	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1
Psoriasis/ psoriatic arthritis	100	93	100	100	100	75	33	100	100	100	100	—	100	—
Ankylosing spondylitis	—	7	—	—	—	—	33	—	—	—	—	100	—	—
Rheumatoid arthritis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100
Ankylosing spondylitis/ Behcet syndrome	—	—	—	—	—	—	33	—	—	—	—	—	—	—
Rheumatoid arthritis/ psoriasis	—	—	—	—	—	25	—	—	—	—	—	—	—	—
Drug, %	n = 26	n = 15	n = 5	n = 4	n = 4	n = 4	n = 3	n = 3	n = 2	n = 2	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1
Secukinumab	42	60	40	50	75	100	100	67	100	100	50	100	100	100
Ixekizumab	58	20	60	25	—	—	—	33	—	—	50	—	—	—
Brodalumab	—	20	—	25	25	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Time to onset, mo	n = 15	n = 12	n = 2	n = 4	n = 4	n = 4	n = 3	n = 3	n = 2	n = 2	n = 1	NA	n = 1	n = 1
Mean (range)	3.8 (0.14-8)	4.9 (0.75-16)	19.6 (3.25-36)	6.8 (2-13)	4.2 (0.5-10)	3.6 (<0.25-8)	1.25 (0.75-2)	3.2 (0.5-6)	3.25 (0.5-6)	1.5 (1-2)	3	NA	0.25	3

Murphy MJ et al. J Am Acad Dermatol. 2020

Switch phénotypique Th17 → Th2 – lésions eczématiformes

Clinical and histopathological characterization of eczematous eruptions occurring in course of anti il-17 treatment: a case series and review of the literature

G. Caldarola, F. Pirro, A. Di Stefani, M. Talamonti, M. Galluzzo, S. D'Adamio, M. Magnano, N. Bernardini, P. Malagoli, F. Bardazzi, C. Potenza, L. Bianchi, K. Peris & C. De Simone

REVIEW ARTICLE

Phenotypic switch to eczema in patients receiving biologics for plaque psoriasis: a systematic review

A. Al-Janabi,[1,2,*] A.C. Foulkes,[1,2] K. Mason,[2] C.H. Smith,[3,4] C.E.M. Griffiths,[1,2] R.B. Warren[1,2]

Eczematous eruption during anti-interleukin 17 treatment of psoriasis: an emerging condition

DOI: 10.1111/bjd.17779

Rhinite croûteuse sous biothérapies (anti-TNFα ou anti-IL17)
Infected dermatitis

- Lésions péri-orificielles – vestibule narinaire ± lésions du cuir chevelu
- Inflammation croûteuse
- Erosions suintantes des plis (switch phénotypique Th2 ?)

- Rechercher portage *S. aureus*

- **<u>Traitement double :</u>**
  - Antibiothérapie anti-*Staphylococcus aureus*
  - + traitement de l'inflammation cutanée (tacrolimus topique ? Dermocorticoïdes ?)

- **<u>Physiopathologie</u>** ?
  - Rôle de l'IL-17 dans l'immunité anti-staphylococcus aureus
  - ↘Th17 ↗Th2 ↗*S. aureus ?*
  - ↘Th17 ↗*S. aureus* ↗Th2 ?

Photo tirée de Mesnard C et al. Ann Dermatol Venereol. 2018

Effets secondaires de mécanismes immunologiques des biothérapies anti-p40 et anti-p19

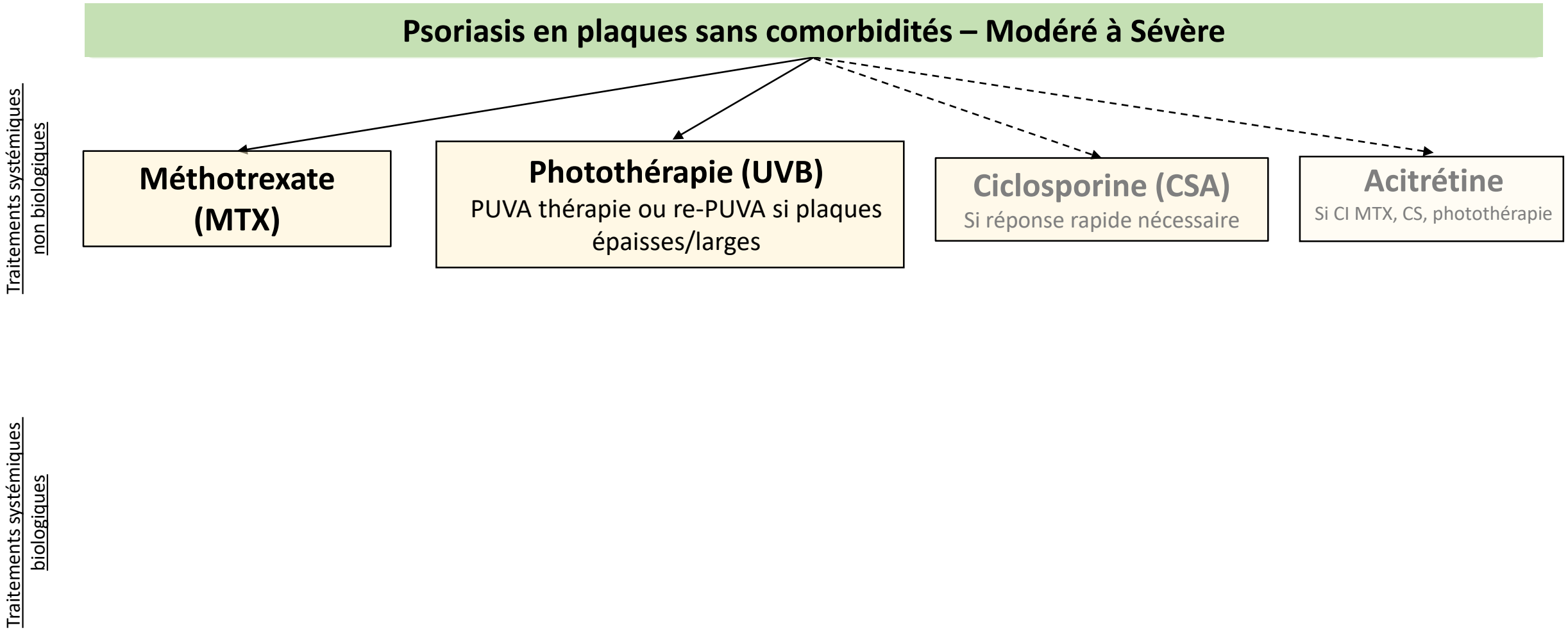
	IL-12/23												IL-23
Features	Vitiligo (N = 15)	Psoriasis (N = 9)	Alopecia areata (N = 5)	Eczema (N = 4)	Bullous pemphigoid (N = 4)	Sarcoidosis-like (N = 3)	Lupus-like (N = 3)	Morphea (N = 2)	Hidradenitis suppurativa (N = 1)	Frontal fibrosing alopecia (N = 1)	Wells syndrome (N = 1)	Erythema annulare centrifugum (N = 1)	Linear IgA bullous dermatosis (N = 1)	Eczema (N = 2)
Demographic characteristics	NA	n = 9	n = 5	n = 4	n = 4	n = 3	n = 3	n = 2	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 2
Female sex, %	NA	67	0	50	25	67	67	100	100	100	0	0	100	0
Age, y, mean (range)	NA	41.7 (24-58)	43 (32-55)	50.3 (21-82)	64.8 (58-76)	48 (42-52)	50.3 (28-68)	55.5 (48-63)	19	62	58	55	31	43.5 (40-47)
Drug indication, %	NA	n = 9	n = 5	n = 4	n = 4	n = 3	n = 3	n = 2	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 2
Psoriasis/ psoriatic arthritis	NA	67	100	100	75	100	100	50	100	100	100	100	100	—
Crohn's disease	NA	22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ankylosing spondylitis	NA	11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ulcerative colitis	NA	—	—	—	—	—	—	50	—	—	—	—	—	—
Psoriatic onycho-pachydermo-periostitis	NA	—	—	—	25	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Psoriasis	NA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100
Drug, %	n = 15	n = 9	n = 5	n = 4	n = 4	n = 3	n = 3	n = 2	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 2
Ustekinumab	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	—
Guselkumab	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100
Time to onset, mo	NA	n = 9	n = 5	n = 2	n = 4	n = 2	n = 3	n = 2	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 2
Mean (range)	NA	3.1 (0.07-15)	6.2 (3-10)	1.25 (1-1.5)	7.8 (1-18)	13 (12-14)	8.8 (1-24)	9 (6-12)	12	5	0.25	3	2	2.75 (2.5-3)

IL, Interleukin; *NA*, not applicable; *PR*, paradoxical reaction.

*The numbers of patients for whom data were available for each specific feature are reported for each section heading.

Murphy MJ et al. J Am Acad Dermatol. 2020

Traitements systémiques – recos Françaises 2019



1. *Amatore F, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar;33(3):464-483.*
2. *Amatore F, et al. Ann Dermatol Venereol. 2019 Jun-Jul;146(6-7):429-439*

Traitements systémiques – recos Françaises 2019 **(MàJ HAS 2022)**

Psoriasis en plaques sans comorbidités – Modéré à Sévère

Traitements systémiques non biologiques

Méthotrexate (MTX)

Photothérapie (UVB)
PUVA thérapie ou re-PUVA si plaques épaisses/larges

Ciclosporine (CSA)
Si réponse rapide nécessaire

Acitrétine
Si CI MTX, CS, photothérapie

Echec ou intolérance à 1 traitements systémiques dont MTX, photothérapie, CSA
(au lieu de 2 systémique dans les recommandations de 2019)

Traitements systémiques biologiques

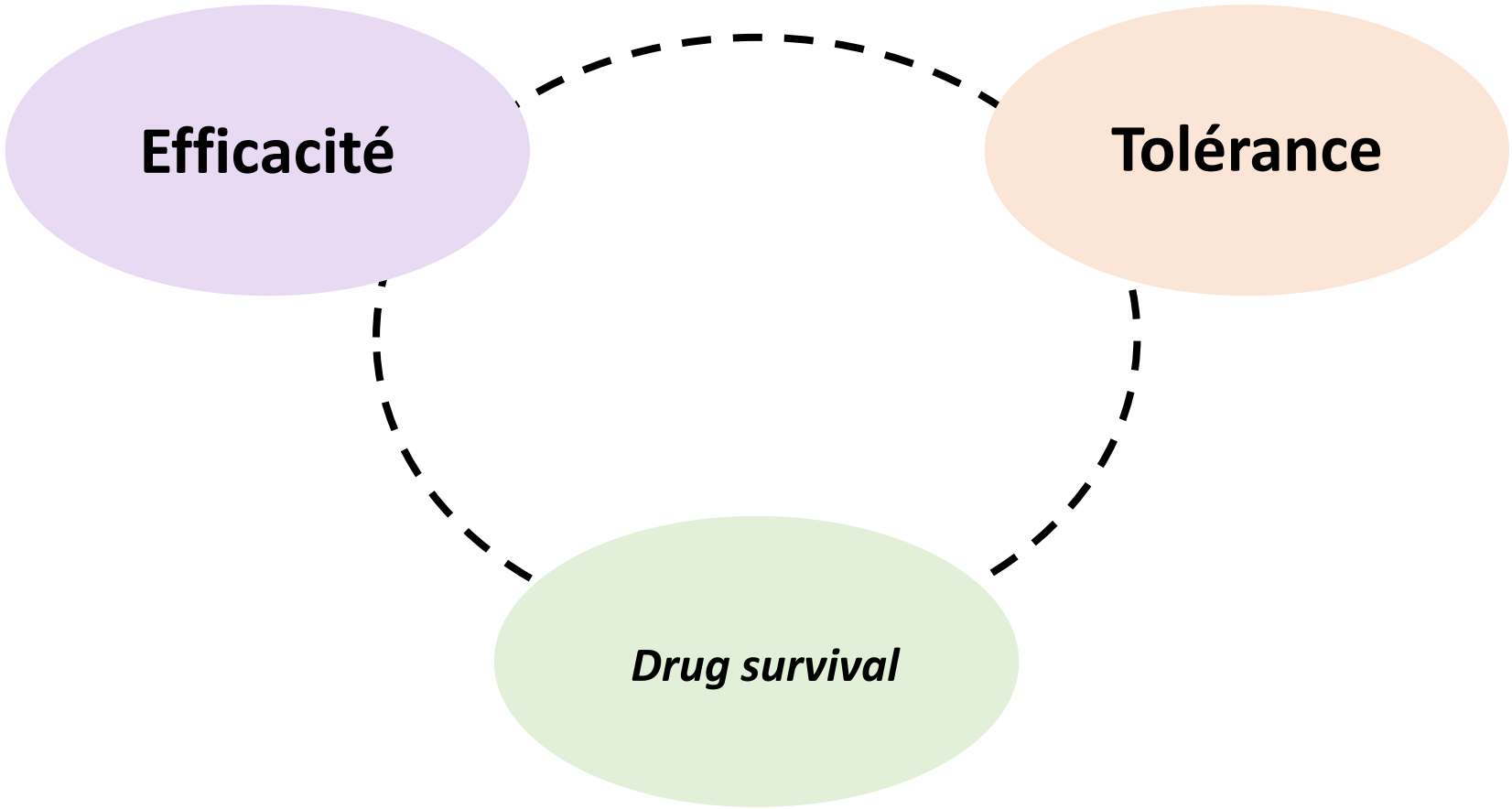
Biothérapie (anti-IL17, anti-IL23, anti-TNFa, anti-IL12/23)

Si échec ou intolérance :
Switch pour une autre biothérapie

CI aux autres traitements
Aprémilast

1. *Amatore F, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar;33(3):464-483.*
2. *Amatore F, et al. Ann Dermatol Venereol. 2019 Jun-Jul;146(6-7):429-439*

Choix thérapeutique – biothérapie 1ère ligne

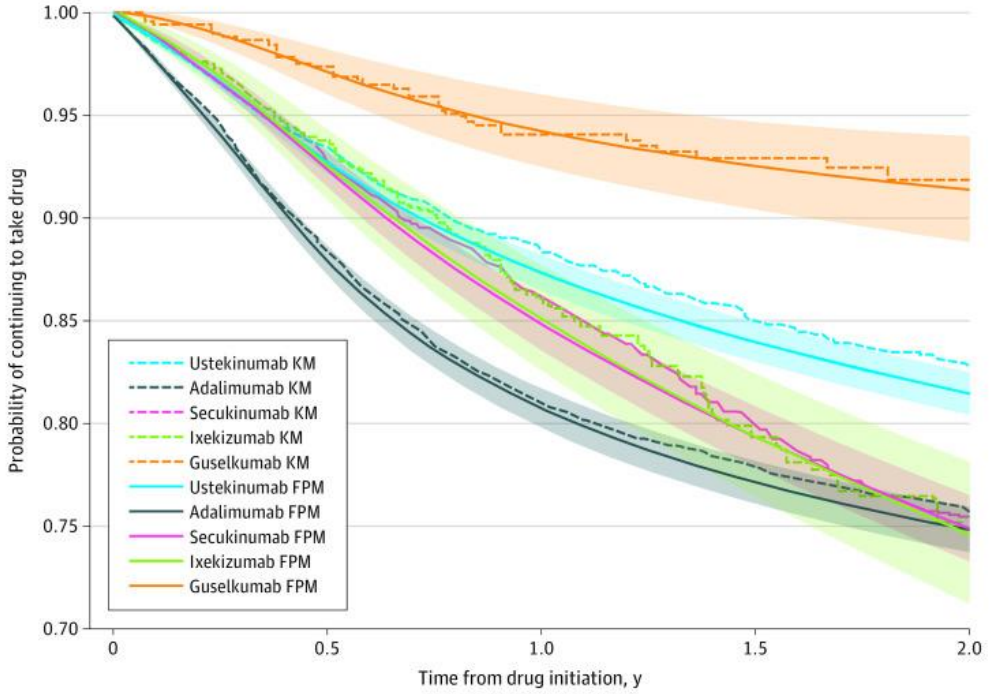


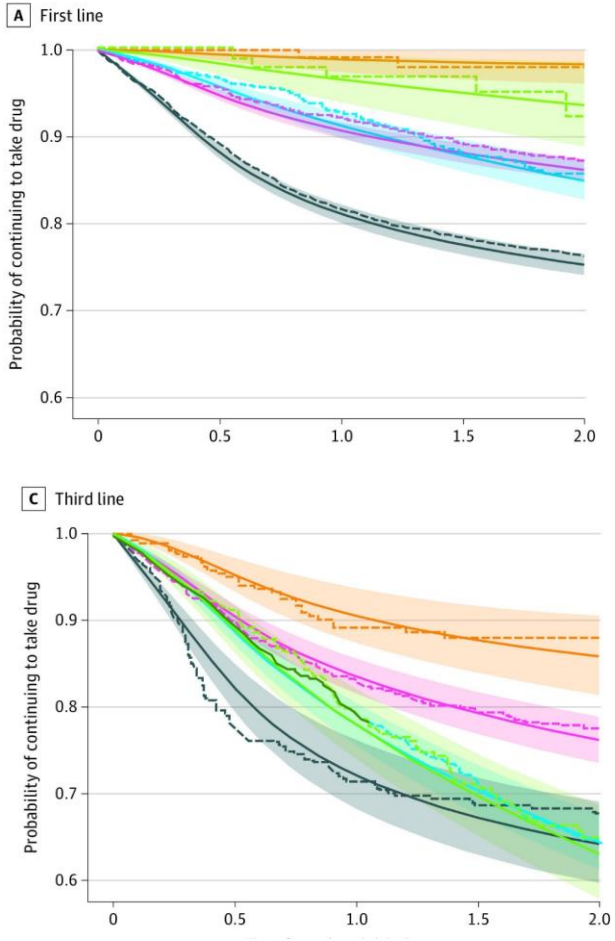
Drug survival – maintien thérapeutique sous traitement

BADBIR

2022

Survival Curves for Discontinuation Associated With Ineffectiveness During 2 Years



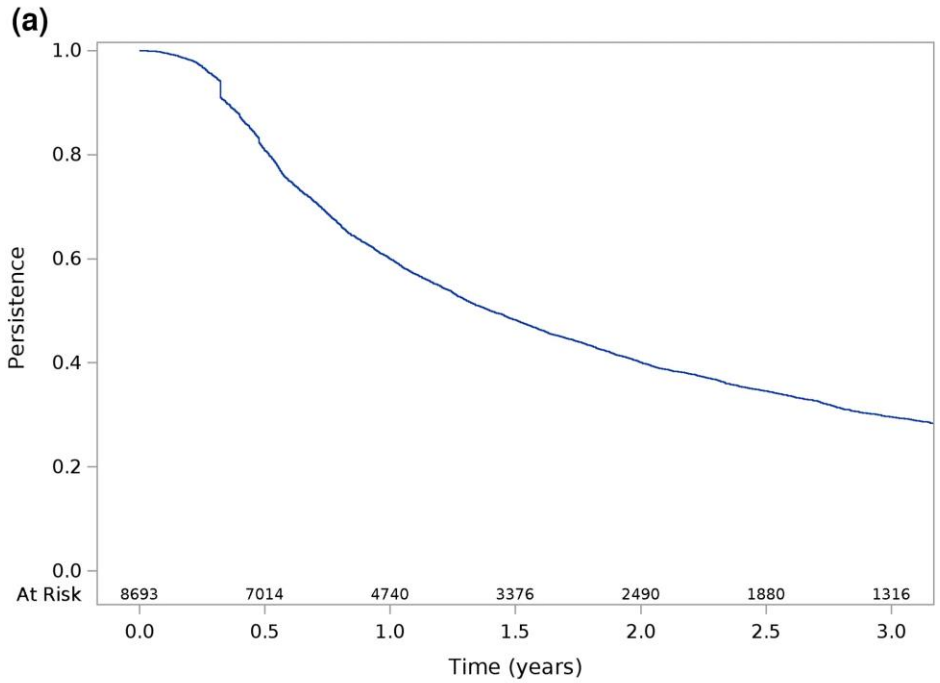


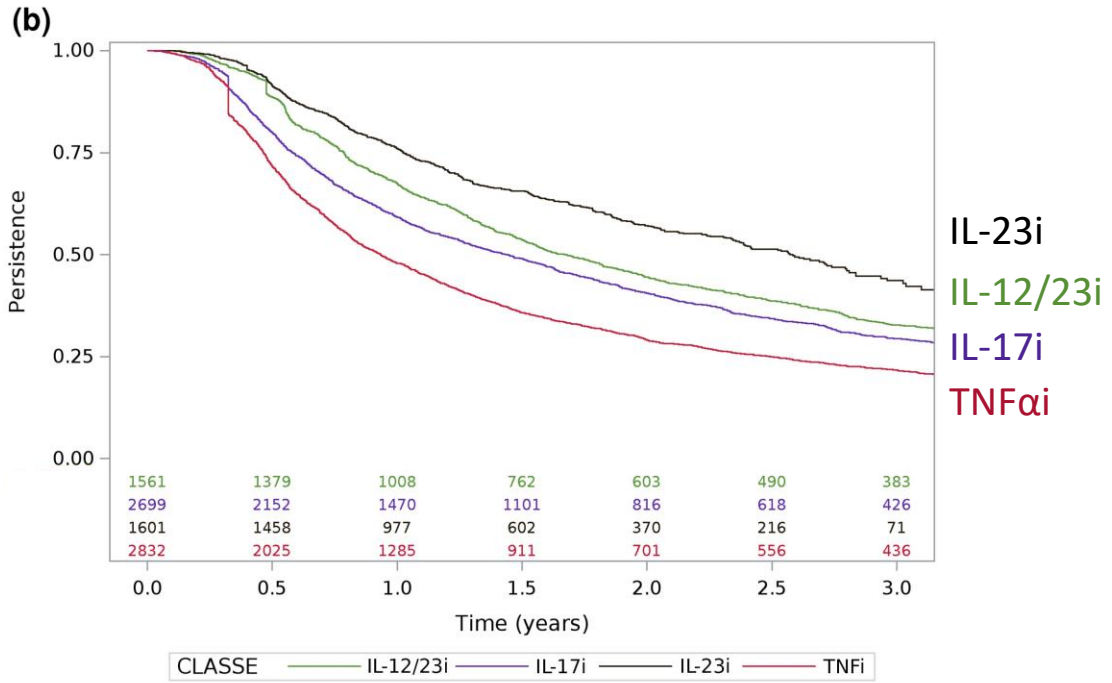
Zenas Z, et al. JAMA Dermatol. Oct 2022

***Drug** survival* – maintien thérapeutique sous traitement

French health insurance database (SNDS)

2023





IL-23i

IL-12/23i

IL-17i

TNFαi

(a) overall persistence of biologics

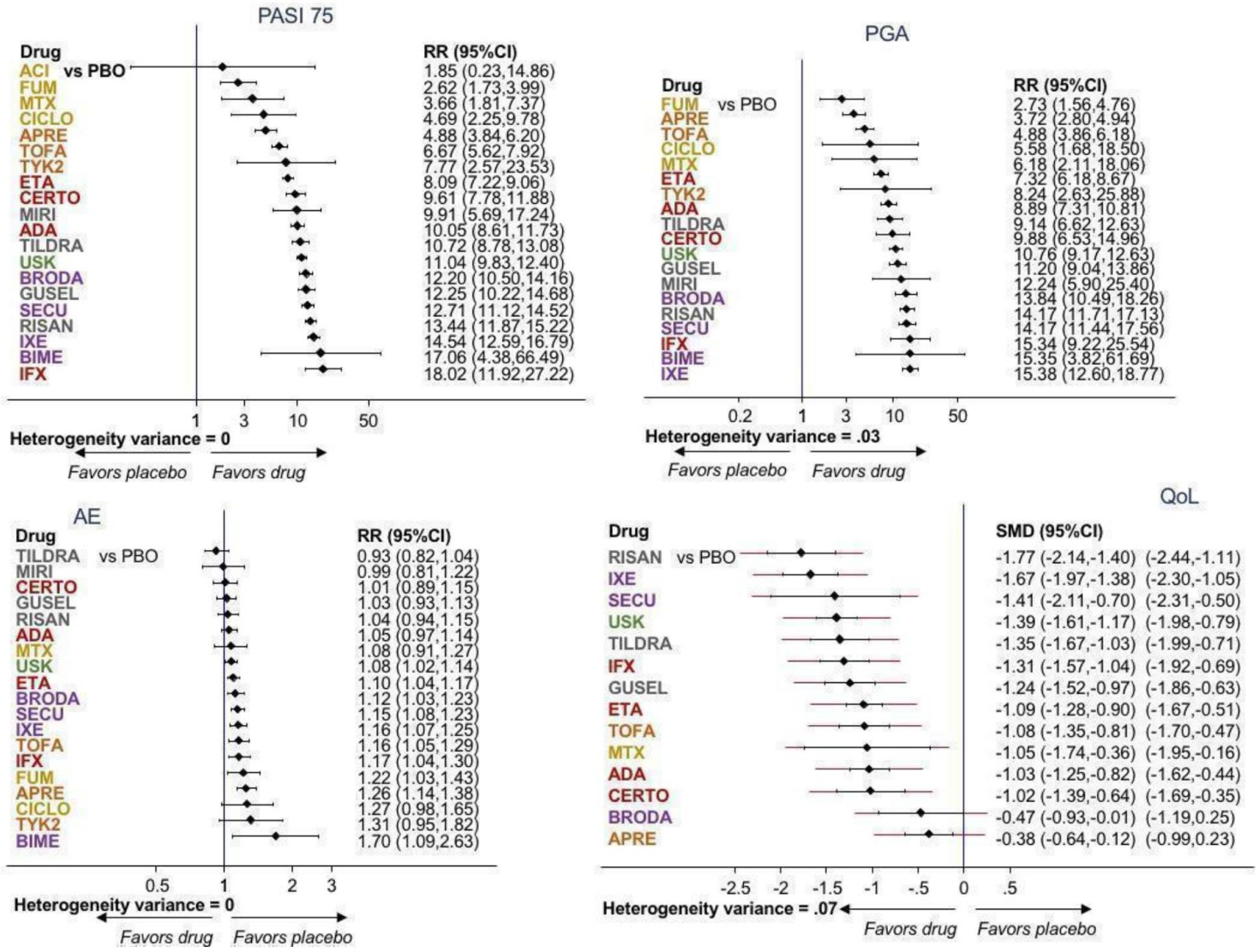
(b) persistence of biologics according to class during second-line treatment for psoriasis. IL-12/IL-23i, interleukin (IL)-12/IL-23 inhibitors; IL-17i, IL-17 inhibitors; IL-23i, IL-23 inhibitors; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

Marcombes C, et al. British Journal of Dermatology, Nov 2023

Méta-analyse en réseau – synthèse efficacité/tolérance

Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review)

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hugh Cleach L



Sbidian et al. Cochrane Rev, 2021

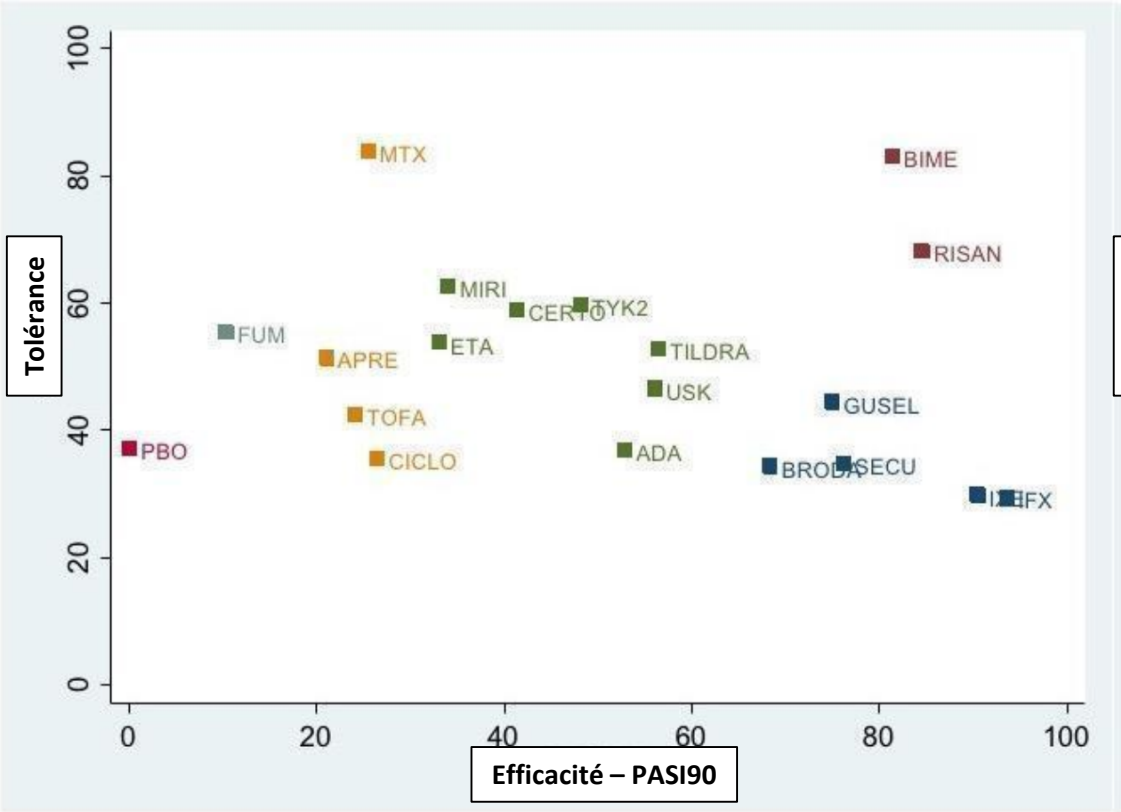
Méta-analyse en réseau – synthèse efficacité/tolérance

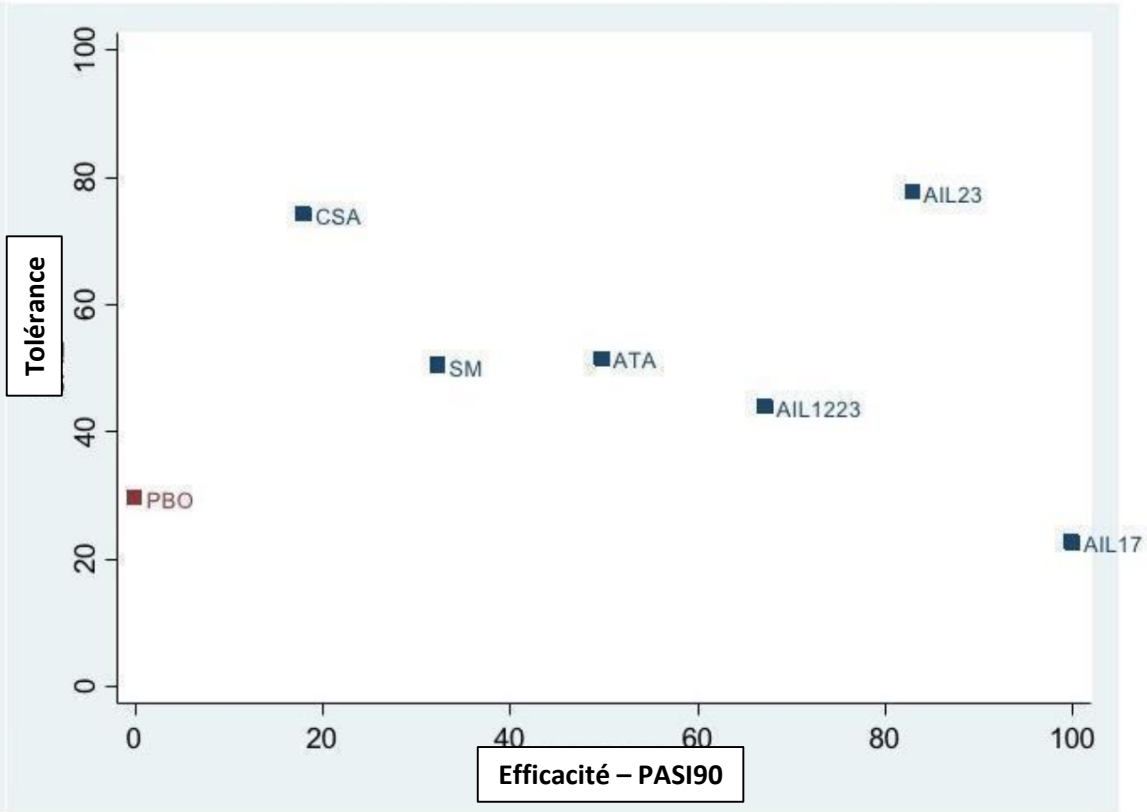
Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review)

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews





Sbidian et al. Cochrane Rev, 2021

Biosimilaires

- Biosimilaires d'**infliximab**, **étanercept** et **adalimumab** (bientôt **ustekinumab**)

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
l'Assurance Maladie
Caisse Nationale
MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
MINISTÈRE DE L'ACTION ET DES COMPTES PUBLICS

- Instructions du DGOS août 2017 :
  - Switch pour un biosimilaire = obligation d'information du patient
  - « *il convient d'encourager de façon systématique la prescription d'un médicament biosimilaire pour les initiations de traitement et pour les changements de prescription* »

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 3 août 2018 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville

NOR : SSAS1821431A

- Arrêté du 3 août 2018
  - Incitation à la prescription de biosimilaires délivrés en ville
  - Reversement de 20 à 30% de la différence de prix entre princeps et biosimilaire

Quand réévaluer un traitement ?

Recos France

- **Entre 12 et 16 semaines selon la molécule choisie**
- **28 semaines pour l'Ustékinumab**

Recos Europe

- **16 semaines pour les biothérapies (hors étanercept)**
- **24 semaines pour les autres systémiques + étanercept**

Quels sont les objectifs ?

Recos France

- **PGA 0-1**
- **PASI90 – PASI100**
- **PASI absolu ≤3**

- **Ou**

- **PGA=2 ou PASI75 + DLQI<5**

Recos Europe

- **PGA 0-1**
- **PASI90 – PASI100**
- **PASI absolu≤2**

Que faire en cas de comorbidités ? France vs Europe

- Globalement similaire pour le **rhumatisme psoriasique**

- **<u>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :</u>**
  - **France** : 1 MTX; CSA or NUVB / 2 : ADA, IFX, USTK
  - **Europe** : 1 ADA, IFX, CZP, USTK / 2 anti-IL-23 (RISAN/GUSEL) / 3 MTX (Crohn) ou CSA (RCH) / 4 ACITR en association

- **<u>Néoplasie</u>** :
  - France : MTX / UVB / ACITR / biothérapie au cas par cas (USTK ou anti-TNFα)
  - Europe : UVB / ACITR; 2 MTX; 3 aprémilast / biothérapie au cas par cas (anti-TNFα, USTK, anti-IL17ou anti-IL23)

- **<u>Risque cardiovasculaire majeur :</u>**
  - France : **Préférer anti-TNFα** (grade A) - Envisager USTK (grade A) ou anti-IL17 (grade B) en cas d'échec des anti-TNFα et contrôle des facteurs de risque
  - Europe : pas de hiérarchisation spécifique

JAMA Dermatology | Original Investigation

Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti–Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab

Florence Poizeau, MD; Emmanuel Nowak, PhD; Sandrine Kerbrat, MS; Béranger Le Nautout, MS; Catherine Droitcourt, MD, PhD; Milou-Daniel Drici, MD, PhD; Emilie Sbidian, MD, PhD; Bernard Guillot, MD, PhD; Hervé Bachelez, MD, PhD; Hafid Ait-Oufella, MD, PhD; André Happe, PhD; Emmanuel Oger, MD, PhD; Alain Dupuy, MD, PhD

Hidradénite suppurée

Pour tous les patients

Prise en charge de la douleur, prise en charge psychologique, perte de poids, sevrage tabagique

Hurley I

Abcès unique ou multiples sans fistules ni processus cicatriciel fibreux

< 4 poussées / an

Au moment des poussées
- Acide clavulanique amoxicilline 50 mg/kg/j(1g 3 fois/j (maximum 4.5 g)
OU
- Pristinamycine (1g 3 fois/j)
Pendant 7 jours

≥ 4 poussées / an

Traitement prophylactique
- Cycline (doxycycline 100 mg/j*** ou lymécycline 300 mg/j)
OU
- Cotrimoxazole * 400/80 (1cp/j) ***
Réévaluation à 6 mois

Au moment des poussées
Ajouter l'antibiothérapie proposée pour les **Hurley I < 4 poussées / an**

Remise d'ordonnances anticipées

Au moment des poussées
incision-drainage à visée antalgique

En cas de récidive à la même localisation, exérèse limitée
- en fuseau
- Ou Marsupialisation

Hurley II

Abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices hypertrophiques
Lésion unique ou lésions multiples, séparées les unes des autres

Proposer le même schéma que les **Hurley I ≥ 4 poussées / an**

En cas d'échec
Prise en charge multidisciplinaire spécialisée **

exérèse large des cordons et des tractus sinueux ou marsupialisation

Formes folliculaires

Proposer le même schéma que les **Hurley I ≥ 4 poussées / an**

En cas d'échec : Rétinoïdes
- Isotrétinoïne 0.3-0.5 mg/kg
- Alitretinoine 10 à 30 mg/j
- Acitretine 0.5 mg/kg

En cas d'échec
- Adalimumab 160/80/40 par semaine ****
OU
- Infliximab 5mg/Kg toutes les 6 à 8 semaines *****
- Réévaluation à 6 mois

Hurley III

Atteinte diffuse ou quasi diffuse ou fistules interconnectées et abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte

Prise en charge multidisciplinaire spécialisée **

Traitement d'attaque
- Ceftriaxone 1 g/j (si < 60 kg) à 2 g/j (si ≥ 60 kg) (IV, IM ou SC) + métronidazole PO (500 mg x 3/j)
OU
- Lévofloxacine (500 mg, 1-2 fois/j) + clindamycine (600 mg, 3 fois/j)
Pendant 15 à 21 jours

Et/ou

Chirurgie
- Exérèse large

Et/ou

Traitement prophylactique
- Cycline (doxycycline 100 mg/j ***ou lymécycline 300 mg/j)
OU
- Cotrimoxazole* 400/80 (1cp/j) ***
Réévaluation à 6 mois

- Adalimumab**** 160/80/40 par semaine
OU
- Infliximab 5mg/Kg toutes les 6 à 8 semaines *****
Réévaluation à 6 mois

Formes associées à des maladies inflammatoires MICI-SPA

Traitement prophylactique
- Adalimumab 160/80/40 par semaine ****
OU
- Infliximab 5mg/Kg toutes les 6 à 8 semaines *****
Réévaluation à 6 mois

** En cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux cyclines (risque de toxidermie grave)*
*** RCP médico-chirurgicale dédiée à l'HS*
**** doubler la dose si poids > 80 kg*
***** AMM mais non remboursé ***** pas d'AMM*

Centre de Preuves en Dermatologie

Les dermatoses neutrophiliques

- Groupe hétérogène (moins que les Deo…)
- Historiquement « **Dermatose <u>neutrophilique aiguë fébrile</u>** » - *Sweet – 1964*
- Puis regroupement progressif sous la même bannière (parfois discutable) des formes suivantes :
  - **Syndrome de Sweet** (SyS)
  - **Pyoderma gangrenosum** (PG)
  - **Hidradénite eccrine neutrophile** (HEN)
  - **Syndrome de Sneddon-Wilkinson** (SSW)
  - ***Erythema elevatum diutinum*** (EED)
  - **Urticaire neutrophilique** (UN)
  - **Pustulose amicrobienne des plis** (PAP)
  - DN associées aux MAI, IBDs, panniculite neutrophilique, …
  - PAPA, PASH, PSAPASH, …

- Formes de **chevauchement**
- Association fréquente à des affections **systémiques**
- Atteintes neutrophilique **extracutanées viscérales** (uvéite, pneumopathie, cholecystite, …)

- Sensibilité à la **corticothérapie** et **disulone**

Mamelonné - montagneux

Traitements des dermatoses neutrophiliques

- **Corticothérapie systémique** 0.5 – 1mg/kg diminution progressive de 10mg toutes les 4-6 semaines
- Alternatives ou corticodépendance : **colchicine**, **disulone**, **immunosuppresseurs** (MMF, ciclosporine, tacrolimus, azathioprine)

- Dans les formes sévères, chroniques :
  - **Anti-TNFalpha** ++++++++++++++++
  - **Ustékinumab**
  - **Anti-IL-1**

  - **Anti-IL-17**

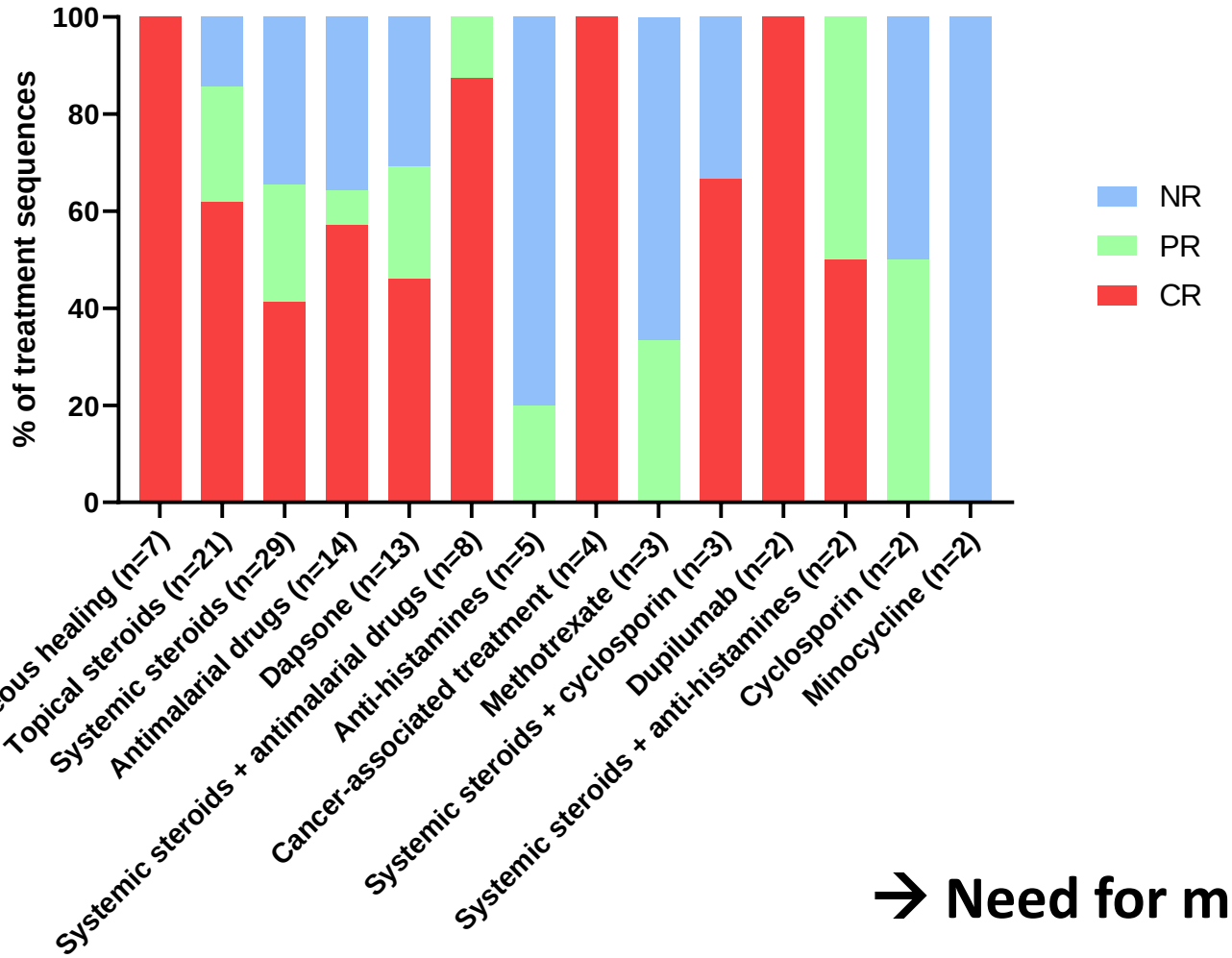
  - **JAKinhibitors** : case reports pour le tofacitinib

- *Adapter le traitement aux pathologies associées : ttt anticancéreux, attention aux MICI et PR associées etc.*

Cellulite à éosinophiles

- ***Large spectre*** - Infiltration d'éosinophiles (derme+++)
- Plaques œdémateuses récurrentes **douloureuses** ou **prurigineuses**
- **Cellulite éosinophile** = **Syndrome** de **Wells** : infiltrat dermique profond, prurit/douleur, œdème ++
- **Erythème annulaire éosinophile** : infiltrat dermique superficiel, prurit.
- Traitements conventionnels : stéroïdes topiques, anti-histaminiques, stéroïdes systémiques, disulone, hydroxychloroquine, méthotrexate.

Cellulite à éosinophiles



- 18 nouveaux patients
- Revue de la littérature
- Séquences thérapeutiques

- NR : non responders
- PR : partial responders
- CR : complete response

→ Need for more specific therapeutic strategies

Thèse d'exercice Marine Chastagner

Lupus erythémateux cutané

Lésions lupiques

- Aiguës - LEA
- Subaiguës - LESA
- Chroniques - LEC

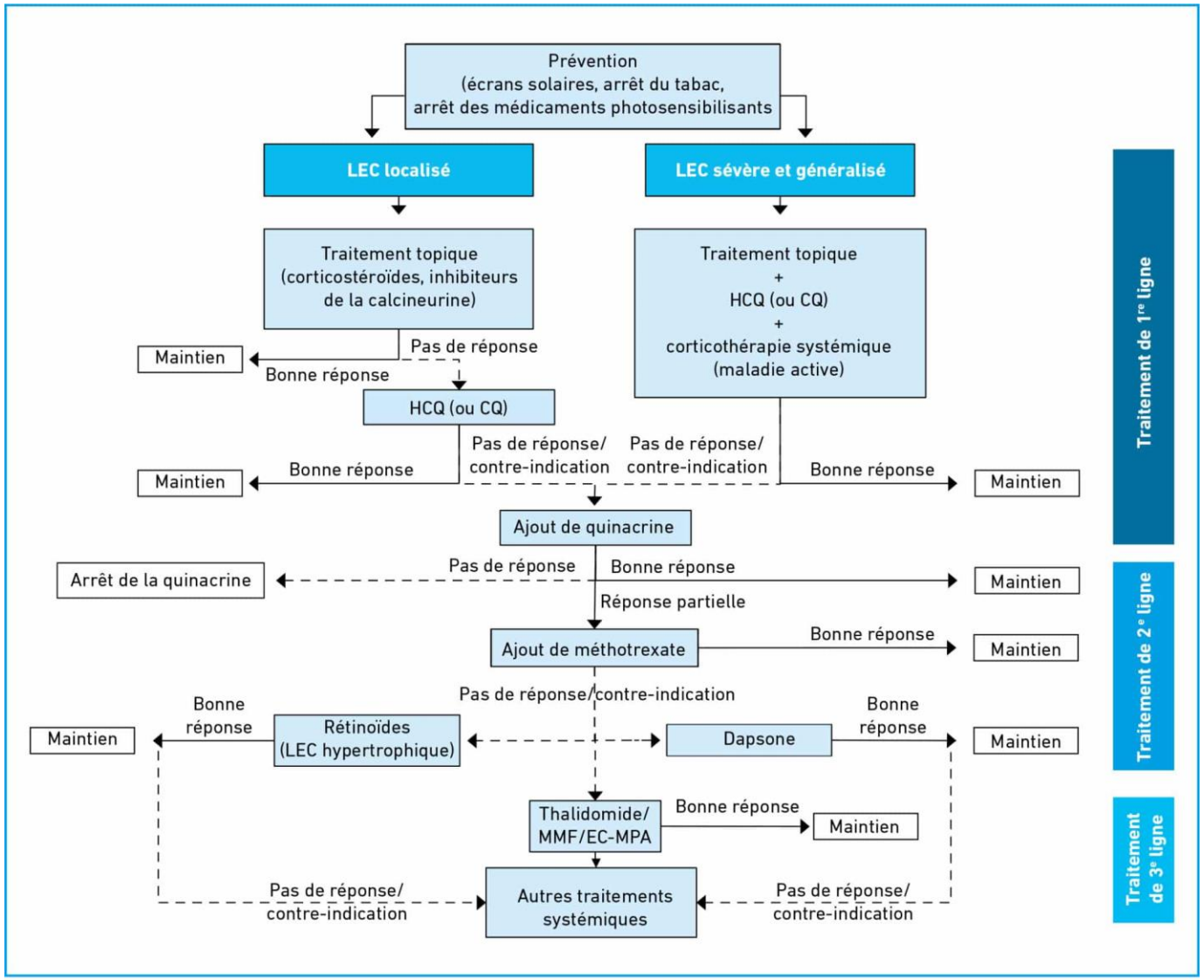
Lésions vasculaires

- Raynaud
- Vasculite urticarienne
- Purpura
- Ulcères de jambes
- Nécrose cutanée extensive
- Hémorragies sous-unguéales multiples
- Erythème palmaire
- Livedo

Lésions non lupiques non vasculaires

- Lucites idiopathiques
- Alopécie
- Mucinose papuleuse
- Anétodermie
- Lupus bulleux
- Pustuluse amicrobienne des plis
- Urticaire neutrophilique
- Calcifications

Lupus erythémateux cutané



Traduction du consensus européen du traitement du lupus (Kuhn et al. S2k Guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017; 31:389-404.) par de François Chasset (2023)

Biothérapie dans le lupus cutané ?

- **Belimumab** *(anti-BAFF)*
- **Anifrolumab** *(anti-IFN)* (ATU 2021-2022 / le LES)
- **Rituximab** *(anti-CD20)* (rarement, LCA ou LCSA)
- **Ustekinumab** *(anti-12/23)* (échec en phase III)
- **Iberdomide** *(attente phase III)*
- **Baricitnib** *(antiJAK1-2)* (phase III décevante)
- **Deucravacitinib** *(anti-TYK2)* (phase III en cours)
- **Litifilimab** *(anti-BDCA2)* (phase III en cours)

Conclusions

- **Nombreux traitements systémiques**
- **« Ere des biothérapies »**

- **Balance bénéfices-risques**
- **Comorbidités**

- Modèle du psoriasis : Exportable ?

- Études face-face difficiles voire impossibles dans les dermatoses inflammatoires plus rares (→ *médecine de précision ?*)

Merci de votre attention !

Herriot Dermatologie
Université de Lyon
Lyon 1
Hospices Civils de Lyon
ciri Centre International de Recherche en Infectiologie