



Le psoriasis au centre de l'attention

Le psoriasis est une maladie chronique, inflammatoire et auto-immune médiée par les cellules T touchant principalement la peau et les articulations. C'est une maladie multisystémique associée à de nombreuses comorbidités et, de ce fait, elle a pris une place de plus en plus grande dans tous les domaines médicaux, au-delà de la dermatologie et de la rhumatologie. De plus en plus, le psoriasis est considéré comme un modèle de maladie important pour les chercheurs travaillant sur l'inflammation chronique et l'auto-immunité. Le psoriasis est devenu de plus en plus pertinent comme maladie de premier choix pour les études basées sur les *proof of concept* s'intéressant à l'efficacité de nouveaux traitements basés sur la pathogénie.

CLINIQUE

Le psoriasis est une maladie chronique qui touche à la fois la peau et les articulations. C'est une des maladies inflammatoires de la peau les plus fréquentes et les plus importantes, touchant approximativement 2% de la population.¹ La forme la plus fréquente, le psoriasis vulgaire ou psoriasis en plaques (figure 1A), est caractérisée par la présence de plaques érythémateuses, bien délimitées, avec squames épaisses, blanchâtres, adhérentes, à distribution souvent symétrique sur l'ensemble du corps. Les autres manifestations du psoriasis comprennent

le psoriasis inversé, se localisant dans les plis, et le psoriasis en gouttes se présentant sous forme de multiples petites papules érythémateuses, plus fréquent chez le sujet jeune. Ce dernier type de psoriasis est souvent précédé d'une infection à streptocoque. Le psoriasis érythrodermique (figure 1B) est une forme sévère recouvrant la quasi-totalité de la surface corporelle. Alors que toutes les formes de psoriasis peuvent contenir des neutrophiles dans l'épiderme, l'accumulation de neutrophiles cliniquement visibles est connue sous le terme de «psoriasis pustuleux» (figure 1C). Selon sa distribution, le psoriasis pustuleux peut être localisé ou généralisé. L'arthrite psoriasique et le psoriasis unguéal – onychodystrophie avec image en dé à coudre, «tache d'huile» correspondant à une onycholyse, et hyperkératose sous-unguéale – peuvent tous deux survenir dans tous les sous-types de psoriasis.

Le psoriasis est un diagnostic clinique. Néanmoins, les manifestations cliniques (plaques squameuses hyperkératosiques notamment) sont la traduction de l'aspect histologique: hyperplasie massive de l'épiderme (acanthose), élongation régulière des crêtes épidermiques (papillomatose), épaissement de la couche cornée (hyperkératose) et différenciation kératinocytaire incomplète avec rétention du noyau dans le *stratum corneum* (parakératose) (figure 1D). L'infiltrat inflammatoire est composé dans le derme surtout de macrophages, de cellules dendritiques de différents types et de lymphocytes T et, dans l'épiderme, de neutrophiles et de lymphocytes T. L'érythème des lésions est le signe d'une hypervascularisation avec augmentation, dans les papilles dermiques, des capillaires qui sont dilatés et tortueux.

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 747-51

C. Conrad
A.-K. Lapointe

Drs Curdin Conrad
et Anne-Karine Lapointe
Centre de psoriasis
Service de dermatologie
CHUV, 1011 Lausanne
curdin.conrad@chuv.ch

Psoriasis taking center stage

Psoriasis is a chronic, inflammatory, T cell-mediated auto-immune disease mainly affecting skin and joints. It is a multisystem disease associated with a multitude of co-morbidities and thus, has become increasingly important for all medical fields, beyond dermatology and rheumatology. Psoriasis has also become more and more important as a model disease for scientist working on chronic inflammation and autoimmunity. And psoriasis has become increasingly relevant as a first-choice disease for *proof of concept* studies investigating the efficacy of newer pathogenesis-based treatments.



Figure 1. Clinique et histologie

A. Lésion typique de psoriasis vulgaire: plaque érythémato-squameuse – une plaque érythémateuse, bien délimitée, avec squames épaisses, blanchâtres et adhérentes. **B.** Psoriasis érythrodermique: une forme sévère occupant la quasi-totalité du tégument. **C.** Psoriasis pustuleux avec multiples pustules stériles. **D.** Histologie typique: hyperplasie massive de l'épiderme (acanthose), élongation régulière des crêtes épidermiques (papillomatose), épaissement de la couche cornée (hyperkératose) et différenciation kératinocytaire incomplète avec rétention du noyau dans le stratum corneum (parakératose), des capillaires dilatés et tortueux, et un infiltrat inflammatoire avec des cellules T dermiques et épidermiques et des accumulations de neutrophiles dans l'épiderme (micro-abscesses de Munro).

Au-delà de la peau et des articulations, le psoriasis est une maladie multisystémique avec plusieurs manifestations systémiques et comorbidités sous-jacentes. Les patients psoriasiques montrent un risque augmenté de maladies cardiovasculaires.^{2,3} La prévalence du syndrome métabolique – associant obésité, dyslipidémie, diabète et hypertension – est élevée chez les patients souffrant de psoriasis.⁴ La prévalence de la dépression est également augmentée et le psoriasis peut avoir un impact psychologique non négligeable sur les patients.^{5,6} Une morbidité importante en rapport avec le psoriasis est maintenant bien décrite. Une étude récente suggère même un risque augmenté de mortalité chez les patients avec un psoriasis sévère.⁷ Le sujet reste encore débattu, à savoir si les patients psoriasiques sont plus à risque de développer un cancer, en particulier les lymphomes et les cancers cutanés, et si le risque est lié à la maladie elle-même ou à son traitement.⁸

De plus, le psoriasis est souvent associé à d'autres maladies inflammatoires auto-immunes. Par exemple, l'incidence de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse hémorragique est quatre à huit fois supérieure chez les patients psoriasiques que dans la population générale, ce qui témoigne d'une relation génétique entre ces maladies.⁹ Curieusement, les maladies chroniques inflammatoires du tube digestif, le diabète et le psoriasis ont été associés à une susceptibilité génétique identique ou similaire.^{10,11} Bien que les mécanismes de transmission soient encore mal compris, le psoriasis est à l'heure actuelle reconnu comme étant une maladie génétique avec une interaction complexe de facteurs génétiques et environnementaux à l'origine du développement de la maladie.

PATHOGENÈSE

Bien que les événements déclencheurs du psoriasis ne soient pas encore complètement compris, de nombreux facteurs environnementaux ont été identifiés comme jouant un rôle dans la pathogenèse du psoriasis. Des facteurs déclenchants tels que les traumatismes (connus sous le nom de phénomène de Koebner), les infections, le stress, certains médicaments et l'alcool peuvent tous déclencher un épisode initial de psoriasis chez les individus ayant une prédisposition génétique. D'où le fait que le déclencheur primaire active la réponse immunitaire innée. Les complexes «peptide LL37 antimicrobien – ADN de l'hôte», tous deux relargués par les kératinocytes après un banal dommage de l'épiderme, activent les cellules dendritiques plasmocytoïdes (CDp) qui produisent alors de grandes quantités d'interféron alpha (IFN α).¹² Physiologiquement, les CDp sont des capteurs d'acide nucléique viral et induisent une immunité de «protection».¹³ Dans le psoriasis, la production d'IFN α par les CDp est un événement-clé précoce dans le développement de la maladie en stimulant l'auto-immunité (figure 2). L'IFN α induit l'activation et la maturation des cellules dendritiques myéloïdes (CDm), qui sont des stimulateurs clés des cellules T, et ainsi comble le fossé entre l'immunité innée et adaptative.¹⁴ Par la suite, les cellules T

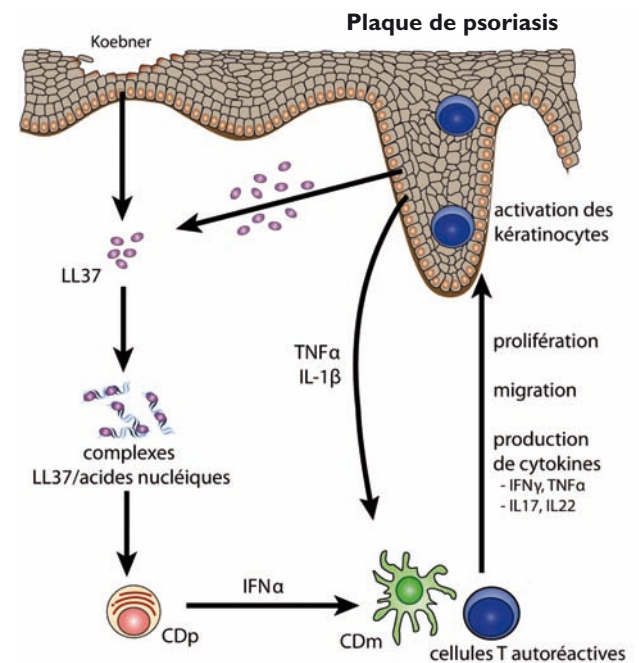


Figure 2. Pathogenèse

Le peptide antimicrobien LL37, produit par les kératinocytes lors d'une lésion cutanée, forme des complexes avec les acides nucléiques relargués par la mort cellulaire. Ces complexes activent les cellules dendritiques plasmocytoïdes (CDp) conduisant à la production d'IFN α et de ce fait à l'activation des cellules dendritiques myéloïdes (CDm). Par la suite, les CDp stimulent et activent les cellules T autoréactives qui prolifèrent et migrent dans l'épiderme où elles produisent des cytokines Th1 (IFN γ , TNF α) et des cytokines Th17 (IL-17, IL-22). Fait intéressant, les cellules Th17 auto-immunes sécrétant de l'IL-17 et de l'IL-22 induisent l'expression de LL37 dans les kératinocytes, ce qui suggère une boucle de rétroaction qui soutient plus loin l'activation innée des CDp et conduit à l'auto-immunité IFN α induite.



autoréactives prolifèrent et migrent dans l'épiderme, une autre étape-clé dans la pathogenèse du psoriasis.¹⁵ La prolifération des cellules T et leur migration dans l'épiderme précèdent l'apparition du psoriasis et sont essentielles pour le développement des changements caractéristiques épidermiques. Dans le psoriasis, ces cellules T autoréactives sont des cellules T helper (Th1)¹⁶ sécrétant de l'interféron gamma (IFN γ) et Th17 produisant de l'interleukine (IL)-17 et de l'IL-22.¹⁷ La recherche s'est récemment focalisée sur les cellules Th17 et sur IL-23,¹⁸⁻²⁰ qui induit la production d'IL-17 et IL-22 par les cellules T.²¹ Ces cytokines sont des médiateurs clés reliant la réponse immune adaptative à la dysrégulation kératinocytaire dans le psoriasis.^{22,23} L'IL-22 induit une hyperprolifération des kératinocytes (conduisant à l'acanthose typique), et à la fois l'IL-17 et l'IL-22 augmentent la production de peptide antimicrobien LL37.²⁴⁻²⁶ La production accrue de LL37 peut à son tour conduire à l'activation continue du système immunitaire comme décrit plus haut. De ce fait, ces cytokines ne sont pas seulement à l'origine des changements typiques de l'épiderme, comme on le voit dans le psoriasis, mais aboutissent également à une boucle rétroactive auto-entretenu et à une chronification de la maladie.²⁷

En effet, par opposition à l'expression transitoire de LL37 en réponse à une blessure cutanée chez les individus sains, de fortes quantités de LL37 semblent persister dans la peau des lésions psoriasiques. Par la suite, une production maintenue d'IFN α conduit à l'activation incontrôlée des CD4 et finalement une réaction auto-immune (figure 2).

Une autre cytokine centrale est le «Facteur de nécrose tumorale» (TNF), une cytokine qui joue un rôle important dans l'inflammation et qui est un produit final de la cascade inflammatoire des cytokines.²⁸ En effet, les taux de TNF sont élevés dans le sérum et les plaques des patients souffrant d'un psoriasis actif ainsi que dans les articulations des patients avec arthrite psoriasique.

En résumé, le psoriasis est le résultat d'un défaut primaire des kératinocytes, d'une activation immunitaire inappropriée, d'une dysrégulation de la réponse immunitaire innée et adaptative, dont la combinaison aboutit au phénotype psoriasique typique.

THÉRAPIE

Le choix du traitement du psoriasis dépend de la demande du patient, de l'âge, des comorbidités, et largement de la sévérité de la maladie (souvent mesurée par le PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*, un index combinant la sévérité globale du psoriasis et la surface corporelle atteinte). Les stéroïdes et la vitamine D topiques, de même que la photothérapie (UVB spectre étroit, PUVA) sont efficaces chez la majorité des patients avec un psoriasis léger à modéré. Particulièrement, la photothérapie montre un potentiel pour les rémissions prolongées. Néanmoins, l'UV-thérapie à long terme induit un photovieillissement de la peau et peut être associée à un risque augmenté de cancers cutanés non mélaniques. Quand la maladie devient trop sévère ou en cas d'arthrite psoriasique, les patients psoriasiques nécessitent des thérapies systémiques. Les traitements systémiques classiques, tels que le méthotrexate, la

ciclosporine A, les rétinoïdes (par exemple: acitrétine) continuent à jouer un rôle important dans le traitement du psoriasis. Néanmoins, ces traitements ne couvrent pas complètement les besoins des patients.²⁹ Bien qu'étant efficaces dans la majorité des cas, leur toxicité potentiellement sérieuse peut, dans certaines situations, limiter leur utilisation à long terme. Le méthotrexate est potentiellement hépatotoxique et tératogène. La ciclosporine peut entraîner une insuffisance rénale, de l'hypertension, une hypertrichose et augmente le risque d'infections. A long terme, ces traitements peuvent engendrer des lymphomes et potentiellement augmenter l'incidence des autres tumeurs malignes. Les rétinoïdes, qui sont plutôt utilisés dans les cas de psoriasis pustuleux, sont tératogènes et peuvent conduire à une dyslipidémie et, rarement, à une hépatotoxicité.

Ces dernières années, les connaissances croissantes dans la pathogenèse de la maladie ont fondamentalement changé le traitement du psoriasis. Basée sur la compréhension précise du psoriasis, une nouvelle génération d'agents thérapeutiques, appelés biologiques, s'est développée. Ces agents sont dérivés de technologie recombinante de l'ADN et comprennent des anticorps monoclonaux et des protéines de fusion qui visent spécifiquement l'activité des cellules T ou des cytokines responsables de l'aspect inflammatoire de la maladie.^{30,31} En inhibant spécifiquement les constituants du système immunitaire, les biologiques peuvent épargner les cellules des autres organes, limitant ainsi les effets secondaires. Les dermatologues sont passés d'un choix thérapeutique fortuit parmi les options thérapeutiques disponibles à des interventions basées sur une meilleure connaissance de l'immuno-pathologie du psoriasis. La preuve des principes des thérapies basées sur la pathogenèse en dermatologie a créé une multitude de possibilités dans le développement de nouveaux médicaments avec des cibles thérapeutiques nouvelles. En effet, de nombreux biologiques sont actuellement en cours d'évaluation dans différentes phases d'essais cliniques, ou sont déjà disponibles comme option thérapeutique pour les patients et les médecins.

Les biologiques sont hautement efficaces et peuvent être classés selon leur mécanisme d'action. Les deux classes principales actuellement disponibles sont les agents biologiques qui ciblent les cellules T et ceux qui visent les cytokines. L'alefacept et l'efalizumab (qui a été retiré du marché) sont des agents visant les cellules T et qui ont en outre, confirmé le concept du rôle essentiel des cellules T dans la maladie. S'appuyant sur ce concept, d'autres biologiques ayant pour cible les cellules T et leur activation sont actuellement en développement dans des essais précliniques et cliniques. Les traitements anticytokines ont été développés à travers les progrès faits dans les thérapies anti-TNF utilisées pour diverses maladies inflammatoires. Les inhibiteurs du TNF sont disponibles depuis plus de dix ans et plus de deux millions de patients ont déjà été traités, principalement ceux souffrant d'arthrite rhumatoïde, en plus des maladies inflammatoires du tube digestif, et, par la suite, du psoriasis.³² L'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept sont tous approuvés pour le traitement du psoriasis cutané et articulaire. Le golimumab est approuvé uniquement pour l'arthrite psoriasique. Les inhibiteurs du



TNF sont maintenant devenus une option thérapeutique importante dans la prise en charge du psoriasis modéré à sévère.

La découverte du rôle important de l'IL-23 et du pathway Th17 dans la pathogenèse du psoriasis a été une avancée scientifique importante dans le développement récent de traitements biologiques. L'ustekinumab est un anticorps monoclonal complètement humain qui lie avec une haute affinité et spécificité les cytokines humaines IL-12 et IL-23.³³ L'efficacité thérapeutique est comparable aux antagonistes du TNF. L'ustekinumab a été approuvé pour le traitement du psoriasis en février 2011. D'autres biologiques ayant pour cible le pathway Th17, incluant les agents anti-IL-17 et anti-IL-22, sont actuellement à différentes étapes de développement et montrent des résultats encourageants.

Les biologiques ont clairement démontré un impact positif significatif sur l'invalidité et la qualité de vie chez les patients psoriasiques.³⁴ En dépit des progrès cliniques significatifs, certaines préoccupations persistent sur les effets secondaires potentiels et sérieux tels que les infections et les cancers. Parce que les biologiques visent le système immunitaire, ce type de thérapie est contre-indi-

qué chez les patients avec une infection active et sévère, un cancer ou une anamnèse récente de cancer. Ainsi, avant d'initier une thérapie biologique, un dépistage spécifique comprenant notamment la formule sanguine, les tests hépatiques, les hépatites virales et la tuberculose est essentiel. Sous traitement, les patients nécessitent d'être suivis régulièrement afin de dépister précocement d'éventuels symptômes.

PERSPECTIVE

D'une manière générale, les agents biologiques actuels sont bien tolérés. Néanmoins, plusieurs problèmes concernant l'efficacité et la sécurité à long terme, et le coût élevé de ces médicaments doivent inciter la recherche à développer de nouvelles thérapies encore plus pointues. Ainsi, avec la découverte de nouveaux facteurs immunologiques et une meilleure appréciation de la pathogenèse du psoriasis, les médecins et les chercheurs pourront développer de nouveaux agents biologiques contre des cibles immunologiques spécifiques impliquées dans le psoriasis et d'autres maladies inflammatoires. ■

Bibliographie

- 1 Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
- 2 Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: Cohort study using the general practice research database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-6.
- 3 Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
- 4 Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
- 5 Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010;146:891-5.
- 6 Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
- 7 Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: A population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol* 2010;163:586-92.
- 8 Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-201.
- 9 Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:805-21.
- 10 Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008;45:114-6.
- 11 Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997;6:1349-56.
- 12 ** Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564-9.
- 13 Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: Sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2008;8:594-606.
- 14 * Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005;202:135-43.
- 15 * Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alpha beta 1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007;13:836-42.
- 16 Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993;101:701-5.
- 17 * Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008;128:1207-11.
- 18 Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004;199:125-30.
- 19 Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006;203:2577-87.
- 20 * Tonel G, Conrad C, Laggner U, et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 2010;185:5688-91.
- 21 * McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol* 2009;10:314-24.
- 22 Tonel G, Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells – recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:963-8.
- 23 ** Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007;445:648-51.
- 24 Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006;203:2271-9.
- 25 Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004;21:241-54.
- 26 Peric M, Koglin S, Kim SM, et al. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol* 2008;181:8504-12.
- 27 ** Conrad C, Meller S, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells in the skin: To sense or not to sense nucleic acids. *Semin Immunol* 2009;21:101-9.
- 28 Baugh JA, Bucala R. Mechanisms for modulating TNF alpha in immune and inflammatory disease. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001;4:635-50.
- 29 Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: Results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:434-44.
- 30 Ellis CN, Krueger GG; Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001;345:248-55.
- 31 Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:1987-90.
- 32 Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: Lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:180-210.
- 33 Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al.; CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356:580-92.
- 34 Lee MR, Cooper AJ. Biologic agents in psoriasis. *Australas J Dermatol* 2006;47:217-29.

* à lire
** à lire absolument