

# DERMATOLOGIE

## Conférences Scientifiques<sup>MC</sup>

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES  
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA  
DIVISION DE DERMATOLOGIE,  
CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

## Thérapies biologiques du psoriasis

Par ANNE GOODFELLOW, MSC. et MARIE ST-JACQUES, M.D., FRCPC

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique causée par les lymphocytes T, caractérisée par l'hyperprolifération des kératinocytes. On estime que cette maladie cutanée courante atteint 2 % de la population mondiale<sup>1</sup>. Environ 20 % des patients atteints de psoriasis sont affectés par les formes modérée à grave de la maladie, qui est associée à une morbidité psychosociale importante et à une qualité de vie réduite<sup>2,3</sup>. Le psoriasis modéré à grave nécessite fréquemment une photothérapie à long terme ou des traitements systémiques dont le faible degré de tolérabilité et d'innocuité suscite d'importantes préoccupations<sup>4,5</sup>. Le psoralène conjointement aux rayons ultraviolets A (PUVA thérapie) augmente le risque de cancer de la peau lorsqu'il est utilisé à long terme<sup>6</sup>. Le méthotrexate (MTX), l'agent systémique dont l'utilisation est la plus répandue, peut causer une hépatotoxicité et de l'asthénie, et rarement des effets toxiques sur la moelle osseuse<sup>5</sup>. L'acitrétine est extrêmement tératogène, alors que la cyclosporine cause de l'hypertension et une néphrotoxicité<sup>5</sup>.

Comparativement à ces traitements conventionnels qui affectent les voies communes à toutes les cellules, les nouvelles thérapies biologiques ciblent des composantes spécifiques du système immunitaire et peuvent fournir des options thérapeutiques plus sûres. Après un bref résumé des mécanismes immunologiques à la base du psoriasis et des thérapies biologiques, ce numéro de *Dermatologie – Conférences scientifiques* présente un aperçu de quatre agents biologiques qui se situent au tout premier plan dans le traitement du psoriasis : l'alefacept, l'efalizumab, l'etanercept et l'infliximab.

### Les mécanismes immunologiques à la base du psoriasis

Dans les lésions du psoriasis vulgaire, le cycle des kératinocytes est considérablement raccourci, ce qui cause une augmentation deux fois supérieure à la normale du nombre des cellules qui se divisent, produisant un épithélium hyperplasique<sup>7</sup>. On reconnaît maintenant que les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> de type 1 stimulent cette hyperprolifération et sont nécessaires au maintien des plaques psoriasiques<sup>8</sup>. De nombreux progrès ont été effectués dans la compréhension des mécanismes immunologiques à la base du psoriasis au cours des deux dernières décennies<sup>9,10</sup>. Ces mécanismes dont les lymphocytes T sont à l'origine sont analysés et résumés ci-dessous.

### Activation initiale des lymphocytes T

Tout d'abord, les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) traitent l'antigène et migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux où elles interagissent avec les lymphocytes T naïfs. Ce processus est causé par l'interaction de protéines à la surface des lymphocytes T, soit l'antigène-1 associé à la fonction leucocytaire (LFA-1) et la molécule CD2, avec la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et la molécule LFA-3 sur les CPA. Le premier signal d'activation est émis lors de la liaison du complexe récepteur T à un antigène présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité de la CPA. Un deuxième signal est nécessaire pour l'activation des lymphocytes T. Ce signal de costimulation résulte de la liaison des paires récepteur-ligand sur l'APC et les lymphocytes T. Cela entraîne la différenciation et l'expansion des lymphocytes T effecteurs de type 1. On ne connaît pas l'antigène qui initie ce processus dans le psoriasis.

### Migration des lymphocytes T dans la peau

La migration des lymphocytes T dans la peau est un processus en plusieurs étapes qui est régulé par des facteurs sécrétés et des interactions cellulaires. Cette migration nécessite l'activation de protéines à la surface des lymphocytes T et de molécules d'adhésion, telles que la LFA-1 et l'ICAM,

### Membres de la Division de dermatologie

Denis Sasseville, MD, Chef de service  
Rédacteur, *Dermatologie – Conférences scientifiques*

Alfred Balbul, MD  
Alain Brassard, MD  
Judith Cameron, MD  
Wayne D. Carey, MD  
Ari Demirjian, MD  
Anna Doellinger, MD  
Odette Fournier-Blake, MD  
Roy R. Forsey, MD  
William Gerstein, MD  
David Gratton, MD  
Manish Khanna, MD  
Raynald Molinari, MD  
Brenda Moroz, MD  
Khue Huu Nguyen, MD  
Elizabeth A. O'Brien, MD  
Wendy R. Sissons, MD  
Marie St-Jacques, MD  
Beatrice Wang, MD  
Ralph D. Wilkinson, MD



Centre universitaire de santé McGill

McGill University Health Centre

Centre universitaire de santé McGill  
Division de dermatologie  
Hôpital Royal Victoria  
687, avenue Pine, Ouest  
Bureau A 4.17  
Montréal, Québec H3A 1A1  
Tél. : (514) 842-1231, poste 34648  
Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de *Dermatologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill

<b>Tableau 1 : Thérapies biologiques du psoriasis (approuvées ou à un stade avancé de développement)</b>				
<b>Agent</b>	<b>Mécanisme</b>	<b>Préparation</b>	<b>Dose/voie d'administration</b>	<b>Statut d'approbation</b>
<b>Réduit le nombre de lymphocytes T effecteurs</b>				
Alefacept	Immunomodulateur des lymphocytes T (CD2)	Protéine de fusion LFA-3	Hebdomadairement IM ou IV	Demande d'approbation
<b>Inhibent l'activation, la migration des lymphocytes T</b>				
Efalizumab	Anti-CD11a	ACm humanisé	Hebdomadairement SC	Demande d'approbation
CTLA4-Ig	Blocage de la costimulation des lymphocytes T (CD28 et CD152)	Protéine de fusion	Mensuellement IV	Phase II, autres études arrêtées
HuMax-CD4	Anti-CD4	ACm humain	Hebdomadairement IV	Phase II
<b>Inhibent les cytokines inflammatoires des lymphocytes T</b>				
*Etanercept	Anti-TNF- $\alpha$	Protéine de fusion	2x semaine SC	Demande d'approbation
*Infliximab	Anti-TNF- $\alpha$	ACm chimérique	Toutes les 8 semaines perfusion IV	Phase III
*Adalimumab	Anti-TNF- $\alpha$	ACm humain	Toutes les 2 semaines SC	Phase II
Onercept	Anti-TNFbp-17	Protéine de fusion humaine	3x semaine SC	Phase II
CNTO-1275	Anti-IL-126	ACm humain	Dose unique IV/SC	

\* Approuvé par la FDA pour des indications autres que le psoriasis ; ACm = anticorps monoclonal

pour causer l'interaction entre les lymphocytes T et la surface endothéliale.

### **Les cytokines inflammatoires sont à l'origine de la fonction effectrice des lymphocytes T**

Les lymphocytes T dans la peau sont activés pour libérer des cytokines inflammatoires de type T1 telles que l'interféron- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) et l'interleukine (IL)-2, lors de leur interaction avec l'antigène initiateur. Ces cytokines entraînent la sécrétion de protéines comprenant le facteur- $\alpha$  de nécrose des tumeurs (TNF- $\alpha$ )<sup>11</sup>, le facteur de croissance épidermique<sup>12</sup>, le facteur de stimulation des granulocytes et macrophages<sup>13</sup> et l'IL-8<sup>14</sup>. Le TNF- $\alpha$  augmente la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8. Ces protéines causent la migration et l'activation de nouvelles cellules inflammatoires dans la peau, entraînant finalement une plaque psoriasique. Dans le psoriasis, cette infiltration des lymphocytes T et cette réponse immunitaire persistent par opposition à la peau normale où les antigènes sont éliminés par ce processus.

### **Quelles sont les thérapies biologiques ?**

Le *Center for Drug Evaluation and Research* de la *Food and Drug Administration* américaine définit les produits biologiques comme « les virus, le sérum, les toxines, les vaccins, le sang, les produits sanguins, les produits allergènes ou les produits analogues utilisés pour le traitement, la prévention ou la guérison de maladies ou de lésions<sup>15</sup>. Une meilleure compréhension de la pathogenèse

du psoriasis a entraîné la mise au point d'une nouvelle génération de thérapies biologiques qui inhibent des cibles spécifiques de cette réponse immunitaire aberrante causée par les lymphocytes T. Les différents produits biologiques peuvent être classés selon leur mode d'action :

- Réduction du nombre des lymphocytes T activés
- Inhibition de l'activation et de la migration des lymphocytes T
- Inactivation des cytokines inflammatoires qui sont à l'origine des réponses des lymphocytes T dans la peau.

Un résumé des produits biologiques actuels pour le traitement du psoriasis est présenté dans le tableau 1.

### **Thérapie biologique qui réduit le nombre de lymphocytes T activés**

#### **Alefacept (Amevive®)**

#### **Mécanisme d'action**

L'alefacept est une protéine de fusion humaine qui comprend la portion LFA-3 et Fc de l'IgG1. Cette protéine de fusion se lie à la molécule CD2 sur les lymphocytes T et bloque l'interaction entre les molécules LFA-3 et CD2 qui est nécessaire à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T<sup>16</sup>. De plus, l'alefacept occupe les récepteurs Fc $\gamma$ RIII de l'IgG présents sur les cellules NK, entraînant l'apoptose des lymphocytes T qui expriment un taux élevé de molécule CD2<sup>17</sup>. Cet agent possède donc un double mécanisme d'action qui produit une réduction sélective des lymphocytes T de mémoire<sup>18</sup>.

## **Efficacité**

Dans une revue des études de phases II et III menées auprès de plus de 1300 patients atteints de psoriasis, on a constaté que l'alefacept a amélioré considérablement le psoriasis et a induit des rémissions prolongées<sup>19</sup>. Environ un tiers des patients qui ont reçu 12 injections par semaine d'alefacept (7,5 mg par voie intraveineuse ou 15 mg par voie intramusculaire) ont obtenu une réduction  $\geq 75$  % de l'index de surface et de sévérité du psoriasis (PASI) et environ deux tiers ont obtenu une réduction du PASI  $\geq 50$  %. De plus, 40 % et 71 % des patients qui ont reçu 2 cycles de traitement avec l'alefacept ont obtenu une réduction  $\geq 75$  % et  $\geq 50$  % du PASI, respectivement. La durée de cet effet thérapeutique a été prolongée chez plus de la moitié des patients qui ont obtenu une réduction  $\geq 75$  % du PASI par rapport à la valeur de départ ; ils ont maintenu leur amélioration  $\geq 50$  % pendant près d'un an après la première dose de médicament. Aucun phénomène de rebond après l'arrêt du traitement n'a été observé.

## **Événements indésirables et précautions**

Les études de phases II et III avant l'approbation du produit ont révélé que l'utilisation d'alefacept était associée à une faible toxicité<sup>20</sup>. Les seuls événements indésirables étaient les frissons, les blessures accidentelles et les infections mineures, telles que la pharyngite, dont l'incidence était  $\geq 5$  % plus élevée qu'avec le placebo. Les frissons se manifestaient généralement dans les 24 heures après l'administration du traitement.

Les études cliniques ont exclu les patients atteints de lymphocytopénie, VIH-positifs ou atteints d'infection par l'hépatite B et/ou C. L'alefacept ne doit pas être administré avant que son innocuité soit établie dans cette population de patients. Bien que 10 % des patients recevant l'alefacept aient dû interrompre le traitement en raison d'une diminution de la numération des cellules CD4<sup>+</sup> ( $< 250/\text{mm}^3$ ), celle-ci n'était pas associée à une augmentation des infections<sup>21</sup>. L'alefacept ne doit pas être administré aux patients présentant une faible numération des cellules CD4<sup>+</sup> et il faut interrompre son administration si un patient souffre d'une infection significative jusqu'à ce que celle-ci soit enrayée. On doit effectuer hebdomadairement la numération des cellules CD4<sup>+</sup> pendant toute la période du traitement. Les patients recevant des agents immunosuppresseurs présentent un risque accru de développer une maladie lymphoproliférative et un cancer de la peau<sup>22</sup>. On n'a pas rapporté ce risque accru chez les patients recevant l'alefacept, mais la carcinogénicité du médicament ne peut être exclue jusqu'à ce qu'on l'administre pendant de plus longues périodes. Bien que la réactivation de la tuberculose (TB) n'ait pas été observée avec l'alefacept, ce médicament cause l'apoptose des lymphocytes T activés et entraîne un risque théorique de ce phénomène. Le dépistage de la TB peut donc être recommandé.

## **Traitement biologique qui bloque l'activation et la migration des lymphocytes T**

### **Efalizumab (Raptiva®)**

#### **Mécanisme d'action**

L'efalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité  $\alpha$  (CD11a) du LFA-1. En se liant à CD11a, l'efalizumab empêche l'interaction entre le LFA-1 sur les lymphocytes T et l'ICAM-1 sur les APC ou l'endothélium. Cela inhibe l'activation des lymphocytes T<sup>23</sup>, réduit la migration des lymphocytes T vers les cellules inflammées<sup>24</sup> et bloque l'adhésion des lymphocytes T aux kératinocytes<sup>23</sup>.

#### **Efficacité**

Des études multiples de phases I et II ont démontré que le traitement avec l'efalizumab (IV ou SC) entraîne une amélioration clinique et histologique du psoriasis modéré à grave<sup>25</sup>. Les données provenant de deux études de phase III randomisées, à double insu et contrôlées avec placebo ont été regroupées, afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'efalizumab à une dose de 1,0 à 2,0 mg/kg/semaine par voie SC pendant une période de 12 semaines chez des patients atteints de psoriasis de formes modérée à grave<sup>26</sup>. Près d'un tiers des patients qui ont reçu l'efalizumab ont obtenu une réduction  $\geq 75$  % du PASI par rapport à la valeur initiale, contre 3,4 % des patients recevant le placebo. Environ 55 % des patients ont manifesté une amélioration du PASI  $\geq 50$  % comparativement à 15 % des patients traités avec le placebo. Les avantages cliniques étaient observés à partir de 4 semaines après le début du traitement. De plus, le traitement de 12 semaines qui a été prolongé à 24 semaines a entraîné le maintien et l'amélioration des réponses observées à 12 semaines. Dans l'ensemble, chez 80 % des patients qui ont répondu au traitement initial de 12 semaines, l'amélioration de 50 % du PASI a été maintenue après un an de traitement continu. Un nombre semblable de patients recrutés dans une étude multicentrique de phase III récente a montré une amélioration de 75 % de leur PASI avec des injections hebdomadaires d'efalizumab<sup>27</sup>. De plus, les résultats regroupés de 3 études multicentriques de phase III ont révélé que les patients ont rapporté une amélioration significative de leur qualité de vie liée à la maladie et ont observé une diminution de la fréquence et de la gravité du psoriasis durant la période de traitement de 12 semaines<sup>28</sup>.

#### **Événements indésirables et précautions**

Les événements indésirables signalés dans des études cliniques étaient de gravité mineure à modérée et comprenaient des infections non spécifiques (p. ex. le rhume) et des symptômes pseudo-grippaux. Ces événements étaient transitoires et survenaient généralement dans les 24 heures suivant l'administration du médicament. L'incidence était la plus élevée après la première dose et diminuait ensuite et dès la troisième semaine, elle était comparable à celle notée chez les sujets traités avec un

placebo. Certains patients ont manifesté une exacerbation du psoriasis après le retrait du médicament. On n'a pas signalé une augmentation du taux des tumeurs malignes ou la réactivation du TB avec l'usage de l'efalizumab. Cependant, ce sont des risques potentiels et l'efalizumab doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est associé à la photothérapie. Un dépistage de la TB est donc approprié.

## Thérapies biologiques qui bloquent l'activité des cytokines inflammatoires

### Etanercept (Embrel®)

#### Mécanisme d'action

L'etanercept est une protéine de fusion du récepteur humain recombinant comprenant le récepteur du TNF- $\alpha$  lié à la portion Fc de l'immunoglobine G1 (IgG1) humaine. L'etanercept agit comme un inhibiteur compétitif du TNF- $\alpha$  en se liant à cette cytokine (formes soluble et membranaire) et en empêchant son interaction avec son récepteur à la surface<sup>29</sup>.

#### Efficacité

Une étude randomisée, à double insu et contrôlée avec placebo de 24 semaines sur l'etanercept menée auprès de 672 patients atteints de psoriasis modéré à grave a démontré que l'etanercept par voie sous-cutanée a entraîné une réduction significative dose-dépendante de la gravité du psoriasis, et un traitement d'une plus longue durée a amélioré la réponse clinique<sup>30</sup>. Après 12 semaines de traitement, les pourcentages suivants de patients de groupes différents ont obtenu une amélioration  $\geq 75$  % de leur PASI comparativement au départ :

- 4 % des patients recevant le placebo
- 14 % de ceux dans le groupe recevant l'etanercept à une faible dose (25 mg une fois par semaine)
- 34 % de ceux dans le groupe recevant l'etanercept à une dose moyenne (25 mg deux fois par semaine) et
- 49 % de ceux dans le groupe recevant l'etanercept à une dose élevée (50 mg deux fois par jour).

On a observé des réponses cliniques aussi rapides que 2 semaines après le début du traitement. Après 24 semaines, on a constaté une diminution  $\geq 75$  % du PASI chez 25 % des patients dans le groupe recevant la faible dose, chez 44 % des patients recevant la dose moyenne et chez 59 % de ceux dans le groupe recevant la dose élevée.

#### Événements indésirables et précautions

L'etanercept est approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique et de l'arthrite inflammatoire juvénile et son innocuité a été démontrée chez > 150 000 patients traités dans des études contrôlées et dans les rapports de pharmacovigilance<sup>31</sup>. Dans des études contrôlées, des réactions légères au point d'injection étaient

l'événement indésirable le plus fréquemment signalé. Ces réactions étaient transitoires, survenaient le plus souvent durant le premier mois du traitement et leur fréquence diminuait avec les doses subséquentes. Elles n'étaient pas suffisamment graves pour nécessiter l'arrêt du traitement.

Bien que les taux d'infections graves chez les patients recevant l'etanercept aient été comparables aux taux notés dans le groupe placebo dans des études cliniques, il y a eu après la commercialisation du médicament des rapports d'infections graves et de septicémie, comprenant des décès chez des patients utilisant l'etanercept<sup>32</sup>. Ce médicament a également été associé à 13 cas de tuberculose disséminée. L'etanercept ne doit pas être administré aux patients atteints de septicémie ou d'infections actives. Avant d'amorcer le traitement, un test cutané à la tuberculine est fortement recommandé, ainsi qu'un test de dépistage du VIH et de l'hépatite et une numération globulaire complète. Le traitement avec l'etanercept n'est pas associé à l'apparition de tumeurs, à l'exception de 7 patients dans une étude qui ont développé rapidement un carcinome spino-cellulaire<sup>33</sup>. De rares cas ont été rapportés décrivant le développement de maladie démyélinisante du système nerveux central, d'anémie aplasique, de pancytopenie et de syndromes lupiques réversibles associés à l'utilisation de ce médicament<sup>34</sup>. Il faut cesser l'administration de l'etanercept chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives confirmées ou des symptômes de telles anomalies. L'etanercept est répertorié comme un médicament de la catégorie B et on ne doit pas l'utiliser durant la grossesse à moins que cela soit absolument nécessaire.

### Infliximab (Remicade®)

#### Mécanisme d'action

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF- $\alpha$  qui comprend des régions constantes de l'anticorps humain et des régions variables de l'anticorps murin. En se liant au TNF- $\alpha$  monomérique, l'infliximab peut empêcher cette cytokine inflammatoire de former son trimère biologiquement actif. De plus, le TNF- $\alpha$  lié à l'infliximab ne peut pas se lier à son récepteur ou activer celui-ci<sup>35</sup>. En interagissant avec le TNF- $\alpha$  lié au préalable à son récepteur, l'infliximab peut désactiver les cellules activées<sup>36</sup>. L'infliximab possède un isotype IgG1 et cause probablement la mort ou la lyse anticorps-dépendante des cellules exprimant le TNF- $\alpha$  transmembranaire<sup>37</sup>.

#### Efficacité

Dans une étude de phase II sur l'infliximab chez des patients atteints de psoriasis modéré à grave, 82 % et 73 % des patients recevant 5 mg/kg et 10 mg/kg d'infliximab IV, respectivement, ont obtenu une amélioration  $\geq 75$  % du PASI (vs 18 % du groupe

recevant le placebo)<sup>36</sup>. Cette réponse a été obtenue entre la 6<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine. Dans une étude de suivi, 55 % et 48 % des patients ont maintenu un PASI  $\geq$  50 % et  $\geq$  75 %, respectivement, en l'absence de traitement 6 mois après les 3 perfusions IV initiales.

### Effets indésirables et précautions

L'infliximab est approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn et de la polyarthrite rhumatoïde et est généralement bien toléré. Dans des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment signalées étaient les réactions liées à la perfusion, les infections des voies respiratoires supérieures et les céphalées légères<sup>38</sup>. On doit surveiller les réactions à la perfusion 2 heures après l'administration de l'infliximab et l'on doit surveiller la présence de réactions d'hypersensibilité retardée chez ceux ayant reçu des traitements antérieurement.

En dehors des études cliniques, on a signalé des cas de maladie démyélinisante, de syndrome lupique et d'infections opportunistes. On notera que 70 cas de TB ont été observés parmi 147 000 patients recevant l'infliximab<sup>39</sup>. Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la TB avant que l'on amorce ce traitement. L'infliximab est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) modérée à grave (classes III/IV de la New York Heart Association [NYHA]). Les patients atteints d'ICC légère (classes I/II de la NYHA) doivent être surveillés attentivement lorsqu'ils reçoivent l'infliximab et ce médicament doit être arrêté en présence d'une exacerbation des symptômes d'ICC. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. L'infliximab est classé comme un médicament de la catégorie B et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que cela soit absolument nécessaire.

### Conclusions

La plupart des traitements traditionnels pour le psoriasis modéré à grave ciblent d'une façon générale les lymphocytes T. Ils ont des effets toxiques à long terme importants et sont associés à une observance thérapeutique médiocre. La meilleure compréhension des mécanismes immunologiques à la base du psoriasis a conduit à la mise au point de thérapies biologiques qui inhibent des cibles spécifiques de ce processus immunitaire. Ces nouveaux produits biologiques sont apparemment efficaces pour traiter le psoriasis modéré à grave et sont bien tolérés par la plupart des patients. Ils ont la capacité d'offrir un contrôle plus sûr et plus efficace du psoriasis, des rémissions plus longues et une qualité de vie considérablement améliorée. Bien que ces nouveaux produits biologiques soient prometteurs, ils ont été associés rarement à des réactions indésirables et on doit les utiliser avec précaution en examinant les traitements

conventionnels au préalable. Des études futures à plus long terme et l'expérience clinique aideront à déterminer leur rôle dans le traitement d'association et séquentiel avec des médicaments conventionnels dans le traitement du psoriasis modéré à grave.

### Références

1. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996; 14:485-96.
2. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 Suppl):S57-61.
3. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
4. Tristani-Firouzi P, Krueger GG. Efficacy and safety of treatment modalities for psoriasis. *Cutis* 1998;61:11-21.
5. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2 Suppl):S66-77.
6. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
7. de Rie MA, Bos JD. Immunological aspects of psoriasis. *Neth J Med* 1998;53:143-4.
8. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999;20:40-6.
9. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S44-50.
10. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
11. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999;113:752-9.
12. Aringer M. T lymphocyte activation-an inside overview. *Acta Med Austriaca* 2002;29:7-13.
13. Cho SG, Park YM, Moon H, et al. Psoriasiform eruption triggered by recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rGM-CSF) and exacerbated by granulocyte colony stimulating factor in a patient with breast cancer. *J Korean Med Sci* 1998;13:685-8.
14. Gillitzer R, Ritter U, Spandau U, Goebeler M, Brocker EB. Differential expression of GRO-alpha and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo. *J Invest Dermatol* 1996;107: 778-82.
15. <http://www.fda.gov/cder/drugsatfda/glossary.htm>
16. Meier W, Gill A, Rogge M, et al. Immunomodulation by LFA3TTP, an LFA-3/IgG1 fusion protein: cell line dependent glycosylation effects on pharmacokinetics and pharmacodynamic markers. *Ther Immunol* 1995; 2:159-71.
17. Majeau GR, Meier W, Jimmo B, Kioussis D, Hochman PS. Mechanism of lymphocyte function-associated molecule 3pIg fusion proteins inhibition of T cell responses. Structure/function analysis in vitro and in human CD2 transgenic mice. *J Immunol* 1994;152:2753-67.
18. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345:248-55.
19. Krueger G and Callis K. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S87-97.
20. Biogen, Inc. Amevive (Alefacept) Briefing Document. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting. [http://www.fda.gov/ohrms.dockets/ac/02/briefing/3865B1\\_01\\_Biogen.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3865B1_01_Biogen.pdf)
21. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, et al. Alefacept clinical study group. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:821-33.
22. Abel EA. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(2 Pt1):167-79.
23. Werther WA, Gonzalez TN, O'Connor SJ, et al. Humanization of an LFA-1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. *J Immunol* 1996;157(11):4986-95.
24. Krueger J, Gottlieb A, Miller B, Dedrick R, Garoyoy M, Walicke P. Anti-CD11a treatment for psoriasis concurrently increases circulating T-cells and decreases plaque T-cells, consistent with inhibition of cutaneous T-cell trafficking. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):333.
25. Leonardi CL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S98-104.

26. Gottlieb AB, Papp KA, Lynde CW, et al. Subcutaneous efalizumab (anti-CD11a) is effective in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: pooled results of 2 phase III clinical trials. Poster presented at the 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 22-27, 2002; New Orleans, LA.
27. Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.
28. Menter A, Kosinski M, Bresnahan BW, Papp KA, Ware JE. Impact of efalizumab on psoriasis-specific patient-reported outcomes. Results from three randomized, placebo-controlled clinical trials of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3(1):27-38.
29. Goffe B, and Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S105-111.
30. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 349;21: 2014-22.
31. Moreland LW, Cohen SB, Klareskog L, Sanda M, Wajdula J, Burge DJ. Global safety and efficacy of more than 5 years of etanercept [ENBREL] therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:Suppl.S532. abstract.
32. Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS. Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? *Arthritis Rheum* 2002;47:17-21.
33. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor a receptor fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:953-6.
34. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced system lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579-80.
35. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, et al. Chimeric anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-a and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-9.
36. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357:1842-7.
37. The Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, et al. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002;50:206-11.
38. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S112-7.
39. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a TNF- $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med*;345:1098-104.

## Réunions scientifiques à venir

10 au 13 juin 2004

### 10<sup>th</sup> Psoriasis Symposium

The Sutton Place Hotel

Toronto, Ontario

Renseignements : Skin Disease Education Foundation

233 E. Erie Street, Suite 700

Chicago, IL 60611

Fax : 312-988-7759

Courriel : sdef@sdefderm.com

9 au 12 juin 2004

### 7<sup>e</sup> Congrès de la Société européenne de dermatite de contact

Copenhague, Danemark

Renseignements : ICS A/S Copenhagen

P.O. Box 41, Strandvejen 171

DK-2900 Hellerup, Danemark

Fax 011 45 7023 7888

Courriel : escd2004@ics.dk

www.escd2004.info

29 juin au 4 juillet 2004

### 75<sup>e</sup> Conférence annuelle de l'Association canadienne de dermatologie

Victoria, Colombie-Britannique

Renseignements : Advance Group Conference

Management

101-1444 Alberni Street

Vancouver, C.-B. V6G 2Z4

Fax : 604-685-3521

Courriel : cda@advance-group.com

7 au 10 juillet 2004

### 10<sup>e</sup> Congrès mondial de dermatologie pédiatrique

Hôtel Cavalieri Hilton, Rome, Italie

Renseignements : Pr G. Fabrizi,

Dept. de dermatologie pédiatrique

Catholic University of Sacred Heart

Largo A Gemilli, 8 – 00168

Rome, Italie

Fax : 011 39 06 30 13 250

Courriel : fabrizidermato@virgilio.it.

26 au 29 août 2004

### H & H Dermatology Seminar

Eldorado Hotel

Santa Fe, Nouveau-Mexique

Renseignements : Skin Disease Education Foundation

233 E. Erie Street, Suite 700

Chicago, IL 60611

Fax : 312-988-7759

Courriel : sdef@sdefderm.com

17 au 19 septembre 2004

### 13<sup>e</sup> Congrès de l'Académie européenne de Dermatologie et de Vénérologie

Florence, Italie

Renseignements : Guarant Ltée

Fax : 520-2-8400-1448

Courriel : eadv@guarant.cz

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

**Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.**

© 2004 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. <sup>SM</sup>*Dermatologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.