

BIODERMA

CONGRESS REPORTS

Psoriasis From Gene to Clinic 2024 Bioderma Congress Reports

Rapport rédigé par le Dr Sophia Paget (Dermatologue, Royaume-Uni)

JOUR 1

Introduction

Le premier jour de la conférence 2024 « Psoriasis, de la génétique à la clinique » fut à la hauteur des attentes, mêlant recherche de pointe en laboratoire et perspectives cliniques pratiques. Cette combinaison dynamique a suscité autant de nouvelles questions qu'elle en a résolu.

Plusieurs thèmes clés sont ressortis des présentations d'aujourd'hui.

Parmi les sujets passionnants, citons les **biomarqueurs** qui pourraient nous permettre d'identifier les **super répondeurs** et les patients susceptibles d'évoluer vers des **formes plus sévères de psoriasis**, pour lesquelles une intervention précoce avec des traitements immunomodulateurs très efficaces peut améliorer les résultats globaux et potentiellement conduire à une modification de la maladie et à une rémission à long terme.

Le Dr Paget a exploré les différences d'**expression génétique des voies immunitaires** dans les types de psoriasis, ainsi que la manière dont ces informations peuvent contribuer à orienter le choix du traitement.

Elle a également présenté une proposition visant à **redéfinir la classification de la sévérité du psoriasis**, qui intègre des facteurs importants pour les patients. Les résultats des données qui ont été présentés, indiquent que l'absence de prise en compte de ces facteurs conduit les dermatologues à sous-traiter le psoriasis. Dans ce contexte, des voix se sont élevées pour que les futurs essais incluent le psoriasis à impact particulièrement élevé (comme le psoriasis génital, le psoriasis du cuir chevelu et de l'ongle), indépendamment du PASI ou de la surface corporelle.

De **nouvelles approches thérapeutiques potentielles** ont été évoquées, telles que les cellules stromales mésenchymateuses dans le psoriasis en plaques sévère, extrêmement résistant aux traitements. D'autres traitements potentiels ont été explorés sur la base de données provenant d'autres spécialités, en particulier la rhumatologie, dont l'expérience en matière de traitement par cellules CAR-T dans les maladies auto-immunes a été évoquée.

L'expérience acquise dans le domaine de la spondylarthrite ankylosante a révélé l'efficacité de traitements clonaux spécifiques ciblant le TCR pour éliminer les cellules CD8 propres à la maladie. Ces deux expériences ont soulevé la question de savoir si ces traitements pourraient offrir à l'avenir de nouvelles options pour les formes de psoriasis très résistantes aux traitements.

Examinons certains de ces thèmes plus en détail.

Un nombre élevé de cellules T IL-10+ et de cellules Treg dans la peau psoriasique est associé à une super-réponse au guselkumab, selon des données issues de l'essai de phase IIIb GUIDE

Intervenant : Dr Khusru Asadullah

Le Dr Khusru Asadullah, de Berlin (Allemagne), a présenté les données de l'essai de phase IIIb GUIDE. Cette étude porte sur des patients atteints de psoriasis de courte durée (2 ans ou moins) et de longue durée (plus de 2 ans) traités par guselkumab. Les chercheurs ont défini comme *super répondeurs* les patients ayant un PASI de 0 à la semaine 20 et à la semaine 28. Même après l'arrêt du traitement, la maladie est restée sous contrôle. Comment identifier ces super répondeurs ? Les auteurs ont découvert que le groupe des *super répondeurs* présentait une population élevée de cellules T productrices d'IL-10 au départ, qui s'est maintenue tout au long du traitement. Pourrait-il s'agir d'un biomarqueur potentiel ? On attendra les conclusions de l'étude pour le savoir. Les points de discussion de cette présentation ont également révélé que les patients atteints d'une maladie de très courte durée (15 mois ou moins) présentaient une réponse encore plus importante, ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle une intervention précoce contribue à modifier la maladie et à améliorer les résultats.

La susceptibilité génétique au psoriasis permet de prévoir les conséquences graves de la maladie dans une étude de cohorte de quatre biobanques populationnelles

Intervenant : Dr Jake Saklatvala

Le Dr Jake Saklatvala, de Londres (Royaume-Uni), a présenté un travail portant sur le score de risque polygénique (PRS) identifié à partir de 4 biobanques en Europe comprenant des échantillons de sang de patients atteints de psoriasis. Le problème qui se pose tient au fait que l'on ne traite actuellement que le groupe atteint de psoriasis sévère, mais si un PRS pouvait être identifié en corrélation avec le phénotype du psoriasis sévère, il pourrait peut-être permettre de repérer les patients qui évolueront vers une maladie sévère, afin d'intervenir de façon précoce en cas de besoin. Les auteurs proposent qu'en combinaison avec d'autres facteurs de risque connus, le PRS puisse servir de support à un système de notation permettant de mettre en évidence les cas de psoriasis sévère à un stade précoce de l'évolution de la maladie.

Le profilage transcriptomique des tissus et l'apprentissage automatique révèlent la présence d'endotypes moléculaires des phénotypes du psoriasis et de signatures de la sévérité de la maladie pendant le traitement biologique

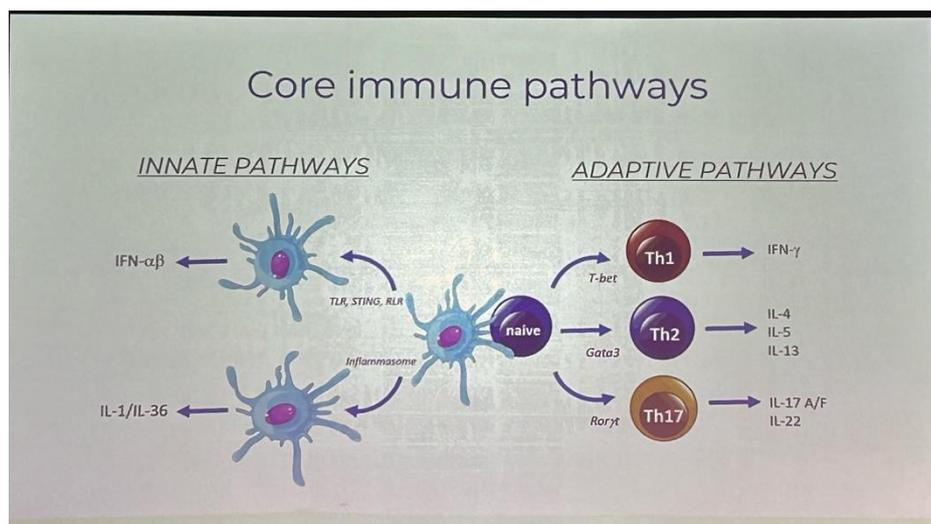
Intervenant : Prof. Nick Reynolds

Le professeur Nick Reynolds, de Newcastle (Royaume-Uni), a fait une présentation au nom de l'équipe PSORT-D, qui a utilisé le profilage transcriptomique de biopsies cutanées issues de patients atteints de psoriasis et recevant des produits biologiques. À l'aide d'outils d'apprentissage automatique tels que l'analyse de réseau de co-expression génique pondéré (WGCNA), ils ont découvert des endotypes moléculaires des phénotypes du psoriasis et des signatures de la sévérité de la maladie. Cette étude a mis en évidence 20 gènes associés à la sévérité du psoriasis. De manière tout à fait étonnante, cette technique leur a permis de prédire le score PASI global à partir des endotypes moléculaires identifiés dans une seule biopsie cutanée issue d'un patient atteint de psoriasis. L'étape suivante consisterait à identifier lequel de ces gènes est le plus pertinent et de quelle façon traduire cela dans la pratique clinique.

Disséquer le transcriptome du psoriasis : des endotypes moléculaires à la résistance au traitement

Intervenant : Prof. Michel Gillet

L'expression génétique des voies immunitaires varie d'une forme de psoriasis à l'autre. La conférence principale du professeur Michel Gillet a présenté un résumé du transcriptome du psoriasis et de la manière dont certains endotypes moléculaires transmettent la résistance au traitement. Il semble que les formes de psoriasis résistant à l'IL-17 et à l'IL-23 aient tendance à produire davantage d'IFN1.



Dans le contexte d'autres maladies cutanées inflammatoires, il est bien établi que certaines voies immunitaires prédominent, comme par exemple la voie Th1 dans le lichen plan où la voie de la maladie peut être bloquée par l'inhibition de JAK1/2. De même, dans le lupus, le blocage de l'IFN alpha/bêta peut être efficace. Dans toutes les formes de psoriasis, il existe une activation des gènes liée à la voie de l'IL-17 d'une manière ou d'une autre.

L'examen du transcriptome du psoriasis peut être utile en cas de chevauchement phénotypique, comme dans la dermatite psoriasique. La modélisation génétique peut permettre de déterminer si l'expression des gènes Th17 ou Th2 prédomine afin d'adapter au mieux le traitement. Un exemple de cette approche nous a été fourni par un cas de dermatite atopique dans lequel la modélisation génétique de base a mis en évidence une expression prédominante de Th2. Le patient concerné n'a pas répondu au dupilumab. La modélisation génétique a été répétée, ce qui a permis de mettre en évidence une expression prédominante des gènes Th1. Le patient est passé à un inhibiteur de JAK et on a alors pu observer une réponse au traitement.

Le professeur Gillet a décrit trois modèles immunitaires pour le psoriasis :

1. Th17 prédominant : psoriasis en plaques classique ;
2. prédominance des neutrophiles : psoriasis pustuleux ;
3. prédominance de l'IFN1 : qu'en est-il ? à quoi ressemble ce type de psoriasis ? Il s'agit du type de psoriasis aigu le plus instable et le plus résistant au traitement, également appelé psoriasis en goutte.

L'IFN1 est présent dans toutes les cellules, mais il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) plus que par tout autre type de cellule. L'expression précoce de l'IFN1 est observée dans les plaques psoriasiques précoces avant que les Th17 n'apparaissent dans les lésions plus tardives et plus établies. Les peptides antimicrobiens, tels que LL37, déclenchent la production d'IFN1. Cela se produit lorsque le LL37 se lie à l'ADN et lui permet de se stabiliser, de pénétrer dans les pDC et de les activer en induisant la production d'IFN1. Le C1qBP se lie à l'expression membranaire de l'ADN LL37 par les pDC et le C1q, produit principalement par les macrophages, inhibe cette liaison. De nouveaux traitements ciblant ces éléments pourraient-ils être utilisés pour traiter le psoriasis à prédominance IFN1 ?

Pathway	Type 1 IFN	IL-23-IL-17
Clinical type	Acute, developing erythrodermic guttate, unstable resistant	Chronic plaque-type
Cellular features	pDC (dermal)	CD8T cells (epidermal)
Biomarker	IFN/ISG module	Th17 module
Treatment	Cyclosporin, UVB TYK2 inhibitors? α BDCA2, α IFNAR? α C1qBP, C1q?	α TNF- α α IL-23 α IL/17A/F

Redéfinir la sévérité du psoriasis et la nécessité d'un traitement systémique

Intervenant : Prof. Bruce Strober

Le professeur Bruce Strober a présenté un résumé convaincant des arguments en faveur d'une redéfinition du psoriasis sévère. Il a plaidé en faveur de l'abandon des termes « léger », « modéré » et « sévère », qui constituent des seuils rigides servant à fixer le début des traitements, ce qui a malheureusement pour conséquence de sous-traiter des formes de psoriasis ayant un impact notable sur la qualité de vie, mais n'affectant pas nécessairement une grande surface corporelle. Il a présenté la déclaration de l'IPC pour une reclassification de la sévérité, qui donne la priorité aux éléments suivants lorsqu'il s'agit de déterminer si un psoriasis est sévère ou non :

- échec du traitement topique ;
- zones à fort impact ;
- plus de 10 % de la SC.

Le professeur Strober a fait référence à de nombreux essais complémentaires, notamment l'étude UPLIFT portant sur plus de 3800 patients atteints de PsO et/ou de PsA. Parmi ces patients, 60 % atteints sur une SC inférieure ou égale à 3 % ont qualifié leur psoriasis de sévère. Selon lui, ces données suggèrent que les dermatologues ont tendance à sous-traiter la maladie du point de vue du patient.

Le professeur Strober s'est particulièrement intéressé au fardeau que représente pour les patients le fait de vivre avec un psoriasis affectant des zones à fort impact. Il a présenté des preuves montrant que des antécédents de maladies à fort impact ont des répercussions plus négatives sur les patients dans de nombreux domaines, par exemple la fatigue, les démangeaisons, etc. Traditionnellement, les essais cliniques excluent les PASI supérieurs à 10 et les $\frac{3}{4}$ des patients classés dans la catégorie modéré à sévère selon la définition de l'IPC ne seraient pas éligibles pour les essais de phase III portant sur des médicaments. Toutefois, l'industrie s'efforce désormais d'inclure des patients présentant une atteinte des zones à fort impact (IXORA-Q ixekizumab pour le psoriasis génital, DISCREET apremilast pour le psoriasis génital, SCALP secukinumab et deucravacitinib pour le psoriasis du cuir chevelu). Les résultats de ces essais contrôlés par placebo indiquent un contrôle prometteur de la maladie par les médicaments biologiques pour ce groupe de patients atteints de psoriasis, sans augmentation notable des effets indésirables par rapport aux patients ayant un score PASI élevé.

La principale conclusion est que le fait de s'en tenir uniquement à la SC et au PASI se traduit par une prise en charge insuffisante du psoriasis sévère.

Effets cliniques et immunomodulateurs des cellules stromales mésenchymateuses dans le psoriasis multiple réfractaire aux médicaments biologiques

Intervenante : Dr Su Mar Lwin

Le Dr Su Mar Lwin, de Londres, a présenté trois études de cas de psoriasis très résistant aux traitements, pour lesquels des cellules stromales mésenchymateuses ont été utilisées.

L'idée de traiter à l'aide de CSM est née de rapports d'observation de cas où des greffes de moelle osseuse (GMO) ont été réalisées pour d'autres raisons chez des patients atteints de psoriasis et où le psoriasis a été guéri en tant qu'effet secondaire. Les CSM sont des cellules souches multipotentes à faible immunogénicité, de sorte qu'il n'est pas nécessaire de recourir à une thérapie de préconditionnement comme pour les CAR-T ou les GMO. Les CSM régulent à la baisse les voies inflammatoires.

Le Dr Lwin a présenté trois femmes atteintes chacune de psoriasis depuis plus de 25 ans, pour qui au moins cinq médicaments biologiques avaient échoué. Des CSM de cordon ombilical ont été administrées en bolus lents (pour éviter les risques de surcharge pulmonaire). L'étanercept adjuvant a été poursuivi dans un cas et les CSM ont été administrées seules dans les deux autres cas. Le traitement a été bien toléré par les trois candidates et aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Les résultats sont les suivants :

- la patiente n° 1 a tout d'abord bien répondu, puis a connu une poussée et a été mise sous bimekizumab avec une réponse qui s'est maintenue jusqu'à présent ;
- la patiente n° 2 a connu une réponse initiale, puis elle a fait une poussée à la semaine 6. Cependant, la réintroduction du produit biologique d'origine a permis de reprendre le contrôle de la maladie cette fois-ci ;
- la patiente n° 3 a connu une réponse initiale, puis elle est partie en vacances, a eu un grave coup de soleil et fait une poussée, de sorte qu'on lui a administré du bimekizumab, avec lequel elle a obtenu une excellente réponse.

Du point de vue des cytokines, les patientes 1 et 3 avaient une prédominance de l'IL-17, tandis que la patiente n° 2 avait une prédominance d'IFN1. Ces premiers résultats sont prometteurs en faveur d'une nouvelle stratégie thérapeutique dans le psoriasis hautement résistant aux traitements.

De la génomique à la guérison des pathologies liées aux HLA

Intervenant : Prof. Matt Brown

Le professeur Matt Brown, de Londres, a fait part de son expérience en rhumatologie sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux hautement ciblés pour cibler des sous-ensembles TCR spécifiques de cellules CD8 chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA). Presque tous les cas de SA HLA-B27 positifs, sans aucun témoin sain HLA-B27 positif ou négatif, présentent de lymphocytes CD8 avec un groupe très similaire de TCR qui sont des cellules mémoires T effectrices. Les anticorps monoclonaux utilisés pour éliminer ces lymphocytes CD8 sont efficaces dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Pourrait-on utiliser une cible similaire dans le psoriasis ?

Le professeur Brown a expliqué l'association entre ERAP1 et HLA-cw6 observée dans l'interaction gène-gène du psoriasis. Les ERAP contribuent à faire en sorte que les peptides aient la bonne longueur pour être présentés sur les molécules HLA. ERAP1 coupe les 9 acides aminés ; ERAP 2 les dégrade en plus petites particules.

Chaque être humain possède environ un milliard de cellules T différentes, les possibilités de réorganisation du TCR sont au nombre de 10^{11} .

Le professeur Brown a présenté un exemple de SA résistante, pour laquelle ni les médicaments biologiques ni même les greffes de cellules souches autologues ne s'étaient révélés efficaces. La déplétion des cellules T Trbv9 dirigée par un anticorps monoclonal a cependant très bien fonctionné.

Il a présenté un article issu d'un essai randomisé contrôlé russe utilisant un anticorps monoclonal ciblant les cellules T Trbv9, qui a démontré que ce traitement était aussi efficace que les produits biologiques. Parmi les effets indésirables, on note des taux élevés de fièvres aiguës liées à la perfusion, qui ont nécessité l'administration d'une forte dose de prednisolone, bien qu'il n'y ait pas eu d'augmentation des taux d'infection dans ce groupe.

Efficacy and safety of the drug BCD-180, a monoclonal antibody against TRBV9+ T lymphocytes, in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: results from 36 weeks of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 ELEFTA clinical trial

E.L. Nasonov^{1,2}, V.I. Mazurov³, A.M. Lila^{1,4}, T.V. Dubinina¹, I.Z. Gaidukova^{3,5}, S.A. Lapshina^{6,7}, A.A. Kilmenko^{8,9}, D.V. Somov⁹, S.A. Lukyanov⁹, D.M. Chudakov⁹, I.V. Zvyagin⁹, O.V. Britanova⁹, M.A. Korolov¹⁰, D.I. Abdulganieva^{6,7}, D.G. Krechikova¹¹, A.A. Kastanayan¹², L.V. Elliseeva¹³, R.R. Samigullina², T.V. Povarova¹⁴, O.V. Antipova¹⁵, S.A. Smakotina^{16,17}, V.N. Soboleva¹⁸, O.B. Nesmeyanova¹⁹, T.V. Plakina²⁰, N.F. Soroka²¹, I.B. Vinogradova²², A.P. Rebrov²³, T.V. Kropotina²⁴, A.L. Masiyansky²⁵, A.V. Zinkina-Orikhan²⁶, Yu.N. Linkova²⁶, P.S. Pukhtinskaya²⁶, M.A. Morozova²⁶, G.A. Vinderskaya²⁶

Scientific and practical rheumatology. 2024;62(1):65–80

La promesse des traitements de pointe dans la prise en charge des maladies auto-immunes

Intervenant : Prof. Georg Schett

La conférence principale du professeur Georg Schett, d'Erlangen (Allemagne), a donné un aperçu de l'utilisation des cellules CAR-T dans un éventail de maladies rhumatologiques auto-immunes, notamment le lupus sévère, la dermatomyosite, la polyangéite granulomateuse et la sclérodermie systémique. Il a souligné l'évolution vers une définition des maladies axée sur les cytokinines plutôt que sur les organes, et vers des thérapies visant à traiter la source de la maladie plutôt qu'à contrôler les effets de la réponse immunitaire. En fin de compte, l'objectif est de passer d'une suppression de la maladie à une rémission de la maladie, voire à une guérison.

Le professeur Schett a détaillé les avantages du traitement par cellules CAR-T dans les maladies auto-immunes :

- elles agissent comme des médicaments vivants, qui se perpétuent jusqu'à ce que leur cible soit entièrement éliminée ;
- ce sont de véritables tueurs en série qui entraînent un appauvrissement en profondeur des cellules immunitaires responsables de la maladie ;
- elles se répartissent dans tout l'organisme.

Prenant l'exemple du lupus érythémateux disséminé (LED), le professeur Schett a expliqué comment, bien qu'il s'agisse d'une maladie médiée par les anticorps, le ritlicitinib, l'agent de déplétion des cellules B anti-20, ne parvient malheureusement pas à contrôler la maladie. Mais alors pourquoi ? Bien que les cellules B circulantes soient épuisées, celles présentes dans les tissus lymphoïdes tels que les amygdales sont protégées et suffisent à perpétuer la maladie. En revanche, la thérapie cellulaire CAR-T permet une déplétion plus efficace des cellules B, y compris dans le système nerveux central, ce qui constitue un avantage dans des maladies telles que le LED.

La thérapie par cellules CAR-T anti-CD19 élimine les plasmocytes circulants mais pas ceux présents dans la moelle osseuse. La maladie est alors parfaitement contrôlée sans pour autant éliminer les vieux souvenirs tels que les antécédents de vaccination.

Il semble que cette forme de traitement entraîne une réinitialisation profonde du système immunitaire. Le professeur Schett a fait remarquer que les cellules T contribuent probablement aussi à une rémission durable.

Pourrait-il s'agir d'un domaine de méthodes thérapeutiques applicable au psoriasis sévère résistant aux traitements ? Les questions soulevées ont mis en évidence la nécessité d'un traitement CAR-T ciblant les cellules T qui soit très spécifique aux cellules afin d'épuiser les populations adéquates pour garantir le contrôle du psoriasis sans entraîner d'immunodépression sévère. Le professeur Schett a également indiqué qu'en cas d'évolution lente de la maladie ayant entraîné des lésions tissulaires importantes, il vaut mieux éviter le traitement par cellules CAR-T dans la pratique, car il a peu de chances d'être efficace.

Eloise Bôle-Richard a évoqué l'utilisation des cellules CAR-T CD123 *in vitro* en tant que traitement potentiel du psoriasis et a précisé que des études *in vivo* étaient prévues.

JOUR 2

Les thèmes abordés aujourd'hui étaient encore plus diversifiés et chaque séance abordait le fossé existant entre le laboratoire et le chevet du patient. La journée a commencé par une exploration de deux cibles cliniques très pertinentes dans le traitement du psoriasis : **IL-17 et IL-23** et comment cet axe est impliqué dans la pathogenèse du psoriasis. Plus tard, des données ont été présentées sur l'inhibition de l'IL-23 et ses effets dans le psoriasis palmo-plantaire non pustuleux.

Il s'agissait de conférences sur le **microbiome, les infections et le psoriasis**. L'objectif consistait notamment à écarter la théorie longtemps défendue d'une infection streptococcique de la gorge conduisant à un mimétisme moléculaire susceptible de déclencher l'apparition du psoriasis. Des données ont été présentées sur le microbiome buccal chez les patients atteints de psoriasis ainsi que l'expérience clinique portant sur le dépistage des infections avant le traitement biologique, soulevant une discussion sur les tests dépassés pour les produits biologiques (comme le test de la tuberculose avant les inhibiteurs de l'IL-17/IL-23) et l'importance de la vaccination avant et pendant le traitement biologique.

Les **perspectives mondiales concernant le psoriasis et le traitement du psoriasis sévère** ont été explorées, notamment lors d'une conférence portant sur les enjeux de la prise en charge du psoriasis dans les pays à revenu moyen inférieur, en particulier au Moyen-Orient, et une mise à jour des publications existantes pour le diagnostic et la prise en charge du psoriasis dans les peaux de couleur.

L'**utilisation de la technologie dans le traitement du psoriasis** a été présentée de différentes manières. On a notamment évoqué l'exemple des Vision Transformers utilisés pour estimer le PASI chez des patients atteints de psoriasis et le professeur Justin Ko a présenté un aperçu de la technologie dans le domaine des soins de santé, en mettant l'accent sur la dermatologie, à partir de ses expériences à Stanford.

Les inhibiteurs de l'IL-36 ont permis de mettre un terme à la lutte contre le **psoriasis pustuleux généralisé**. La conférence du professeur David Burden, hier soir, a ouvert la voie à d'autres exposés aujourd'hui sur l'évolution des paradigmes du psoriasis généralisé, ainsi que sur l'exploration de la théorie des cytokines cellulaires dans la prépondérance féminine du psoriasis pustuleux chez la femme.

Les intervenants ont passé en revue les domaines de la **sécurité des médicaments et de la pharmacovigilance**, certains éléments tirés de données réelles remettant en question les idées préconçues concernant certains risques, tels que le risque de cancer lié aux inhibiteurs du TNF. Les effets indésirables rares et la manière dont ils peuvent passer inaperçus lors des essais cliniques voire dans les registres ont également été abordés ainsi que le travail d'identification de cas d'eczéma paradoxal grâce aux inhibiteurs du TNF, de l'IL-17 et de l'IL-23.

Enfin, les **nouvelles cibles thérapeutiques potentielles disponibles** ont été présentées, notamment la voie AHR et la voie TYK2.

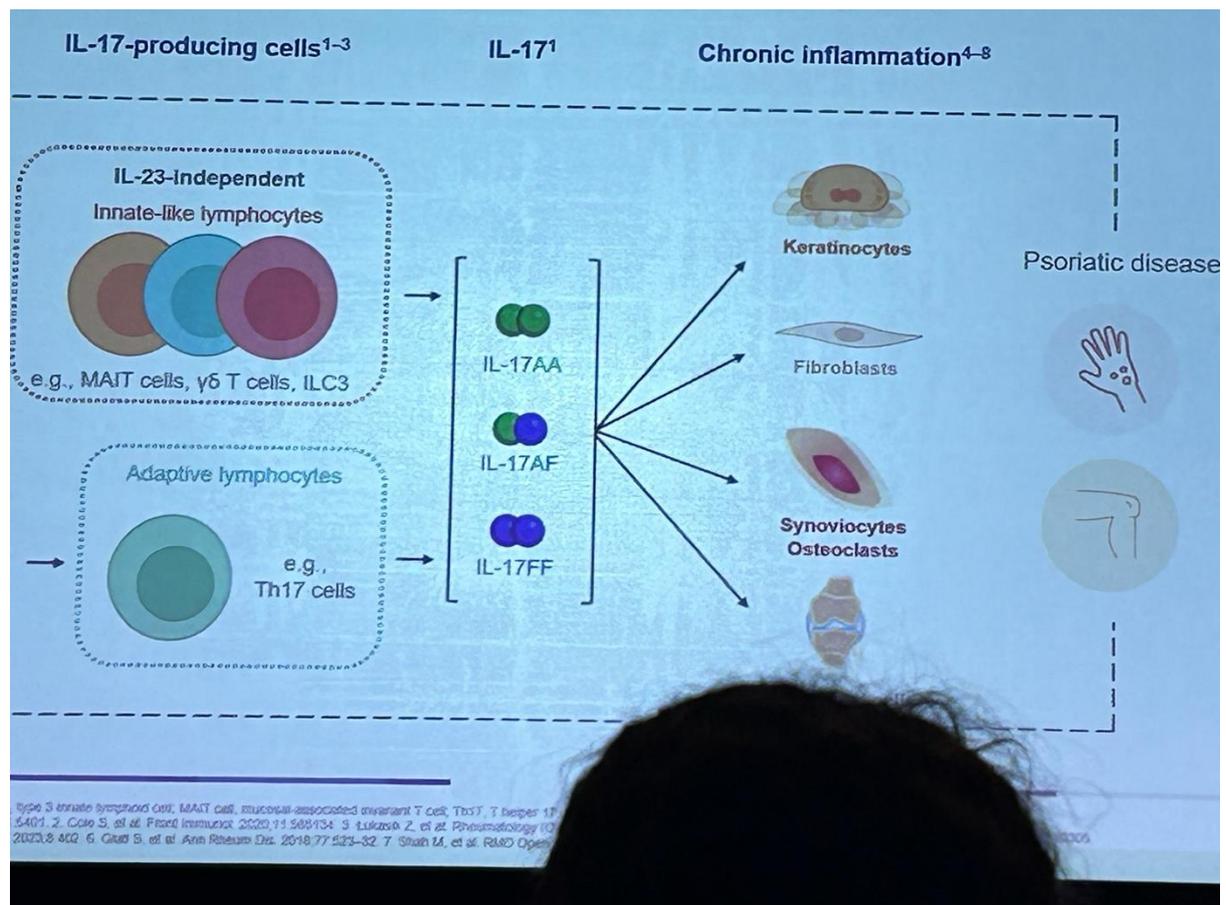
Voyons cela plus en détail.

Plus qu'une peau nette : démystifier le rôle des inhibiteurs de l'IL-17A et de l'IL-17F dans la maladie psoriasique

Intervenant : Prof. Johann Gudjonsson

Exploration des voies IL-17 et IL-23 et de leur rôle dans la pathogenèse du psoriasis.

Le professeur Johann E Gudjonsson, du Michigan (États-Unis), a décrit les deux sources d'IL-17 : sources dépendantes de l'IL-23 et sources indépendantes de l'IL-23. Les premières proviennent des cellules de l'immunité innée et les secondes des cellules TH17 activées. Il a montré que l'IL-17A et l'IL-17F sont exprimées de manière similaire dans différents tissus et il a ensuite expliqué les différences entre les deux. Tout d'abord, l'IL-17A est plus puissante, mais l'IL-17F est plus abondante. L'IL-17A apparaît plus tôt dans les tissus, puis la production d'IL-17F augmente à son tour. Le passage de l'IL-17A à l'IL-17F est régulé par la voie STAT5. N-WASP est un régulateur épigénétique de la production d'IL-17 par les kératinocytes ainsi que d'autres cytokines inflammatoires. Les IL-17A et IL-17F agissent en synergie avec le TNF alpha pour amplifier la production d'IL-23.



Le professeur Gudjonsson a expliqué que le bimekizumab, un inhibiteur très efficace de l'IL-17, a permis de normaliser la transcription psoriasique à un niveau cutané non lésionnel en huit semaines environ.

Il a présenté les données de l'étude BE RADIANT, qui a comparé le bimekizumab au sécukinumab dans le cadre d'un essai de phase IIIb. Le bimekizumab a maintenu un PASI de 90 jusqu'à 28 semaines, ce qui est plus long que pour l'ixekizumab, un autre inhibiteur de l'IL-17. Comparé aux inhibiteurs de l'IL-23, le bimekizumab se situe entre le guselkumab (PASI de 90 réduit pendant environ 20 semaines) et le risankizumab (PASI 90 réduit pendant environ 40 semaines). On a suggéré que l'efficacité plus longue du bimekizumab par rapport à l'ixekizumab est liée à la capacité du bimekizumab à réduire la signature des cellules T à mémoire résidant dans les tissus (TRM) dans des échantillons de tissus.

Les cellules T TRM sont des cellules CD8 en grappe avec un TCR similaire. Il existe une hypothèse selon laquelle leur présence pourrait être le lien entre le psoriasis cutané et l'arthrite psoriasique. Une autre théorie veut qu'en réduisant les cellules TRM dans la peau, on puisse contrôler plus longtemps la maladie. L'étude BE UNIQUE vise à examiner l'effet des Abs sur les cellules TRM au niveau moléculaire et cellulaire dans le psoriasis.

BE UNIQUE is investigating the molecular and cellular changes associated with responses to bimekizumab in psoriatic disease

OBJECTIVES

1 Assess change in gene expression score up to Week 48, using preselected genes based on BKZ mechanism of action and psoriatic disease pathways

2 Evaluate BKZ safety and tolerability profile

HYPOTHESIS

Fast and long-lasting complete normalisation of inflammatory gene expression and cellular biomarkers correlates with rapid, high and durable clinical responses with BKZ in psoriatic disease

3

Non-lesional and lesional skin biopsies

- RT-PCR
- Histology and spatial transcriptomics
- Single-cell and bulk transcriptomics

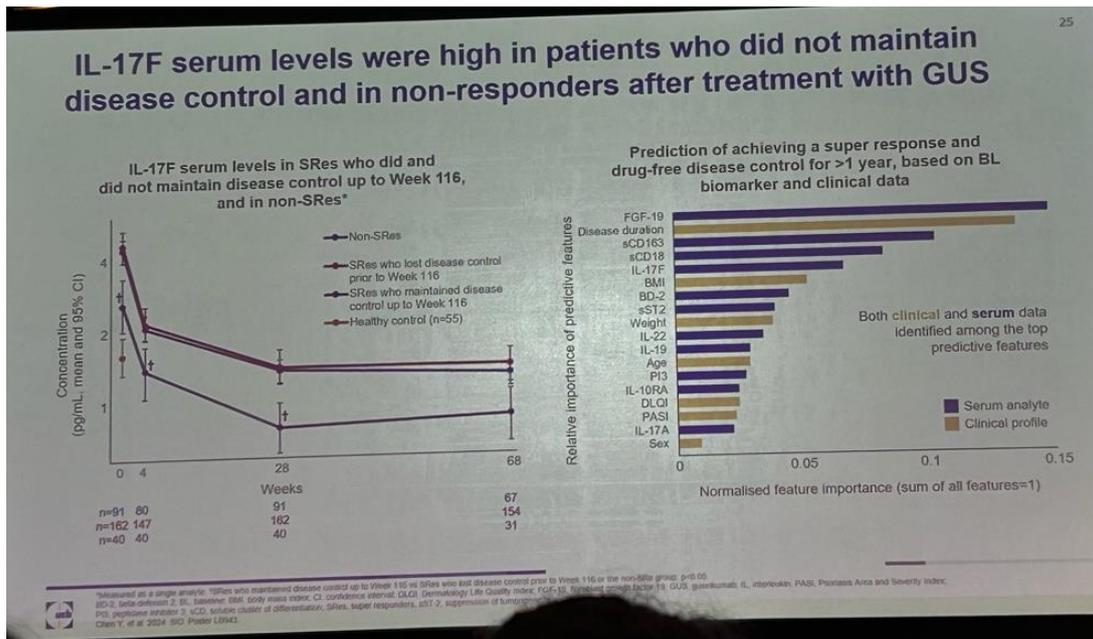
Blood

- Genomics
- Serum proteomics
- Single-cell and bulk transcriptomics

Synovial tissue biopsy

- Histology and spatial transcriptomics
- Single-cell and bulk transcriptomics

La discussion s'est poursuivie sur la question de savoir qui obtiendra une super réponse. La durée très courte de la maladie est un facteur prédictif connu de la super réponse, mais une corrélation avec de faibles niveaux d'IL-17F circulants a également été observée.



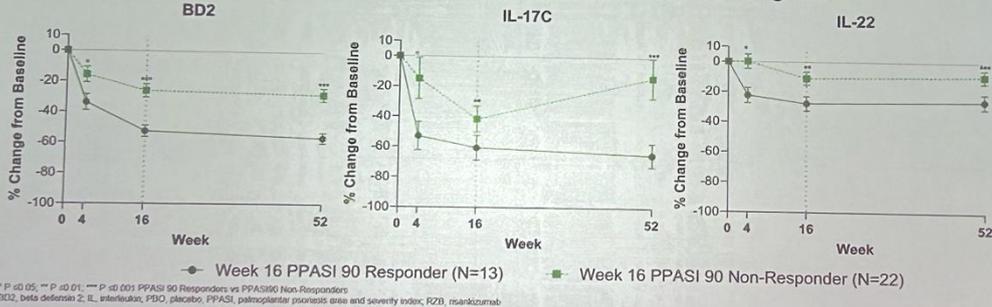
La modulation de l'axe IL-23/IL-17 au-delà de l'IL-17A détermine la réponse au risankizumab dans le psoriasis palmo-plantaire

Intervenant : Prof. Johann Gudjonsson

Lors d'un autre exposé, le Prof. Gudjonsson a présenté les résultats de l'essai clinique randomisé IMMprint, qui traite le psoriasis palmo-plantaire avec le risankizumab, un inhibiteur de l'IL-23. L'étude s'appuie sur le fait que le psoriasis palmo-plantaire semble mieux répondre au blocage de l'IL-23 qu'à celui de l'IL-17. Mais quels sont les mécanismes à l'origine de ce phénomène ? Les patients recrutés ont été randomisés entre le placebo et le risankizumab et, à la semaine 16, le PPASI de 90 a été atteint chez 22 des 35 patients traités par risankizumab, contre deux patients sous placebo. Chez les patients ayant présenté une réponse, on a constaté une réduction des taux circulants de BD2, d'IL-17 C et d'IL-22. Cependant, il n'existait pas de différence dans les niveaux d'IL-17A observés entre les répondeurs et les non répondeurs à la semaine 16 et les niveaux observés n'étaient pas en corrélation avec la réponse au PPASI, ce qui suggère que la modulation de la voie de l'IL-23 dans l'obtention d'une réponse dans le psoriasis palmo-plantaire va au-delà de l'IL-17A seule.

Patients Achieving PPASI90 at Week 16 Have Significantly Greater Reductions in BD2, IL-17C, and IL-22 As Compared to Non-Responders

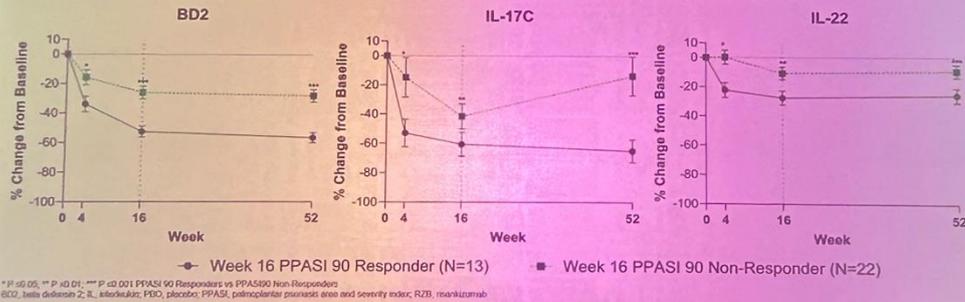
Serum BD2, IL-17C, and IL-22 Over Time in Patients Receiving RZB



- Reductions in serum proteins were sustained through week 52
- No significant differences in serum proteins were observed between PPASI 90 Responder and Non-Responder subjects receiving PBO through week 52
- Similar trends were detected for RZB PPASI 75 and 50 responders

Patients Achieving PPASI90 at Week 16 Have Significantly Greater Reductions in BD2, IL-17C, and IL-22 As Compared to Non-Responders

Serum BD2, IL-17C, and IL-22 Over Time in Patients Receiving RZB

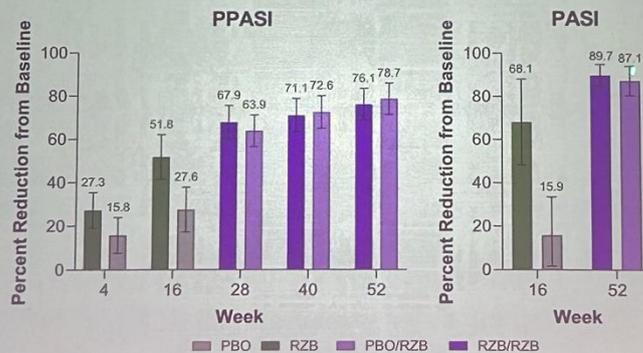


- Reductions in serum proteins were sustained through week 52
- No significant differences in serum proteins were observed between PPASI 90 Responder and Non-Responder subjects receiving PBO through week 52
- Similar trends were detected for RZB PPASI 75 and 50 responders

PASI and PPASI Scores in IMMprint

- Of the 35 patients in each treatment group, 2 patients receiving PBO and 22 patients receiving RZB achieved PPASI 90 at week 16

IMMprint PPASI and PASI Scores (Entire Population)



Data from week 4 and 16 reported by Mixed Model Repeated Measures; data beginning at week 28 reported by as observed
PBO, placebo; PASI, pruritus area and severity index; PPASI, palmoplantar pruritus area and severity index; RZB, risankizumab

Connaissances actuelles sur le mode d'action des inhibiteurs de l'IL-23

Intervenante : Dr Trudi Veldman

Le Dr Trudi Veldman, du Massachusetts (États-Unis), a présenté de solides preuves liées à l'expression cellulaire et génique du mode d'action des inhibiteurs de l'IL-23, apportées par son groupe qui a étudié en profondeur la cible de l'IL-23. Elle a tout d'abord énuméré les inhibiteurs de l'IL-23 disponibles : le risankizumab, le guselkumab et le tildrakizumab, qui ciblent l'unité P19, et l'ustekinumab, qui cible l'unité P40 de l'IL-23 en même temps que l'IL-12. Ces agents ont été comparés au niveau cellulaire dans son laboratoire.

- L'affinité *in vitro* était similaire pour le risankizumab et le guselkumab, mais plus faible pour le tildrakizumab.
- La puissance cellulaire *in vitro* sur l'inhibition de l'IL-23 a montré que le risankizumab était plus puissant que le guselkumab et que tous deux étaient beaucoup plus puissants que le tildrakizumab.

Le Dr Veldman a expliqué les différences entre les molécules du risankizumab et celles du guselkumab :

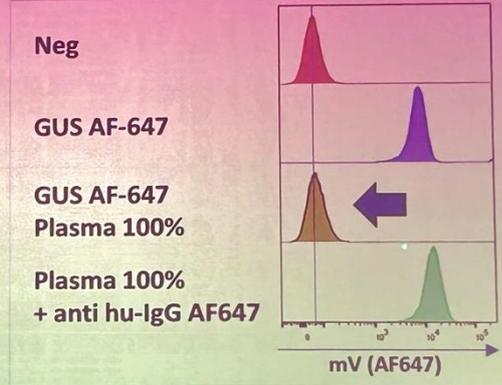
- Le risankizumab est un IgG1k humanisé et le guselkumab est un IgG1λ humain.
- La partie Fc native de type sauvage du guselkumab permet de se lier au récepteur Fc gamma.

Des études *in vitro* portant sur la liaison du guselkumab CD64 sur les monocytes, ont émis l'hypothèse que les monocytes inflammatoires produisant de l'IL-23 sont capturés à l'intérieur des cellules avant d'être libérés dans la circulation. Le Dr Veldman a contesté la signification clinique de ce résultat en montrant que, dans des conditions physiologiques, CD64 est un récepteur à haute affinité pour les IgG1 et que la concentration plasmatique d'IgG1 sera supérieure aux niveaux d'IgG du guselkumab dans un rapport de 600 à 1. D'après des études cellulaires en laboratoire, les monocytes se lient principalement aux IgG1 du plasma et, bien que le guselkumab se lie fortement aux monocytes lorsqu'il est seul, cette liaison diminue considérablement en présence de plasma et de guselkumab. Même lorsque l'on ajoute seulement 20 % de plasma pour simuler les niveaux de plasma présents dans les tissus, le guselkumab continue d'inhiber à plus de 90 % la liaison du CD64 (graphique ci-dessous). Dans l'ensemble, il semble que cette voie de liaison de la portion du récepteur Fc par le guselkumab ne soit pas susceptible d'avoir une importance clinique.

Au vu du vaste volume de données cellulaires présentées tout au long de cette conférence, il s'agissait d'un rappel important que les résultats *in vitro* ne se traduisent pas nécessairement par des différences cliniquement pertinentes en matière de traitement.

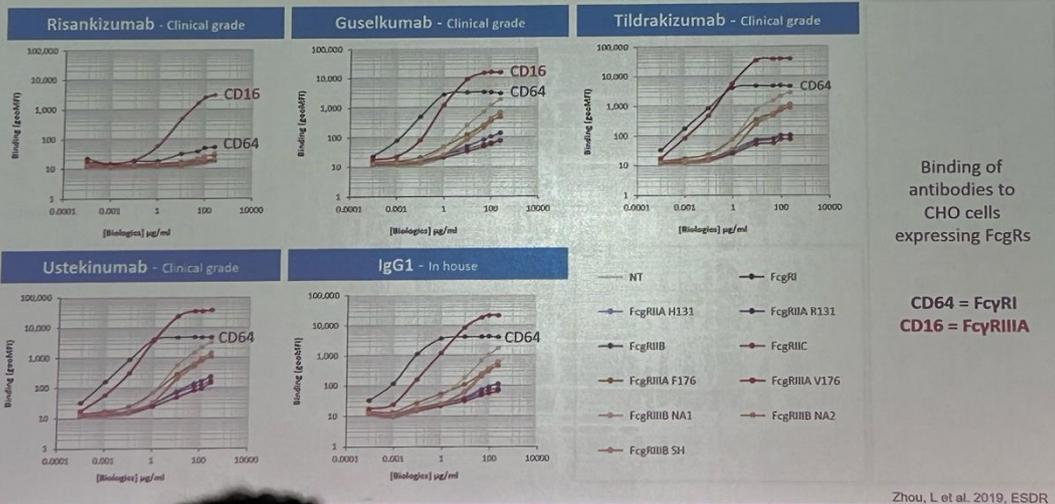
Plasma IgGs prevent Guselkumab (GUS) binding to CD64^{high} monocytes

- GUS-AF647 binding at C_{max} (8 µg/mL) to CD64^{high} activated monocytes with or without their autologous plasma was measured by flow cytometry
- Guselkumab (GUS) binding in the presence of 100% plasma is completely inhibited due to the saturation of the cells by their endogenous IgGs



In vitro results do not necessarily translate into clinically relevant differences in psoriasis. These are yet to be established. Cohen-Solal JF, et al. 2019, ESDR

Guselkumab, Tildrakizumab and Ustekinumab show binding to CD64 whereas Risankizumab shows very low CD64 binding by design



Zhou, L et al. 2019, ESDR

L'angine à streptocoques déclenche un psoriasis par l'induction d'une réaction auto-immune croisée entre les cellules B et les mélanocytes

Intervenant : Prof. Jörg Prinz

Le professeur Jörg Prinz a présenté les données de son équipe qui a étudié la relation entre l'infection streptococcique de la gorge et le psoriasis, la principale interaction initiatrice se produisant entre les cellules B et les mélanocytes. L'équipe avait déjà identifié un clone de cellules T CD8+ TCR - V α 3s1/V β 13s1 spécifique au psoriasis dans la peau lésionnelle. Il interagit avec l'allèle majeur du CMH responsable du psoriasis : HLA C* 06:02, amorçant les cellules T CD8+ contre les mélanocytes. Des cellules B extraites d'amygdales infectées par des streptocoques ont induit ces cellules T CD8+ auto-stimulantes, ce qui a entraîné une inflammation psoriasique. Auparavant, on pensait que ce processus était initié par le mimétisme moléculaire. Le professeur Prinz et son équipe ont toutefois identifié cette nouvelle voie pathogène. En outre, ils ont démontré que les antigènes des cellules B d'amorçage des cellules T CD8+ ne présentent aucune similitude avec les protéines streptococciques, ce qui réfute la théorie du mimétisme moléculaire. En résumé, l'inflammation causée par l'angine à streptocoques induit une réponse auto-immune restreinte HLA C* 06:02 avec des cellules B qui réagissent de manière croisée contre les mélanocytes de la peau, déclenchant ainsi le psoriasis. Cela a soulevé plusieurs questions quant à la nécessité d'étudier plus avant le rôle des mélanocytes dans la pathogenèse du psoriasis.

Rôle des infections et de la vaccination dans la prise en charge du psoriasis

Intervenant : Dr Luis Puig

Le Dr Luis Puig a donné un aperçu clinique du rôle des infections et de la vaccination dans la prise en charge du psoriasis. Les principaux enseignements tirés de cet exposé cliniquement pertinent sont les suivants :

- Les protocoles de dépistage et les conseils des laboratoires pharmaceutiques en matière de CCP sont dépassés lorsqu'on les applique aux nouveaux agents biologiques plutôt qu'aux inhibiteurs de TNF. Bien que l'IL-17 joue un rôle auxiliaire par rapport au TNF, c'est le TNF lui-même qui est essentiel à la formation du granulome tuberculeux et la réactivation de la tuberculose n'est pas observée avec les inhibiteurs de l'IL-17 ou de l'IL-23.
- Le Dr Puig a évoqué des considérations géographiques en soulignant l'importance des conditions endémiques pour certains groupes de patients, notamment la leishmaniose, la lèpre et les strongyloïdes, et il a plaidé en faveur d'un dépistage de ces maladies lorsqu'il est approprié pour le patient venu consulter.
- Il a également mis en garde contre un nouveau risque d'exposition à la tuberculose chez les patients traités, en particulier par des inhibiteurs de TNF, en raison de certaines expositions environnementales liées à l'activité professionnelle des patients, par exemple dans les hôpitaux ou les prisons, ou lors de voyages dans des

zones endémiques. Dans ces cas, il est utile de refaire le test si le quantificateur de base était négatif (s'il était positif auparavant, il le restera toujours).

Analyse comparative du microbiote oral chez des patients atteints de psoriasis, leurs partenaires de vie et des témoins sains

Intervenant : Dr Alex Birk Nielsen

Le Dr Alex Birk Nielsen, de Copenhague (Danemark), a présenté les résultats de son travail dans le groupe du professeur Lone Skov, comparant le microbiote oral de patients atteints de psoriasis, de leurs partenaires de vie et de témoins sains. Le contexte est le suivant : il est de plus en plus évident que le microbiote intestinal est lié à de nombreuses affections inflammatoires et le microbiote salivaire a été associé à plusieurs pathologies, notamment le diabète, la parodontite, le LED, les maladies thyroïdiennes auto-immunes et le psoriasis. Le groupe a prélevé un seul échantillon buccal sur 52 patients atteints de psoriasis, 50 témoins et 21 partenaires de patients atteints de psoriasis. Ces derniers ont été inclus pour contrôler les facteurs de confusion environnementaux. La diversité est essentielle lorsque l'on étudie le microbiome. Dans cette étude, la diversité alpha (diversité au sein de l'échantillon) et la diversité bêta (diversité entre les espèces) ont été étudiées. Les résultats ont montré une diversité alpha plus faible dans le groupe psoriasis que dans le groupe contrôle sain et plusieurs différences taxonomiques entre le groupe psoriasis et le groupe de contrôle. D'autres études sont nécessaires pour étudier les implications cliniques de ces résultats.

Automatisation de l'évaluation du PASI à partir d'images réelles à l'aide des Vision Transformers

Intervenante : Dr Yasmin Alfallouji

Le Dr Yasmin Alfallouji, s'exprimant au nom du groupe du Dr Satveer Mahil, de Londres, a présenté ses travaux sur le développement d'une évaluation automatisée du PASI à partir d'images réelles utilisant des Vision Transformers standard et multiples. En s'appuyant sur 1109 photos de 152 participants, le groupe a utilisé des Vision Transformers standard et des Vision Transformers à images multiples pour évaluer les scores PASI de patients atteints de psoriasis par rapport à deux cliniciens indépendants qui les évaluent dans la vie réelle. Le modèle MultiViT a donné de meilleurs résultats que le modèle ViT standard. L'objectif est de l'intégrer à l'application Myskin pour un suivi de la maladie orienté vers le patient. Les questions et les discussions qui ont suivi cette présentation ont donné matière à réflexion, suggérant d'utiliser cette technologie pour améliorer les scores de sévérité du psoriasis au-delà de la structure rigide du PASI. Ce qui nous a conduits à l'orateur invité suivant, le professeur Justin Ko.

Exploiter le pouvoir de la technologie pour transformer les soins du psoriasis

Intervenant : Prof. Justin Ko

Le professeur Ko a présenté des concepts essentiels à son travail en tant que pionnier de l'utilisation de la santé numérique par le département de dermatologie médicale de Stamford. Il a expliqué qu'il fallait commencer par la fin lorsque l'on envisageait de planifier la transformation des soins de santé. Il a souligné l'importance des cliniciens pour guider les concepteurs de technologies : les médecins identifient les problèmes significatifs qui méritent d'être résolus. En confiant ces problèmes aux concepteurs de technologies, on a plus de chances de trouver des solutions cliniquement pertinentes plutôt qu'en essayant d'adapter les technologies existantes aux modèles cliniques actuels.

Les quatre points évoqués par le professeur Ko concernant l'objectif de l'intelligence artificielle dans les soins de santé sont les suivants :

1. amélioration de l'expérience du personnel ;
2. réduction des coûts liés aux soins de santé ;
3. amélioration des résultats en matière de santé ;
4. amélioration de l'expérience des patients.

Il a plaidé en faveur d'un changement d'attitude visant à abandonner la dépendance à l'égard des rendez-vous en clinique lors de la prise en charge des patients en dermatologie médicale, précisant que 50 % de la dermatologie médicale à Stamford se fait désormais de manière virtuelle. Les questions posées à la fin ont mis en évidence le fait que les rendez-vous virtuels ne sont pas une nouveauté, les patients étant examinés par téléphone depuis des décennies. Le professeur Ko a répondu par l'affirmative à cette question. Il a souligné que l'utilisation d'algorithmes permettant de mettre en évidence les résultats de surveillance hors normes à partir d'informations cliniques soumises par les patients en même temps que les résultats sanguins, a permis de réduire considérablement le nombre de patients signalés comme nécessitant plus de temps en auscultation et en entretien avec le médecin. La charge de travail des cliniciens est ainsi réduite, ce qui leur permet de se consacrer à d'autres activités.

Le professeur Ko a brièvement abordé l'utilisation de l'intelligence artificielle dans le domaine du psoriasis, rappelant en substance que des données de qualité sont essentielles et que l'ensemble des compétences de l'IA devrait être utilisé pour améliorer les soins apportés aux patients, en utilisant les capacités des machines que les cliniciens n'ont pas, plutôt que d'essayer de former l'IA pour la comparer à des spécialistes.

Il a raconté l'histoire édifiante de Google qui a conçu une excellente technique de dépistage rétinien en laboratoire avec l'IA, mais qui, lors de sa mise en œuvre sur le terrain en Thaïlande, n'a pas pris en compte les infrastructures locales telles que l'accès au Wi-Fi et la demande des patients, ce qui a donné lieu à un échec cuisant. Google a depuis changé son modèle de conception de l'IA pour les soins de santé, en s'engageant avec des équipes locales qui fournissent des soins cliniques dès le début pour de meilleurs résultats à la fin. D'où l'importance, une fois de plus, de commencer par la fin.

Les enjeux de la prise en charge du psoriasis dans les pays à revenu faible ou intermédiaire

Intervenante : Prof. Mahira El Sayed

Le professeur Mahira El Sayed, du Caire (Égypte), a donné une conférence passionnante sur les enjeux de la prise en charge du psoriasis dans les pays à revenu faible et intermédiaire, en mettant l'accent sur les facteurs sociaux et économiques qui affectent les patients atteints de psoriasis au Moyen-Orient. Le professeur El Sayed a souligné l'importance de traitements plus anciens mais plus économiques pour cette population, tels que le méthotrexate, et le rôle des médicaments biosimilaires biologiques de plus en plus disponibles. Elle a souligné la sous-représentation des patients du Moyen-Orient dans les essais cliniques, ainsi que les enjeux et la nécessité d'élaborer des lignes directrices sur le psoriasis pour cette zone géographique, afin d'aider ces patients de manière équitable et efficace.

Psoriasis chez les patients à la peau de couleur : où en sommes-nous aujourd'hui ?

Intervenante : Dr Maria-Angeliki Gkini

Le Dr Maria-Angeliki Gkini, de Londres, a présenté une revue systématique des publications traitant du psoriasis dans les peaux de couleur. Le contexte de ce travail est le suivant : il est de plus en plus reconnu que les peaux de couleur sont sous-représentées dans les atlas de dermatologie et les essais cliniques, les essais cliniques randomisés sur le psoriasis n'incluant que 14 % de patients de couleur.

L'examen systématique de la littérature a permis de révéler les éléments suivants :

- la prévalence du psoriasis en plaques serait plus élevée dans les populations blanches que dans les populations de couleur ;
- sur le plan clinique, le psoriasis des PdC se manifeste par des plaques plus épaisses et une absence d'érythème, les tons gris ou violets étant plus fréquents ;
- les troubles de la pigmentation, que ce soit l'hypopigmentation ou l'hyperpigmentation, sont durables ce qui a un impact considérable sur la qualité de vie du patient ;
- prévalence plus élevée des zones à fort impact :
 - cuir chevelu, en particulier les femmes noires ;
 - plus de cas de psoriasis de l'ongle, en particulier chez l'enfant ;
- D'après les données américaines, les patients noirs sont moins susceptibles de recevoir des médicaments biologiques, tandis que les patients latinos pourraient en recevoir davantage.

La principale constatation est la rareté des publications traitant du psoriasis dans les pays en développement, ce qui souligne la nécessité d'approfondir les recherches. Les barrières sociales à cette évolution sont notamment les limitations d'accès aux soins pour les patients

ayant une PdC, ce qui contribue à une reconnaissance insuffisante de la maladie, à une maladie probablement plus avancée au moment de la présentation et à une réduction du nombre de participants dans les essais cliniques. La professeur Gkini a signalé l'essai VISIBLE en cours, portant sur le guselkumab dans la PdC.

Psoriasis pustuleux généralisé, de la génétique à la clinique

Intervenant : Professeur David Burden

Lors de la dernière session de la première journée, le professeur David Burden, de Glasgow (Écosse), a présenté la voie de l'IL-36 dans le PPG, de la génétique à la clinique. Des mutations de l'IL-36Rn ont été identifiées chez des patients atteints de PPG et, bien qu'elles ne soient pas présentes dans tous les cas, elles sont associées à une maladie plus sévère. Cette maladie systémique et potentiellement mortelle avait auparavant un taux de mortalité élevé et confère une morbidité importante, associée à des poussées nécessitant une hospitalisation. Le spesolimab, un inhibiteur du récepteur de l'IL-36, administré en perfusion unique, agit très rapidement, avec une réduction des pustules signalée dès 4 heures ainsi qu'une disparition globale et une résolution de la fièvre et des symptômes systémiques en l'espace d'une semaine.

Changement de paradigme dans la science et la pratique en matière de psoriasis pustuleux généralisé

Intervenante : Prof. Siew Choon

Le professeur Siew Choon a fait part de l'expérience qu'elle a acquise tout au long de sa carrière dans la prise en charge du PPG et de l'impact tragique de cette maladie sur de nombreux patients dans son hôpital de Johor, en Malaisie. Elle a décrit l'impact spectaculaire du spesolimab, un inhibiteur du récepteur de l'IL-36, sur la vie de ces patients. Le professeur Choon a exposé le diagnostic clinique et la prise en charge, la physiopathologie biochimique et les résultats de ses travaux dans le cadre des essais cliniques sur le spesolimab pour cette forme complexe et spécifique de psoriasis. Parmi les points forts, citons les suivants :

- La mortalité liée au PPG est directement imputable à la maladie, mais il existe un taux de mortalité accru associé à certains traitements du PPG, en particulier à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques en monothérapie, qui entraîne un risque accru. Elle a donc fortement mis en garde contre l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans le traitement du PPG en raison du risque de mortalité.
- 40 à 60 % des patients souffrant de PPG sont également atteints de PsO.
- Il existe une régulation à la hausse de l'IL-17A dans toutes les formes de psoriasis, mais dans le cas du PPG, on observe une augmentation prédominante de l'IL-1 et de l'IL-36.
- Les essais Effisayil 1 et 2, des essais cliniques internationaux multicentriques randomisés en double aveugle portant sur l'utilisation du spesolimab dans le PPG,

ont montré un contrôle rapide de la maladie avec une réduction significative du risque de poussée de PPG et de la survenue de poussées sur 48 semaines après une seule perfusion.

- Dans le cadre de l'essai Effisayil, les effets secondaires signalés pour le spesolimab comprenaient notamment des infections. Toutefois, le professeur Choon a souligné qu'il s'agit d'un facteur déclencheur courant de l'apparition du PPG et donc probablement d'un effet secondaire surestimé dans ce contexte.
- Le professeur Choon a souligné l'importance d'identifier précisément la maladie dans le contexte de l'utilisation de médicaments hautement efficaces tels que le spesolimab et a partagé le consensus de l'IPC sur les critères de diagnostic du PPG (photo ci-dessous).

**International consensus definition and diagnostic criteria for GPP
from the International Psoriasis Council (IPC)**

Definition	Essential diagnostic criterion
<ul style="list-style-type: none"> • GPP is a systemic inflammatory disease characterized by cutaneous erythema and macroscopically visible sterile pustules • It may manifest <ul style="list-style-type: none"> • With or without systemic inflammation • With or without laboratory abnormalities • With or without other types of psoriasis • GPP can present as an acute form with widespread pustular eruption or a subacute variant with annular phenotype 	<ul style="list-style-type: none"> • Macroscopically visible sterile pustules on erythematous base and not restricted to the acral region or within psoriatic plaques
	Supporting diagnostic criteria
	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical features <ul style="list-style-type: none"> • Lakes of pus, painful skin, fatigue and fever • Laboratory features <ul style="list-style-type: none"> • Elevated CRP, leucocytosis, neutrophilia • Hypocalcemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, abnormal liver or renal functions • Biopsy confirmation with the presence of spongiform pustules of Kogoj • Any positive genetic finding • History of recurring flares • Positive personal or family history of psoriasis

Choon SE, et al. JAMA Dermatol. 2024 May 1; doi: 10.1001/jamadermatol.2024.0915. Epub ahead of print. PMID: 38691347

- Les diagnostics différentiels qu'il convient d'exclure sont le pemphigus à IgA, la dermatose pustuleuse sous-cornée et le pemphigus foliacé - la biopsie cutanée peut donc être utile pour le diagnostic du PPG lorsque cela est possible.
- Lorsqu'il est disponible, le dépistage de la mutation IL-36Rn est recommandé (le professeur Choon a présenté une perle clinique selon laquelle il existe une association entre la langue géographique et la mutation IL-36Rn dans la population asiatique atteinte de PPG, ce qui peut constituer un indicateur de diagnostic clinique utile lorsque le test génétique n'est pas disponible).

Dimorphisme sexuel dans la réponse des kératinocytes aux cytokines IL-36

Intervenant : Dr Mrinal Sarkar

Le Dr Mrinal Sarkar a présenté les données tirées de ses travaux avec l'équipe du Dr Gudjonsson, du Michigan (États-Unis), qui ont consisté à explorer un possible mécanisme sous-jacent contribuant à la prédominance du sexe féminin observée chez des patients atteints de psoriasis pustuleux. Ils ont identifié un dimorphisme sexuel dans la réponse des

kératinocytes aux cytokines IL-36. Les données du séquençage d'ARN en vrac provenant de kératinocytes primaires ont montré un biais sexuel féminin dans la réponse à l'IL-36G. Les kératinocytes féminins ont montré une réponse pro-inflammatoire plus forte à l'IL-36G que les kératinocytes masculins. Les kératinocytes féminins ont également montré une expression accrue de l'IFN de type 1 et des gènes de signature de l'IFN, ce qui indique une association entre l'IFN et l'IL-36 dans les kératinocytes féminins.

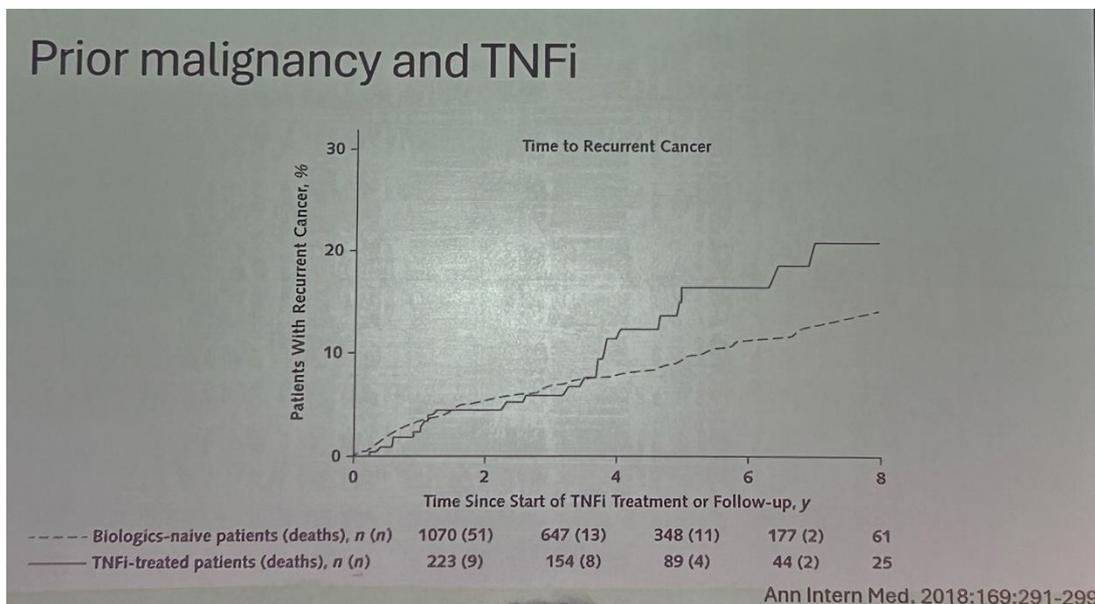
Questions relatives aux maladies inflammatoires à médiation immunitaire et à la pharmacovigilance

Intervenant : Prof. James Galloway

Le professeur James Galloway, de Londres, professeur de rhumatologie spécialisé dans les thérapies ciblées pour la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique, a été invité à présenter une conférence sur les enjeux liés à l'interprétation des données de sécurité publiées et à l'identification des véritables effets indésirables causés par des médicaments tels que les produits biologiques destinés à une administration à long terme. Les principaux points à retenir sont les suivants :

- Les essais cliniques de phase I à III, ainsi que les études post-commercialisation, ont peu de chances de déceler tous les effets indésirables potentiels d'un nouveau médicament en raison de la variabilité de la population dans le monde réel. L'utilisation des registres permet donc de repérer les événements de manière prospective, mais le traitement n'est pas attribué de façon aléatoire, de sorte qu'il existera un biais de sélection par les cliniciens pour éviter un médicament en présence de facteurs de risque pour un événement indésirable particulier, susceptible de fausser les résultats des registres.
- Au bout de cinq ans, la qualité des données issues des participants aux registres diminue considérablement.
- Il est important de savoir à quoi le traitement est comparé. Par exemple, dans le contexte des produits biologiques anti-TNF et du risque de tuberculose lorsque l'on compare ce traitement à une absence de traitement, puis aux inhibiteurs du TNF et au risque accru de réactivation de la tuberculose. Cependant, lorsque les inhibiteurs de TNF sont comparés aux stéroïdes à forte dose, il peut y avoir un risque similaire de réactivation de la tuberculose. Si l'on compare le risque de réactivation de la tuberculose avec les inhibiteurs de TNF par rapport aux inhibiteurs de l'IL-23, on constate que le risque est moindre avec ces derniers.
- Il est important de discuter avec les patients des risques liés au traitement et, bien que le risque d'infection puisse être une source d'inquiétude, ce problème est généralement traitable et potentiellement évitable grâce à des médicaments ou des vaccins. Cependant, lorsqu'un traitement est associé à un risque de cancer, il est susceptible de constituer un fardeau pour le patient, même si le risque est faible. Il est donc particulièrement important de pouvoir attribuer correctement la causalité du risque de cancer lié aux traitements médicamenteux afin de pouvoir conseiller les patients de manière appropriée sur les risques et les avantages d'un traitement.

- Le risque de cancer associé aux inhibiteurs de TNF suscite depuis longtemps des inquiétudes, qui découlent en partie d'une revue systématique et d'une méta-analyse portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et recevant des inhibiteurs de TNF, qui ont mis en évidence un risque multiplié par trois, en fonction de la dose, de tumeurs malignes dans les organes solides en cas d'exposition. Cependant, les données des registres concernant le cancer n'ont pas montré de différence entre les inhibiteurs de TNF et les DMARDs en ce qui concerne l'incidence du cancer (HR 0,81 [0,60 à 1,10]). Même en examinant les données sur une période plus longue, lorsque les patients étaient sous traitement depuis plus de trois ans, la différence est restée non significative entre les deux groupes (HR 0,77 [0,58 à 1,03]). Mais les inhibiteurs de TNF entraînent-ils une progression plus rapide du cancer ? En fait, la survie semble meilleure avec les inhibiteurs de TNF. Il est en partie possible qu'un biais de sélection exclue d'emblée les cancers préalables du traitement par inhibiteurs de TNF.



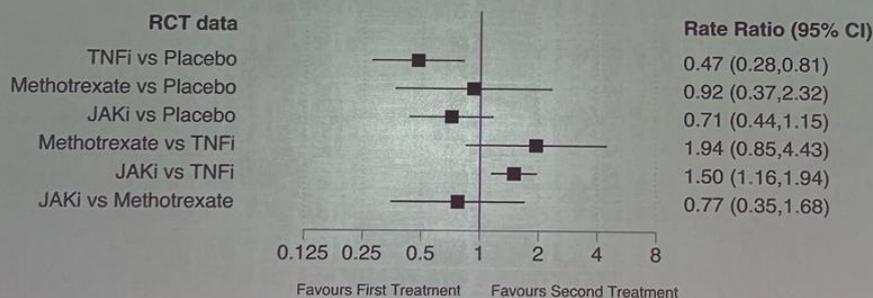
- Les inhibiteurs de JAK ont été associés à des lymphomes dans des modèles animaux, mais proportionnellement, la dose utilisée est beaucoup plus élevée que dans la pratique clinique chez l'homme, ce que l'on observe pour la plupart des médicaments dans les modèles murins, en fonction de la dose. Néanmoins, sur la base de ces connaissances, l'essai ouvert de surveillance ORAL recrute jusqu'à ce que 130 patients aient développé un cancer, afin d'étudier plus avant le risque dans la pratique.

ORAL Surveillance

- **DESIGN:** Randomized, open-label, noninferiority, safety end-point trial
- **POPULATION:** Active rheumatoid arthritis despite methotrexate, >50 years, ≥ 1 CV risk
- **PREDICTOR:** Tofacitinib 5mg or 10mg twice daily OR s/c TNFi
- **OUTCOME:** Adjudicated MACE and cancers
- **STATISTICS:** Noninferiority of tofacitinib declared if upper boundary of 2-sided 95% CI for HR was < 1.8 for the combined tofacitinib doses as compared with TNFi

- Lorsque l'on compare les inhibiteurs de JAK et les inhibiteurs de TNF et le taux de cancer, le rapport de risque est de 1,48. Lorsqu'on les compare à la population dermatologique, ces données ont des limites, comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, où environ 50 % des patients sont des fumeurs et des personnes âgées. En outre, le risque absolu est faible. Néanmoins, même un risque minime est susceptible d'influencer le choix du patient concernant le traitement.
- Une méta-analyse en réseau a montré un taux de cancer significativement plus élevé avec un traitement par inhibiteur de JAK qu'avec un traitement par inhibiteur de TNF. On peut donc se demander si les inhibiteurs de JAK augmentent le risque de cancer ou si les inhibiteurs de TNF le réduisent. Il est intéressant de noter que lorsque l'on a comparé les inhibiteurs de TNF au placebo, le rapport des taux de risque de cancer était significativement plus faible avec les inhibiteurs de TNF (HR 0,47 [0,28 à 0,81]). Les inhibiteurs de TNF pourraient réduire directement le taux de cancer dans ce groupe de patients.

Meta analysis – considering the context



La cytométrie de masse révèle une expression des cytokines de type 1 dans le sang de patients souffrant d'eczéma paradoxal, consécutive à l'administration de produits biologiques contre le psoriasis

Intervenant : Dr Ali Al-Janabi

Le Dr Ali Al-Janabi a présenté les données d'une étude portant sur des patients souffrant d'un eczéma paradoxal consécutif à la prise de médicaments biologiques contre le psoriasis (notamment des inhibiteurs de TNF, des inhibiteurs de l'IL-17 et des inhibiteurs de l'IL-23). La cytométrie de masse des échantillons sanguins de ces patients a révélé une expression des cytokines de type 1. Les principales conclusions de l'étude portent sur l'augmentation de l'IFN et de l'IL-10 ainsi que de l'IL-17A dans l'eczéma paradoxal.

De nouvelles thérapies sont disponibles pour de nouvelles cibles.

Une étude mondiale portant sur la voie AhR révèle une perturbation à de multiples niveaux, susceptibles de faire l'objet d'un ciblage thérapeutique dans le psoriasis.

Intervenante : Hannah Dawe

Avec l'arrivée d'un nouvel agoniste topique de l'AhR (récepteur d'aryl hydrocarbure), letapinarof, Hannah Dawe, de Londres, a présenté ses travaux portant sur le rôle de l'AhR dans le psoriasis. L'AhR a une action anti-inflammatoire dans la peau et contribue à préserver la barrière cutanée. Le CYP1A1 est un marqueur de l'activation de l'AhR.

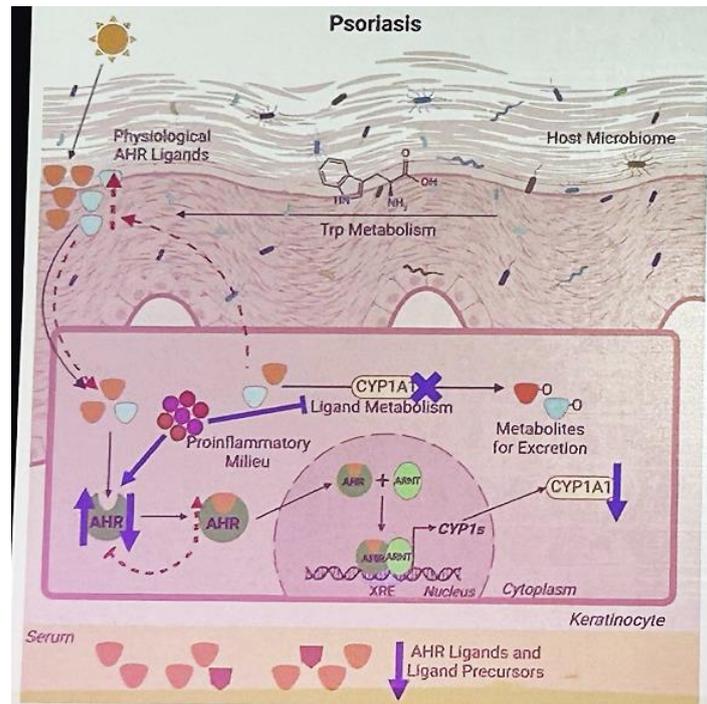
AHR is a Therapeutic Target in Psoriasis

- Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) ligand Tapinarof has been FDA-approved in 2022; first novel topical therapy for psoriasis in 25 years!
- Ligand activated transcription factor and environmental sensor.
- CYP1A1 is a biomarker of AHR activation and a critical checkpoint of the pathway.
- AHR is anti-inflammatory in skin and is involved in skin barrier maintenance.

The diagram illustrates the AHR signaling pathway. In the extracellular space, a ligand (e.g., Tapinarof, FICZ, IAA) binds to the AHR on the cell surface. This leads to the activation of the AHR in the cytoplasm. The activated AHR then translocates into the nucleus, where it forms a heterodimer with ARNT. This complex binds to the XRE (Xenobiotic Response Element) on the DNA, leading to the transcription of the CYP1A1 gene. The resulting CYP1A1 protein is involved in ligand metabolism. The diagram also shows the AHR being targeted by antibodies (Ab) in the cytoplasm.

Les conclusions du groupe ont montré que l'expression du CYP1A1 diminuait de manière significative dans la peau atteinte de psoriasis. Cela va à l'encontre d'autres résultats publiés. La plupart des autres études ayant été réalisées en Corée, les auteurs pensent qu'il pourrait s'agir d'une variance génétique. Les biopsies de peau saine exposées aux cytokines inflammatoires du psoriasis ont augmenté l'expression de l'AhR et du CYP1A1.

Les niveaux d'AhR semblent inhiber une expression ultérieure d'AhR. Il s'agit d'une nouvelle cible potentiellement intéressante pour le traitement topique du psoriasis léger à modéré.

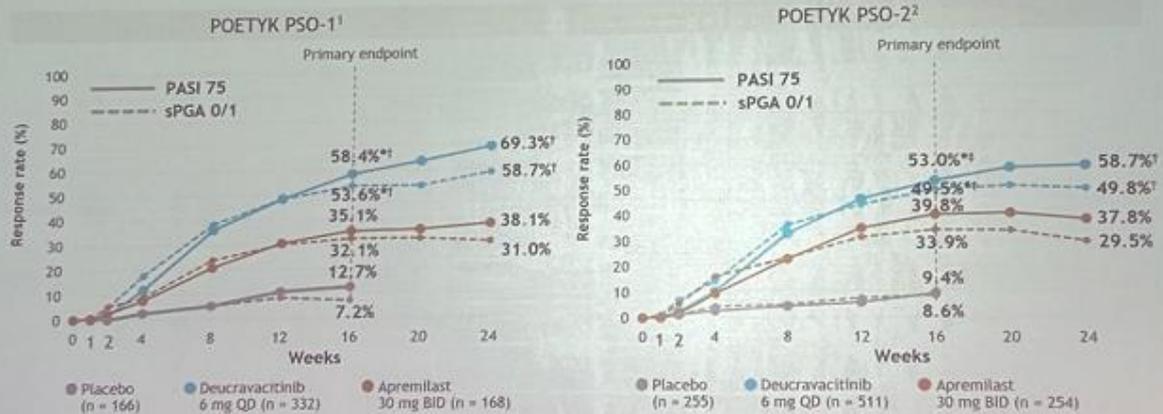


Mise à jour sur le psoriasis : évolution des traitements issus des découvertes génétiques

Intervenant : Dr Andrew Pink

Le Dr Andrew Pink, de Londres, a présenté un inhibiteur de TYK2 relativement récent, le deucravacitinib. Le TYK2 fait partie de la famille JAK. Le blocage de TYK2 inhibe JAK1 et JAK2 mais pas JAK3. Le récapitulatif des essais cliniques POETYK montre que le deucravacitinib a atteint les critères d'évaluation primaires d'un PASI de 75 et du sPGA à la semaine 16 pour 58 % et 53 %, respectivement. Les effets secondaires sont notamment des rhinopharyngites et des infections des voies respiratoires supérieures, mais aucun événement indésirable significatif n'a été rapporté, en particulier MACE, TVP ou EP.

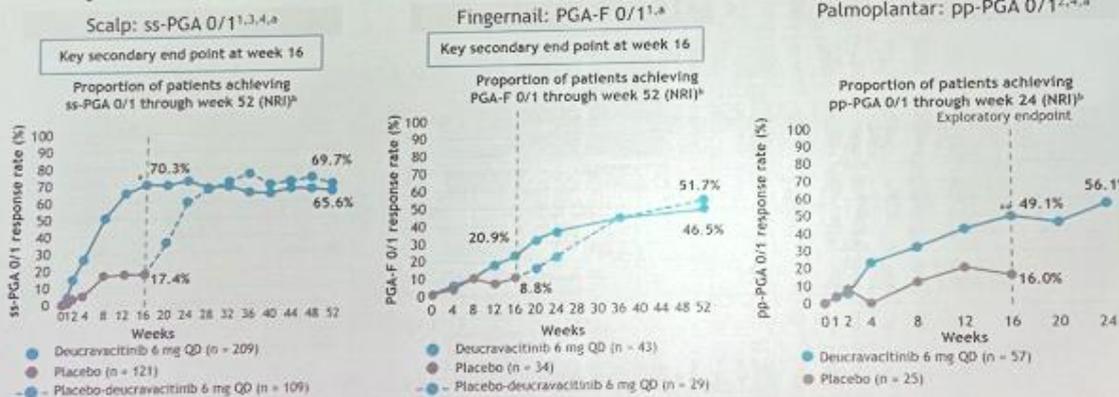
PASI 75 and sPGA 0/1 response rates of deucravacitinib compared with placebo (co-primary endpoints) and apremilast (secondary endpoint)^{1,2,a,b}



Adapted with permission from Armstrong et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023¹ and Strober B et al. *J Am Acad Dermatol.* 2023.² Missing data were imputed using NRI. [†]p<0.0001 vs placebo. ^{††}p<0.0001 vs apremilast. [‡]p=0.0004 vs apremilast.

Un essai actuel portant sur le deucravacitinib pour les zones à fort impact montre des résultats prometteurs : 70 % des cas de psoriasis modéré et sévère du cuir chevelu ont été éliminés ou presque à la semaine 16, 50 % des cas de psoriasis de l'ongle ont été éliminés à la semaine 52 et le psoriasis palmo-plantaire a été réduit à la semaine 16.

Impact of deucravacitinib in moderate-to-severe scalp, nail, and palmoplantar PsO^{1,2} (Exploratory endpoints)



^aIncluded patients with a baseline ss-PGA, PGA-F, or pp-PGA score ≥ 3 . Missing data were imputed with NRI. ^bp < 0.0001 vs placebo. ^cp = 0.0052 vs placebo. 1. Blauvelt A et al. Poster presentation at Maui Derm for Dermatologists; January 24-28, 2022; Maui, HI, and virtual. 2. Blauvelt A et al. Poster presentation at Fall Clinical Dermatology Conference; October 20-23, 2022; Las Vegas, NV. 3. Effectiveness and Safety of BAS-986165 Compared to Placebo and Active Comparator in Participants With Psoriasis (POETYK-PSO-1). Accessed May 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03624127> 4. An Investigational Study to Evaluate Experimental Medication BAS-986165 Compared to Placebo and a Currently Available Treatment in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (POETYK-PSO-2). Accessed May 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03617751>

The efficacy and safety of deucravacitinib in PsO was evaluated in two phase 3 trials¹⁻³

double-blind
multicenter
moderate to severe PsO

Co-primary endpoints, deucravacitinib vs placebo (Week 16)

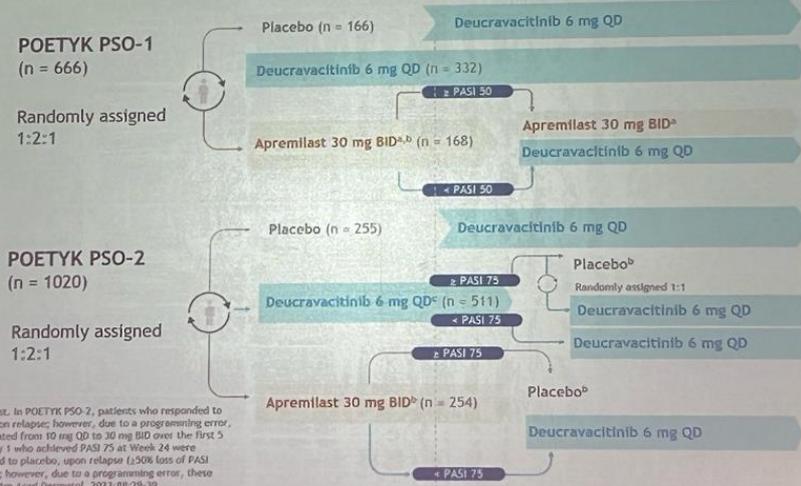
- PASI 75
- sPGA 0/1

Key Secondary endpoints, deucravacitinib vs apremilast (Week 16)

- PASI 75
- sPGA 0/1

Key inclusion criteria:

- ≥ 18 years of age
- Moderate-to-severe PsO (sPGA ≥ 3, PASI ≥ 12, BSA ≥ 10%) for ≥ 6 months before screening



^aIn POETYK PSO-1, patients who responded to apremilast remained on apremilast. In POETYK PSO-2, patients who responded to apremilast crossed over to placebo and were to cross over to deucravacitinib upon relapse; however, due to a programming error, these patients continued to receive placebo until Week 52. ^bApremilast was titrated from 10 mg QD to 30 mg BID over the first 5 days of dosing. ^cIn POETYK PSO-2, patients randomized to deucravacitinib on Day 1 who achieved PASI 75 at Week 24 were rerandomized to placebo or deucravacitinib; for patients who were rerandomized to placebo, upon relapse (≥50% loss of PASI percent improvement from baseline), they were to cross over to deucravacitinib; however, due to a programming error, these patients continued to receive placebo until Week 52. 1. Armstrong AW et al. J Am Acad Dermatol. 2023;88:29-39. 2. Armstrong AW et al. J Am Acad Dermatol. 2023;88:29-39. Supplement 3. Strober B et al. J Am Acad Dermatol. 2023;88:40-51.

JOUR 3

La dernière matinée du congrès a donné une vue d'ensemble du psoriasis en tant que maladie et de sa prise en charge et a indiqué les domaines de recherche future qui pourront répondre à certains besoins et questions encore sans réponse dans cette maladie complexe.

Les principaux thèmes abordés aujourd'hui ont été l'**alimentation et le microbiome**, ainsi que leur lien avec le psoriasis. Les résultats d'essais tels que METRED-P et MANGO ont été présentés, de même que l'expérience de spécialistes du modèle de clinique holistique en Belgique.

La **modification de la maladie grâce aux options thérapeutiques très efficaces** actuellement disponibles a été un thème récurrent tout au long du congrès. Ce thème a été approfondi aujourd'hui lors d'une conférence générale et par les nouvelles conclusions d'une étude pilote visant à induire une rémission grâce à une forte dose d'inhibiteur de l'IL-23 et ses effets possibles sur la réduction des cellules TRM supposément impliquées dans la rémission à long terme du psoriasis. Du point de vue opposé, la **modification du traitement en vue d'optimiser la prise en charge du psoriasis** a également été abordée. Il s'agit notamment de stratifier les traitements biologiques en fonction des facteurs liés au patient et du concept de dosage biologique de précision, adapté aux concentrations sériques du médicament et aux facteurs liés au patient.

Dans le cadre de l'essai POSITIVE, on a évoqué la **prise en charge globale des patients** atteints de psoriasis en préconisant une évaluation holistique de ces patients et une volonté de repenser les mesures issues des résultats rapportés par les patients en s'éloignant des questions posées sous un angle négatif. Ce thème a trouvé son point culminant lors de la conférence principale donnée par le professeur Mark Lebwohl, qui a présenté l'expérience de toute une vie en matière de soins et de développement de traitements pour les patients atteints de psoriasis.

L'étude METRED-P (Mediterranean Diet and Time-Restricted Eating Dietary interventions for Psoriasis): une analyse intermédiaire du premier essai d'intervention en matière de diététique mené au Royaume-Uni

Intervenante : Dr Sylvia Zanesco

Le Dr Sylvia Zanesco, de Londres, a présenté les données pilotes de l'essai METRED - P (Mediterranean Diet and Time-Restricted Eating Dietary interventions for Psoriasis) mené actuellement, au nom du groupe du King's College de Londres dirigé par le professeur Wendy Hall. Cette étude a testé le régime méditerranéen et un régime alimentaire limité dans le temps sur des patients atteints de psoriasis ayant un PASI d'au moins cinq, un indice de masse corporelle compris entre 25 et 40, ne recevant pas actuellement de traitement systémique et ne présentant pas de comorbidités sous-jacentes. 24 participants ont été répartis au hasard entre le régime méditerranéen (MD), le régime limité dans le temps (TRE)

ou une combinaison du MD et du TRE. Le patient est examiné en clinique au début de l'étude, puis à 12 semaines, avec des évaluations comprenant le PASI, le DLQI et la composition corporelle à l'aide de l'échelle Tanita®. À ce jour, 10 participants ont terminé l'étude et les données intermédiaires montrent ce qui suit :

- le TRE a amélioré les scores du DLQI par rapport au MD ;
- le TRE a montré des réductions moyennes plus importantes du PASI (-5) par rapport au MD (-2) et au MD + TRE (-1) ; la significativité statistique n'a pas été atteinte dans l'analyse intermédiaire.

Les données pilotes sont prévues pour permettre l'expansion d'un ECR entièrement opérationnel afin d'approfondir l'étude.

Comprendre l'impact de l'alimentation et du microbiome intestinal sur le psoriasis

Intervenante : Prof. Jo Lambert

Le professeur Jo Lambert, de Gand (Belgique), a été invité à présenter sa conférence intitulée : « Comprendre l'impact de l'alimentation et du microbiome intestinal sur le psoriasis ». Comme le professeur Lambert l'a elle-même indiqué, ce sujet est « stimulant et générateur d'hypothèses ». Elle a présenté une très intéressante cartographie mondiale illustrant la prévalence de l'obésité chez les patients adultes atteints de psoriasis, dont les taux varient de 20 à 29 % en Amérique du Nord et de 80 à 89 % en Belgique. Cette carte montre la prévalence de l'association entre obésité et psoriasis à travers le monde.

CALORIE RESTRICTION DIET

Canto, 25

Although a senior citizen — the average rhesus monkey lifespan in captivity is 27 — Canto, above, is aging fairly well. Outwardly, he has a nice coat, elastic skin, a smooth gut, upright posture and an energetic demeanor. His bloodwork shows he is as healthy as he looks.

MONKEY MENU
Daily calories: **445 885**
Monkeys also receive an apple each day.

HUMAN equivalent Meals prepared by Mike Linksvayer, 36

Breakfast fermented soybeans and garlic
Lunch tofu, konyakou and carrots
Dinner vegan sausage, kale, tomato sauce and salad

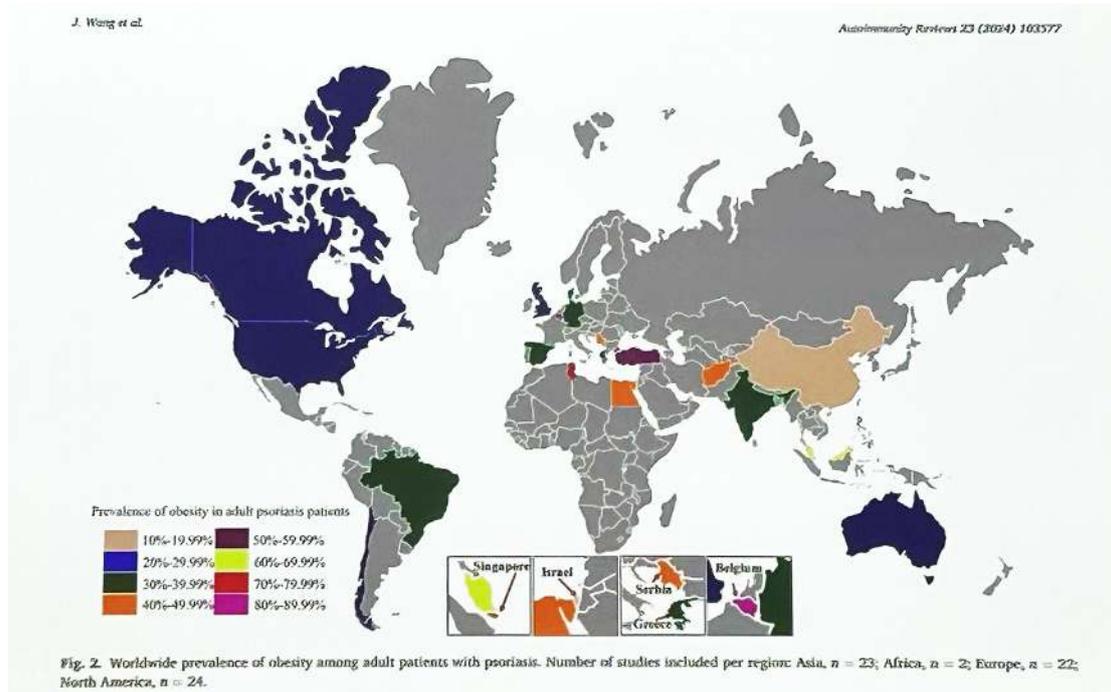
NORMAL DIET

Owen, 26

He gets more food, but Owen, above, isn't aging as well. His posture has been affected by arthritis. His skin is wrinkled and his hair is falling out. Owen is frail and moves slowly. His bloodwork shows unhealthy levels of glucose and triglycerides.

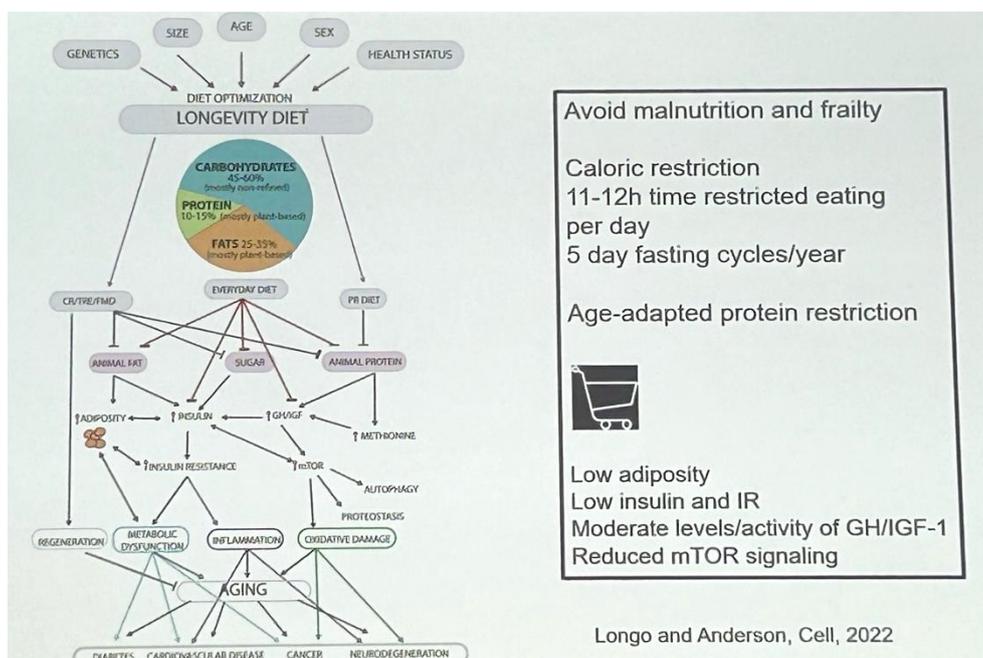
HUMAN MENU
Daily calories: **2,000 3,000**
Beverages, snacks and desserts not shown. Diet varies according to body type, sex and activity level.

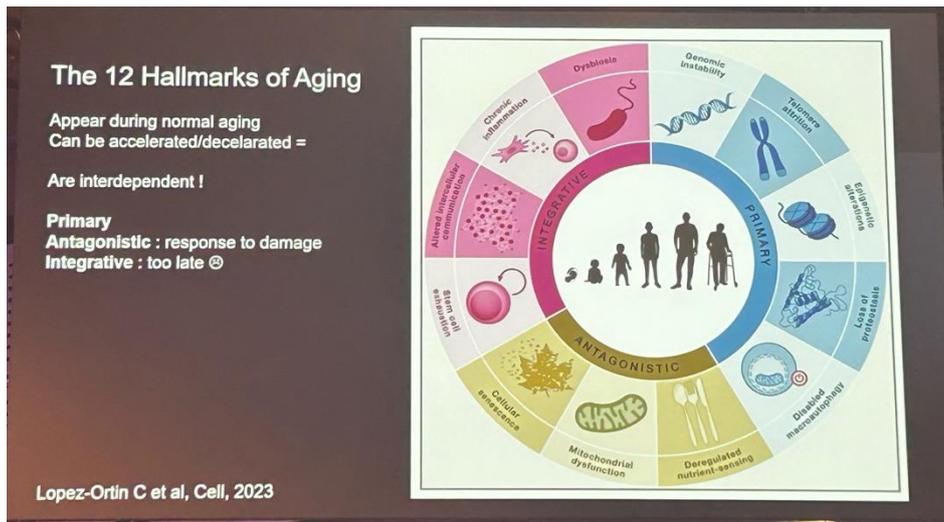
Photos by Jim Wilson and Tony Cenicola/The New York Times and Lori Klavns for The New York Times



Le professeur Lambert a poursuivi en nous rappelant l'étude nutritionnelle réalisée dans les années 1980 sur deux singes nourris soit avec un régime sain, soit avec un régime riche en calories, qui a montré l'impact dramatique d'un changement alimentaire sur le développement d'une série de morbidités.

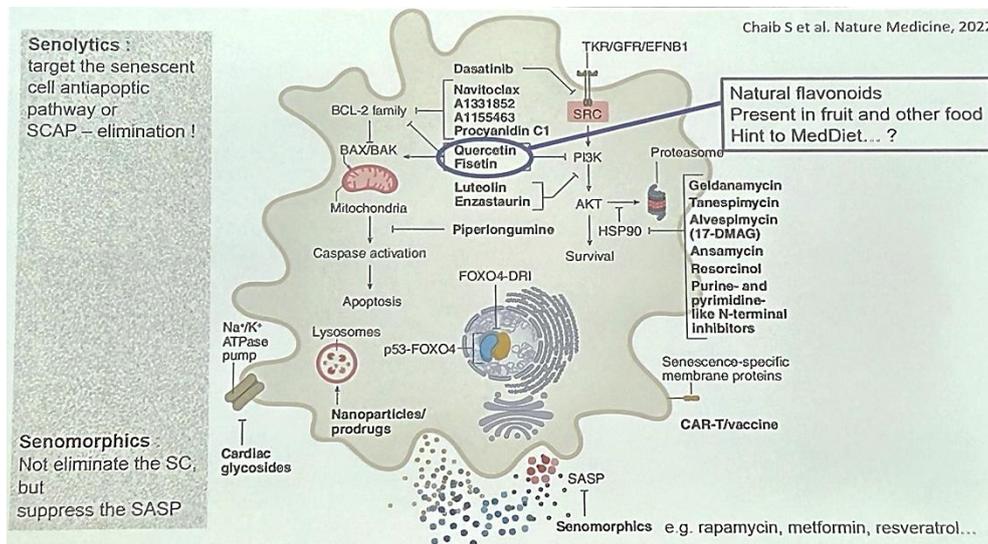
Le professeur Lambert a présenté le concept de « psoriaging », selon lequel le psoriasis accélère le vieillissement. Elle a décrit les 12 caractéristiques du vieillissement et a abordé certains des domaines dans lesquels le psoriasis est susceptible d'avoir une action directe sur l'accélération du processus de vieillissement.



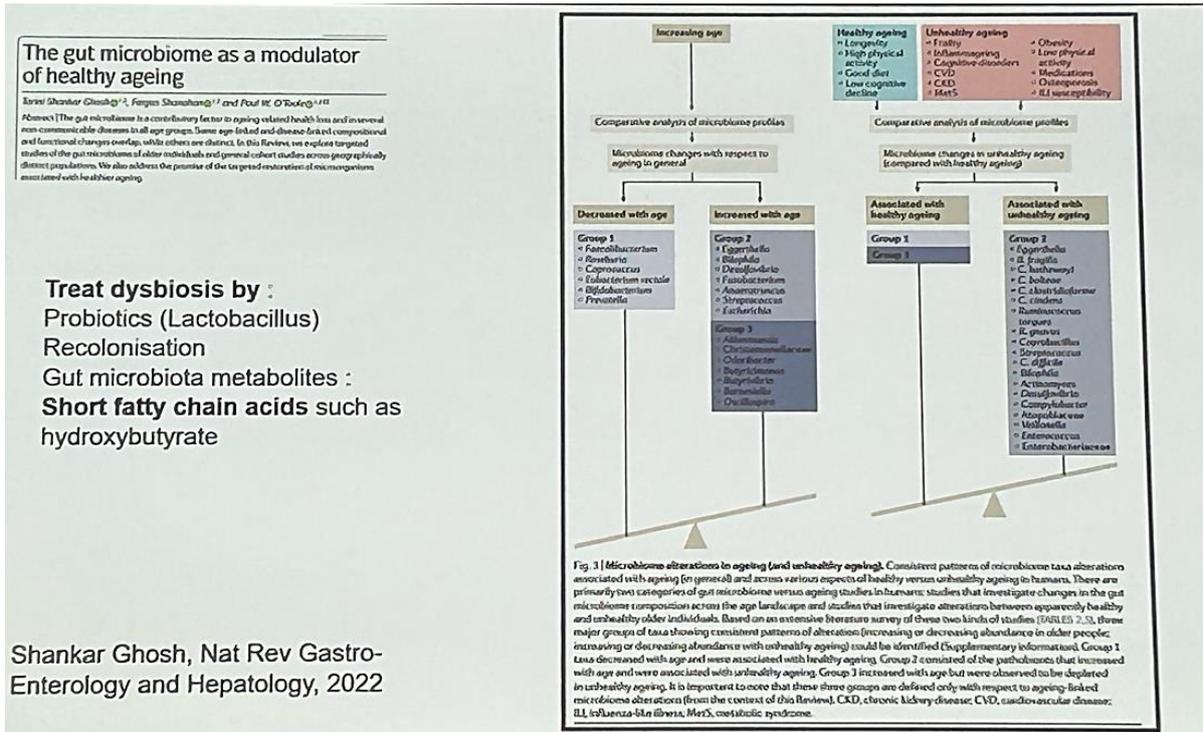


Dans le psoriasis, il y a perturbation de la détection des nutriments par la voie mTOR. Lorsque l'on cherche à modifier cet effet, les changements de régime alimentaire pourraient être un domaine d'intervention potentiel car ils peuvent provoquer une modification de la voie mTOR. Les régimes hypocaloriques et le jeûne intermittent ont montré un certain bénéfice dans la réduction de la signalisation de mTOR.

Le professeur Lambert a également abordé la question des sénolytiques, qui ciblent la voie anti-apoptotique des cellules sénescentes (SCAP), et des sénomorphiques, qui suppriment le phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP). On trouve certains d'entre eux dans le régime méditerranéen, notamment les flavonoïdes naturels sénolytiques présents dans les fruits et d'autres aliments : la quercétine, la fisétine et le resvératrol sénomorphique présent dans le vin rouge.

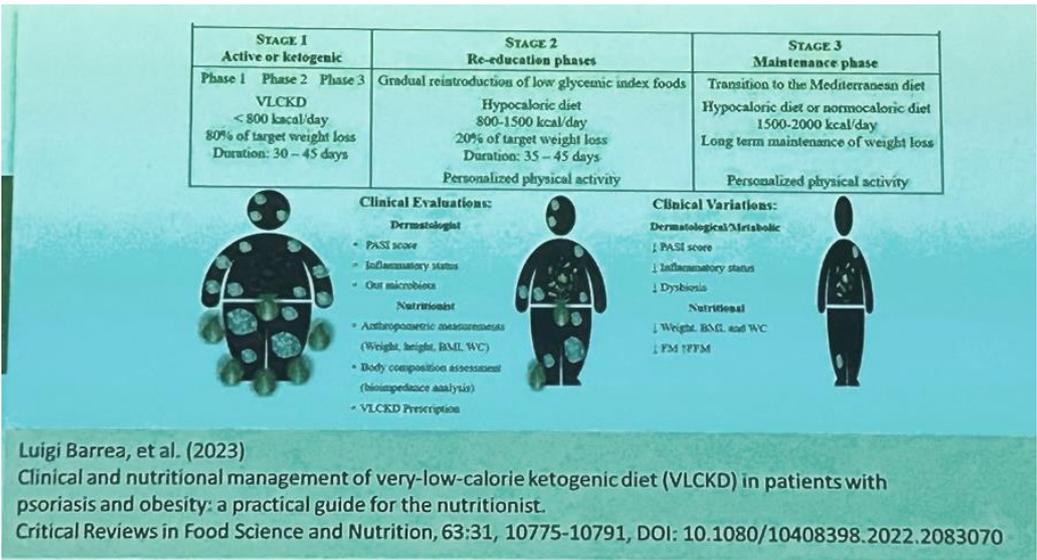


En outre, le microbiome semble être impliqué dans la régulation d'un vieillissement en bonne santé. Une hypothèse consiste à dire que les soi-disant « bonnes bactéries » produisent des acides à chaîne grasse courte qui ont un effet anti-inflammatoire systémique global.



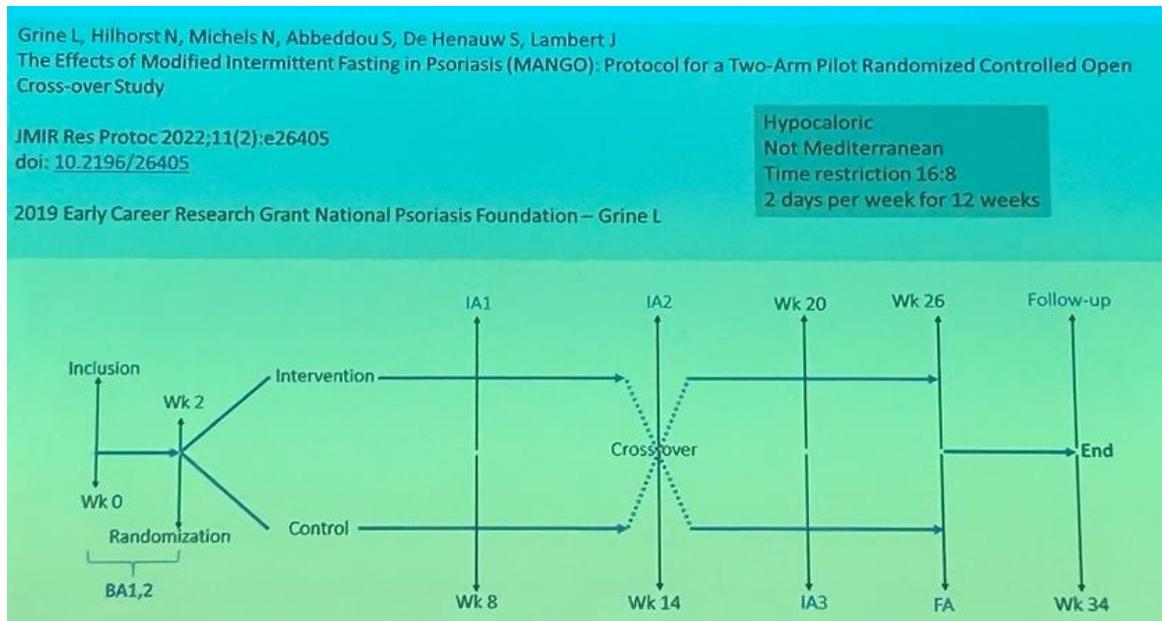
Bien que des recommandations alimentaires pour les adultes atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique aient été publiées dans le JAMA en 2018, elles étaient basées sur des données très limitées. C'est pourquoi le professeur Lambert a plaidé en faveur d'une poursuite des recherches dans ce domaine afin d'étayer les conseils diététiques donnés aux patients sur la base de données probantes.

Elle a présenté le protocole alimentaire de Luigi Barrea pour le psoriasis publié en 2023, qui a montré un bon effet sur le PASI et une réduction des scores inflammatoires, tout en avertissant qu'en pratique, ce régime militant n'est probablement pas envisageable pour la plupart des patients.



Le professeur Lambert a présenté les données de son groupe issues de l'étude MANGO. Elle concerne un petit groupe de patients atteints de psoriasis qui ont suivi un jeûne

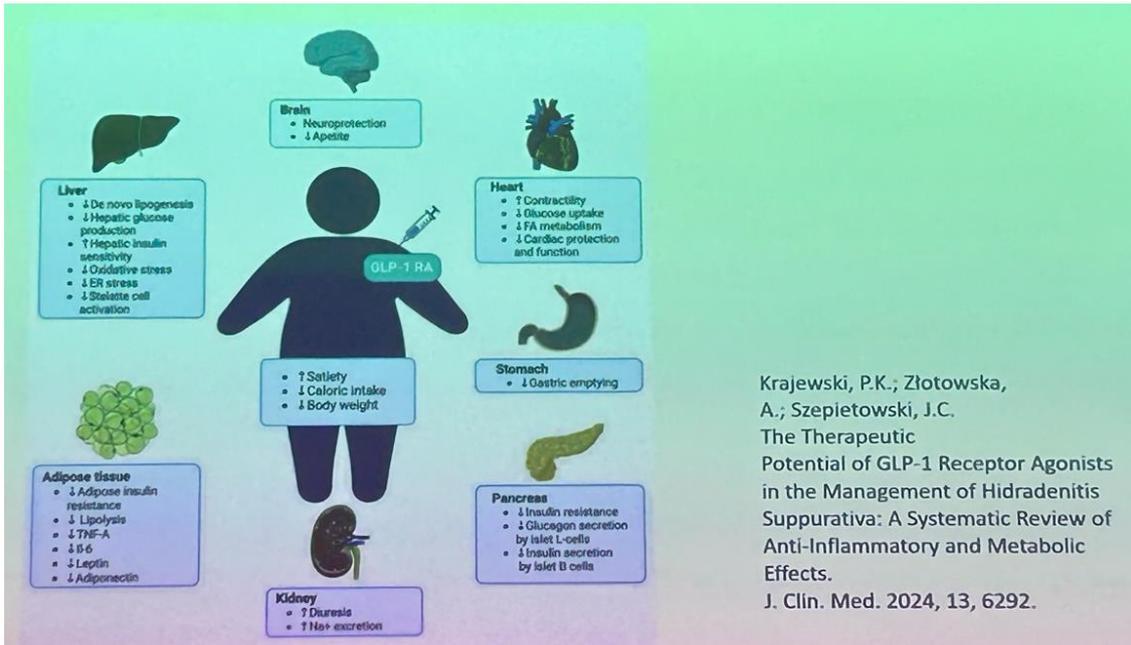
intermittent modifié, accompagné d'un régime hypocalorique. Bien qu'ils ne soient pas statistiquement significatifs, les résultats ont montré une tendance à l'amélioration des résultats cliniques et du microbiome intestinal, mais on ne sait pas encore très bien s'il s'agit d'une cause ou d'un effet.



Le professeur Lambert a reconnu la complexité d'un changement de comportement en matière d'alimentation et a suggéré que les traitements ciblant l'obésité dans le contexte du psoriasis pourraient être utiles et plus acceptables pour les patients qu'un régime alimentaire. Elle a mentionné l'essai TAME qui étudie l'effet de la metformine sur la voie mTOR et cible le vieillissement, ainsi que les nombreuses possibilités offertes par l'émergence des agonistes du GLP-1. Elle a toutefois conseillé de ne pas sous-estimer l'effet potentiel des changements alimentaires sur le contrôle du psoriasis et a fait part de son expérience pratique selon laquelle environ 30 % de ses patients atteints de psoriasis présentent une amélioration grâce à des mesures diététiques. Ceci a été corroboré lors de la discussion portant sur l'expérience du professeur Catherine Smith, de Londres.

TAME:
 Targeting Aging
 with **METformin**

TRIAL...
 To test if metformin delays the time for a second age-related disease to occur in patients (65-79 y) who already have a single age-related condition (take statin or anti-hypertensive drug)



Krajewski, P.K.; Złotowska, A.; Szepietowski, J.C.
 The Therapeutic Potential of GLP-1 Receptor Agonists in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review of Anti-Inflammatory and Metabolic Effects.
 J. Clin. Med. 2024, 13, 6292.

Une forte dose d'induction de risankizumab chez des patients présentant des plaques modérées à sévères entraîne une suppression marquée du nombre de cellules T mémoires résidentes et de leur fonction dans la peau psoriasique traitée

Intervenant : Dr Andrew Blauvelt

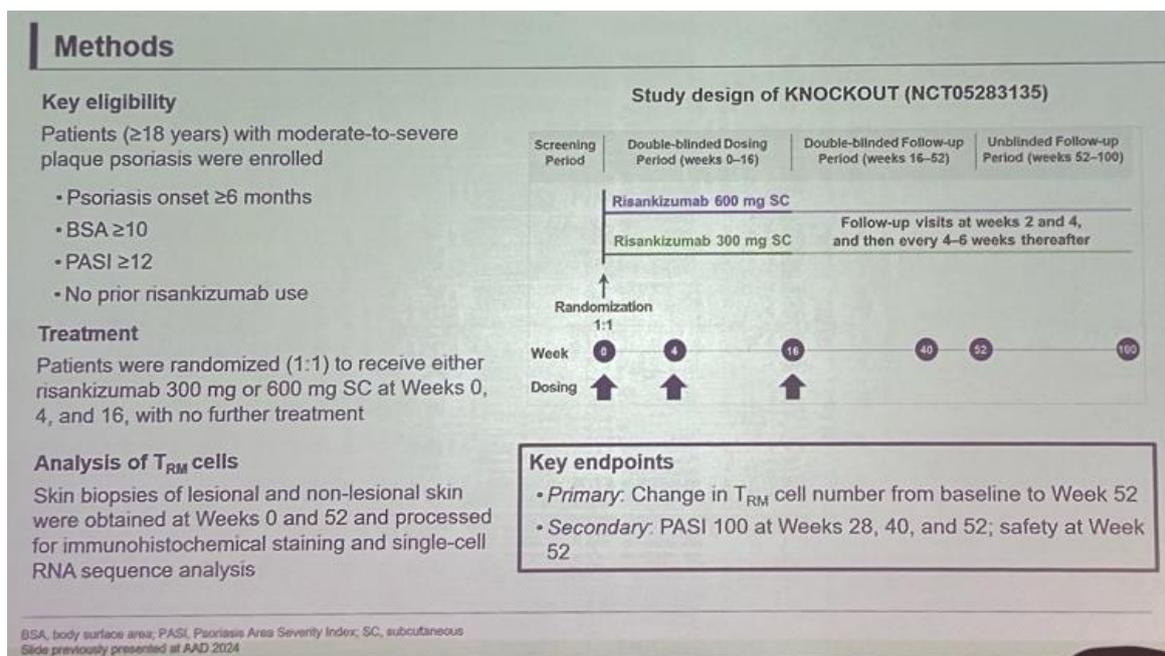
Le Dr Andrew Blauvelt, venu d'Oregon (États-Unis), a présenté les résultats de l'étude « knock-out », une étude pilote visant à éradiquer l'inflammation et certaines cellules TRM dans les tissus touchés par le psoriasis avec une dose initiale élevée de risankizumab afin d'induire une rémission de la maladie.

Les cellules TRM CD8 de l'épiderme, dépendantes de l'IL-23, seraient un élément clé de la pathogenèse du psoriasis. Les participants atteints de psoriasis sévère ont été randomisés pour recevoir une dose de charge de 300 mg ou de 600 mg de risankizumab. L'étude a été réalisée en double aveugle, c'est-à-dire que tous les patients ont reçu 4 injections au début de l'étude, mais avec des doses différentes.

À la semaine 100, deux des 18 patients n'avaient toujours pas présenté d'anomalie. Quatre patients sur 18 ont conservé un PASI de 90 et 75 % des patients ont vu leur psoriasis réapparaître progressivement en l'espace d'un an.

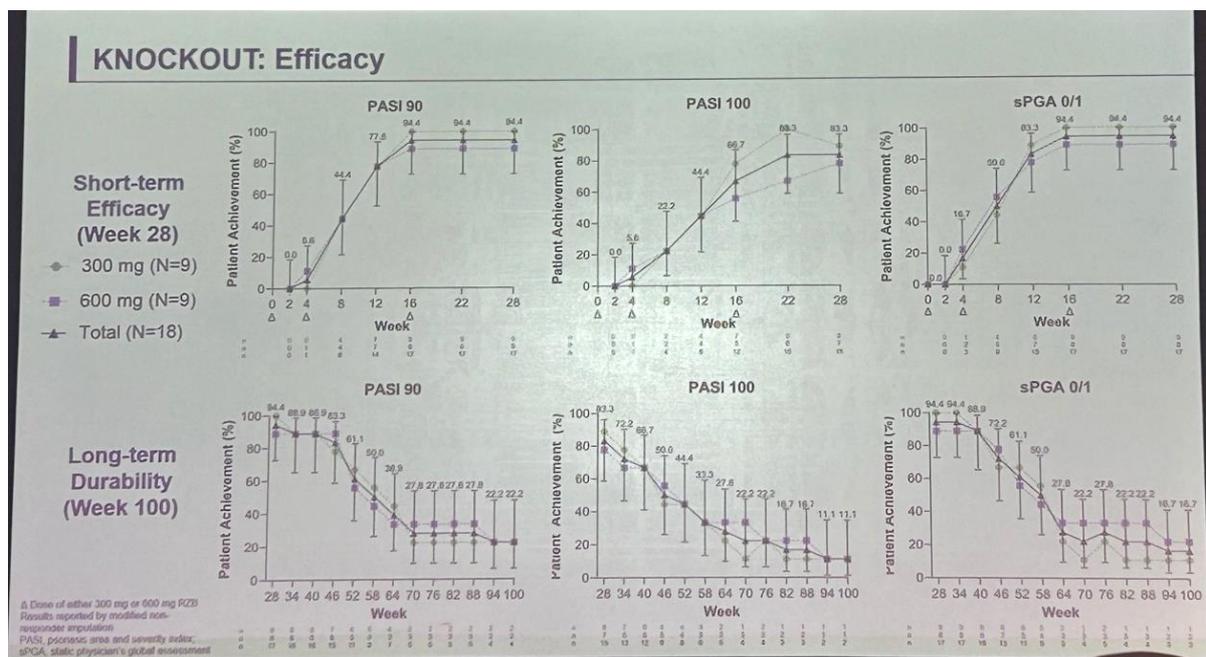
Aucun problème de sécurité n'a été observé et n'était attendu par l'équipe chargée de l'essai, car des doses similaires sont utilisées dans la pratique clinique chez les patients atteints de MICI.

Le risankizumab régule la signalisation de l'IL-7 en réduisant le nombre de cellules TRM 17 CD8+. Les cellules TRM TH1 ne sont pas affectées.



En résumé, les résultats sont les suivants :

- Le risankizumab à forte dose a permis d'obtenir un haut niveau d'efficacité à court terme et de durabilité des réponses à long terme, sans qu'aucun nouvel effet indésirable n'ait été signalé.
- 36 semaines après la dernière dose de risankizumab :
 - les cellules T mémoires CD8+ résidentes ont été nettement réduites dans la peau lésionnelle ;
 - réduction de l'expression de l'IL-7 et de l'IL-15, toutes deux impliquées dans la préservation des TRM ;
 - réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes.



Le Dr Blauvelt a conclu que ces données constituent une justification mécaniste de la durabilité de la réponse au risankizumab et soutiennent l'induction à haute dose de l'agent IL-23. Il a également émis l'hypothèse que si l'on répétait l'expérience sur des groupes atteints de maladies de courte durée, on obtiendrait probablement une proportion plus élevée de patients dont la maladie est contrôlée à la semaine 100. Il est nécessaire de poursuivre les recherches sur un échantillon plus large.

Modification de la maladie dans le psoriasis : mythe ou réalité ?

Intervenant : Professeur Kave Shams

Le professeur Kave Shams, de Leeds (Royaume-Uni), a abordé le concept de modification de la maladie dans son exposé. L'objectif d'obtenir une peau nette ou quasi nette dans le psoriasis est désormais une réalité, et les patients demandent de plus en plus souvent à quel moment ils peuvent arrêter le traitement après avoir atteint ce stade. Si les médicaments biologiques ont permis à 50 % des patients atteints de polyarthrite

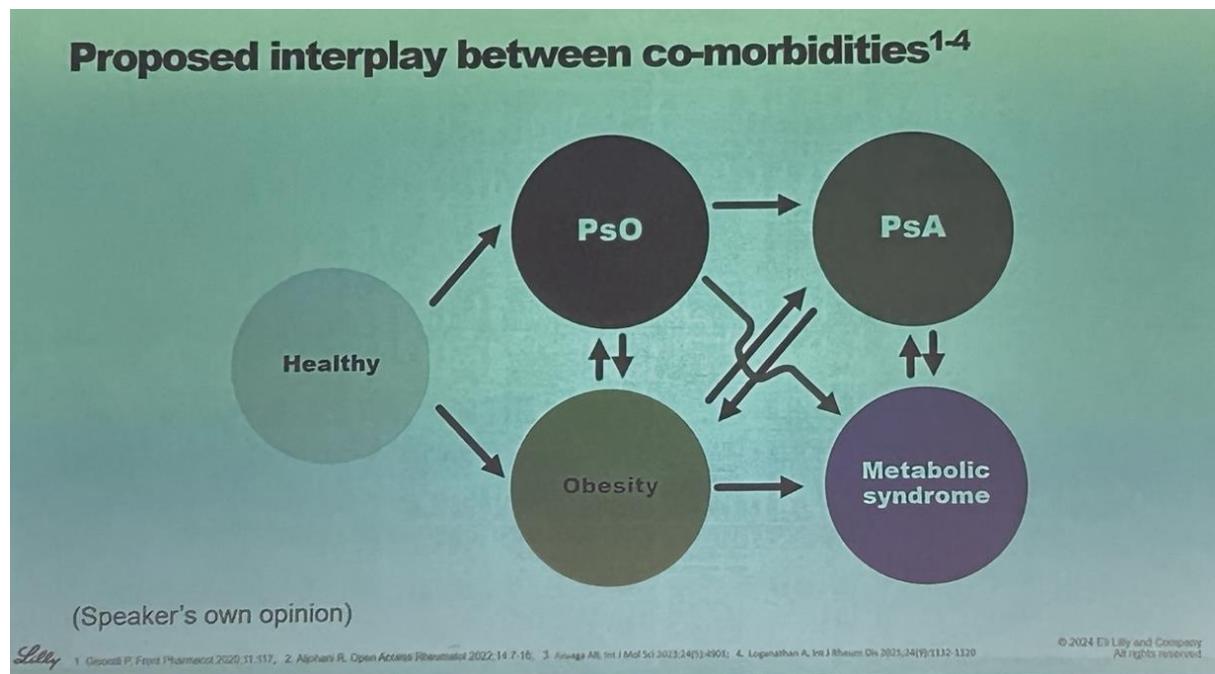
rhumatoïde d'obtenir une rémission, le psoriasis n'a pas encore atteint le même niveau de réussite.

La définition de la rémission, qui n'inclut pas l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI) dans les lignes directrices publiées, constitue un problème majeur. Lorsque le traitement est interrompu, de nombreux patients atteints de psoriasis rechutent, dans l'année qui suit pour la plupart d'entre eux. La mémoire immunologique contribue à la réapparition des plaques dans les mêmes zones.

Un autre facteur important est la demi-vie du médicament. Les essais cliniques portant sur la modification de la maladie doivent faire la différence entre une véritable modification de la maladie et l'action prolongée d'un médicament en raison de sa longue demi-vie.

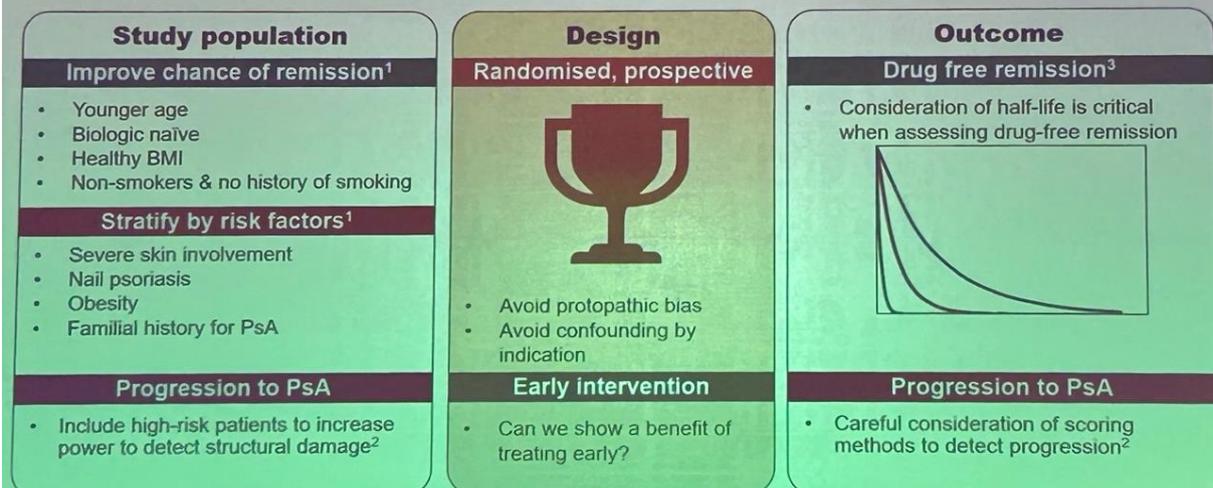
La durée du psoriasis est liée à un risque plus élevé de développer une arthrite psoriasique (PsA), mais la relation exacte entre le psoriasis cutané et le développement du PsA n'est pas claire. Il est difficile d'identifier les patients qui évolueront vers un PsA en raison de facteurs tels que le biais protopathique, qui consiste à traiter une maladie avant qu'elle ne soit visible, sur la base du risque présumé.

L'interaction entre les différentes comorbidités du psoriasis, telles que l'obésité, est complexe. L'obésité provoque non seulement une inflammation, mais elle exerce également une pression sur les articulations, ce qui peut contribuer au développement du PsA. En outre, la réduction de l'activité physique due à la prise de poids peut exacerber les problèmes articulaires.



La conception des études portant sur la modification de la maladie dans le psoriasis doit tenir compte de ces interactions complexes. La définition de la rémission est appelée à évoluer et devrait à terme intégrer les résultats rapportés par les patients, qui sont actuellement absents de la définition Delphi de la rémission.

Considerations for study design: disease modification in PsO



S Lilly

1. Enckwitz E. *Dermatol Ther (Heidelberg)* 2024;14(1):1-3. 2. van der Heijde D. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):16. 3. Mason Rognaoui M, et al. *Am J Clin Dermatol* 2022;23(4):433-447.

© 2024 Eli Lilly and Company
All rights reserved.

Dosage biologique de précision dans le psoriasis : développement, validation et bêta-test d'un tableau de bord pour le suivi thérapeutique des médicaments (TDM)

Intervenante : Dr Charlotte Thomas

Le Dr Charlotte Thomas, du King's College de Londres, a présenté un cadre pour le dosage biologique de précision dans le psoriasis, en soulignant la variabilité des réponses des patients au traitement. Certains patients sont des « super répondeurs », tandis que d'autres ont besoin de doses plus ou moins élevées pour maintenir le contrôle de la maladie.

- **Dosage personnalisé** : le concept de **dosage de précision basé sur un modèle** utilise la modélisation informatique pour adapter le traitement biologique en fonction des caractéristiques individuelles du patient. Cette approche vise à optimiser l'efficacité du traitement tout en minimisant les effets secondaires.
- **Tableau de bord du dosage de précision** : un tableau de bord de suivi thérapeutique des médicaments (TDM) a été développé pour faciliter la personnalisation du dosage. Ce tableau de bord utilise un modèle pharmacocinétique (PK), qui combine des facteurs propres au patient afin de fixer un niveau sérique cible. L'objectif est d'atteindre un PASI maximal de 90.
- **Génération rapide de l'intervalle thérapeutique** : le tableau de bord peut générer un intervalle thérapeutique personnalisé en moins de deux minutes, ce qui simplifie le processus de dosage.
- **Étude sur le psoriasis PLAN** : une étude est en cours pour explorer les facteurs réels qui affectent les niveaux thérapeutiques des produits biologiques, bien

que les conditions exactes qui influencent ces niveaux ne soient pas encore claires.

En conclusion, cette recherche met en évidence le potentiel du dosage de précision dans le traitement du psoriasis, offrant des stratégies thérapeutiques personnalisées susceptibles d'améliorer les résultats des patients et de réduire l'approche essai et erreur du traitement biologique.

Stratification des produits biologiques sur la base de données réelles

Intervenante : Prof. Lone Skov

Le professeur Lone Skov, de Hellerup (Danemark), a parlé de l'importance de la **stratification des traitements biologiques** dans le psoriasis sur la base de données réelles afin d'améliorer les résultats des patients, de réduire les coûts et de modifier la trajectoire de la maladie. Bien que les médicaments biologiques soient efficaces pour de nombreux patients, il existe encore des cas de **psoriasis réfractaire**, ce qui souligne l'existence d'un besoin de traitement non satisfait.

- **Données du monde réel et registres** : Le professeur Skov a insisté sur le rôle des **registres** dans la collecte des RWE, en notant que les données issues d'essais cliniques ne représentent pas tout à fait les patients réels. Elle a parlé des avantages et des limites de l'utilisation des registres pour mieux comprendre les réponses aux traitements dans la population générale.
- **Survie biologique** :
 - **inhibiteurs de l'IL-23** : ces médicaments présentent la survie la plus durable dans les données du monde réel ;
 - **bimekizumab** : une survie prometteuse avec ce médicament, mais seulement sur une période de 2 ans (données danoises) ;
 - **médicaments biosimilaires** : le passage d'un médicament biosimilaire à un autre (comme l'adalimumab) n'entraîne pas de perte d'efficacité ;
- **facteurs liés au patient et biomarqueurs** :
 - les patients qui répondent bien au début du traitement ont tendance à avoir de meilleures réponses globales et des taux de poussée plus faibles ;
 - **biomarqueurs** : le HLA-C 06:02 est lié à une meilleure survie biologique ;
 - un **super répondeur** peut être défini comme un patient qui obtient un PASI inférieur à 3 pendant plus de 5 ans avec un seul produit biologique ;
 - les patients **réfractaires au traitement** peuvent être définis comme ceux qui ont subi plus de trois échecs thérapeutiques en utilisant au moins deux voies biologiques différentes.
- **Comorbidités et réponse au traitement** :
 - les données de l'étude BADBIR suggèrent que les comorbidités multiples ne sont pas un facteur prédictif important de la réponse au traitement ;
 - un traitement systémique précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats, et les DMARD, ainsi que les inhibiteurs de l'IL-17/IL-23, sont associés à une réduction du risque de développer une arthrite psoriasique (PsA).
- **Sécurité et efficacité** :

- **préoccupations en matière de sécurité** : les patients du monde réel subissent davantage d'effets secondaires, souvent plus graves que dans les essais cliniques. Cependant, les inhibiteurs de TNF ont montré une réduction du risque de cancer dans des données réelles, comme nous l'avons vu plus haut ;
- **événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE)** : pas de risque accru avec l'ustekinumab chez 60000 patients en situation réelle ;
- **les super répondeurs** : les données britanniques suggèrent que les **super répondeurs** sont plutôt des hommes et qu'ils obtiennent un succès à long terme avec les médicaments biologiques.
- **considérations futures** : le professeur Skov a conclu en soulignant la nécessité de réaliser davantage d'essais contrôlés randomisés (ECR) afin d'évaluer une bonne fois pour toutes la capacité de traitements spécifiques à réduire le risque d'évolution vers un PsA.

En conclusion, les RWE sont essentielles pour stratifier les traitements biologiques afin de mieux faire correspondre les patients aux thérapies les plus efficaces pour eux, en particulier pour les cas réfractaires, tout en tenant compte des problèmes de sécurité et des comorbidités dans la population générale. Dans l'ensemble, les données suggèrent que les patients qui ont commencé un traitement systémique de façon précoce ont eu de meilleurs résultats globaux.

Utiliser la puissance des RRP pour mieux comprendre la prise en charge du psoriasis - Étude POSITIVE

Intervenant : Prof. Ulrich Mrowietz

Le professeur Ulrich Mrowietz, de Kiel (Allemagne), a fait référence à l'idée du professeur Jonathan Barker selon laquelle la dermatologie se trouve actuellement dans une phase d'évolution et non de révolution, particulièrement en ce qui concerne la prise en charge du psoriasis. Traditionnellement, on mettait l'accent sur les symptômes cutanés visibles, tels que l'indice de surface et de gravité du psoriasis (PASI), mais il devient de plus en plus important de comprendre l'expérience du patient.

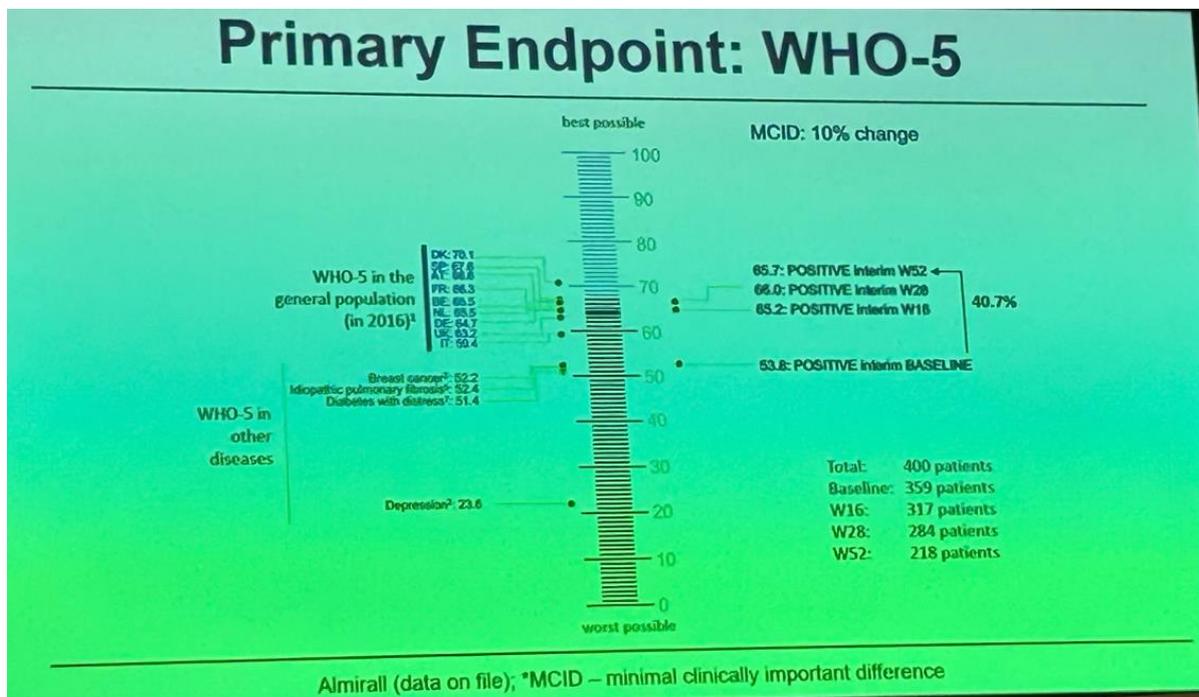
L'OMS préconise des soins de santé centrés sur la personne, en passant de la question « Quel est votre problème ? » à la question « Qu'est-ce qui compte pour vous ? ». Cette approche met en évidence la nécessité d'actualiser les résultats rapportés par les patients (RRP). Les RRP traditionnels tels que l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI) présentent souvent les questions sous un angle négatif, ce qui n'est pas forcément le moyen le plus efficace d'appréhender le bien-être des patients. Le questionnaire OMS-5, plus positif et centré sur le patient, met l'accent sur le bien-être général plutôt que sur les préoccupations liées à la maladie.

What Matters to YOU?

Please respond to each item by marking <u>one box per row</u> , regarding how you felt in the last two weeks.		All of the time	Most of the time	More than half the time	Less than half the time	Some of the time	At no time
WHO 1	I have felt cheerful in good spirits.	<input type="checkbox"/>					
WHO 2	I have felt calm and relaxed.	<input type="checkbox"/>					
WHO 3	I have felt active and vigorous.	<input type="checkbox"/>					
WHO 4	I woke up feeling fresh and rested.	<input type="checkbox"/>					
WHO 5	My daily life has been filled with things that interest me.	<input type="checkbox"/>					

WHO-5 questionnaire for wellbeing

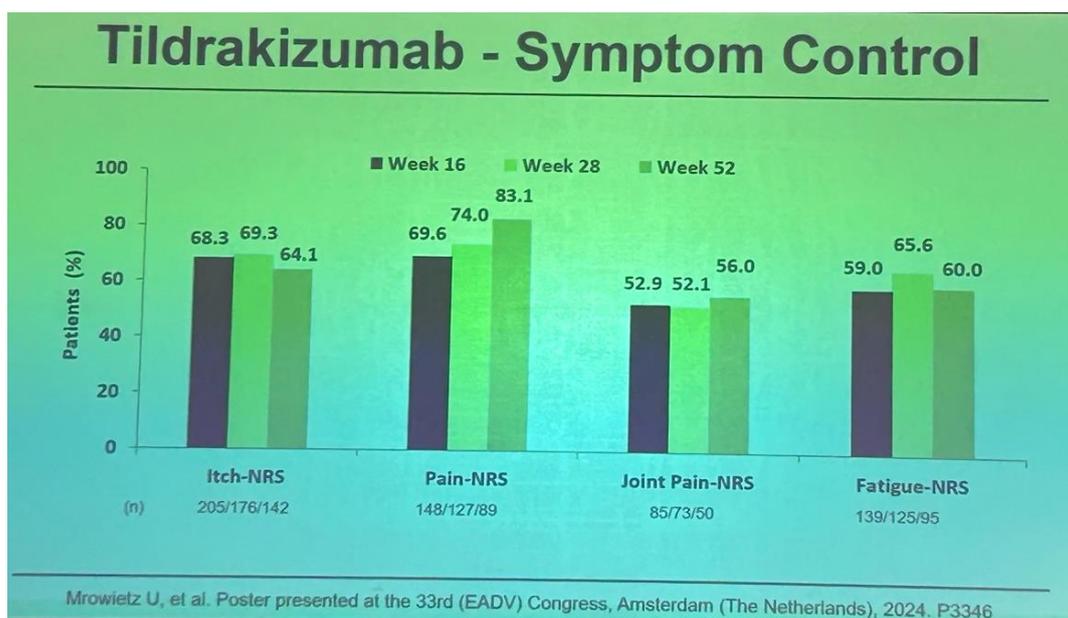
L'étude **POSITIVE** a analysé l'impact du tildrakizumab, un inhibiteur de l'IL-23, sur les patients atteints de psoriasis, en évaluant leur bien-être à l'aide de RRP tels que l'échelle OMS-5. L'étude a également pris en compte le bien-être des partenaires des patients et de leurs médecins. L'objectif était d'étudier l'impact du psoriasis non seulement sur le patient, mais aussi sur ses proches. Le score OMS-5, qui évalue le bien-être général, a été utilisé comme référence, et les scores de base étaient similaires à ceux obtenus dans d'autres maladies graves, telles que le cancer du sein, un changement de 10 % étant considéré comme une différence minimale cliniquement pertinente (MCID).



Les principales conclusions de l'étude sont les suivantes :

- **efficacité du tildrakizumab** : une amélioration significative a été observée, avec des scores PASI inférieurs à 2 à la semaine 16, et une amélioration continue à la semaine 28. La diminution du PASI s'est accompagnée d'une amélioration du DLQI, ce qui indique une meilleure qualité de vie ;
- **symptômes traités** : la douleur et les démangeaisons étaient des préoccupations importantes, et l'étude a également utilisé le score NRS de gravité de la douleur et l'évaluation de la fatigue, qui sont moins courants en dermatologie mais fréquemment utilisés en rhumatologie. La fatigue est corrélée à l'inflammation ;
- **impact sur des zones spécifiques** : le psoriasis du cuir chevelu a montré la plus grande amélioration en termes de démangeaisons et de stigmatisation des pellicules, les patients ayant une peau nette ou quasi nette à la semaine 16. Le psoriasis de l'ongle a montré une amélioration significative après 1 an. La paume des mains et la plante des pieds ont également montré une amélioration de plus de 80 % à la semaine 16 ;
- **impact sur les partenaires et les médecins** : le bien-être des partenaires s'est amélioré tout au long de l'étude, et la satisfaction des médecins a également augmenté, ce qui suggère que le traitement a eu un impact positif non seulement sur les patients, mais aussi sur leurs systèmes de soutien et sur les prestataires de soins de santé.

En conclusion, l'étude POSITIVE montre l'intérêt d'utiliser des RRP tels que l'OMS-5 pour mieux comprendre les effets plus larges du traitement du psoriasis, en allant au-delà des symptômes cutanés visibles pour prendre en compte la qualité de vie globale du patient, ainsi que le bien-être de ses partenaires et des médecins qui s'occupent de lui.



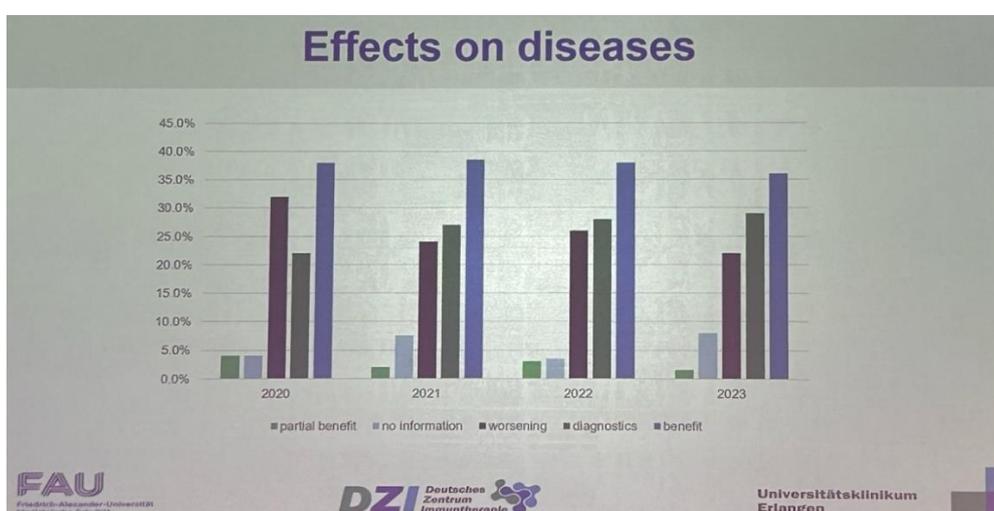
Comités cliniques interdisciplinaires sur les maladies inflammatoires chroniques - effets bénéfiques sur le psoriasis

Intervenant : Dr Michael Sticherling

Le Dr Michael Sticherling, de Erlangen (Allemagne), a présenté les résultats d'une étude observationnelle rétrospective portant sur l'impact des comités cliniques interdisciplinaires sur la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques, notamment le psoriasis. Ces réunions hebdomadaires de l'équipe multidisciplinaire (MDT) regroupent des dermatologues, des rhumatologues et des gastro-entérologues.

Points clés de l'étude :

- **Données démographiques concernant les patients** : environ 13 % des patients avaient moins de 18 ans et, pour 21 %, le psoriasis constituait le diagnostic principal.
- **Études de cas** : en moyenne, 7,5 patients ont été présentés lors de chaque réunion d'une heure de la MDT.
- **Avantage pour la prise en charge des patients** : l'approche interdisciplinaire a apporté des avantages significatifs pour la prise en charge des patients, en améliorant la stratégie globale de traitement du psoriasis et d'autres maladies inflammatoires chroniques.



En conclusion, l'étude souligne que les réunions collaboratives de la MDT améliorent les soins apportés aux patients en intégrant l'expertise des différentes spécialités, pour une meilleure prise en charge du psoriasis et des affections connexes.

Psoriasis : passé, présent et futur

Intervenant : Dr Mark Lebwohl

Le Dr Mark Lebwohl, de New York (États-Unis), a donné une conférence exceptionnelle, offrant une vue d'ensemble de la prise en charge du psoriasis, de ses traitements historiques aux progrès actuels et aux pistes à développer.

- **Les traitements historiques** : le psoriasis était autrefois traité à l'aide de produits tels que l'arsenic et les vaccins streptococciques, avant la découverte de cytokines telles que l'IL-12 et l'unité P40, qui a conduit au développement de l'*ustekinumab*.
- **Les traitements actuels** : le Dr Lebwohl a évoqué divers traitements qu'il a contribué à mettre au point dans le cadre d'essais cliniques, en soulignant leur efficacité :
 - **bimekizumab** : à la semaine 4, 75 % des patients ont atteint un PASI de 75 avec ce traitement ;
 - **inhibiteurs de l'IL-17** : ces médicaments agissent très rapidement et des améliorations sont souvent constatées en l'espace d'une semaine. Des médicaments comme l'*ixekizumab* et le *secukinumab* permettent d'obtenir des réponses durables pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans ;
 - **tildrakizumab** et **deucravacitinib** : les deux produits présentent une durabilité élevée, le deucravacitinib offrant une réponse durable à 3 ans ;
 - **inhibiteurs de l'IL-23** : selon les données de BADBIR, ce sont ces derniers qui ont montré la plus grande durabilité.
- **Arthrite psoriasique (PsA)** : les traitements anti-IL-23 sont moins efficaces pour le PsA, bien que le *guselkumab*, administré pendant 4 semaines, montre une certaine amélioration. L'*upadacitinib* (un inhibiteur de JAK) a montré une amélioration de 20 % à raison de 30 mg/jour, en particulier en association avec des inhibiteurs de l'IL-17.
- **Psoriasis de l'ongle** : les inhibiteurs de l'IL-17 et de l'IL-23 présentent une efficacité significative, en particulier pour les ongles des mains dans les 6 mois et pour les ongles des pieds dans les 1 à 2 ans.
- Nouveaux agents :
 - **icotrokinra** : nouvelle option thérapeutique dans le psoriasis et l'arthrite psoriasique ;
 - **inhibiteurs de JAK** : les inhibiteurs de TYK2 comme le deucravacitinib agissent lentement, avec un pic d'efficacité à 6 mois ;
 - **médicaments anti-obésité** : les agonistes du GLP-1 renforcent l'efficacité des traitements biologiques, même si les effets secondaires gastro-intestinaux dépendent de la dose.
- **Besoins non satisfaits dans le psoriasis** : des recherches sont en cours pour trouver de meilleurs traitements pour le PsA, de petites molécules pour le PPP et des stratégies pour améliorer le psoriasis de l'ongle. L'association de traitements telle que le *dupilumab* avec des médicaments contre l'obésité est également prometteuse.

- **Pistes à développer** : le Dr Lebwohl a souligné le potentiel fascinant des traitements contre l'eczéma et les évolutions à venir dans le psoriasis, notamment les traitements combinés et les nouveaux produits biologiques.

En conclusion, des progrès significatifs ont été réalisés dans le traitement du psoriasis, avec le développement de thérapies prometteuses et une meilleure compréhension des complexités et des comorbidités de la maladie.

Le zasocitinib (TAK-279), un inhibiteur allostérique oral hautement sélectif de TYK2, module les voies cytokiniques centrales qui déterminent la réponse clinique chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Intervenant : Dr James Krueger

Le Dr James Krueger, de New York, a présenté les résultats de l'étude de phase IIb sur le zasocitinib (TAK-279), un inhibiteur oral hautement sélectif de TYK2 qui module les principales voies cytokiniques impliquées dans le psoriasis. Il cible les cytokines qui favorisent la progression de la maladie, en particulier l'IL-17A et l'IL-17F, qui jouent un rôle central dans la réponse inflammatoire en cas de psoriasis.

Dans cette étude de phase IIb, environ 70 % des patients ont atteint un PASI de 75. Ces données proviennent d'un sous-ensemble de patients ayant fourni une biopsie de peau et des échantillons sanguins pour analyse.

Principales conclusions de l'étude :

- une réduction significative de l'IL-17A, de l'IL-17F et d'autres marqueurs inflammatoires, tels que l'IL-22, a été observée ;
- une diminution du KRT16, un marqueur de l'inflammation cutanée, a été corrélée à une amélioration des scores PASI ;
- le médicament a démontré un effet dose-dépendant sur les gènes différenciellement exprimés dans les lésions psoriasiques, notamment le KRT16 ;
- l'IL-17C a été identifié comme un amplificateur de la réponse psoriasique ;
- une inhibition de 80 % de l'IL-17A et de l'IL-17F a permis une amélioration substantielle du PASI.

Cette étude suggère que le zasocitinib cible efficacement les principales voies inflammatoires du psoriasis, offrant un potentiel d'amélioration clinique significative dans les cas modérés à sévères.

Que reste-t-il à découvrir sur le psoriasis ?

Parmi les pistes de recherche future suggérées à l'issue de cette conférence, on peut citer :

- les besoins non satisfaits dans le psoriasis résistant aux traitements - possibles domaines cibles pour des recherches plus approfondies :
 - le rôle de l'IFN1 ;
 - les traitements par cellules CAR- T ;

- les perfusions de CSM ;
- les essais randomisés visant à déterminer si le contrôle du psoriasis cutané (PsO) à l'aide de produits biologiques réduit réellement le risque de développer un PsA ;
- la compréhension des comorbidités liées au psoriasis et leur incidence sur les futurs traitements de la maladie ;
 - l'obésité et les agonistes du GLP-1 dans le psoriasis ;
 - l'utilisation de la metformine dans le psoriasis ;
 - les mécanismes qui sous-tendent les gènes des maladies cardiovasculaires associés au risque de psoriasis et possibilité d'en faire des cibles thérapeutiques potentielles ;
- la poursuite des recherches sur l'impact des changements de régime alimentaire et de mode de vie sur le psoriasis ;
- la poursuite des recherches sur le rôle des mélanocytes dans la pathogenèse du psoriasis ;
- la poursuite des recherches sur le microbiome intestinal et son rôle dans la pathogenèse et le traitement du psoriasis ;
- la manière de transcrire les biomarqueurs extraits des tissus, issus de la recherche, en tests au chevet du patient afin de mieux stratifier les traitements et d'identifier les super répondeurs ;
- le développement d'une technologie d'aide au diagnostic et à la prise en charge du psoriasis ;
 - l'intelligence artificielle et l'intelligence augmentée pour une meilleure évaluation de la sévérité du psoriasis ;
 - les technologies axées sur le patient pour faciliter le suivi virtuel des patients atteints de psoriasis ;
- la poursuite des recherches sur la modification de la maladie grâce au traitement ;
 - la poursuite des recherches sur les implications cliniques de la déplétion en cellules T TRM CD8+.
- En fin de compte, peut-on guérir du psoriasis ?

Curing Psoriasis

Su M. Lwin^{1,2,7}, Shir Azrielant^{2,3,7}, Juan He^{2,4} and Christopher E.M. Griffiths^{2,5,6}



As medicine advances, cures are being found for diseases that were previously considered incurable, as is the case for some types of cancer. Traditionally, the term cure is reserved for resolution of disease, both at a clinical and a molecular level, which continues after cessation of treatment. Biologic therapies have revolutionized the definition of remission in severe psoriasis, with some patients achieving long-lasting disease suppression, but the disease nearly always relapses on withdrawal of the drug. Our improved understanding of the pathomechanisms of psoriasis, coupled with anecdotal reports of long-term clearance of the disease after cell-based therapies, leads us to the hypothesis that psoriasis is curable. We propose that cure of psoriasis can be achieved by restoring immune homeostasis through a combinatorial, personalized medicine approach encompassing early intervention to include biologics, advanced therapeutics, and lifestyle modification.

Keywords: Advanced therapies, Biologics, Cure, Lifestyle modification, Personalized medicine, Psoriasis

Journal of Investigative Dermatology (2024) **144**, 2645–2649; doi:10.1016/j.jid.2024.09.012

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic, immune-mediated, inflammatory skin disease that is both life ruining and life shortening. It affects at least 60 million people worldwide and is associated with several important medical conditions, including cardiometabolic disease, psoriatic arthritis, and depression (Griffiths et al., 2021). Although biologics targeting single cytokine pathways have been transformational for patients with severe psoriasis, there are limitations in their therapeutic reach, and the disease tends to relapse upon drug withdrawal. Moreover, there is an escalating number of patients who have failed all available therapeutic options and regimens, further contributing to the significant psychosocioeconomic burden caused by psoriasis to both the individual and society. This presents a compelling case to find curative therapies for psoriasis.

Psoriasis is genetically predetermined—currently 109 susceptibility loci (Dand et al., 2023¹)—but no genetic markers predictive either of spontaneous resolution, as seen in guttate psoriasis, or of disease severity exist. Only 28% of cases can be ascribed purely to heritability, thus implicating additional genetic variants, gene–gene interactions, and epigenetic modulation of gene transcription when the individual is exposed to environmental triggers, such as streptococcal infection, drugs, stress, smoking, alcohol, and obesity (Griffiths et al., 2021; Mateu-Arrom and Puig, 2023). This leads to a complex interplay between innate and adaptive immune responses. T lymphocytes, dendritic cells (DCs), keratinocytes, and fibroblasts are integral to the IL-23/type 17 T cell (T17) axis that underpins the pathogenesis of psoriasis (Francis et al., 2024; Kim et al., 2022) (Figure 1).

In our review in 2021 (Griffiths et al., 2021), we stated that “psoriasis cannot currently be cured”; however, we now hypothesize that psoriasis can be cured. For the purposes of this article, we reserve the term cure to pertain to psoriasis itself, which is a disease of the skin. We propose that patients with psoriasis would be cured if off treatment and disease free for at least 5 years, akin to the situation in cancer. Furthermore, we propose that cure can be attained by disrupting the pathogenic factors that fuel the perpetual production of effector cytokines and a feed-forward inflammatory loop. Thus, cure of psoriasis should be accompanied by restoration of immune homeostasis. This can be facilitated by managing patients according to the tenets of P4 medicine, namely, in a preventative, personalized, predictive, and participatory manner (Hood and Flores, 2012). Such an approach

¹St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ²St John's Institute of Dermatology, School of Basic & Medical Biosciences, King's College London, London, United Kingdom; ³Division of Dermatology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ⁴School of Medicine, Nankai University, Tianjin, China; ⁵Centre for Dermatology Research, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom; and ⁶Department of Dermatology, King's College Hospital NHS Foundation Trust, King's College London, London, United Kingdom

⁷These authors contributed equally to this work.

Correspondence: Christopher E. M. Griffiths, Department of Dermatology, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, United Kingdom. E-mail: chris.griffiths@kcl.ac.uk

Abbreviations: BiTE, Bispecific T-cell engager; CAR, chimeric antigen receptor; DC, dendritic cell; HSC, hematopoietic stem cell; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IMiD, immune-mediated inflammatory disease; MSC, mesenchymal stromal cell; SLE, systemic lupus erythematosus; T17, type 17 T cell; Th, T helper; Treg, regulatory T cell; TRM, tissue-resident memory T cell.

Received 25 July 2024; revised 5 September 2024; accepted 6 September 2024; corrected proof published online 22 October 2024

¹ Dand N, Stuart PE, Bewes D, Ellinghaus D, Nitham J, Saklatvala JR, et al. GWAS meta-analysis of psoriasis identifies new susceptibility alleles impacting disease mechanisms and therapeutic targets. *medRxiv*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.10.04.23296543v1.full.pdf>; 2023 (accessed October 15, 2024).

Su M. Lwin, Shir Azrielant, Juan He, Christopher E.M. Griffiths, *Curing Psoriasis*, *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 144, Issue 12, 2024, Pages 2645-2649. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.09.012>

Conclusion

La conférence 2024, intitulée « Psoriasis, de la génétique à la clinique », a mis en lumière de nombreuses avancées passionnantes dans la compréhension et le traitement du psoriasis. Si certains nouveaux traitements recourent à des thérapies historiques, la conférence a également permis de réfuter plusieurs idées erronées. Les principaux développements comprennent l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, avec une attention croissante portée à la **modification de la maladie** et aux **stratégies thérapeutiques personnalisées**. Ces progrès visent à adapter les traitements aux besoins individuels des patients, ce qui pourrait améliorer considérablement les résultats. En outre, la possibilité de guérir le psoriasis suscite un optimisme croissant, ce qui marque un tournant dans l'approche et la prise en charge de la maladie.