



Rhumatologie

Rhumatisme psoriasique

Rev Med Suisse 2015; 11: 139-42

J. Berner
P. Zufferey

Drs Jeanne Berner et Pascal Zufferey
Service de rhumatologie, médecine
physique et réhabilitation (RHU)
Département de l'appareil locomoteur
(DAL)
Policlinique de rhumatologie
CHUV, 1011 Lausanne
jeanne.berner@hcuge.ch
pascal.zufferey@chuv.ch

Update in psoriatic arthritis treatment

Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease. It affects up to 40% of patients suffering from skin psoriasis. Joint involvement is relatively heterogeneous. Some clinical manifestations are similar to those of rheumatoid arthritis, others are close to spondylarthritis manifestations and are therefore considered as part of this entity. Treatment depends on initial presentation (peripheral or axial) but often begins with non-steroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate, followed by anti-TNF α if needed. New therapeutic options are available or under evaluation, particularly targeting cytokines involved in psoriatic arthritis (IL-12/IL-23 and IL-17).

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire chronique. Il touche jusqu'à 40% des patients atteints d'un psoriasis cutané. L'atteinte articulaire est relativement hétérogène. Certaines formes cliniques sont proches de celles d'une polyarthrite rhumatoïde, d'autres s'apparentent aux spondylarthropathies et sont dès lors considérées comme faisant partie de cette entité. La prise en charge dépend du type d'atteinte mais débute souvent par un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien et du méthotrexate, suivis par un anti-TNF α au besoin. De nouvelles possibilités thérapeutiques sont disponibles ou en cours d'évaluation, ciblant des cytokines plus particulièrement impliquées dans le rhumatisme psoriasique, en particulier l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-17.

INTRODUCTION

Le rhumatisme psoriasique (RPs) est une maladie inflammatoire chronique. En raison de sa présentation clinique hétérogène, il est souvent considéré comme un rhumatisme inflammatoire indépendant. En effet, certaines présentations cliniques sont proches de celles d'une polyarthrite rhumatoïde (PR). Par contre, l'atteinte prédomine parfois au niveau du rachis et s'apparente à celle des spondylarthropathies. Dès lors, certaines formes de RPs sont alors incluses dans les spondylarthropathies au même titre que l'arthrite liée aux maladies inflammatoires intestinales et que la spondylarthrite ankylosante (SpA). Sa prévalence et ses conséquences non négligeables sur le plan fonctionnel, ainsi qu'une meilleure compréhension de sa physiopathologie expliquent le développement de nouveaux traitements. Cet article propose une mise au point diagnostique et expose ces nouvelles options thérapeutiques.

certaines formes de RPs sont alors incluses dans les spondylarthropathies au même titre que l'arthrite liée aux maladies inflammatoires intestinales et que la spondylarthrite ankylosante (SpA). Sa prévalence et ses conséquences non négligeables sur le plan fonctionnel, ainsi qu'une meilleure compréhension de sa physiopathologie expliquent le développement de nouveaux traitements. Cet article propose une mise au point diagnostique et expose ces nouvelles options thérapeutiques.

PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

La prévalence du RPs est estimée à 0,1-1% dans la population générale et jusqu'à 40% chez les patients souffrant d'un psoriasis cutané.¹ Il touche de manière égale les hommes et les femmes entre 30 et 50 ans.² L'atteinte articulaire se développe en général dans les cinq à dix ans après l'apparition des lésions cutanées.

Les manifestations sont typiquement hétérogènes et le patient peut souffrir de rachialgies inflammatoires (comme dans la SpA) dans le contexte d'enthésites, de spondylites ou de sacro-iliites, définissant une atteinte dite axiale. L'atteinte peut également être périphérique, sous la forme de tendinites, d'enthésites, de dactylites et de synovites. Les synovites ou arthrites sont typiquement oligoarticulaires et asymétriques. Il existe également une forme où l'atteinte périphérique est symétrique et peut alors ressembler à la PR. Elle s'en distingue par son atteinte préférentielle des articulations interphalangiennes distales, souvent épargnées dans la PR, et une inflammation surtout périarticulaire à l'insertion des ligaments et de la capsule articulaire (enthèses).

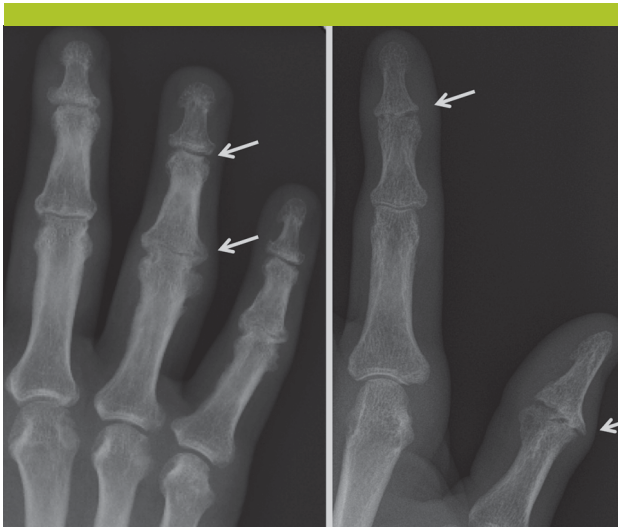


Figure 1. Modifications radiographiques typiques du rhumatisme psoriasique

Aspect caractéristique d'un rhumatisme psoriasique au niveau des doigts: association de lésions érosives et d'appositions périostées, touchant principalement les articulations interphalangiennes proximales et distales.

Contrairement à la PR, le facteur rhumatoïde et les anti-CCP (antipeptides cycliques citrullinés) sont le plus souvent négatifs et le syndrome inflammatoire est peu important, voire absent. La radiographie peut montrer des lésions érosives des articulations interphalangiennes distales, le plus souvent associées à une néoformation osseuse juxta-articulaire, contrairement à la PR (figure 1). Le diagnostic différentiel peut alors être une arthrose érosive.

Afin de prendre en compte les différentes manifestations, le groupe international GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) a émis des critères diagnostiques qui englobent les différentes formes de RPs. Ce sont les critères CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis), publiés en 2006 (tableau 1).³ Ils servent actuellement de référence pour le diagnostic dans la majorité des études cliniques.

TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Le choix du traitement se fonde sur l'étendue de l'atteinte cutanée et la présentation ostéoarticulaire. Des re-

Tableau 1. Critères de classification CASPAR
(Adapté de réf.³).

Atteinte articulaire inflammatoire associée à ≥ 3 points parmi les suivants:

1. Présence d'un psoriasis (à choix parmi a, b ou c)
 - a. Psoriasis actuel
 - b. Antécédent personnel de psoriasis
 - c. Antécédent familial de psoriasis
2. Dystrophie unguéale psoriasique
3. Facteur rhumatoïde négatif
4. Dactylite présente ou antécédent
5. Apposition osseuse juxta-articulaire à la radiographie

Psoriasis actuel, 2 points; les autres items, 1 point.
CASPAR: Classification criteria for psoriatic arthritis.

commandations d'experts existent dans ce contexte, comme celles de L'EULAR (European League Against Rheumatism),⁴ du GRAPPA et de la SFR (Société française de rhumatologie).^{5,6}

Les concepts de traitements et l'évaluation de leur efficacité découlent de la prise en charge de la PR et de la SpA. Le but du traitement est une rémission ou une activité au moins minimale de la maladie. Les mesures habituelles de l'activité de la maladie sont multiples: les scores ACR 20, 50 et 70 de l'American College of Rheumatology (ACR) correspondent à une amélioration de 20, 50 et 70% du nombre d'articulations tuméfiées ou douloureuses et de trois critères sur cinq, comprenant le syndrome inflammatoire, l'évaluation globale par le médecin et le patient, une échelle de la douleur et un questionnaire évaluant la fonction. Il existe également des scores pour évaluer l'atteinte axiale, enthésitique et l'étendue de l'atteinte cutanée.⁷

Concernant le traitement, les AINS sont réputés efficaces sur les plans clinique et radiographique dans la SpA et sont utilisés à visée symptomatique chez la plupart des patients avec RPs, malgré le nombre d'études limité les ayant évalués dans cette indication. Ils sont inutiles face à l'atteinte cutanée. L'emploi des stéroïdes en injection intra ou péri-articulaire ou par voie systémique à faible dose et à court terme reste une possibilité. Les DMARD (*disease-modifying antirheumatic drugs*) synthétiques comme le méthotrexate (MTX), le léflunomide et la sulfasalazine sont surtout utiles dans la prise en charge des atteintes périphériques.

Le MTX reste le traitement de choix en raison de son efficacité concomitante sur le plan cutané. Néanmoins, son efficacité sur l'atteinte articulaire a été difficile à objectiver dans les quelques études randomisées bien faites qui se sont intéressées à ce traitement.

Les cinq anti-TNF α disponibles sont acceptés comme traitement du RPs et le recours à l'un d'eux est recommandé dans les formes d'atteinte principalement axiale ou enthésitique ou lors d'un échec des traitements mentionnés ci-dessus.

NOUVEAUX TRAITEMENTS

Anti IL-12 et 23

Plusieurs études ont évalué l'ustékinumab, un anticorps monoclonal (mAb) dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23, cytokines potentiellement impliquées dans la pathogenèse de maladies inflammatoires et auto-immunes, dont le RPs. Dans l'étude PSUMMIT I, 615 patients avec un RPs actif ont été randomisés pour recevoir un placebo, ou 45 ou 90 mg d'ustékinumab.⁸ A six mois, les réponses ACR20/50/70 étaient respectivement de 49,5, 27,9 et 14,2% pour le groupe 90 mg et de 22,8, 8,7 et 2,4% pour le groupe placebo. Des patients avec échec des anti-TNF α ont été inclus dans l'étude suivante (PSUMMIT II), avec également une bonne réponse.⁹ Un effet favorable sur l'atteinte radiographique a également été démontré, comme pour les anti-TNF. La tolérance a été bonne. De rares effets secondaires ont été rapportés lors des études cliniques, notamment quelques infections sévères, comme pour les autres traitements biologiques. Ce traitement a été récemment accepté pour le psoriasis cutané sévère et le RPs en Europe et une demande est en



cours en Suisse. Il sera vraisemblablement disponible dans les mois qui viennent.

Anti IL-17

L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathogenèse de plusieurs rhumatismes inflammatoires, y compris psoriasique. Sa production est d'ailleurs en partie dépendante de l'IL-23. Deux mAB, dirigés contre l'IL-17A (secukinumab et ixekizumab) et ayant démontré une efficacité sur le plan cutané, sont en cours d'évaluation dans le traitement du RPs, dans des études de phase III. Dans une étude de phase II, le secukinumab n'était pas supérieur au placebo vis-à-vis de l'ACR20 à six semaines et jusqu'à six mois chez 42 patients. Certaines issues secondaires étaient cependant améliorées (le HAQ, un score fonctionnel et le syndrome inflammatoire) dans le groupe secukinumab.¹⁰

Le brodalumab est un mAB dirigé contre le récepteur de cette famille de cytokines, également en cours d'évaluation dans une étude de phase III. Évalué chez 168 patients avec RPs actif dans une étude de phase II, il a montré un effet supérieur au placebo à trois mois, avec un ACR20 à 37 et 39% dans les groupes traitements comparé à 18% pour le placebo.¹¹ Les patients recevaient des doses de 140 ou 280 mg en injection sous-cutanée tous les quinze jours et pouvaient poursuivre leur DMARD conventionnel habituel (50% des patients sous MTX). A six mois, après une extension ouverte, la réponse ACR20 était de 51 et 64%. Elle n'était pas différente chez les patients ayant reçu au préalable d'autres traitements biologiques (environ 50% des patients inclus dans l'étude). La fréquence des effets secondaires graves était de 2% dans le groupe placebo et 3% dans le groupe traitement.

Inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4)

L'aprémilast est un inhibiteur enzymatique, disponible sous forme entérale. Il fait partie des nouveaux traitements de fond synthétiques dits «de cible» (*target synthetic DMARD*) qui agissent au niveau intracellulaire contrairement aux traitements biologiques, pour inhiber la réponse inflammatoire. Il a récemment montré une certaine efficacité sur l'aphtose liée à la maladie de Behcet. Il a aussi été évalué dans le RPs. Dans une étude de phase III, publiée en 2014 (PALACE 1), 504 patients avec un RPs actif ont été randomisés 1:1:1 pour recevoir un placebo, ou l'aprémilast à 20 ou 30 mg 2 x/j.¹² Trois quarts des patients bénéficiaient d'un DMARD traditionnel (dont 50% le MTX) et environ 10% n'avaient pas répondu au traitement biologique. Le résultat montre une différence significative à seize semaines (ACR20 à 19%, versus 31 et 40% respectivement pour 20 et 30 mg 2 x/j). Une augmentation des effets secondaires gastro-intestinaux (nausées et diarrhées, notamment dans le premier mois) et des céphalées était présente dans le

groupe aprémilast, mais a rarement conduit à une interruption du traitement. Il n'y a pas eu de différence en termes d'infection avec le placebo.

Autres traitements

Enfin, certains traitements utilisés dans la PR ont été testés dans le RPs, comme l'abatacept, une molécule diminuant l'activation des lymphocytes T; le rituximab, un anti-CD20; le tocilizumab, un anti-IL6 et un inhibiteur intracellulaire important dans la production de certaines cytokines inflammatoires, le tofacitinib. Ce dernier médicament est le premier DMARD synthétique de nouvelle génération disponible per os et validé dans la PR. Parmi ces traitements, certains ont montré un effet sur l'atteinte articulaire, néanmoins moins marqué que dans la PR, et sont en cours d'évaluation. Des études de phase III en vue d'une validation sont en cours pour certains d'entre eux, dont l'abatacept.

CONCLUSION

Le RPs est relativement fréquent et les traitements évoluent de manière importante ces dernières années. De nouvelles options thérapeutiques sont disponibles et d'autres cibles sont en cours d'évaluation. L'hétérogénéité des patients et de leur présentation clinique, l'offre toujours plus grande des traitements, leurs effets secondaires et leur coût imposent le recours à un suivi spécialisé par le rhumatologue et le dermatologue. Une collaboration avec le médecin interniste-généraliste est nécessaire, notamment dans le dépistage de cette maladie et dans le cadre de l'immunosuppression et des comorbidités (alcool, risques cardiovasculaires). ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Le rhumatisme psoriasique (RPs) est relativement fréquent, touchant 0,1-1% de la population générale et jusqu'à 40% des patients atteints d'un psoriasis cutané
- > La présentation clinique du RPs peut être axiale, comme dans les spondylarthropathies, ou périphérique, typiquement oligo-articulaire et asymétrique
- > Le traitement actuel du RPs est basé sur les AINS, l'utilisation de certains DMARD (*disease-modifying antirheumatic drugs*) synthétiques comme le méthotrexate et les anti-TNF α .
- > De nouveaux traitements ont été développés ces dernières années et évalués, ciblant des cytokines comme l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-17 ou des mécanismes intracellulaires comme l'aprémilast

Bibliographie

1 Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: The diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014;74:423-41.

2 * Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Current therapy and future approaches. *Rheumatology* 2015;54:20-8.

3 Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; Group CS.

Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.

4 Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al: Eu-



ropean League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4-12.

5 Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.

6 ** Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: Update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014; epub ahead of print.

7 Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient

Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res* 2011;63(Suppl. 11):S64-85.

8 McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780-9.

9 Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-

controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.

10 McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: A 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:349-56.

11 Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295-306.

12 Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020-6.

* à lire

** à lire absolument