



HAL
open science

Le psoriasis : physiopathologie, traitements et conseils à l'officine en 2016

Barthélémy Évrard

► **To cite this version:**

Barthélémy Évrard. Le psoriasis : physiopathologie, traitements et conseils à l'officine en 2016 . Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01421682

HAL Id: dumas-01421682

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01421682v1>

Submitted on 22 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

Thèse n° 52

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 Avril 2016 à Bordeaux

Par

Barthélémy EVRARD

Né le 25 Avril 1986 à Dijon (21)

Titre de la thèse

**LE PSORIASIS : PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ET
CONSEILS A L'OFFICINE EN 2016**

Directeur de thèse

Mme Katia BONIFACE

Jury

Mr T. Noel, Professeur agrégé des universités.....Président

Mme K. Boniface, Maître de conférences.....Juge

Mme F. AMOUROUX, Docteur en Pharmacie, Professeur associé...Juge

Mme N. DARRIET, Docteur en Pharmacie.....Juge

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

Thèse n° 52

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 Avril 2016 à Bordeaux

Par

Barthélémy EVRARD

Né le 25 Avril 1986 à Dijon (21)

Titre de la thèse

**LE PSORIASIS : PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ET
CONSEILS A L'OFFICINE EN 2016**

Directeur de thèse

Mme Katia BONIFACE

Jury

Mr T. Noel, Professeur agrégé des universités.....Président

Mme K. Boniface, Maître de conférences.....Juge

Mme F. AMOUROUX, Docteur en Pharmacie, Professeur associé...Juge

Mme N. DARRIET, Docteur en Pharmacie.....Juge

Je dédie cette thèse,

A la mémoire de mes grands-parents paternels Jeannette et Roger, et de ma grand-tante Claire (Tadou)

Votre souvenir et votre amour reste gravé en moi.

A la mémoire de mon grand-père maternel Henri (Poupa),

Qui me manque tellement et qui, je l'espère, sera fier de moi là où il est, comme j'ai pu être fier d'être son petit-fils,

Merci pour tout ton amour, ta gentillesse, ta joie de vivre, ton rire...

À la mémoire de papy Guy,

En souvenir des repas du Dimanche midi, toujours accompagnés de votre fidèle pipe.

A ma grand-mère maternelle Marie-Reine (Mamie),

Pour m'avoir accueilli, nourri, logé et blanchi chaque été pour mon stage d'initiation et mes jobs d'été, et dès que je pouvais venir te voir,

Merci pour tout ton amour, ta gentillesse, ta présence, tes cadeaux... et tes tomates farcies.

A mes parents,

Pour votre inconditionnel soutien que vous m'avez apporté depuis toutes ces années,

Pour m'avoir permis d'accomplir ces études et de réaliser mon rêve d'exercer ce magnifique métier,

Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance et de toute mon affection.

A Marion, l'amour de ma vie,

Pour m'avoir soutenu, épaulé, motivé, et fait preuve d'une patience infinie,

Pour tous les moments partagés et ceux qui restent à venir,

Pour avoir fait de moi l'homme que je suis.

A mon frère,

Pour tous nos moments passés ensemble.

A ma famille et ma belle-famille, les enfants comme les adultes,

Pour votre soutien et vos encouragements,

Avec toute mon affection.

A Elodie et Sylvain,

Pour votre merveilleuse amitié, les années d'insouciance et les nombreux bons moments passés ensemble.

A tous mes amis, notamment Mickael (mon binôme) et Cléofée, Nathalie et Damien, Chloé et Quentin,

Pour votre présence si précieuse qui m'est chère et votre soutien de toujours.

A mon chat Tigrou, mes chiennes Réglisse et Guapa, ma lapine Eclipse,

Pour vos innombrables câlins, jeux et moments passés à vous embêter en vous caressant.

A Mme Aublanc, Mme Gras, Mme Thillier, Mr Blanchet et Mr Namigochar,

Pour votre confiance et le partage de votre expérience du métier de pharmacien.

REMERCIEMENTS AUX JUGES

A Madame le Docteur Katia BONIFACE,

Maître de conférences en Innovation Thérapeutique
UFR Sciences Pharmaceutiques
Unité INSERM U1035 - équipe Immunodermatologie

Merci pour votre patience ainsi que vos conseils et le temps que vous avez consacré pour l'élaboration et la correction de ce travail. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thierry NOEL,

Professeur agrégé des universités
Responsable Spécialité Master Microbiologie-Immunologie
Responsable Équipe "*Candida* et Pathogénicité"
Laboratoire de Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de bien vouloir présider ce jury de thèse et juger mon travail. Veuillez croire à ma gratitude et mon profond respect.

A Mesdames Nathalie DARRIET et Françoise AMOUROUX,

Mme DARRIET : Docteur en pharmacie
Mme AMOUROUX : Docteur en pharmacie, professeur associée à l'université de Bordeaux

Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger au sein de ce jury, témoignage de l'intérêt porté à ce travail, ainsi que de votre disponibilité et des conseils prodigués à cette occasion.

**LE PSORIASIS :
PHYSIOPATHOLOGIE,
TRAITEMENTS ET CONSEILS
A L'OFFICINE EN 2016**

TABLE DES MATIERES

I. Introduction.....	14
II. Anatomie du système tégumentaire	16
A. Epiderme	17
1. Cellules de l'épiderme	17
a) Kératinocytes	17
b) Mélanocytes	18
c) Cellules de Merkel	18
d) Cellules de Langerhans.....	19
2. Couches de l'épiderme	19
a) Couche basale (stratum basale)	20
b) Couche épineuse (stratum spinosum)	20
c) Couche granuleuse (stratum granulosum)	20
d) Couche claire (stratum lucidum)	21
e) Couche cornée (stratum corneum)	21
B. Derme.....	21
C. Jonction dermo-épidermique.....	23
D. Hypoderme	23
E. Ongles.....	23
III. Psoriasis : Physiopathologie – Etiologies	25
A. Physiopathologie.....	25
1. Initiation du psoriasis	26
a) Multiples facteurs déclenchants	26
b) Etape clé : activation des cellules dendritiques	26
(1) Cellules dendritiques myéloïdes (mDC)	27
(2) Cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC)	27
(3) La pDC : une cellule potentiellement initiateur du psoriasis	28
c) Perspectives.....	30
2. Activation des lymphocytes T	30
a) Rôle des lymphocytes T.....	30
b) Les trois signaux d'activation lymphocytaire spécifique d'antigène.....	31
c) Présence accrue de lymphocytes Th1 et Th17 dans les lésions de psoriasis.....	32
d) Une activité Th1 et Th17 insuffisamment régulée par les lymphocytes T régulateurs dans le psoriasis.....	34
e) Amplification de la réponse inflammatoire par les lymphocytes Th1 et Th17 activés dans le psoriasis.....	34
3. Hyperplasie kératinocytaire induite par les cytokines pro-inflammatoires	36

a)	Anomalies biochimiques kératinocytaires	37
b)	Hyperproduction de facteur de croissance kératinocytaire	38
c)	Activité pro-inflammatoire secondaire des kératinocytes activés.....	39
4.	Réseau cytokinique dans le psoriasis	39
a)	Le TNF α	40
(1)	TNF α et psoriasis	40
(2)	Mécanisme d'action du TNF α	40
(3)	Effets du TNF α sur l'inflammation psoriasique	41
b)	L'IL-23	42
c)	L'IL-17	43
d)	L'IL-22	43
e)	L'IL-12	44
f)	IFN α	44
g)	L'IFN γ	44
5.	Autres types cellulaires potentiellement impliqués dans la pathogénèse du psoriasis	45
a)	Les fibroblastes :	45
b)	Les polynucléaires neutrophiles	45
c)	Les cellules endothéliales :	45
d)	Les terminaisons nerveuses et neuromédiateurs :	45
6.	Conclusion	46
B.	Etiologies	47
1.	Composante génétique	47
a)	Caractère héréditaire du psoriasis.....	47
b)	Régions chromosomiques associées au psoriasis	48
c)	Différentes formes de psoriasis ?	49
2.	Composante psychosomatique : stress et émotions	49
3.	Composante environnementale	50
a)	Traumatismes cutanés/phénomène de Köebner - agents infectieux	50
(1)	Traumatismes cutanés/phénomène de Köebner	50
(2)	Agents infectieux (streptocoques, VIH...).....	51
b)	Médicaments (lithium, bêtabloquants, antipaludéens de synthèse, anti-inflammatoires non stéroïdiens...)	52
c)	Tabac/alcool/obésité	52
d)	Autres facteurs	53
IV.	Diagnostic clinique.....	55
A.	Diagnostic positif.....	55
1.	Lésion élémentaire	55
2.	Histologie	56
3.	Différentes formes cliniques de psoriasis.....	58
a)	Formes communes	59
(1)	Aspect des lésions	59
(a)	Psoriasis vulgaire (en plaques)	59
(b)	Psoriasis en gouttes	59

(c)	Psoriasis pustuleux	60
(2)	Topographie des lésions	62
(a)	Psoriasis des plis ou psoriasis inversé	62
(b)	Psoriasis du cuir chevelu	62
(c)	Psoriasis des ongles	63
(d)	Psoriasis palmoplantaire	65
(e)	Psoriasis des muqueuses	66
(f)	Formes pédiatriques de psoriasis	66
b)	Formes particulières	68
(a)	Psoriasis pustuleux généralisé de Von-Zumbusch	68
(b)	Érythrodermie psoriasique	69
(c)	Rhumatisme psoriasique	71
B.	Diagnostic différentiel	73
1.	Dermatite séborrhéique	73
2.	Pityriasis rosé de Gibert	74
3.	Lichen plan	74
4.	Pityriasis rubrapilaire	75
V.	Prise en charge du psoriasis	76
A.	Évaluation de la gravité du psoriasis et de son évolution sous traitement	77
1.	Retentissement du psoriasis sur la qualité de vie	77
a)	Le DLQI (Dermatology Life Quality Index)	77
b)	Autres questionnaires	78
2.	Surface cutanée atteinte par le psoriasis et évolution sous traitement	78
a)	Le PASI (Psoriasis Area Severity Index)	79
(1)	Généralités sur le PASI	79
(2)	Limites qui en découlent	79
b)	Autres scores	80
B.	Prise en charge des comorbidités	80
1.	Données épidémiologiques	80
2.	Syndrome métabolique - risque cardiovasculaire	81
3.	Maladies auto-immunes - cancers	81
VI.	Traitements	83
A.	Traitements locaux	83
1.	Indication	83
2.	Corticoïdes locaux	84
3.	Dérivés de la vitamine D	87
4.	Rétinoïdes topiques	90
5.	Hydratation cutanée	91
6.	Goudrons	92
7.	Dioxyanthranol (anthraline ou dithranol)	92
a)	Short contact therapy	93

b)	Les faibles concentrations.....	93
B.	Traitements systémiques.....	94
1.	Indication	94
2.	Méthotrexate	95
a)	Introduction.....	95
b)	Stratégie d'utilisation.....	95
c)	Effets secondaires - surveillance - contre-indications.....	96
d)	Traitements associés.....	98
e)	Piste thérapeutique : forme topique du méthotrexate.....	98
3.	Photothérapie et chimiothérapie photoactivée	98
a)	Introduction.....	98
b)	UVBthérapie	100
c)	Chimiothérapie photoactivée UVA ou PUVAthérapie	102
d)	Photothérapie par laser	104
e)	Piste thérapeutique sur les psoralènes.....	104
4.	Acitrétine	105
a)	Introduction.....	105
b)	Stratégie de prescription.....	105
c)	Effets secondaires - contre-indications.....	106
d)	Surveillance biologique et osseuse.....	107
e)	Traitements associés.....	108
5.	Ciclosporine.....	108
a)	Introduction.....	108
b)	Stratégie d'utilisation	109
c)	Effets secondaires - contre-indications.....	110
d)	Surveillance	111
e)	Traitements associés.....	112
f)	Piste thérapeutique : macrolides immunosuppresseurs à usage topique	112
(1)	Tacrolimus.....	112
(2)	Pimécrolimus	113
(3)	Sirolimus	113
C.	Traitements biologiques	113
1.	Généralités sur les traitements biologiques	113
a)	Introduction.....	113
b)	Définition d'un biomédicament	114
c)	Nomenclature des biomédicaments.....	115
d)	Efficacité des biomédicaments.....	115
e)	Effets indésirables des biomédicaments	117
f)	Précautions - contre-indications des biomédicaments	118
2.	Agents biologiques disponibles.....	119
a)	Anti-TNF-alpha.....	119
(1)	Etanercept	119
(a)	Posologie et surveillance	120
(b)	Efficacité.....	120

(c)	Effets secondaires.....	121
(d)	Contre-indications - précautions d'emploi	122
(2)	Adalimumab.....	122
(a)	Posologie et surveillance	123
(b)	Efficacité.....	123
(c)	Effets secondaires.....	124
(d)	Contre-indications – précautions d'emploi	125
(3)	Infliximab	125
(a)	Posologie et surveillance	125
(b)	Efficacité.....	126
(c)	Effets secondaires.....	127
(d)	Contre-indications – précautions d'emploi	128
(4)	Anti-TNF α disponibles uniquement pour le rhumatisme psoriasique : certolizumab - golimumab	128
b)	Anti IL12/IL23	129
(1)	Ustekinumab.....	129
(a)	Posologie et surveillance	129
(b)	Efficacité.....	129
(c)	Effets secondaires.....	130
(d)	Contre-indications – précautions d'emploi	131
(2)	Molécules ciblant uniquement l'IL-23.....	131
D.	Pistes thérapeutiques.....	131
1.	Greffe de moelle allogène	131
2.	Traitements biologiques	131
a)	Anti-IL-17	131
b)	Autres agents biologiques.....	132
3.	Traitements systémiques.....	133
a)	Esters de l'acide fumarique	133
b)	Petites molécules inhibitrices.....	133
(1)	Inhibiteurs de la phosphodiesterase.....	133
(2)	Inhibiteurs des kinases	134
(3)	Autres petites molécules inhibitrices.....	134
VII.	Conseils aux patients	135
A.	Sur la maladie	135
B.	Sur les traitements	136
1.	Médicaments par voie locale	136
2.	Médicaments par voie générale - photothérapie	138
3.	Médicaments biologiques.....	139
C.	Produits de parapharmacie.....	140
1.	Soins hydratants/émollients cutanés	141
2.	Soins pour la toilette corporelle (visage, cuir chevelu, corps.....)	141
3.	Kératolytiques	142

D.	Cures thermales	143
1.	Eaux minérales naturelles (EMN)	143
	(1) Définition	143
	(2) Classification	144
2.	Prise en charge de la cure	144
3.	Déroulement de la cure thermique	144
	a) Modes et techniques d'administration des EMN	145
	b) Produits thermaux dérivés	145
4.	Stations thermales spécialisées en dermatologie	145
E.	France Psoriasis	146
F.	Pharmacien-conseil	147
VIII.	Conclusion	148
IX.	Bibliographie	150

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : anticorps	IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ACT : acitrétine	IFN α/γ : interféron- α/γ
ADN : acide désoxyribonucléique	IL : interleukine
Ag : antigène	IMC : indice de masse corporelle
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens	iNOS : <i>inducible nitric oxide synthetase</i>
AMM : autorisation de mise sur le marché	IP-10 : <i>interferon-inducible protein 10</i>
AZA : azathioprine	Kc : kératinocyte
APS : antipaludéens de synthèse	KGF : <i>keratinocyte growth factor</i>
CASPAR : <i>classification criteria for psoriatic arthritis</i>	LC : cellule de Langerhans
CLA : <i>cutaneous lymphocyte associated antigen</i>	LT : lymphocyte T
cM : cellule de Merkel	MAPK : <i>mitogen activated protein kinase</i>
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité	Mc : mélanocyte
CPA : cellule présentatrice d'antigène	MCP-1 : <i>macrophage chemoattractant protein-1</i>
CRP : <i>C-reactive protein</i>	MIG : <i>monokine induced by IFNγ</i>
CsA : ciclosporine	MMF : mycophénolate mofétil
DC : cellule dendritique	MTX : méthotrexate
DCO : dermocorticoïde	NAPSI : <i>nail psoriasis severity index</i>
DEM : dose érythémateuse minimale	NF- κ B : <i>nuclear factor-kappa B</i>
DITRA : <i>deficiency in interleukin thirty-six receptor antagonist</i>	NFS : numération formule sanguine
DS : dermatite séborrhéique	NGF : <i>nerve growth factor</i>
EGF : <i>epidermal growth factor</i> (facteur de croissance épidermique)	PDGF : <i>platelet-derived growth factor</i>
EI : effets indésirables	PN : polynucléaire neutrophile
ERK : <i>extracellular signal regulated kinase</i>	PSSI : <i>psoriasis scalp severity index</i>
FGF-10 : <i>fibroblast growth factor-10</i>	RAR : <i>retinoic acid receptor</i>
G-CSF : <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>	RORC2/ γ t : <i>retinoid-related orphan receptor</i>
GM-CSF : <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>	TGF α/β : <i>transforming growth factor α/β</i>
Gro- α : <i>growth-related oncogene α</i>	TLR : <i>toll-like receptors</i>
HLA : <i>human leucocyte antigen</i>	TNF α : <i>tumor necrosis factor α</i>
ICAM-1 : <i>intercellular adhesion molecule-1</i>	UV : ultraviolets
	VADS : voies aérodigestives supérieures
	VCAM-1 : <i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
	VDR : <i>vitamin D receptor</i>
	VEGF : <i>vascular endothelial growth factor</i>
	VIP : <i>vasoactive intestinal peptide</i>

I. Introduction (1 - 7)

Le psoriasis est une dermatose érythématosquameuse chronique et malheureusement fréquente de la peau, évoluant de façon chronique-stationnaire ou par poussées, dont la survenue et la fréquence sont imprévisibles. C'est une maladie spécifiquement humaine caractérisée par une réaction excessive de la peau aux agressions de l'environnement.

Il semble affecter 1 à 5% de la population selon les régions du monde, et au moins 2 à 3% de la population française, même si l'évaluation précise reste difficile du fait que de nombreux patients ne se soignent pas, soit parce que les traitements leur paraissent plus contraignants que la maladie, soit par découragement. Il peut apparaître à n'importe quelle période de la vie et touche les hommes et les femmes dans une même proportion. On distingue deux formes (type I et type II) en fonction de l'âge d'apparition et des antécédents familiaux entre autre. Dans le type I à début précoce, qui concerne environ 75% des patients psoriasiques, la maladie débute au cours de la 2^{ème} - 3^{ème} décennie, avec un contexte familial positif et une forte association avec certains allèles du système HLA (*human leucocyte antigen*), surtout Cw6 et DR7. Le type II à début tardif ne se manifeste qu'à un âge plus avancé (5^{ème} - 6^{ème} décennie) et se distingue par rapport au type I par un contexte familial moins marqué, par une association plus faible avec les allèles HLA, ainsi que par une évolution moins sévère.

Les lésions cutanées typiques (plaques inflammatoires érythémateuses de taille variable surmontées de squames blanchâtres se détachant pour former des « pellicules » pouvant toucher tout ou partie du tégument) ne sont pas les seules manifestations du psoriasis. Il peut également toucher les articulations, les ongles et les muqueuses. Le psoriasis peut prendre diverses présentations cliniques. Bien qu'étant considéré comme une affection bénigne, certaines formes sévères très étendues engendrent un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients, et peuvent même mettre en jeu le pronostic vital. La surface cutanée affectée, l'arthrite psoriasique et l'atteinte palmoplantaire sont les principales formes compromettant la qualité de vie. De plus, le psoriasis peut être associé à d'autres maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn.

L'immunopathogénèse du psoriasis est complexe et encore imparfaitement comprise. Un éventuel auto-antigène spécifique n'a pas encore été identifié dans cette maladie inflammatoire chronique de nature auto-immune. Selon les dernières acquisitions concernant le mécanisme physiopathologique, les plaques de psoriasis sont l'expression d'une réaction immunitaire excessive prolongée, qui semble présenter de nombreuses similitudes avec le processus de cicatrisation des plaies. A l'origine, il s'agit d'un trouble de la régulation du système immunitaire dans lequel les kératinocytes (Kc) et les lymphocytes T (LT) jouent un rôle clé.

L'obésité, le tabagisme et la consommation d'alcool sont considérés comme des facteurs aggravants et certains médicaments, des infections virales ou bactériennes, ainsi que des facteurs de stress physiques ou psychiques constituent d'importants facteurs déclenchants.

La stratégie thérapeutique dépend du type clinique, du degré de sévérité et de facteurs extracutanés. Les psoriasis en plaques légers et/ou localisés sont pris en charge par des traitements

locaux (dermocorticoïdes (DCO), dérivés de la vitamine D...), tandis que les psoriasis modérés à sévères et/ou étendus sont pris en charge par la photothérapie et/ou des traitements systémiques (méthotrexate (MTX), ciclosporine (CsA), acitrétine (ACT)...). Le but principal du traitement est de rendre les lésions tolérables pour le malade. Enfin, de nouveaux médicaments constitués pour l'essentiel de molécules biologiques et regroupés sous le terme de « traitements biologiques » ou « thérapie ciblée » représentent un progrès considérable. Ils sont pour l'instant réservés aux psoriasis en impasse thérapeutique avec les traitements systémiques usuels.

II. Anatomie du système tégumentaire (8 - 10)

La peau et ses annexes (glandes sudoripares et sébacées, poils et ongles) forment un ensemble d'organes extrêmement complexe qui assument de nombreuses fonctions pour la plupart protectrices. Bien qu'exagérée, l'expression de « cerveau étalé » caractérisant la peau, attribuée par certains spécialistes du fait que sa partie superficielle dérive du même feuillet embryonnaire que celui donnant naissance au système nerveux, rappelle que l'état de notre peau révèle en quelque sorte nos états intérieurs. En effet, de nombreuses affections de la peau possèdent des origines nerveuses. D'un point de vue architectural, la peau recouvre entièrement le corps et pèse environ 4 kg avec une superficie d'environ 2 m². A la fois souple et résistante, elle est capable de subir les constantes attaques d'agents du milieu externe, et sans sa protection, l'être humain serait la proie des bactéries et périrait par suite de la déperdition d'eau et de chaleur.

La peau, dont l'épaisseur varie entre 1,5 et 4 mm voire plus dans certaines régions du corps, est formée de deux parties distinctes, l'épiderme et le derme (fig. 1). L'épiderme, composé de cellules épithéliales, est la principale structure protectrice du corps. Le derme est sous-jacent à l'épiderme et constitue la partie la plus profonde de la peau. Il est principalement composé de tissu conjonctif dense. Seul le derme est vascularisé. Les nutriments diffusent à partir des capillaires du derme, par le liquide interstitiel, jusqu'aux cellules de l'épiderme. Juste sous la peau se trouve l'hypoderme. Il ne fait pas véritablement partie de la peau, mais il est en interaction fonctionnelle avec elle puisqu'il lui permet d'assurer certaines de ses fonctions de protection.

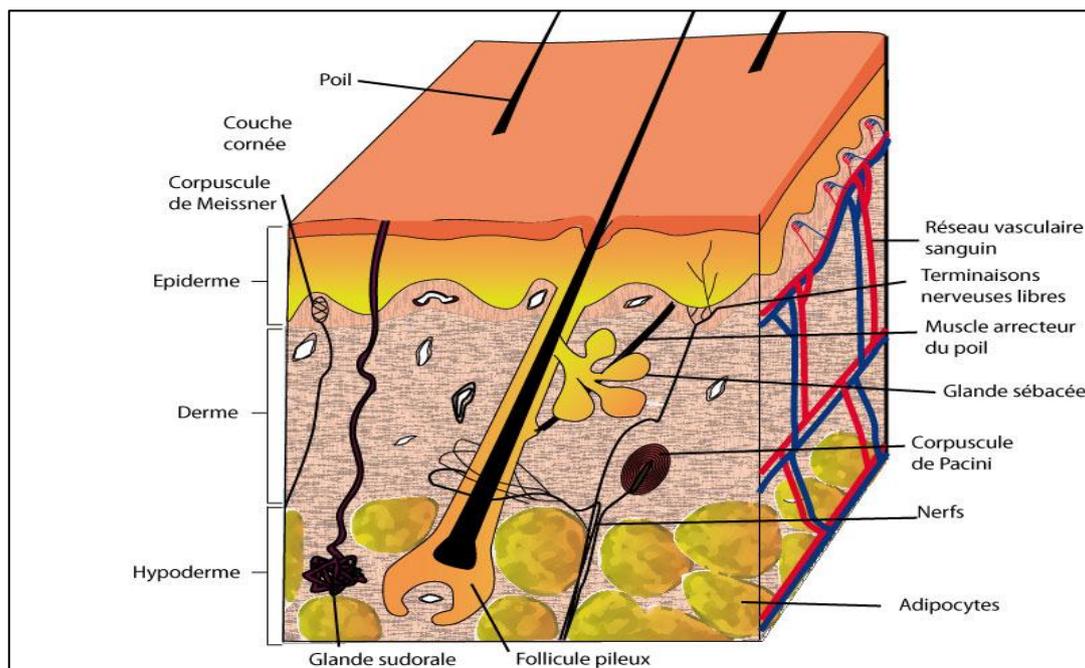


Figure 1 : Représentation schématique de la peau humaine et de ses principaux composants (11)

A. Epiderme (10) (12)

L'épiderme est formé d'un épithélium stratifié squameux kératinisé qui se compose de quatre types de cellules, que sont les Kc, les mélanocytes (Mc), les cellules de Merkel (cM) et les macrophagocytes intraépidermiques ou cellules de Langerhans (LC), organisés en quatre ou cinq couches distinctes selon le type de peau (épaisse ou fine) (fig. 2). A cet épithélium sont associés des annexes, follicules pilosébacés et glandes sudorales.

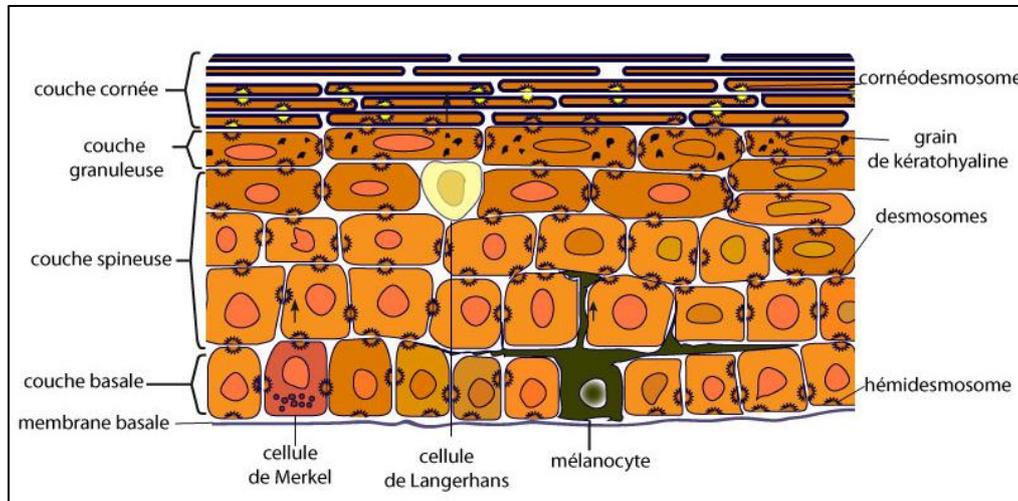


Figure 2 : Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain (13)

1. Cellules de l'épiderme (14) (15)

a) *Kératinocytes* (12) (16)

Ce sont les cellules que l'on trouve en plus grand nombre dans l'épiderme (85%). Leur rôle principal consiste à produire de la kératine, une protéine fibreuse qui confère aux cellules de l'épiderme leurs propriétés protectrices. La kératine est présente dans toutes les couches de l'épiderme ainsi qu'au niveau des phanères. Elle a une très grande importance dans la cohésion et la résistance élastique de l'épiderme. La polymérisation des filaments de kératine débute par la formation d'un hétérodimère composé d'une kératine acide et d'une kératine basique. La différenciation épidermique s'accompagne de modifications qualitatives et quantitatives de l'expression des kératines. Les kératines K5 et K14 sont les principales protéines du cytosquelette des Kc de la couche basale. Elles sont remplacées par K1 et K10 lorsque le Kc entame son processus de kératinisation en se détachant de la membrane basale. Certaines kératines comme K6, K16 et K17 interviennent également lors de l'activation, la prolifération et/ou la migration des Kc. Les Kc synthétisent aussi la filaggrine, qui agrège et réticule les filaments de kératine en paquets serrés, ce qui confère aux cornéocytes cet aspect condensé qui les caractérise. Enfin, la présence de jonctions telles que les desmosomes liant les Kc entre eux ou les hémidesmosomes liant les Kc à la jonction dermo-épidermique, est primordiale pour le contrôle du processus de kératinisation.

Les Kc proviennent de cellules qui se divisent de façon quasi continue par mitose, sous l'effet de facteurs de croissance tel l'*epidermal growth factor* (EGF), et qui sont situées dans la partie la plus profonde de l'épiderme (couche basale). A mesure que les Kc sont poussés vers la surface de la peau par les nouvelles cellules, ils commencent à produire la kératine molle qui va devenir leur constituant majeur. La différenciation terminale des Kc aboutit à la formation de la couche cornée. Cette couche superficielle, constamment renouvelée et hautement protectrice, est composée des cellules mortes, kératinisées. Ces cellules ne sont alors plus guère que des membranes plasmiques remplies de kératine.

Des millions de ces cellules mortes tombent chaque jour en raison des frottements que subit sans cesse notre peau, si bien que l'épiderme se renouvelle totalement chez un sujet sain tous les 25 à 45 jours. Certaines régions du corps, telles que la paume des mains et la plante des pieds, sont plus régulièrement soumises aux frictions, et on constate que le renouvellement de l'épiderme dans ces régions est plus rapide, entre 25 et 30 jours, et la formation des Kc ainsi que de la kératine y est accélérée. La kératinisation épidermique est un processus complexe permettant la création d'une barrière cutanée efficace protectrice de l'organisme, impliquant des processus coordonnés de division et de différenciation des Kc. Le maintien de l'homéostasie de l'épiderme est rendu possible grâce à la prolifération des Kc basaux contrebalançant la desquamation des cellules à la surface de l'épithélium.

b) *Mélanocytes (17)*

Ils sont beaucoup moins nombreux que les Kc (5%). Ce sont des cellules épithéliales de forme étoilée qui ont pour fonction essentielle de synthétiser un pigment appelé mélanine au cours d'un processus appelé « mélanogénèse » durant lequel se déroule une succession de réactions catalysées par différentes enzymes qui transforment la tyrosine en mélanine. Les Mc sont retrouvés dans les couches profondes de l'épiderme. A mesure qu'elle se constitue et s'accumule dans les mélanosomes, qui sont des granules cellulaires limités par une membrane, la mélanine est acheminée par des protéines motrices le long des filaments d'actine vers l'extrémité des prolongements des Mc, d'où elle est absorbée par les Kc avoisinants. Les granules de mélanine s'accumulent sur la face du noyau des Kc qui est tournée vers le milieu externe et forment ainsi une sorte de bouclier pigmentaire qui protège l'organisme contre les effets dévastateurs des rayons ultraviolets de courte longueur d'onde émis par le soleil.

c) *Cellules de Merkel (18)*

Représentant 1 à 5% des cellules totales de l'épiderme, ce sont des cellules hémisphériques situées à la jonction de l'épiderme et du derme, essentiellement localisées au sommet des crêtes épidermiques et au niveau des follicules pileux. Elles contiennent des granules et des vésicules neurosécrétoires mais aussi des filaments de kératine. Elles émettent des dendrites dans l'épiderme.

Chacune est, d'une part, étroitement liée à la terminaison (en forme de disque) d'une neurofibre sensitive appelée corpuscule tactile non capsulé, ou disque de Merkel, et, d'autre part, associée aux Kc voisins par des microvillosités qui s'insèrent dans des replis de la membrane de ces dernières cellules. Il semble probable que la structure formée par la cM et le corpuscule tactile non capsulé joue le rôle de récepteur sensoriel du toucher. Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Ce sont des cellules neuroendocrines qui produisent des neuromédiateurs et des hormones, faisant partie des cellules épithéliales car elles expriment des kératines. Les cM sont probablement issues des mêmes cellules souches que les Kc.

d) *Cellules de Langerhans (19 - 21)*

Appelées également macrophagocytes intraépidermiques, elles sont situées dans la couche basale de l'épiderme. Elles sont constituées d'un corps cellulaire plus ou moins arrondi et de prolongements dendritiques s'insinuant entre les Kc en formant un réseau plus ou moins continu leur conférant la forme d'une étoile. Elles représentent 2 à 5% des cellules totales de l'épiderme, et appartiennent au groupe des cellules présentatrice d'antigène (CPA) capables d'activer des LT naïfs. Ces cellules sont produites dans la moelle osseuse, migrent dans le système vasculaire périphérique, restent résidentes dans l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques (DC) indifférenciées, avec un marqueur spécifique qui est l'antigène (Ag) CD1a. Ce sont des macrophagocytes qui ingèrent des substances étrangères et contribuent à l'activation des cellules de notre système immunitaire, tout en jouant un rôle dans la tolérance pour les Ag du soi. Les LC migrent dans les ganglions lymphatiques de drainage, où elles perdent leur capacité de phagocyter et d'apprêter l'Ag, mais synthétise en abondance des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui vont permettre la présentation de l'Ag sous forme de peptides, ainsi que des molécules de costimulation. Ces modifications au cours de leur maturation vont permettre aux LC de pouvoir stimuler les LT naïfs, c'est-à-dire les LT qui n'ont jamais été en contact avec leur Ag spécifique avant ce contact. Les LC capturent donc dans la peau les Ag puis se différencient en DC matures qui sont les seules capables de présenter ces Ag aux LT naïfs et d'activer ces derniers. On note une augmentation du nombre de ces cellules et de leurs ramifications lors de certaines affections cutanées chroniques.

2. Couches de l'épiderme (14) (15)

La peau peut être épaisse ou fine. L'épiderme de la peau épaisse qui recouvre la paume des mains, le bout des doigts et la plante des pieds est constitué de cinq couches de cellules, ou strates. De la plus profonde à la plus superficielle, ces cinq couches sont la couche basale (ou *stratum basale*), la couche épineuse (ou *stratum spinosum*), la couche granuleuse (ou *stratum granulosum*), la couche claire (ou *stratum lucidum*) et la couche cornée (ou *stratum corneum*). Dans la peau fine,

qui recouvre le reste du corps, il ne semble pas y avoir de couche claire, et les autres couches sont plus minces. Selon la couche cellulaire, les Kc possèdent des propriétés aussi bien morphologiques que biochimiques différentes, liées aux stades successifs de différenciation terminale.

a) *Couche basale (stratum basale) (12) (14)*

Appelée également couche germinative, elle est fixée au derme sous-jacent par une bordure ondulée formée d'une membrane basale dont les principaux constituants sont élaborés par les Kc de cette couche. Elle se compose d'une seule épaisseur de cellules cylindriques ou cubiques, qui se renouvellent continuellement, constituée des Kc les plus jeunes. Le grand nombre de cellules à l'un des stades de la mitose que l'on peut observer dans cette couche témoigne de la rapidité avec laquelle ces cellules se divisent pour donner des Kc. Chaque fois qu'une des cellules de la couche basale se divise en deux cellules fille, une de ces cellules fille est poussée vers la couche de cellules située juste au-dessus, où elle se transforme en Kc mature par différenciation, tandis que la deuxième cellule reste dans la couche basale et produit de nouveaux Kc.

10 à 25% des cellules de la couche basale sont des Mc. Leurs prolongements s'étendent vers les Kc et peuvent atteindre les cellules épineuses du *stratum spinosum*. La couche basale contient également quelques.

b) *Couche épineuse (stratum spinosum)*

Appelée également corps muqueux de Malpighi, elle contient plusieurs épaisseurs de grosses cellules polyédriques. Dans cette couche, les Kc présentent une forme irrégulière (hérissée), résultant de la préparation des tissus pour l'observation microscopique, d'où leur nom de cellules épineuses.

On trouve, disséminés parmi les Kc, des granules de mélanine et des macrophagocytes intraépidermiques. Ces derniers sont particulièrement abondants dans cette couche de l'épiderme.

c) *Couche granuleuse (stratum granulosum) (12) (14) (16)*

Mince, elle est constituée de trois à cinq épaisseurs de cellules dans lesquelles les Kc changent considérablement d'aspect. Ils s'aplatissent, la membrane plasmique qui les entoure s'épaissit, tandis que leur noyau et leurs organites commencent à se désintégrer, par suite de la libération d'enzymes par les lysosomes. Ce processus devient particulièrement massif lors de la transformation des Kc granuleux les plus superficiels en cornéocytes. Ces changements rendent les Kc plus résistants, si bien que l'on peut dire que ces derniers « s'endurcissent » dans le but de faire des couches supérieures la région la mieux renforcée de la peau.

d) Couche claire (stratum lucidum) (16)

C'est une couche de transition formée de quelques épaisseurs de Kc clairs, aplatis et morts, aux contours mal définis. Cette couche n'existe que dans la peau épaisse.

e) Couche cornée (stratum corneum) (12) (14) (16)

C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle se compose de vingt à trente épaisseurs de cellules mortes appelées cellules kératinisées ou cornées, ou encore cornéocytes, empilées les unes sur les autres, et pouvant occuper jusqu'aux trois quarts de l'épaisseur de l'épiderme. Les cornéocytes sont des cellules plates au contenu condensé. La formation de la couche cornée s'accompagne de l'autolyse des noyaux et des organites cellulaires, ainsi que la formation de l'enveloppe cornée sur le pourtour cellulaire, et l'imperméabilisation de cette couche par un glycolipide extracellulaire. La couche cornée ressemble donc à un mur de briques où le mortier serait le glycolipide et les briques, les cellules ou ce qu'il en reste. Ce sont ces cellules se détachant de la peau sèche sous forme de « flocons » qui forment les pellicules.

L'enveloppe cornée des cornéocytes joue un rôle important dans la fonction barrière de la peau. Sa composition est très complexe. Elle est composée de nombreuses protéines et est doublée par une monocouche lipidique de céramides. Ce sont les transglutaminases qui sont responsables de la production de cette structure hautement résistante.

B. Derme (10) (15) (18) (22 - 25)

C'est un tissu conjonctif à la fois résistant et flexible qui est principalement composé d'une matrice extracellulaire produite par les fibroblastes, la principale population cellulaire dermique. Sa matrice gélatineuse est imprégnée d'une grande quantité de collagène, d'élastine et de réticuline. Le derme enveloppe tout le corps à la manière d'un collant. Il est classiquement divisé en deux couches, soit la zone papillaire et la zone réticulaire (fig. 3) :

- la zone papillaire est une mince couche de tissu conjonctif aréolaire composée de fibres de collagène et d'élastine entrelacées qui permettent le passage de nombreux vaisseaux sanguins ainsi que de neurofibres. Comme ce tissu conjonctif est lâche, les macrophagocytes et d'autres cellules protectrices peuvent circuler librement et patrouiller dans la région à la recherche de bactéries qui auraient pénétré dans la peau. La partie supérieure est constellée de projections mamillaires, appelées papilles du derme, qui donnent à la surface externe du derme un relief accidenté. Dans les creux formés par les expansions que sont les papilles du derme, se logent les crêtes épidermiques, particulièrement bien développées sur la paume des mains et la plante des pieds ;

- la zone réticulaire, plus profonde, s'étend sur environ 80% de l'épaisseur du derme. Elle est composée de tissu conjonctif dense irrégulier. Sa matrice extracellulaire renferme quelques

poches d'adipocytes, des fibres élastiques épaisses et d'épais faisceaux de fibres collagènes enchevêtrées, diversement orientées mais pour la plupart parallèles à la surface de la peau. Les séparations, c'est-à-dire les régions les moins denses situées entre les faisceaux, forment dans la peau des lignes de tension (ou lignes de Langer). Les fibres collagènes du derme confèrent à la peau la résistance et l'élasticité qui lui sont nécessaires pour protéger le derme contre les piqûres et les éraflures. De plus, elles fixent l'eau et contribuent ainsi à l'hydratation de la peau. Les fibres d'élastine procurent à la peau la capacité de retrouver sa forme après un étirement.

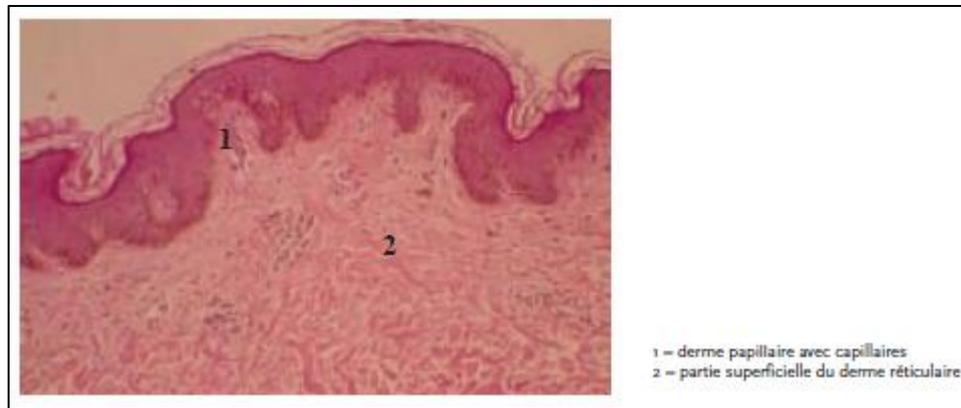


Figure 3 : Le derme (24)

L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé : il est nourri par inhibition des réseaux capillaires des papilles dermiques. En revanche, le derme est richement vascularisé par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen puis petit calibre, de capillaires et de veinules, ainsi que des vaisseaux lymphatiques. Le derme héberge également des nerfs et des terminaisons nerveuses spécialisées au contact des cellules cutanées constitutives (Kc, fibroblastes, cellules endothéliales...) ou provenant du système immunitaire (LC, macrophages, LT, mastocytes...). Anatomiquement, ces nerfs s'associent aux vaisseaux sanguins ou lymphatiques dans leurs trajets à travers la peau, formant des plexus vasculo-nerveux. Ils peuvent libérer dans la peau des neuromédiateurs qui vont se lier à des récepteurs présents à la surface des cellules de la peau. L'activation de ces récepteurs conduit à la modification des fonctions de ces cellules et donc de la peau et de son système immunitaire. Ainsi on comprend mieux comment le système nerveux peut agir sur les cellules de la peau. Le derme abrite également les annexes épidermiques incluant les glandes sudoripares et les follicules pilo-sébacés qui résident dans le derme mais proviennent de l'épiderme. On y rencontre enfin deux populations de cellules : une population de fibroblastes et une population de cellules mobiles, comprenant des DC dermiques, des mastocytes et des globules blancs. L'action principale des fibroblastes est de produire la matrice extracellulaire fournissant la structure de base du derme, mais ils interviennent également dans la régulation physiologique de la peau en sécrétant un large panel de cytokines et de facteurs chimiotactiques capables de recruter les cellules du compartiment sanguin (ils peuvent être considérés comme des cellules sentinelles modulant les phénomènes immunitaires locaux). Les autres cellules sont les représentantes du système immunitaire au sein du derme. Elles peuvent présenter des Ag aux LT pour déclencher une

réponse immunitaire spécifique mais aussi sécréter une large gamme de facteurs impliqués dans la régulation des réponses immunitaires et le développement de l'inflammation.

C. Jonction dermo-épidermique (26)

Elle apparaît entre les Kc basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme (crêtes épidermiques) et les saillies du derme dans l'épiderme (papilles dermiques). La structure de cette jonction est beaucoup plus complexe qu'elle n'y paraît. De l'épiderme vers le derme, elle comprend la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (Kc, Mc et cM), la *lamina lucida* et la *lamina densa*. De plus, la jonction dermo-épidermique présente au niveau des Kc des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués notamment par un hémidesmosome, des filaments d'ancrage ou un épaissement de la *lamina densa*. Les autres cellules basales de l'épiderme ne présentent pas d'hémidesmosomes. Cela signifie qu'en plus de permettre l'adhésion de l'épiderme au derme, la jonction dermo-épidermique détermine sa structure en déterminant la polarité et l'organisation spatiale des Kc.

D. Hypoderme (10) (15) (22)

Juste sous la peau se trouve l'hypoderme. Il ne fait pas véritablement partie de la peau, mais il est en interaction fonctionnelle avec elle puisqu'il lui permet d'assurer certaines de ses fonctions de protection. L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme. L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires, mais aussi les régions du corps et le sexe : chez l'homme, plutôt en position abdominale, alors que chez la femme, plutôt sous la ceinture, au niveau des hanches et des cuisses notamment. En plus de son rôle de réserve d'énergie grâce à ces graisses, il relie la peau aux structures sous-jacentes, comme les muscles, tout en lui accordant suffisamment de jeu pour qu'elle puisse glisser assez librement sur ces structures. C'est cette composition et cette fluidité qui permet d'absorber les chocs, d'éviter les pertes de chaleur et nous protéger des coups.

E. Ongles (27) (28)

Un ongle est une modification écailleuse de l'épiderme qui forme une couverture de protection claire sur la face dorsale de la partie distale d'un doigt ou d'un orteil. Contrairement à l'épiderme qui renferme de la kératine molle, les ongles contiennent de la kératine dure. Chaque ongle est constitué d'une extrémité libre, d'un corps (la partie attachée visible) et d'une racine proximale (enfouie sous la peau). Les couches profondes de l'épiderme (couche basale et couche épineuse) s'étendent sous l'ongle et forment le lit de l'ongle (fig. 4). L'ongle lui-même est constitué des

couches kératinisées superficielles de l'épiderme. La partie proximale épaisse du lit de l'ongle, appelée matrice de l'ongle, est responsable de sa croissance. A mesure que les cellules sont produites par la matrice, elles deviennent de plus en plus kératinisées et le corps de l'ongle glisse sur le lit vers l'extrémité du doigt. La croissance de l'ongle est de l'ordre d'un dixième de millimètre par jour. Elle est plus rapide pour les doigts que pour les orteils et le rythme de croissance varie avec les saisons. L'ongle se renouvelle complètement en six mois, mais un ongle arraché ne pourra être remplacé si la matrice de l'ongle est détruite.

Les ongles présentent normalement une teinte rosée en raison de l'abondance des capillaires se trouvant dans le derme sous-jacent. La région qui repose sur la partie la plus épaisse de la matrice de l'ongle apparaît cependant sous la forme d'un croissant blanc appelé lunule. La lunule est habituellement bien visible sur le pouce mais presque cachée sur l'auriculaire. Les bordures proximale et latérales de l'ongle sont recouvertes d'un pli cutané appelé vallum de l'ongle, ou repli sus-unguéal. Le vallum postérieur déborde sur le corps de l'ongle. Cette région est appelée cuticule, ou éponychium (« sur l'ongle »). La région épidermique située sous l'extrémité libre de l'ongle où la saleté et les débris ont tendance à s'accumuler est appelée hyponychium (« sous l'ongle »).

Le lit unguéal est richement innervé. Les corpuscules de Meissner et les terminaisons de Merkel-Ranvier sont plus nombreuses dans la zone de transition entre le lit unguéal et l'extrémité du doigt.

L'appareil unguéal est vascularisé par les deux artères digitales propres, qui convergent vers la pulpe digitale. Elles donnent, à la face dorsale, l'arcade palmaire proximale au sein du repli unguéal et les arcades dorsales profondes au sein du lit de l'ongle.

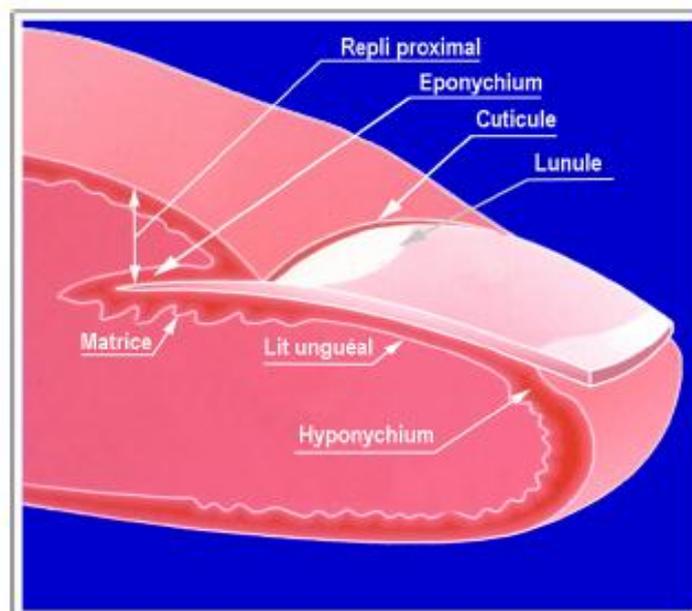


Figure 4 : Schéma de l'appareil unguéal (27)

III. Psoriasis : Physiopathologie – Etiologies

A. Physiopathologie (29 - 41)

Le psoriasis se définit comme une dermatose inflammatoire chronique de l'adulte dont la conséquence est une prolifération accrue et une différenciation anormale des cellules épidermiques. Les mécanismes pathogéniques du psoriasis sont imparfaitement connus. Autrefois on partait de l'idée d'une pathogenèse hyperproliférative exclusivement épithéliale avec une accélération du renouvellement cellulaire et une différenciation cellulaire incomplète. Aujourd'hui, on considère le psoriasis comme une maladie inflammatoire cutanée secondaire au recrutement et à l'activation anormale et aberrante des cellules de l'immunité cutanée d'individus génétiquement prédisposés. La nature exacte des éléments, susceptibles d'initier ce processus, n'est pas encore totalement connue.

A chaque phase clinique du psoriasis (début de la plaque, extension de la plaque et persistance de la plaque) correspondent des réponses immunologiques spécifiques : des événements précurseurs et/ou déclencheurs de l'inflammation, des événements amplificateurs et des événements liés à des défauts de régulation. Tous ces événements sont régulés par des cellules de l'immunité cellulaire et par des cytokines. Le modèle actuellement retenu pour la physiopathologie du psoriasis montre que, sous l'influence d'un stimulus (facteurs environnementaux), l'activation des DC et des LT provoque la formation d'une « synapse immunologique » qui favorise leurs interactions. Il en résulte une libération de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance, déclenchant à la fois la prolifération et la différenciation anormale de Kc, mais aussi l'angiogenèse (processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir de vaisseaux préexistants) qui est le reflet de l'inflammation chronique sous-jacente (fig. 5). Un cercle vicieux continu d'activation des LT, des DC et des Kc s'établit alors, le fonctionnement de ces cellules pouvant être modulé par les gènes de susceptibilité à la maladie.

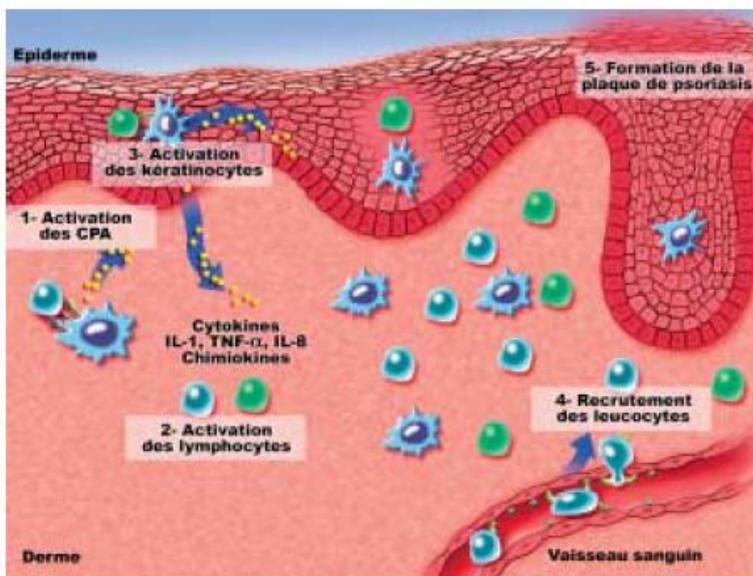


Figure 5 : Mécanisme de la formation des lésions psoriasiques (34)

1. Initiation du psoriasis (42 - 50)

a) *Multiplés facteurs déclenchants*

La survenue de la maladie chez un individu jusque-là indemne de psoriasis suppose une étape de « sensibilisation » pendant laquelle les patients génétiquement prédisposés vont développer des LT spécifiques d'un Ag cutané. Cette étape est cliniquement muette et survient chez un patient jusqu'alors sans lésion de psoriasis.

Initialement, la responsabilité de certains facteurs extérieurs, comme la reconnaissance d'un Ag exogène (Ag bactérien/viral, super-Ag) ou d'un auto-Ag (encore non identifié) par une CPA, ou un facteur mécanique (traumatisme cutané générant la formation d'une lésion psoriasique sur la zone du traumatisme, appelé phénomène de Köebner) ou psychologique (stress), certains médicaments (sels de lithium...) voire même l'hygiène de vie (tabac, alcool), qui agissent dans ces cas en induisant eux-mêmes des cytokines pro-inflammatoires ainsi que des molécules de costimulation et d'adhésion, a été mise en évidence dans le déclenchement ou l'exacerbation des poussées de psoriasis. Un ou plusieurs facteurs peuvent déclencher la stimulation des DC ayant migré de la peau vers le ganglion. Les DC jouent ensuite un rôle capital dans l'activation de LT mémoires spécifiques d'Ag, tout d'abord ceux résidant au niveau cutané puis les effecteurs qui vont circuler au niveau cutané grâce à l'expression du marqueur de domiciliation spécifique de la peau CLA (*cutaneous lymphocyte associated antigen*), qui se lie à la sélectine E des cellules endothéliales.

b) *Etape clé : activation des cellules dendritiques*

Les DC sont des actrices primordiales du système immunitaire en assurant la veille immunologique grâce à leur situation à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. Ces CPA, d'origine hématopoïétique, sont dites « professionnelles » car elles sont les seules capables d'activer les LT naïfs en LT mémoires effecteurs en capturant et présentant les Ag à ces LT, et de permettre leur orientation vers un état de différenciation selon les signaux de la périphérie. Cellules douées de propriétés de recirculation, leur nom vient de leur aspect « arborescent » sous forme de très nombreux et longs filaments cytoplasmiques dont la finalité est de couvrir malgré leur faible nombre un espace considérable dans les tissus pour détecter des signaux spécifiques et pour entrer en contact étroit avec un maximum de LT.

A l'origine immature, elles sont équipées pour détecter en sentinelle la présence de signaux de danger dans les tissus grâce à la forte expression de nombreux récepteurs de l'immunité innée, notamment les membres de la famille des « *Toll-Like Receptors* » (TLR). L'activation des TLR conduit à une signalisation en cascade qui aboutit, via le facteur nucléaire NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*), à la modulation de la transcription de nombreux gènes. Ainsi, des gènes codant pour des chimiokines et cytokines pro-inflammatoires vont être activés. L'activation des TLR entraîne également la libération de certaines molécules antimicrobiennes naturelles (défensines, LL37) par

les DC. Or, il a été montré que ces peptides antimicrobiens, synthétisés aussi par les Kc, étaient retrouvés en quantité plus élevée dans les lésions de patients psoriasiques.

Une fois la captation de l'Ag faite, les DC se déplacent dans les vaisseaux lymphatiques vers le ganglion le plus proche grâce à l'acquisition de capacités de migration liées notamment à l'expression en surface du récepteur CCR7 favorisant la migration par chimiotactisme. Dans le ganglion, elles se différencient par changement de morphologie en DC mature présentatrice de l'Ag grâce à l'expression des molécules HLA de classe I et II et de molécules de costimulation. Cette DC mature devient alors capable de stimuler des LT naïfs de manière très efficace en réalisant une véritable synapse immunologique.

Les DC sont présentes en plus grand nombre dans les lésions de psoriasis qu'en peau non atteinte. On y retrouve principalement :

(1) Cellules dendritiques myéloïdes (mDC)

Ces mDC se différencient en précurseurs circulants migrant vers les tissus périphériques à l'état de DC immatures. Les mDC CD11c+ en particulier sont présentes en grande quantité dans les lésions de psoriasis. Dans la peau, on distingue les LC (dans l'épiderme) et les DC dermiques (localisées dans le tissu conjonctif). Elles sont stratégiquement localisées dans les tissus périphériques, où elles reconnaissent et capturent les Ag puis migrent vers le ganglion le plus proche en dégradant l'Ag sous forme de peptides. Le recrutement des mDC au niveau cutané est assuré par la production de chimiokines par les Kc telles que CCL20/MIP-1 α et CCL4/MIP-1 β dont leurs ligands respectifs CCR6 et CCR1 ou CCR5 sont exprimés sur la membrane des mDC immatures. Par ailleurs, comme cela a été vu précédemment, une forte concentration de peptides antimicrobiens est présente dans l'épiderme de la lésion psoriasique. Ces peptides peuvent activer le chimiotactisme des mDC mais également des LT. Enfin, différents stimuli vont avoir un effet sur les mDC au cours du psoriasis. L'augmentation de l'expression des TLR dans le psoriasis, reconnaissant des structures moléculaires propres à des microorganismes ou à un signal danger endogène, étaye le rôle possible des agents infectieux dans la physiopathologie du psoriasis. Ensuite, généralement activées par l'IL-1 et le TNF α (*tumor necrosis factor α*), les mDC ont une fonction importante dans le déclenchement de la formation des lésions. Elles peuvent induire une réponse immunitaire adaptative via la présentation de l'Ag à un LT CD4+ ou CD8+, cette capacité à stimuler des LT étant favorisée par les signaux de danger transmis par les cellules avoisinantes, notamment les Kc. Les mDC permettent donc l'activation mais aussi la maturation fonctionnelle des LT.

(2) Cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC)

D'origine lymphoïde, les pDC sont potentiellement impliquées dans l'initiation des lésions. Elles expriment comme marqueurs principaux le CD123 (récepteur à l'IL-3) et le CD303 (BDCA-2),

ainsi que des molécules HLA (classe I et II) et des molécules de costimulation telles que CD80. Ces cellules, moins efficaces dans la présentation d'Ag, sont les plus puissamment armées pour produire rapidement et fortement de l'interféron- α (IFN α) suite à une réaction entre un virus (ou une bactérie) et les récepteurs TLR 7 ou 9 exprimés spécifiquement, ce qui a pour conséquence l'augmentation de l'activation des mDC et de leur sécrétion. Elles sécrètent également des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-8 et le TNF α . Les facteurs environnementaux vus précédemment déclenchent l'activation de ces cellules, permettant alors le recrutement des LT vers les DC et l'activation, de manière indirecte, des Kc. L'arrivée d'un LT au contact d'une DC permet leur interaction directe, cellule contre cellule. C'est une étape essentielle dans l'initiation du psoriasis, conduisant secondairement à l'activation, la différenciation puis la prolifération des LT, mais aussi à l'activation des DC, comme le montre la diminution du nombre de LT mais aussi de DC dans les lésions de psoriasis de patients répondant à l'éfalizumab (anti-CD11a).

(3) La pDC : une cellule potentiellement initiatrice du psoriasis

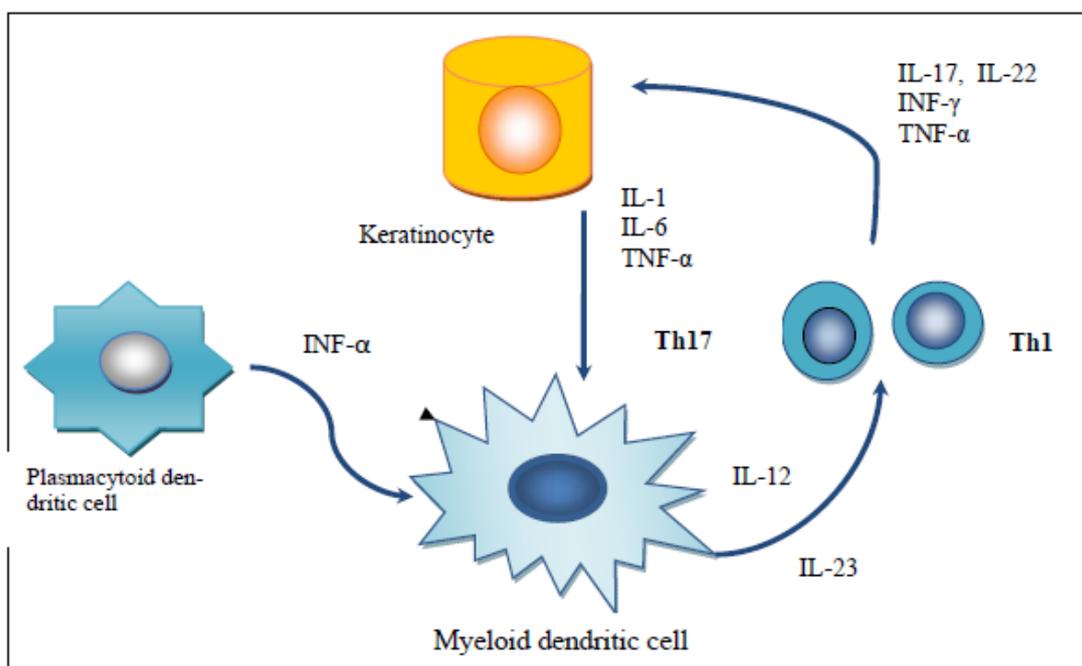


Figure 6 : Rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie du psoriasis (51)

Les pDC, qui sont habituellement absentes de la peau saine, y sont recrutées et activées précocement dans le psoriasis à la suite de la production notamment par les fibroblastes dermiques d'une chimiokine : la chémérine, dont la forte expression dermique dans la peau adjacente des plaques ainsi que dans les lésions précoces de psoriasis a pu être démontrée. Ces cellules sont habituellement impliquées dans les réponses antivirales du fait de leur capacité à produire de grandes quantités d'IFN α . Elles s'accumulent dans la bordure active des plaques de psoriasis et deviennent actives lors de la formation des plaques. Les pDC possèdent à leur surface des récepteurs de chimiokines leur conférant des propriétés chimiotactiques, dont le principal est le

ChemR23 liant la chémérine. Elles sont activées par des acides nucléiques viraux/microbiens, stimulant les TLR 7 et 9, éléments essentiels de l'immunité innée habituellement impliqués dans la défense contre les pathogènes, et qui sont exprimés sélectivement dans leur cytoplasme (dans les vésicules endosomales). Quand elles sont activées, les pDC sécrètent surtout une grande quantité d'IFN α qui provoque l'activation et l'expansion locale de LT pathogènes, via l'activation des mDC et leur production d'IL-12 et d'IL-23, aboutissant à l'apparition des lésions cliniques (fig. 6).

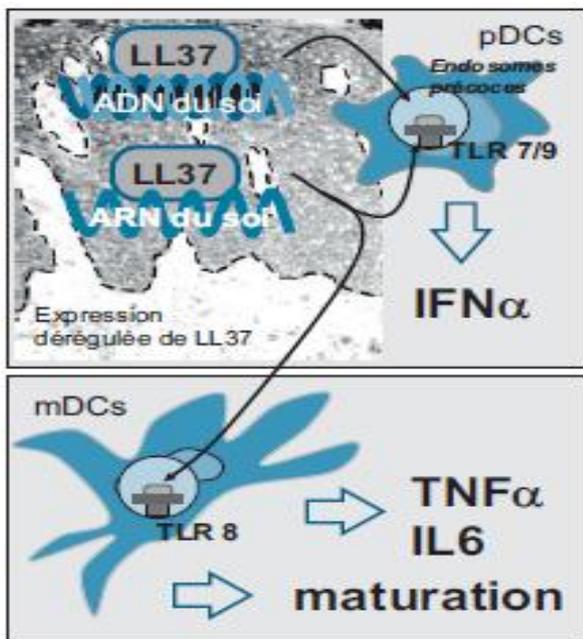


Figure 7 : Rôle potentiel du peptide antimicrobien LL-37 dans l'initiation du psoriasis (31)

L'événement initial menant à l'activation des pDC commence à être mieux connu et pourrait conforter l'hypothèse d'une origine auto-immune du psoriasis, à partir d'une reconnaissance anormale de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou de l'ARN du soi. En effet, les pDC ne s'activent habituellement pas en présence d'acides nucléiques du soi qui sont fortement méthylés. Mais dans le psoriasis, il s'avère que cette restriction ne semble pas respectée. En effet, un peptide antimicrobien endogène, surexprimé en peau lésée et appelé cathélicidine LL37, serait un médiateur clé de l'activation des pDC (fig. 7). LL37 est un peptide antimicrobien libéré et exprimé par les Kc en réponse à un traumatisme ou une infection et il a le pouvoir de rompre la tolérance innée à l'ADN et l'ARN du soi. LL37 se fixe sur des fragments d'ADN ou d'ARN. La formation de ce complexe condensé endosomal ADN ou ARN du soi/LL37 va stimuler respectivement le TLR 9 (complexe à ADN), et le TLR 7 des pDC ainsi que le TLR 8 des mDC (complexe à ARN). Cela aboutit à la production d'IFN α par la pDC activée, qui va notamment favoriser l'activation et la maturation des autres populations de DC. En effet, sur un modèle de souris fortement immunodéprimée ne possédant ni LT ni LB (lymphocyte B) et où a été greffé un fragment cutané de peau humaine saine prélevé en bordure d'une plaque de psoriasis, la déplétion des pDC par injection de BDCA-2 supprime la production précoce d'IFN α , et on observe alors que la greffe de peau ne montre aucun signe de lésion psoriasique, mais qu'elles apparaissent ensuite après injection d'IFN α . De plus, les traitements par IFN α recombinant pour des pathologies virales ou tumorales peuvent exacerber un psoriasis.

c) *Perspectives*

La place des DC dans la physiopathologie du psoriasis est primordiale car elles interviennent précocement dans la cascade immunologique. Au cours de l'évolution du psoriasis, un patient peut exprimer plusieurs tableaux cliniques, et ces modifications de phénotype sont expliquées par une sécrétion cytokinique différente. L'orientation cytokinique est déterminée par les mDC en fonction du signal de danger perçu. Après activation, ces mDC produisent différentes cytokines (IL-12, IL-6, IL-23 et TNF α). Cependant, en fonction du stimulus, les DC se polariseront plutôt vers une production d'IL-23 ou plutôt vers une production d'IL-12. Pour conclure, même si le rôle joué par la chémérine dans l'activation des pDC semble important, tous les mécanismes conduisant à l'activation des pDC ne sont pas encore complètement connus, et des travaux récents montrent que la maturation des DC peut être induite par d'autres stimuli que les signaux exogènes ou endogènes conventionnels. En effet, des microparticules endothéliales (MPE), fragments membranaires libérés lors des processus d'activation cellulaire ou d'apoptose, semblent capables d'induire la maturation des pDC et non des mDC.

2. Activation des lymphocytes T (52 - 60)

a) *Rôle des lymphocytes T*

L'effet bénéfique de la CsA, agent immunosuppresseur bloquant les fonctions des LT capable de « blanchir » des patients atteints de psoriasis sévères, c'est-à-dire d'améliorer l'état des lésions en diminuant les squames blanchâtres et l'érythème, a fourni la première preuve de l'implication des LT dans le psoriasis. Les travaux les plus récents concernent les biothérapies qui agissent en bloquant spécifiquement une des voies d'activation des LT, et leur efficacité souligne l'importance de l'activation lymphocytaire dans la genèse du psoriasis. L'infiltrat lymphocytaire présent dans les lésions psoriasiques, associé plus tardivement à des polynucléaires neutrophiles (PN), est essentiellement constitué de LT CD4⁺ et CD8⁺ (de type mémoire CD45 RO⁺), retrouvés respectivement de manière prépondérante dans l'épiderme et le derme, et qui expriment majoritairement des marqueurs d'activation comparativement aux lymphocytes circulants. Les LT CD4⁺ sont des lymphocytes auxiliaires (« helper » en anglais) qui reconnaissent les Ag présentés par les molécules du CMH de classe II et jouent un rôle majeur notamment dans le contrôle de la réponse immunitaire humorale (activation de la prolifération et de la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'anticorps (Ac)) ou cellulaire (stimulation des LT cytotoxiques). Les LT CD8⁺ dits cytotoxiques ont pour rôle d'éliminer les cellules infectées par un agent pathogène notamment viral et reconnaissent l'Ag associé à une molécule de classe I du CMH.

In vitro, les lymphocytes obtenus à partir des lésions de psoriasis sont capables d'induire une prolifération des Kc, et les cellules épidermiques des plaques de psoriasis peuvent induire une prolifération lymphocytaire. De plus, il a été démontré que le transfert de LT CD4⁺ de malades

psoriasiques chez des souris immunodéprimées déplétées en lymphocytes, et qui ont été greffées avec de la peau humaine non lésée provenant de patients atteints de psoriasis, entraîne l'apparition de lésions psoriasiques (cliniques et histologiques) sur la greffe et permet leur maintien par la création d'un microenvironnement approprié à l'attraction et l'activation des LT CD8+. Ces LT CD8+ présents essentiellement dans l'épiderme participeraient au processus pathologique en produisant de nombreuses cytokines.

b) Les trois signaux d'activation lymphocytaire spécifique d'antigène

La théorie d'une stimulation antigénique prévaut aujourd'hui. Au niveau du ganglion, les LT reconnaissent, par leur récepteur T (TCR), un Ag présenté en association aux molécules du CMH de type I ou II en surface des CPA. L'interaction entre les DC et les LT met en jeu de nombreuses molécules (fig. 8). La reconnaissance du complexe CMH/peptide antigénique par un TCR spécifique de l'Ag constitue le premier signal d'activation des LT naïfs. Dans le psoriasis, les peptides sont principalement présentés par les molécules du CMH-II qui stimulent les LT auxiliaires CD4+ (Th). Cette interaction est stabilisée par les corécepteurs CD4 ou CD8. À l'endroit précis du contact DC/LT se forme alors une zone de rapprochement serré pour un contact durable de quelques minutes : c'est la « synapse immunologique » qui possède une certaine configuration spatiale. L'activation complète du LT nécessite des signaux de costimulation qui constituent le second signal. Suite à la reconnaissance de l'Ag en surface de la DC par le LT, des molécules d'adhésion et de stimulation s'expriment sur la DC, avec leurs contre-récepteurs sur le LT (CD80-CD86=B7, LFA-3 (*leucocyte function-associated antigen-3*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), CD40 au niveau de la DC et respectivement CD28 ou CTLA-4, CD2, LFA-1=CD11a (*leucocyte function-associated antigen-1*), CD40L=CD154 au niveau du LT). Ces signaux de costimulation renforcent le premier signal et permettent la différenciation et l'expansion clonale des LT via le déclenchement de la voie majeure de signalisation intracellulaire aboutissant notamment à l'activation de facteurs de transcription (dont NF- κ B et AP-1) et à l'expression de plusieurs récepteurs de cytokines. Une présentation d'Ag sans second signal ne permet pas l'activation lymphocytaire et induit au contraire une anergie (tolérance), avec une résistance des LT à toute stimulation ultérieure par les CPA. L'importance de cette adhésion dans le développement du psoriasis est confirmée par l'efficacité des biothérapies ayant une action ciblée au niveau de cette synapse (blocage d'une voie spécifique d'adhésion entre LT et DC) qui empêchent l'activation des LT, mais également des DC. À cette étape de l'activation survient alors le troisième signal. Il correspond à l'amplification de la sécrétion de cytokines par les DC, cytokines déjà présentes dans l'environnement et qui induisent la différenciation des LT CD4+ en cellules effectrices, puis leur prolifération. Selon le type de cytokines sécrétées dans l'environnement par les DC, le LTh activé se différencie en l'un des différents sous-types de LT CD4+ effecteurs (Th1, Th2, Th17 et Treg).

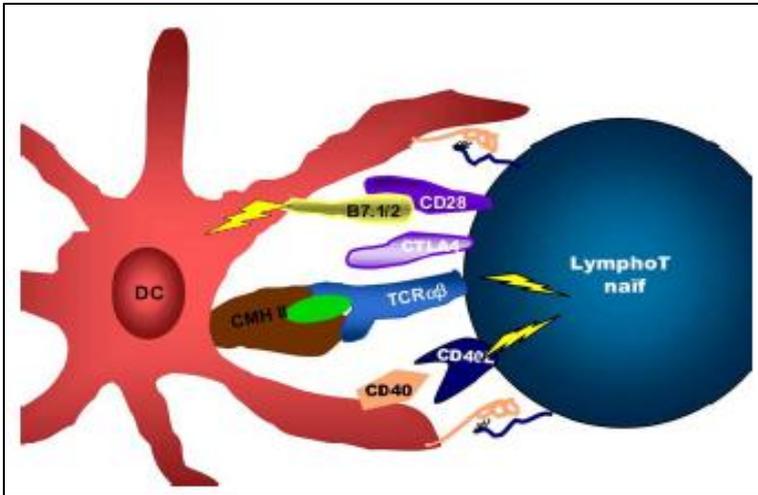


Figure 8 : Synapse immunologique entre une cellule dendritique et un lymphocyte T (43)

c) *Présence accrue de lymphocytes Th1 et Th17 dans les lésions de psoriasis*

Dans le psoriasis, la qualité de l'activation lymphocytaire et la concentration d'Ag et de cytokines dans le milieu influencent le type de sous-population lymphocytaire CD4+ généré par les DC (fig. 9). En fonction du stimulus, les DC se polariseront plutôt vers une production d'IL-23 ou plutôt vers une production d'IL-12. Une production majoritaire d'IL-12 est le reflet d'une réponse immunitaire conventionnelle de type Th1. En revanche, la production d'IL-23 entraînera une réponse inflammatoire non spécifique de type Th17.

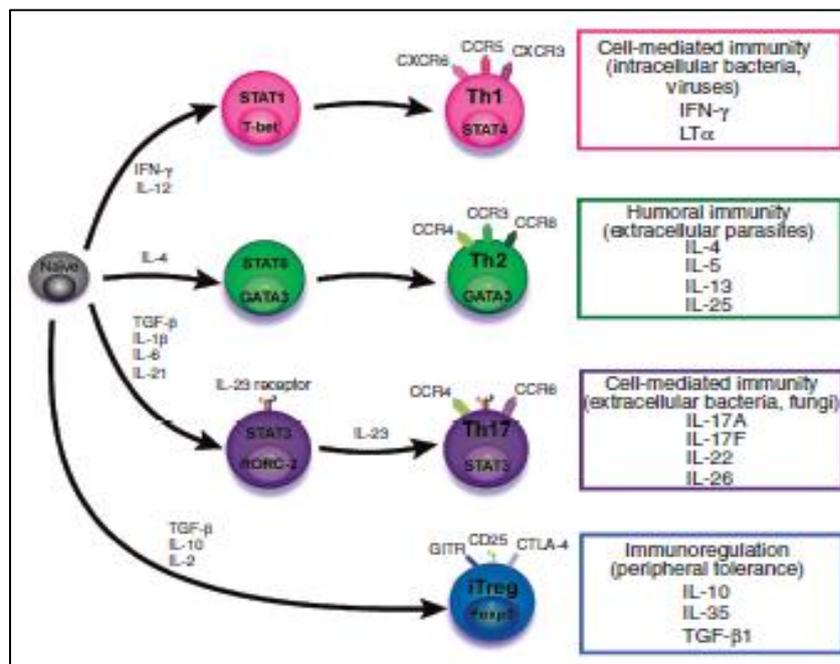


Figure 9 : Différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T effecteurs (55)

Les LTh1 se différencient à partir de LTh naïfs sous l'action de l'IL-12, qui possède une action pro-inflammatoire en présence d'IL-18. Les LTh1 sont principalement impliqués dans la réaction immunitaire à médiation cellulaire : ils conduisent à l'activation des LT cytotoxiques et des

macrophages qui participent à la réaction immunitaire antitumorale, antivirale et contre les bactéries intracellulaires. L'interféron- γ (IFN γ), produit notamment par les cellules de l'immunité innée, se lie à son récepteur au niveau du LTh activé et entraîne l'activation de facteurs de transcription responsables de la formation de la composante $\beta 2$ du récepteur de l'IL-12 qui se lie à la composante $\beta 1$ déjà existante pour former un récepteur fonctionnel. La liaison de l'IL-12 à ce récepteur permet la sécrétion de cytokines caractéristique du LTh1, sous la dépendance des facteurs de transcription T-bet et STAT4, comme le TNF α , l'IL-2 et surtout l'IFN γ , qui exerce par ailleurs un feedback positif sur les LTh activés permettant le maintien et l'amplification de la sous-population des LTh1.

Les LTh17 semblent avoir un rôle dans le maintien de la barrière épithéliale contre les attaques extérieures ainsi que dans les syndromes inflammatoires chroniques et les maladies auto-immunes. Caractérisée tout d'abord chez les souris, et étant controversée chez l'homme, la différenciation des LTh17 à partir de LTh naïfs semble nécessiter un cocktail de cytokines comprenant notamment le TGF β (*transforming growth factor- β*), l'IL-6, l'IL-1 β et l'IL-23, et qui agissent via le facteur de transcription spécifique ROR γ t (*retinoid-related orphan receptor*) pour aboutir à la synthèse de l'IL-17 et l'expression du récepteur à l'IL-23 par les Th17. Chez l'homme, l'utilisation de plusieurs Ac dirigés contre des cytokines, notamment l'IL-6, l'IL-23, l'IL-1 β et le TGF β , a mis en évidence l'inhibition de l'expression du ROR γ t, ainsi que de la différenciation des LTh17 en découlant, suggérant le rôle joué par chacune de ces cytokines dans leur différenciation, sans que ce phénomène ne soit encore totalement élucidé. La mise en jeu de ces voies de signalisation aboutit à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires caractéristiques du LTh17 : l'IL-17, l'IL-21 et l'IL-22, ainsi que le TNF α . L'importance des LTh17 a pu être mise en évidence dans le psoriasis. En effet, il a été montré que le derme de la peau psoriasique contenait en moyenne près de 10 fois plus de cellules productrices d'IL-17 que dans une peau apparemment normale. De plus, l'expression du gène de l'IL-23 est augmentée dans les lésions de psoriasis par rapport à la peau normale et l'injection directe d'IL-23 dans la peau d'une souris induit une cascade d'événements mimant une lésion psoriasique.

Une fois activées, ces cellules effectrices quittent le ganglion, circulent dans le sang et arrivent dans les capillaires cutanés où elles sont ralenties grâce à des interactions avec la surface de l'endothélium. Si lors de ce ralentissement ces cellules immunitaires détectent la présence de certains récepteurs compatibles avec leurs molécules de surface (notamment CCR6 et CCR4), elles quittent le compartiment sanguin et migrent dans la peau. Une fois que les LT circulants ont été recrutés, il y a une expansion de ces LT in situ. Cela est mis en évidence par la reproduction de lésions de psoriasis chez une souris déficiente en LT, B et en cellules NK par xélogreffe de peau non lésée provenant d'un patient atteint de psoriasis qui montre l'importance des LT résidents dans le développement du psoriasis.

d) Une activité Th1 et Th17 insuffisamment régulée par les lymphocytes T régulateurs dans le psoriasis

Les réponses immunitaires normales sont transitoires : elles se résolvent une fois que l'agent déclenchant disparaît. Les LT CD4⁺ régulateurs (Treg) prennent part à ce processus en inhibant l'activation et la prolifération des autres sous-populations T par des mécanismes qui impliquent la production de cytokines suppressives comme l'IL-10 et le TGFβ. L'IL-10 inhibe la prolifération des LT effecteurs en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, tandis que le TGFβ permet la conversion des LT en LTreg en induisant l'expression du facteur de transcription Foxp3, marqueur de ces LTreg. Plusieurs populations de LTreg ont été caractérisées parmi lesquelles les LT CD4⁺ CD25⁺ semblent doués de propriétés anti-inflammatoires naturelles. L'activité suppressive (anergie) des Treg sur les LT CD4⁺ et CD8⁺ est non spécifique d'Ag et nécessite un contact direct cellule-cellule ainsi que des facteurs solubles. Les LTreg peuvent également inhiber les fonctions des CPA, notamment grâce à la molécule CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), exprimée constitutivement par les Treg, qui diminue l'expression des molécules de costimulation CD80 et CD86 sur les CPA. Cette interaction provoque la suppression des fonctions immunostimulatrices des DC. Il existe une dichotomie entre les LTreg CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ immunosuppresseurs et les LTh17 pro-inflammatoires : la présence de TGFβ seul dans l'environnement cellulaire génère des LTreg, tandis qu'associé à de l'IL-6, apparaissent des LTh17. De plus, le facteur de transcription Foxp3, spécifique des LTreg, est capable d'inhiber le facteur de transcription RORγt des LTh17.

Chez les patients psoriasiques, l'activité suppressive des Treg dans le sang périphérique a été retrouvée significativement diminuée comparée aux Treg de patients non psoriasiques : elle serait huit fois moins importante que chez les patients contrôles. Ces cellules sont donc bien présentes, de façon surprenante en nombre plus élevé dans la peau psoriasique que dans la peau normale, mais le ratio LTreg versus LT effecteurs est diminué car les LTreg ne sont pas assez nombreux pour réguler la plus forte augmentation du nombre des LT. Ce déficit de régulation immunitaire pourrait jouer un rôle dans la persistance et la chronicité de la réponse inflammatoire dans le psoriasis.

e) Amplification de la réponse inflammatoire par les lymphocytes Th1 et Th17 activés dans le psoriasis

Les LTh1 activés sécrètent surtout de l'IFNγ mais aussi du TNFα qui favorisent le développement et la persistance des lésions de psoriasis (augmentation de la prolifération et résistance à l'apoptose des Kc) (fig. 10). Plus précisément, ces cytokines vont, au travers de voies de signalisation intracellulaire mettant en jeu différents facteurs de transcription (NF-κB, STAT-1 et 3), réguler l'expression par d'autres populations cellulaires de nombreuses molécules aux activités diverses, impliquées dans la réponse inflammatoire :

– iNOS (*inducible nitric oxide synthetase*), enzyme catalytique fortement exprimée par les DC myéloïdes permettant la production de monoxyde d'azote, un puissant vasodilatateur,

amplifiant et perpétuant la réponse inflammatoire ;

– IL-8, chimiokine recrutant notamment les PN et les LT ;

– MIG (*monokine induced by IFN γ*) et IP-10 (*interferon-inducible protein 10*) recrutent les LT activés sur le site inflammatoire ;

– VEGF (*vascular endothelial growth factor*), médiateur clé de l'angiogenèse (croissance et remodelage vasculaire) ;

– molécules du CMH-II, responsables de la présentation des Ag aux LT CD4+ ;

– ICAM-1 et VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), se liant aux molécules de surface des leucocytes et facilitant leur circulation dans les tissus.

De même, les LTh17 libèrent de l'IL-17, de l'IL-21, de l'IL-22 et du TNF α favorisant nettement le recrutement cellulaire, l'hyperplasie kératinocytaire et l'angiogenèse, via l'expression de médiateurs inflammatoires dont certains sont différents de ceux produits lors de l'activation Th1 :

– MCP-1 (*macrophage chemoattractant protein-1*), induisant la migration des monocytes sanguins vers les tissus, où ils se différencient en macrophages ;

– Gro- α (*growth-related oncogene α*), stimulant le recrutement des PN ;

– G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) et GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), favorisant la production médullaire de nouvelles cellules phagocytaires ;

- CCL20 (ligand de CCR6), chimio-attractant permettant leur propre recrutement sur le site de l'inflammation (le blocage de cette voie diminue fortement l'intensité de la pathologie) ;

– IL-6 et prostaglandine E2, amplifiant l'inflammation locale.

En revanche, IL-8, ICAM-1 et VCAM-1 sont retrouvés de façon commune suite à l'activation des deux sous-populations Th1 et Th17.

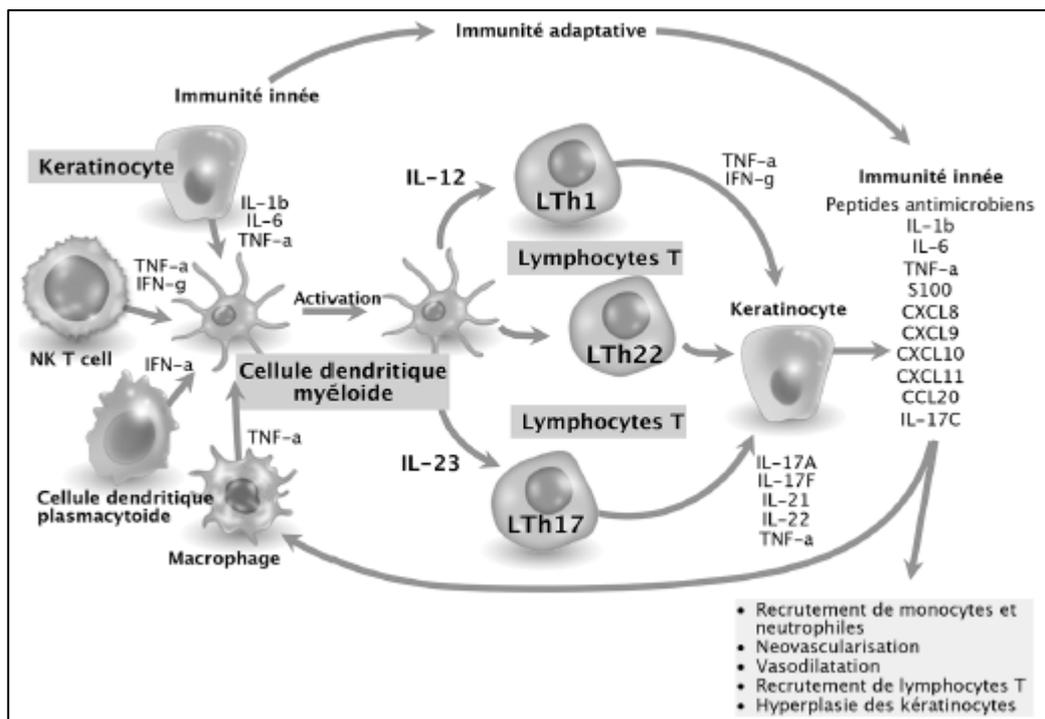


Figure 10 : Le cercle vicieux du psoriasis (38)

3. Hyperplasie kératinocytaire induite par les cytokines pro-inflammatoires (14) (36) (45) (61) (62)

Les Kc sont les cellules majoritaires de l'épiderme et possèdent des capacités importantes de production de nombreux facteurs solubles comme les cytokines, les chimiokines et les peptides antimicrobiens. Dans le psoriasis, plusieurs études indiquent un doublement du nombre de Kc en mitose et une altération des signaux apoptotiques. La durée du cycle cellulaire serait de plus réduite de 8 fois, alors que la production quotidienne de Kc serait augmentée de 28 fois. Le renouvellement des Kc est donc anormalement accéléré dans le psoriasis, et cette prolifération accrue empêche le programme de différenciation des Kc de se dérouler correctement et aboutit à la formation d'une couche cornée non complètement différenciée. Ce sont les étapes terminales de la différenciation des Kc en cornéocytes qui sont altérées (fig. 11). La couche granuleuse (intermédiaire entre la couche cornée et le corps muqueux) est absente tandis que la maturation des Kc est incomplète avec conservation de leurs noyaux. De plus, des troubles de la kératinisation sont associés, avec :

- blocage de la synthèse de la filaggrine (normalement synthétisée dans la couche granuleuse pour participer à la constitution des grains de kératohyaline) et de la loricine alors que sont précocement exprimées transglutaminase et involucrine (protéine essentielle de l'enveloppe cornée) ;

- présence de kératines de prolifération K6, K16 et K17 non exprimées dans l'épiderme normal, absence ou apparition retardée des kératines de maturation K1 et K10 dans l'épiderme et persistance des kératines basales K5 et K14 dans les couches suprabasales, la kératine basale K15 y étant diminuée.

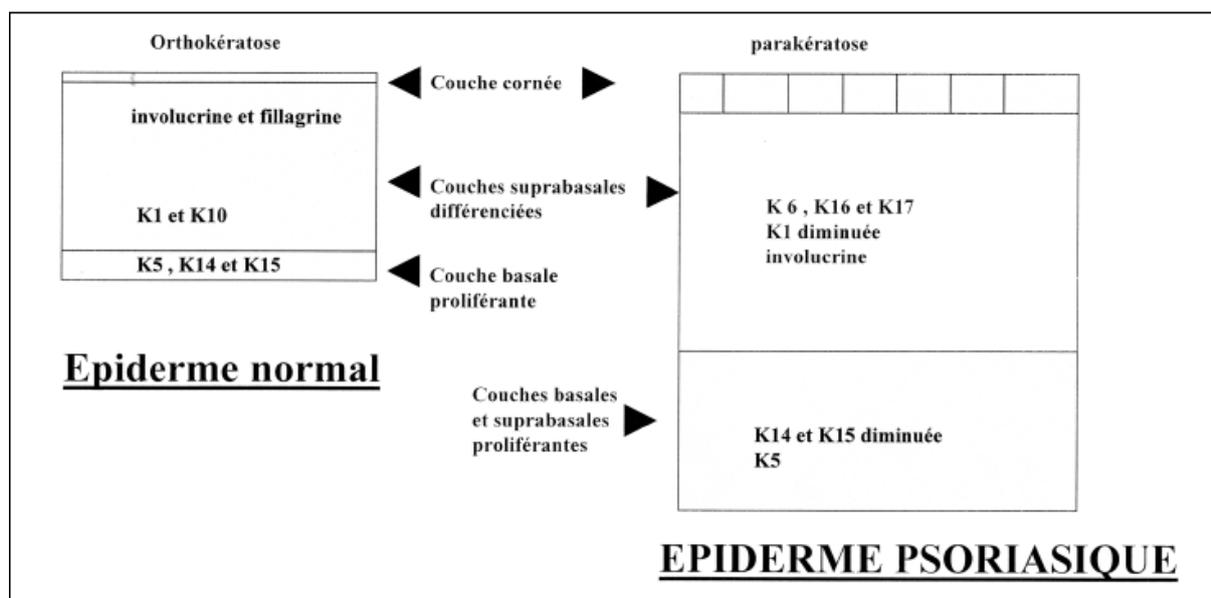


Figure 11 : Schéma des modifications observées dans l'épiderme psoriasique : extension du compartiment germinatif et altérations (36)

Cela aboutit à la constitution de la lésion de psoriasis, qui va évoluer pendant plusieurs semaines,

voire plusieurs mois. On peut en conclure que les Kc constituent la cible de l'inflammation psoriasique mais également peut-être sa source via une anomalie intrinsèque de ces Kc qui serait révélée par l'activation des DC et des LT et la production locale de cytokines. En effet, comme vu précédemment, la production d'un peptide antimicrobien par les Kc, la cathélicidine LL37, pourrait constituer l'anomalie primitive et l'activation kératinocytaire qui en résulterait serait le premier signal nécessaire au développement de l'inflammation psoriasique.

a) Anomalies biochimiques kératinocytaires

Ces Kc psoriasiques possèdent certaines caractéristiques fonctionnelles différentes des Kc de sujets normaux, ce qui confirme la présence d'une anomalie intrinsèque des cellules épithéliales dans le psoriasis. Outre les gènes anormalement exprimés, le Kc est la cellule qui comporte le plus d'anomalies : anomalies de la kératinisation, production d'innombrables cytokines et marqueurs de surface anormaux.

- l'expression suprabasale de bêta-1-intégrines (glycoprotéines membranaires normalement exprimées uniquement dans la couche basale) est d'un grand intérêt. En effet, ces molécules ont un rôle important non seulement dans l'adhésion des Kc aux protéines de la matrice extracellulaire, mais aussi dans la prolifération et l'initiation de la différenciation des Kc. En outre, un modèle de souris transgénique avec expression suprabasale de ces intégrines développent une dermatose psoriasiforme suggérant que ces anomalies pourraient être en cause dans la genèse du psoriasis ;

- La protéine CCHCR1 (*coiled-coil α -helical rod protein 1*), dont l'expression est contrôlée par l'IFN γ et qui régulerait la différenciation (négativement) et la prolifération des Kc, est surexprimée par les Kc dans les lésions psoriasiques. De même, il a été montré que la protéine CDSN (cornéodesmosine), exprimée par les Kc terminaux différenciés et assurant leur cohésion dans les couches supérieures de l'épiderme, était surexprimée dans les lésions psoriasiques, et cette surexpression dans les cornéocytes psoriasiques pourrait être à l'origine de la desquamation aberrante observée au cours du psoriasis, les domaines terminaux de la CDSN essentiels pour l'adhésion cellulaire étant clivés au cours de la desquamation.

- l'expression de Bcl-2 dans le cytoplasme des cellules épidermiques. Cette protéine empêche la mort cellulaire programmée des Kc et induit une extension du compartiment proliférant qui explique l'accélération du renouvellement de l'épiderme psoriasique ;

- de la même manière que le récepteur de l'EGF est codé par un oncogène de la famille *erb-B*, il a été montré une diminution de l'expression de l'oncogène *c-fos*, qui a un rôle spécifique dans le contrôle de la différenciation kératinocytaire, pouvant expliquer l'altération de celle-ci ;

- la production de β -défensines dans les lésions psoriasiques. Ce sont des peptides antibactériens qui sont produits par les cellules épithéliales, facteurs permettant d'envisager le psoriasis comme une réaction cutanée antibactérienne contrôlée par les LT ;

- des anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique et des leucotriènes avec

diminution de la voie de la cyclo-oxygénase qui permet la production des prostaglandines, et augmentation des voies 5 et 12 lipo-oxygénases entraînant une nette augmentation des leucotriènes B4 et du 12 HETE à activité pro-mitotique et pro-inflammatoire ;

- les principaux systèmes de transduction qui permettent la transmission des signaux extérieurs à la cellule et jouent le rôle de second messenger cellulaire sont perturbés dans le psoriasis :

- * des anomalies portant sur l'expression de protéines de liaison cellulaires et nucléaires des dérivés de la vitamine A, les RAR (*retinoic acid receptor*), qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des Kc, ont été montrées ;

- * la distribution du calcium intracellulaire dans l'épiderme, caractéristique selon l'état de différenciation du Kc, serait anormale. Le calcium est un second messenger cellulaire qui joue un rôle important dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des Kc. De même, il a été montré que la synthèse de la forme active de la vitamine D par l'épiderme était diminuée ;

- * des anomalies ont été décrites, tant au niveau de l'adénylate cyclase que des nucléotides eux-mêmes, avec une augmentation de l'acide guanosine monophosphorique cyclique (GMPc) par rapport à l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc), pouvant être responsable d'une hyperactivité cellulaire. Le point le plus intéressant est sans doute la diminution de l'activité de la protéine kinase A (AMPc dépendante) présente non seulement dans la peau, mais aussi dans les globules rouges. Ce déficit se retrouve aussi chez les membres non atteints des familles de psoriasiques et est redressé sous rétinoïdes ;

- * plus récemment, des anomalies de la voie du phosphatidyl inositol phosphate ont été décrites : augmentation de l'activité de la phospholipase C aboutissant à une production accrue de diacylglycérol (activateur de la protéine kinase C (PKC)) et d'inositol triphosphate (capable d'activer la phospholipase A₂). Le rôle de l'activation de la PKC dans le psoriasis n'est pas clairement établi, dans la mesure où son activité serait secondairement réduite par un rétrocontrôle négatif ;

- * les voies de signalisation intracellulaire activées en réponse à l'interaction des cytokines/chimiokines avec leur récepteur membranaire apparaissent perturbées pour NF-kB et STAT3, ces facteurs de transcription participant à la prolifération cellulaire. De même, une diminution de l'expression de JunB, facteur de transcription régulant négativement la prolifération cellulaire et favorisant la différenciation cellulaire, a été mise en évidence dans des Kc de lésions psoriasiques.

Cependant, la révélation de ces anomalies et l'induction de la pathologie nécessitent l'activation des cellules de l'immunité spécifique, en particulier les LT, et la production locale de TNF α .

b) Hyperproduction de facteur de croissance kératinocytaire

L'hyperprolifération kératinocytaire semble initiée par les cytokines sécrétées par les LTh1 et LTh17, qui activent les cellules résidentes cutanées, et en particulier les Kc dans les lésions de

psoriasis. Ils peuvent également être activés par l'IL-20 produite par les mDC. Les Kc activés produisent alors des chimiokines et des cytokines favorisant l'inflammation, le recrutement lymphocytaire et la dérégulation de leur propre prolifération. C'est ainsi le « cercle vicieux » du psoriasis qui s'établit.

Les facteurs de croissance potentiellement inducteurs de la dérégulation kératinocytaire sont nombreux :

- TGF α (*transforming growth factor- α*), KGF (*keratinocyte growth factor*) et amphiréguline stimulent la prolifération des cellules basales ;
- GM-CSF favorise la production médullaire de nouvelles cellules phagocytaires ;
- FGF-10 (*fibroblast growth factor-10*), mitogène habituellement impliqué dans la réparation épithéliale ;
- IL-19 et IL-20, surexprimées dans le psoriasis, et associées à la prolifération kératinocytaire et à l'inflammation.
- VEGF qui stimule la prolifération et la migration des cellules endothéliales, PDGF (*platelet-derived growth factor*) et EGF qui stimule l'activité proliférative des cellules cibles.

c) *Activité pro-inflammatoire secondaire des kératinocytes activés*

Les Kc, une fois activés par ces facteurs de croissance, produisent également des médiateurs pro-inflammatoires contribuant ainsi au développement des lésions de psoriasis en permettant le recrutement et l'activation des PN, des monocytes, des LTh1 et Th17 ainsi que d'autres cellules de l'immunité au sein des lésions :

- IL-1 : active la présentation antigénique ;
- IL-8 : responsable de l'infiltrat neutrophilique intraépidermique ;
- CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CCL10 (IP-10) : induisent la migration des monocytes et des cellules Th1 ;
- ICAM-1 : molécule d'adhésion favorisant la rétention des LT dans l'épiderme et leur activation.
- IL-15 : essentielle pour l'activation des LT, des monocytes et la résistance à l'apoptose des Kc (renforce l'action de Bcl-2 sur l'apoptose des Kc) ;
- IL-18 : régule la migration des LC ;
- CCL20 (MIP-3 α) et CCL13 (MCP-4) : orientent la circulation des DC immatures et des LT.

4. Réseau cytokinique dans le psoriasis (44) (52) (53) (55) (56) (59) (63 - 67)

Le psoriasis est certainement la dermatose inflammatoire chronique associée à la production la plus importante de cytokines et chémokines. Cette « tempête cytokinique » permet le recrutement

des leucocytes du sang dans le derme puis l'épiderme et la constitution de la réaction inflammatoire psoriasique responsable de la prolifération accrue des Kc. Les cytokines produites par les Th1 et Th17 sont prédominantes et on retrouve une production accrue d'IL-12, d'IL-23, de TNF α , d'IFN γ , d'IL-21, d'IL-22 et d'IL-17, alors que les cytokines produites par les Th2 (IL-4, IL-5 et IL-10) caractéristiques de l'inflammation de la dermatite atopique ne sont retrouvées qu'à des taux très faibles.

a) *Le TNF α*

(1) TNF α et psoriasis

Cette cytokine est au centre de la physiopathologie du psoriasis comme le montre l'effet thérapeutique spectaculaire des molécules biologiques capables de bloquer son action (Ac anti-TNF α et récepteurs solubles du TNF α). En effet, chez une souris déficiente en LT, des lésions cliniques et histologiques de psoriasis surviennent spontanément sur xénogreffe de peau non lésée provenant d'un patient atteint de psoriasis, mais l'injection d'anti-TNF α inhibe cette réaction. De plus, des taux élevés de TNF α sont retrouvés dans le sang et dans la peau de patients souffrant de psoriasis. La production de TNF α est un événement précoce dans la constitution de la lésion et il joue un rôle important dans le développement de la pathologie par l'induction et la persistance des lésions psoriasiques. Des études récentes dans des modèles animaux suggèrent que les CPA épidermiques et dermiques, ainsi que les LT, sont les cellules impliquées dans la production précoce de TNF α lors du développement de la lésion de psoriasis, même si toutes les cellules cutanées, notamment les Kc, les cellules endothéliales, les macrophages et les fibroblastes, sont capables de produire du TNF α .

(2) Mécanisme d'action du TNF α

Le TNF α est une cytokine inflammatoire ubiquitaire qui existe sous forme sécrétée et sous forme transmembranaire (peu de choses sont connues sur la fonction biologique de cette forme). La forme soluble se présente comme un homodimère de 17 kDa qui provient de la coupure de la partie carboxy terminale du TNF α transmembranaire qui fait 26 kDa.

Le TNF α soluble agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires sur les voies de signalisation NF-kB et AP-1 (fig. 12). Ces récepteurs sont au nombre de deux. Le TNF R1 est exprimé constitutivement sur un grand nombre de type cellulaire dont les Kc et les DC superficielles au niveau cutané, tandis que le TNF R2 semble être inductible, non pas au niveau de l'épiderme mais plutôt au niveau des DC dermiques. Une trimérisation des récepteurs au TNF α est nécessaire à la transduction du signal induite par la liaison du TNF α à son récepteur. L'activation de ces récepteurs aboutit au recrutement des TRAFs (Facteurs associés au récepteur du TNF α) qui sont des protéines induisant la transduction du signal et l'activation des voies de signalisation

intracellulaire et de transduction NF-kB et AP-1. La voie pro-inflammatoire NF-kB est la plus connue. L'inflammation induite par le TNF α passe par l'activation de la voie NF-kB qui fait suite à la liaison de la cytokine avec son récepteur. Le NF-kB est un hétérodimère constitué de deux sous-unités p50 et p65 complexées avec son inhibiteur I-kB. Lors de la dégradation de I-kB, NF-kB, qui est localisé au niveau du cytoplasme, est transloqué au niveau du noyau, où il joue sa fonction de facteur de transcription de nombreuses protéines inflammatoires ou impliquées dans l'inflammation cutanée comme l'IL-1 β , l'IL-2 et son récepteur, l'IL-6, l'IL-8, MIP-1 α , ICAM-1 et VCAM-1. Ainsi, le TNF α par l'activation de la voie NF-kB induit la sécrétion de cytokines de l'inflammation et l'expression de molécules d'adhérence cellulaire ce qui aboutit à l'amplification du phénomène inflammatoire initial. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que l'inhibition de l'activation par la voie NF-kB par les inhibiteurs du protéasome diminuent très fortement la production des cytokines dépendant du TNF α et améliorent les signes cliniques de psoriasis dans un modèle animal.

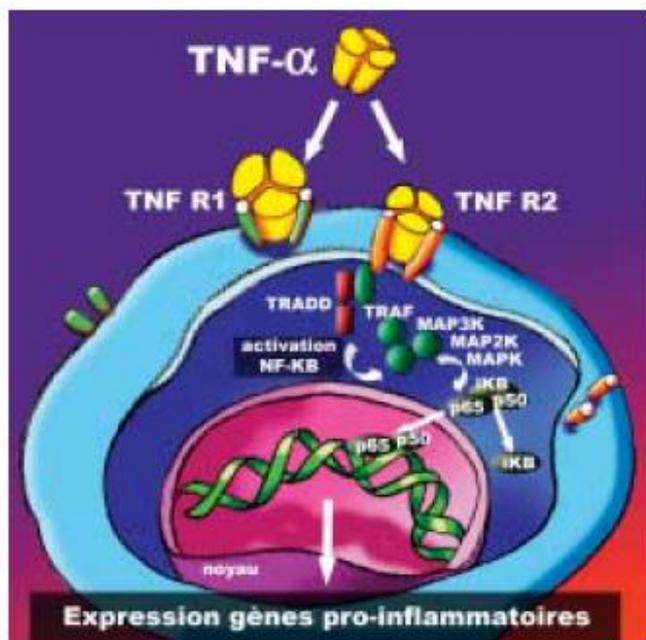


Figure 12 : Représentation schématique de la voie de signalisation du TNF α (34)

Le TNF α permet donc d'activer la transcription de gènes impliqués dans l'immunité et l'inflammation, mais il est important de noter que le TNF α possède une deuxième voie d'activation majeure, qui est celle de l'apoptose régulant la survie cellulaire. C'est le blocage de cette voie par les traitements anti-TNF α qui permet d'expliquer certains EI notamment cutanés qui seront détaillés plus loin dans la partie « traitement ».

(3) Effets du TNF α sur l'inflammation psoriasique

Son mécanisme d'action dans le psoriasis est multiple (fig. 13) :

- il active les DC et facilite leur migration de l'épiderme vers le derme puis vers les ganglions lymphatiques drainant la peau. Cet effet passe par l'augmentation de l'expression de la molécule CD44 qui permet aux DC épidermiques de quitter l'épiderme et de venir au contact des LT du derme et des ganglions. De même, il augmente la prolifération des LT in situ via les LT

résidents. Tout ceci a pour conséquence une amplification de l'inflammation par libération de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines. Enfin, l'angiogenèse est favorisée par la synthèse de facteurs de croissance, notamment le VEGF, par les fibroblastes ;

- il favorise la croissance des plaques de psoriasis en activant les Kc et en induisant leur résistance à l'apoptose ainsi que leur prolifération en présence d'autres molécules de l'inflammation psoriasique (en effet, de nombreux facteurs de croissance sont produits localement sous l'effet direct du TNF α notamment le TGF α , l'IGF-1, le KGF, le VEGF et le NGF (*nerve growth factor*)) et leur production d'un large panel de molécules dont des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et IL-8), ainsi que des chémokines (notamment les molécules d'adhésion endothéliale ICAM et VCAM) capables d'attirer dans l'épiderme les PN, les macrophages et les LT mémoires spécifiques.

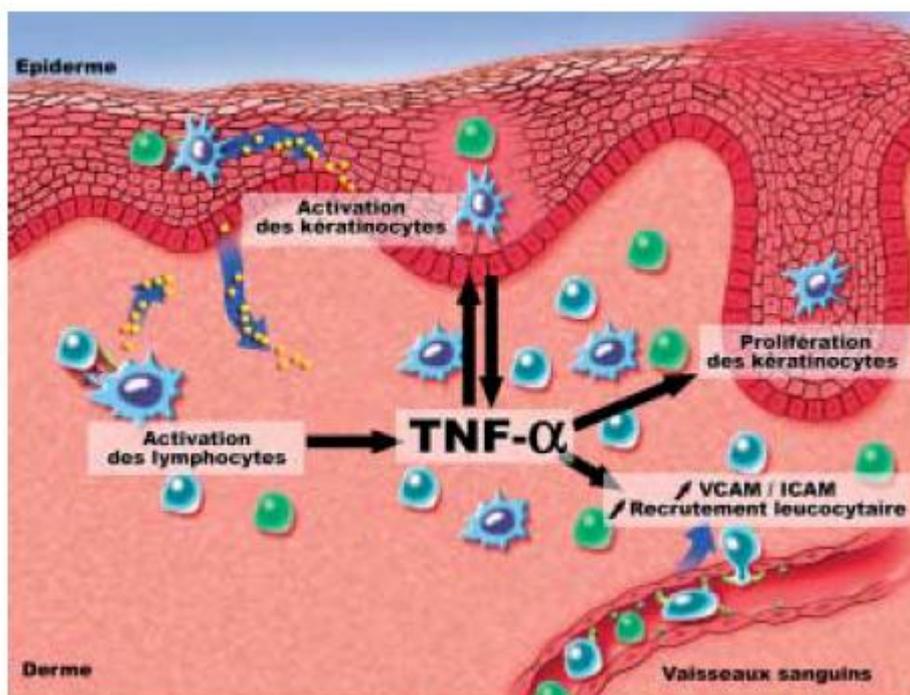


Figure 13 : Rôle central du TNF α dans la physiopathologie du psoriasis (34)

b) L'IL-23

Cette cytokine est aussi impliquée dans la physiopathologie du psoriasis. L'IL-23 est une cytokine hétérodimérique formée de deux sous-unités, une sous-unité p40, commune avec l'IL-12, et une sous-unité spécifique p19. Le récepteur est également un hétérodimère consistant en une sous-unité commune avec le récepteur de l'IL-12 (IL-12R β 1) et la sous-unité IL-23R. Sous l'influence entre autre de l'IL-6 et de l'IL-1 β , qui induisent l'expression du récepteur IL-23R sur les cellules Th17, l'IL-23 induit la polarisation des LT CD4 $^{+}$ naïfs en Lh17, producteurs de l'IL-17, qui vont jouer un rôle important dans le développement des lésions de psoriasis en favorisant l'inflammation et la prolifération des Kc. La concentration de l'IL-23 est augmentée dans les lésions psoriasiques, avec augmentation des taux d'ARN messenger de p19 et p40 dans les lésions

comparées à la peau saine, avec expression des protéines p19 et p40 dans les DC du derme et les Kc des lésions psoriasiques, avec une corrélation entre production d'IL-23 et activité du psoriasis. Le rôle de cette cytokine a été mis en évidence *in vivo*. En effet, il a été montré que l'injection intradermique de l'IL-23 chez une souris génère une inflammation dépendante du TNF α induisant un érythème, une hyperplasie épidermique et une parakératose.

c) L'IL-17

L'IL-17A (ou IL-17) est le chef de file des six cytokines de la famille des IL-17, qui se compose des IL-17A à F. Le gène responsable de sa synthèse a été localisé sur le chromosome 6. Cette cytokine pro-inflammatoire est sécrétée essentiellement par les cellules Th17, mais aussi par les PN et les LT CD8+. Elle agirait en synergie avec le TNF α et l'IFN γ pour l'induction de la sécrétion, par les Kc humains, de TNF α , d'IL-6 et d'IL-8 (facteur chimiotactique attirant les PN, les DC et les cellules mémoires Th1/Th17), de peptides antimicrobiens ainsi que d'autres cytokines pro-inflammatoires et facteurs chimioattractants tels que le CCL20, qui favorise le recrutement de DC et LT portant le récepteur de surface CCR6. Elle serait également responsable de la prolifération exagérée des Kc. La fixation de l'IL-17 sur son récepteur composé de trois sous-unités déclenche une voie de signalisation intracellulaire qui fait intervenir les voies de signalisation intracellulaire NF-kB et MAPK (*mitogen activated protein kinase*). Les cellules cibles ainsi activées sécrètent des cytokines et expriment des molécules d'adhésion et des chémokines. De ce fait, elles entraînent le recrutement, la migration et l'infiltration tissulaire des PN et donc l'amplification de l'inflammation locale. En effet, l'IL-17 stimule la production de chimiokines (IL-8, MCP-1, Gro- α) qui favorisent l'attraction et le recrutement des PN, leur expansion au niveau de la moelle osseuse étant favorisée par la production par les cellules cibles activées de facteurs de croissance hématopoïétiques. Par ailleurs, l'IL-17 augmente l'expression des molécules de costimulation telle qu'ICAM-1.

d) L'IL-22

L'IL-22 est une cytokine appartenant à la famille de l'IL-10. Elle serait produite non pas par les LTh17 mais par une nouvelle sous-population de LT, les LTh22, également sous l'influence de l'IL-23. C'est une cytokine pro-inflammatoire qui agit en se liant à son récepteur hétérodimérique (composé de l'IL-22R1 et l'IL10R2) exprimé notamment sur les cellules endothéliales et les cellules épithéliales de la peau mais pas par les cellules immunitaires, ce qui induit la production de protéines de l'inflammation, de chémokines et de peptides antimicrobiens comme les β -défensines pour réparer les lésions épithéliales. Elle semble également favoriser l'hyperplasie épidermique car elle est capable de retarder la différenciation kératinocytaire. En effet, elle augmente l'expression de la kératine 16 et diminue l'expression des kératines 1 et 10 ainsi que de la filaggrine.

e) *L'IL-12*

L'IL-12 est un hétérodimère lié de façon covalente constitué d'une chaîne légère p35 et d'une chaîne lourde p40. Les deux gènes codant pour p35 et p40 sont sur les chromosomes 5 et 3 respectivement chez l'homme. La forme biologiquement active de l'IL-12 est la protéine hétérodimérique p70. L'IL-12, par sa structure, semble issue de la famille de l'IL-6. Le récepteur de l'IL-12 n'implique pas le GP130, comme l'IL-6, mais les deux chaînes correspondant à l'IL-12 (récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$) ont des homologies avec le GP130. L'IL-12 est régulé de façon importante par l'IL-10, de même que par le TGF β et l'IL-4. L'IL-12 est sécrétée en majorité par les DC et dans une moindre mesure par les PN, en réponse à des bactéries, des champignons, des virus... Outre ces agents infectieux, ces cellules produisent de l'IL-12 en réponse au contact avec les molécules acquises par les lymphocytes activés, comme le CD40L. L'IL-12 module la réponse immunitaire dans le sens d'une différenciation des LT naïfs vers la sous-population des LTh1. L'IL-12 est donc une cytokine clé pour entraîner une augmentation du nombre et de l'activité des LT CD8+ cytotoxiques, en augmentant la production d'IFN γ , une molécule essentielle pour favoriser une réponse immune de type Th1 et inhiber une réponse de type Th2.

f) *IFN α*

Dans les plaques de psoriasis, l'IFN α est produit par les pDC. Il est essentiel pour l'activation locale et l'expansion des LT qui vont induire la plaque de psoriasis, en induisant l'activation des mDC immatures. Il permet à ces cellules d'exprimer les molécules du CMH (surtout de classe I), des récepteurs de chimiokines et les molécules de costimulation comme CD80 et CD86. Il leur permet également de produire des cytokines. Enfin, il a également été montré que l'IFN α produit par les pDC pouvait accroître la survie et l'expansion des LT grâce à la production d'IL-15. L'IFN α issu des pDC peut aussi promouvoir l'expression de récepteurs cellulaires sur les LT, par exemple les récepteurs de l'IL-12, et permettre ainsi l'activation de voies de signalisation des LTh1.

g) *L'IFN γ*

Sécrété surtout par les cellules Th1, l'IFN γ joue un rôle important dans l'immunité contre les virus, les bactéries et certains champignons dans les conditions normales. Plusieurs études ont montré que l'expression de cette cytokine est augmentée dans les lésions psoriasiques. L'IFN γ participerait au développement de la pathologie par la stimulation des mDC ainsi que la prolifération des Kc et l'induction de la transcription de gènes de molécules d'adhésions et de chémokines dans ces cellules. Il activerait également les cellules endothéliales des capillaires dermiques avec pour conséquence l'expression de molécules d'adhésion et une vasodilatation ralentissant le flux sanguin. Les leucocytes circulants peuvent alors interagir avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de ces molécules d'adhésion, et cette interaction provoque

l'extravasation des cellules inflammatoires dans le derme.

5. Autres types cellulaires potentiellement impliqués dans la pathogénèse du psoriasis (62)

a) *Les fibroblastes :*

Une activité accrue des fibroblastes psoriasiques a été décrite au cours de la pathologie. Des auteurs ont pu obtenir, sur un système de culture associant un derme équivalent et des fibroblastes d'origine psoriasique, une prolifération accrue des Kc normaux. Ceci indique la capacité pour les fibroblastes psoriasiques de délivrer un signal anormal de prolifération, qui semble être la chémérine permettant le recrutement des DC plasmacytoïdes.

b) *Les polynucléaires neutrophiles*

Présents dans l'épiderme psoriasique après migration du sang vers la peau, responsables de la formation des micro-abcès de Munro, ils peuvent sécréter des protéases qui ont une activité promototique. La prolifération épidermique pourrait donc être due soit à une hypersécrétion de protéases, soit à un déficit des facteurs inhibiteurs. Les travaux très nombreux portant sur les fonctions des PN sont discordants et ne permettent pas de dégager de façon certaine la notion d'une anomalie intrinsèque de cette cellule dans le psoriasis. La présence de ces PN dans la lésion psoriasique est essentiellement liée à leur attraction par les nombreux facteurs chimiotactiques qui sont présents dans l'épiderme. En effet, malgré cette présence en grand nombre, l'action d'antagonistes de l'IL-8 (chimiokine favorisant le recrutement des PN) n'a pas d'effet sur la maladie cutanée, rendant ainsi peu probable l'hypothèse d'une maladie dépendante des PN.

c) *Les cellules endothéliales :*

Les anomalies structurales des microvaisseaux dermiques dans la lésion psoriasique sont connues de longue date. En effet, ces cellules expriment des molécules d'adhésion qui permettent aux LT CD4+ et aux PN entre autres de migrer dans la lésion psoriasique.

d) *Les terminaisons nerveuses et neuromédiateurs :*

Les relations entre psoriasis et stress ont suscité de nombreuses études concernant les neuromédiateurs. La peau contient des terminaisons nerveuses sensibles qui pénètrent l'épiderme et ces terminaisons sont en nombre plus important dans les lésions psoriasiques qui contiennent de grandes quantités de neuromédiateurs. Ces substances sont également sécrétées par les Kc qui portent des récepteurs faisant suspecter, pour la plupart d'entre elles, des mécanismes d'action non

seulement paracrine, mais également autocrine. Ces neuromédiateurs peuvent être mitogènes pour les Kc, modifier le comportement des DC et des LT, induire la dégranulation des mastocytes. Ils ont donc une grande importance dans les phénomènes inflammatoires et immunitaires cutanés. Dans le psoriasis, des modifications de la substance P et du VIP (*vasoactive intestinal peptide*) ont été décrites, de même que des contacts plus nombreux entre les terminaisons nerveuses et les mastocytes. Enfin, une augmentation importante du NGF, produit par les Kc et qui a un rôle régulateur dans la production des neuromédiateurs, a été mise en évidence dans plusieurs études. Le NGF est en outre un inhibiteur de l'apoptose qui pourrait donc jouer un rôle important dans les anomalies de la maturation des Kc psoriasiques.

6. Conclusion

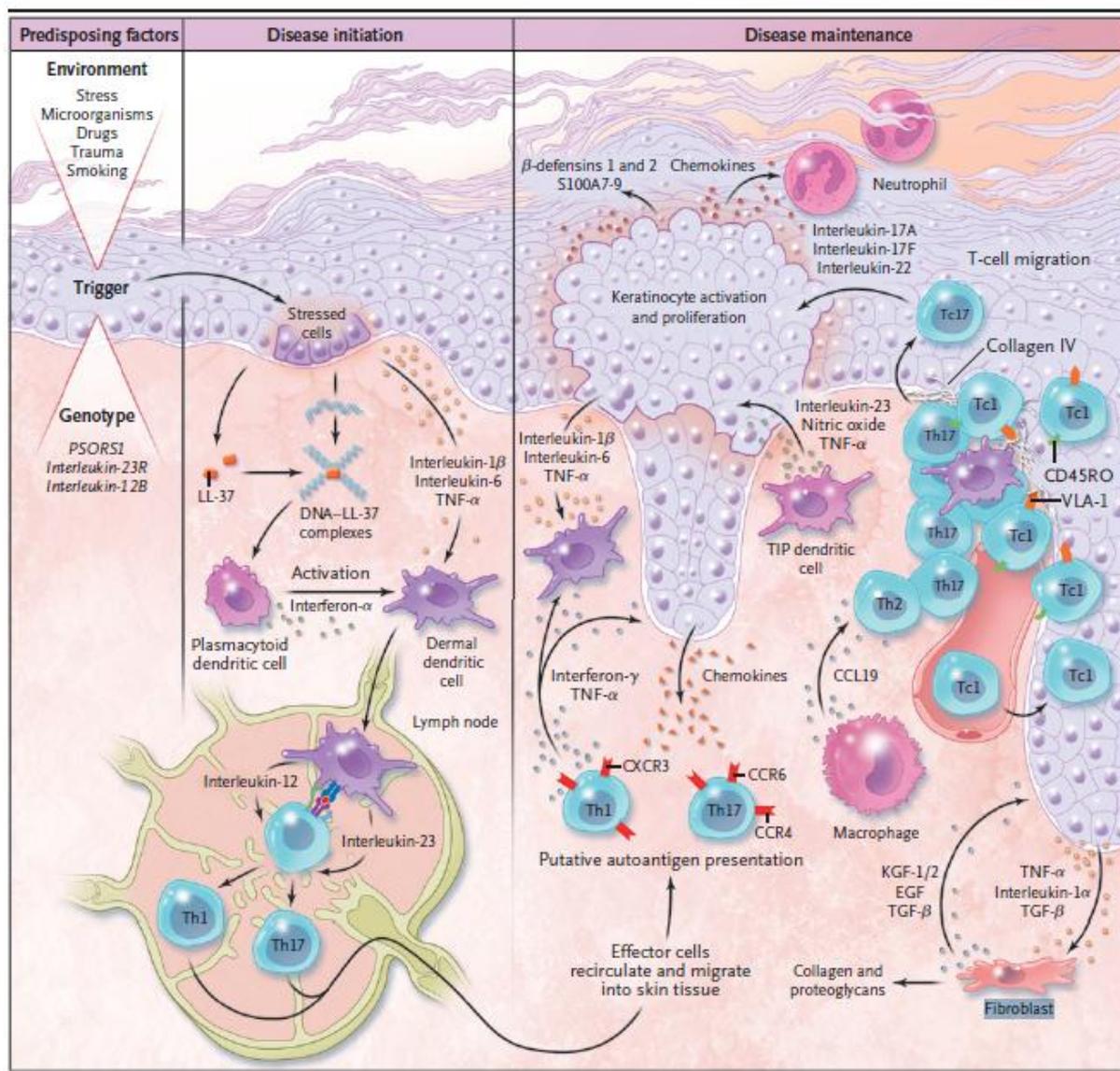


Figure 14 : Schéma récapitulatif de l'évolution d'une lésion psoriasique, de l'initiation à l'entretien de la maladie (37)

Le psoriasis se caractérise donc par une complexité physiopathologique élevée (fig. 14). D'un côté, il y a les anomalies de la différenciation et de l'expression des cellules kératinocytaires et de l'autre une réponse exacerbée et anormale des cellules immunitaires aussi bien celle de l'immunité innée que celle de l'immunité adaptative. Tous ces mécanismes physiopathologiques surviennent sur un terrain immunogénétique particulier et sont déclenchés par des facteurs environnementaux diverses. C'est une meilleure compréhension de la physiopathologie du psoriasis qui a permis d'aboutir à de nouvelles pistes thérapeutiques dans le traitement de cette pathologie, notamment basées sur l'utilisation de molécules biologiques.

B. Etiologies (68) (70)

Le psoriasis est une maladie où l'on observe généralement l'alternance de phases de poussées, dont la survenue et la fréquence sont imprévisibles et au cours desquelles peuvent être observées les lésions typiques du psoriasis, et de rémissions pouvant être prolongées, caractérisées par un blanchiment des lésions plus ou moins complet, la persistance de lésions cutanées discrètes au niveau des coudes et des genoux étant fréquente. A chaque poussée, la réapparition ou l'extension de plaques anciennes et/ou l'apparition de nouvelles lésions peut être observée. Tout semble se passer comme si, sur un terrain génétique pour bon nombre de patients, des événements extérieurs étaient capables de provoquer ces poussées ou de favoriser des rémissions. De nombreuses études montrent qu'un grand nombre d'événements dits déclenchants ont pu être associés avec une probabilité élevée à l'induction d'un psoriasis. Ces facteurs sont différents d'un malade à l'autre et il semble particulièrement important que le dermatologue essaie d'identifier les facteurs pouvant être responsables des poussées ou favorisant des rémissions, pour permettre au patient de mieux gérer sa maladie et de favoriser grandement l'efficacité des traitements.

1. Composante génétique (1) (5) (7) (29) (30) (39) (61) (69 - 75)

a) *Caractère héréditaire du psoriasis*

Les études familiales et chez des jumeaux montrent que le psoriasis a une forte composante héréditaire (probablement une hérédité polygénétique complexe). Une augmentation de l'incidence chez les parents et les enfants de patients psoriasiques ainsi qu'un taux élevé de concordance chez les jumeaux homozygotes témoignent de cette prédisposition génétique. Le nombre communément admis de patients ayant au moins un antécédent familial de psoriasis est de 35%. Une étude montre que la probabilité de développer un psoriasis est de 15% avec un parent atteint et monte à 50% lorsque les deux parents sont touchés, Cela permet de décrire deux grands types de psoriasis :

- les psoriasis qui, à l'évidence, ont une histoire familiale et sont souvent d'apparition assez précoce dans la vie. Ces psoriasis, appelés aussi psoriasis de type I, apparaissent avant l'âge de 40 ans, avec un pic entre 16 et 22 ans et représente 70% de l'ensemble des patients psoriasiques.

Ce sont les formes clairement liées à la présence de l'allèle HLA Cw6, elles sont plus sévères et souvent récurrentes ;

- les psoriasis sporadiques, appelés aussi psoriasis de type II, qui apparaissent isolés et souvent plus tardivement, à ou après 40 ans, avec un âge maximal entre 57 et 60 ans. Les facteurs génétiques ne sont pas identifiés. Ces psoriasis constituent une forme atténuée de la maladie.

Chez les vrais jumeaux, l'atteinte de l'un s'accompagne dans près de 70% des cas de l'atteinte de l'autre, avec des âges de survenue semblables, contre seulement 23% des cas chez des jumeaux dizygotes, ce qui souligne tout à la fois l'existence d'un terrain génétique et l'importance des facteurs environnementaux.

	Type 1	Type 2
Age moyen d'apparition	Vers 20 ans	Après 40 ans
Histoire familiale	Fréquente	Rare
Typage HLA	Association fréquente avec HLA Cw6	Pas d'association Avec HLA Cw6
Evolution	Chronique	Poussées intermittentes

Tableau 1 : Critères permettant de classer les patients dans un des deux types de psoriasis

b) Régions chromosomiques associées au psoriasis

Le psoriasis est une maladie multigénique car il n'existe pas un gène unique du psoriasis. L'étude de grandes familles de psoriasis a permis de repérer une trentaine de régions chromosomiques associées à la maladie. Ces régions ont été appelées « PSOR S » (*PSORiasis Susceptibility* ou locus de susceptibilité au psoriasis), contribuant chacune à la prédisposition de la maladie avec un effet différent (effet majeur ou effet mineur). Elles ne sont pas les mêmes d'une famille à l'autre, mais trois ont été identifiées avec une certaine fréquence par différentes équipes (PSOR S1 : chromosome 6p ; PSOR S2 : chromosome 17q ; PSOR S3 : chromosome 4). En plus de ces trois régions, sept autres locus de susceptibilité distincts (PSOR S4–10) ont pu être identifiés, avec une fréquence plus aléatoire. Sur chacune de ces régions, des gènes sont étudiés pour déterminer leur rôle dans l'apparition de la maladie psoriasique. Ces gènes codent pour des protéines intervenant dans l'inflammation et dans le processus de différenciation et de régulation des Kc épidermiques.

Parmi ces différentes régions, visibles en annexe 1, on peut noter une liaison de la maladie avec l'HLA, correspondant à la région PSOR S1. Ce locus est considéré comme étant le locus à effet majeur, contrôlant à lui seul environ 50% de la génétique du psoriasis. C'est le seul locus qui fut retrouvé associé au psoriasis à travers plusieurs études de liaison sur des familles psoriasiques de

différentes origines ethniques. Des liens ont pu être mis en évidence avec l'Ag HLA-Cw6 chez certains patients où la maladie commence dans l'enfance. Le HLA Cw6 est présent chez 60 à 70% de ces patients psoriasiques contre seulement 10% chez des patients de la population contrôle. Mais la présence de l'allèle Cw6, même très fortement associé à la maladie, n'est ni nécessaire ni suffisante à elle seule pour développer la maladie. En effet, 10% seulement des individus qui le possèdent développent un psoriasis au cours de leur vie.

c) *Différentes formes de psoriasis ?*

Les données récentes tendent à distinguer les différentes formes de psoriasis plutôt qu'à en faire les variantes phénotypiques d'une même maladie inflammatoire. Par exemple, la comparaison entre les 1300 gènes surexprimés dans les lésions de psoriasis en plaque, et le profil d'expression observé dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire avaient établi la faible similitude de ces deux entités. C'est dire l'importance d'une étude française, portant sur les caractéristiques cliniques et évolutives de plus de 1500 patients, qui a permis de caractériser 6 phénotypes différents de psoriasis.

L'efficacité de cette démarche partant d'un phénotype bien caractérisé est illustrée par la découverte de l'anomalie génétique responsable d'un déficit fonctionnel d'un antagoniste naturel de l'IL-36 (l'IL36ra), qui caractérise un type de psoriasis rare, cliniquement très particulier : le psoriasis pustuleux généralisé de type Zumbusch. Cette mise en évidence a conduit à proposer d'autonomiser cette forme de la dermatose sous le nom de DITRA (*deficiency in interleukin thirty-six receptor antagonist*).

Les correspondances entre anomalie physiopathologique et phénotype sont cependant loin d'être parfaites et il n'est pas certain qu'un démembrement de la maladie sur cette base soit envisageable. Ainsi, pour ne prendre que l'exemple du DITRA, 30% des patients ont également des lésions de psoriasis en plaque, ce qui suggère que les anomalies de cette voie de signalisation peuvent également conférer une prédisposition à des formes plus communes de psoriasis. En l'absence de modèle propre à chaque phénotype, le modèle physiopathologique actuellement proposé est celui construit à partir des études conduites dans le psoriasis en plaque.

2. Composante psychosomatique : stress et émotions (23) (40) (68) (71) (76) (77)

Le stress est admis par de nombreux auteurs comme un des principaux facteurs déclenchants ou aggravants des poussées de psoriasis chez 30 à 40% des patients, essentiellement lorsque le psoriasis a commencé tôt dans la vie. En comparaison avec d'autres maladies cutanées, ce rôle serait même beaucoup plus important. Le stress est, par ailleurs, souvent invoqué par les malades comme étant à l'origine de leur maladie. Les principaux événements stressants rapportés par les malades psoriasiques étaient des bouleversements familiaux (en particulier des deuils), ou de fortes contraintes professionnelles ou scolaires. Toutefois, il est souvent difficile d'établir une relation

certaine entre ces stress, fréquents dans la vie moderne, et la survenue d'un psoriasis.

Dans la plupart des études, une émotion importante peu de temps avant la première poussée de psoriasis a pu être retrouvée chez 46 à 80% des patients, et le délai entre une émotion et l'apparition du psoriasis ou de l'une de ses poussées varie le plus souvent entre deux jours et quatre semaines, pouvant aller jusqu'à plusieurs mois après l'émotion déclenchante. Il ne semble pas exister de corrélation entre la longueur du délai et la sévérité du psoriasis. En revanche, une corrélation semble exister entre la gravité du psoriasis, la détresse psychologique et l'intensité de l'impact émotionnel des événements subis par le malade. Cependant, il faut noter que la majorité des études n'a pas une méthodologie rigoureuse car elles ne comportent pas de groupe témoin. En outre, les facteurs confondants comme l'arrêt du traitement, la prise d'alcool, le tabagisme, l'exposition solaire ou l'effet des saisons par exemple ne sont pas pris en compte. Ces émotions, en particulier celles vécues consciemment ou non comme un danger (positif ou négatif), et les stress de territoires où nous nous exprimons (familial, professionnel, affectif, intellectuel), pourraient provoquer une altération de la fonction barrière et une accélération du renouvellement de l'épiderme, et avoir un retentissement sur l'inflammation cutanée et l'immunité, capable de provoquer une poussée sur terrain psoriasique : le psoriasis est dans la peau, pas dans la tête.

On peut en déduire l'importance pour le dermatologue d'évaluer cette possibilité et, si cette relation se confirme, de mettre en place toutes les techniques permettant de favoriser l'expression de ces émotions, dans le but de rendre les traitements plus efficaces, le contrôle de la maladie plus facile à long terme et permettre de diminuer la souffrance psychologique provoquée par la maladie. En effet, il a été montré dans un groupe de patients psoriasiques donné que les rechutes de psoriasis sont moins fréquentes et les rémissions de bien meilleure qualité en cas de prise de conscience puis d'apaisement d'un stress engendré par un événement particulier de la vie, par rapport à des malades n'ayant pas pu rapporter un tel événement.

3. Composante environnementale (1) (61) (68)

a) Traumatismes cutanés/phénomène de Köebner - agents infectieux (39) (40) (70) (71) (78 - 87)

(1) Traumatismes cutanés/phénomène de Köebner

Les traumatismes cutanés responsables du phénomène décrit par Köebner sont les facteurs déclenchants les plus connus (fig. 15). Le phénomène de Köebner désigne la tendance qu'ont certaines dermatoses, dans ce cas-ci le psoriasis, à se développer dans des zones du tégument traumatisées par le grattage, une griffure ou le frottement, une inflammation cutanée, sur une plaie traumatique ou chirurgicale, ou sur des cicatrices récentes ou anciennes. Ce phénomène s'observe principalement chez les malades en poussée, mais également chez les patients pour lesquels la maladie a commencé tôt dans la vie et qui ont reçu de nombreux traitements pour des rechutes

fréquentes. Il n'est pas réservé au psoriasis mais il est néanmoins fréquemment observé au cours de cette maladie chez 38 à 76% des patients selon les études.

La physiopathologie de ce phénomène, appelé aussi réaction isomorphe, n'est pas encore totalement élucidée, et ferait intervenir des protéases ainsi que des cytokines pro-inflammatoires, libérées à la suite d'une agression épidermique et/ou dermique. Ces facteurs locaux seraient capables de moduler la croissance et/ou la différenciation des Kc et/ou les fonctions des différents types cellulaires du système immunitaire cutané, permettant ainsi l'induction de la plaque psoriasique. La plaque de psoriasis apparaît une à quatre semaines après le traumatisme déclenchant, mais elle peut se former plusieurs années après.



Figure 15 : Phénomènes de Köebner causés par le frottement des langes et la macération ou des griffures (68) (88)

(2) Agents infectieux (streptocoques, VIH...)

La constatation d'une activation lymphocytaire chronique au sein de la plaque psoriasique a fait rechercher de possibles Ag responsables de cette activation et a même poussé certains spécialistes à présenter le psoriasis comme une maladie auto-immune. Il a donc été recherché les Ag, les super-Ag et/ou les auto-Ag qui pourraient initier l'activation lymphocytaire. Parmi ces Ag, la recherche se tourne tout particulièrement à ce jour vers les Ag viraux et bactériens :

- une partie du génome de l'HPV-5 (human papillomavirus-5), virus responsable entre autre de l'apparition de certains types de verrues ou de cancers du col de l'utérus, a été retrouvée dans de nombreux Kc de lésions psoriasiques ;

- la fréquence du psoriasis ne semble pas augmentée chez les patients infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) mais de multiples observations font état d'une sévérité particulière du psoriasis sur terrain immunodéprimé. Les formes sévères concernent environ 25% des psoriasis des patients VIH positifs et semblent corrélées, de manière encore discutée, à un déficit immunitaire important ($CD4 < 200/mm^3$). Le VIH lui-même (ou certains virus s'exprimant du fait de l'immunodépression) pourrait être en cause mais la physiopathologie des aggravations du psoriasis chez les patients VIH positifs reste encore largement inconnue.

- Les Ag bactériens d'origine streptococcique (notamment la protéine M des streptocoques β -hémolytiques du groupe A, mais aussi des groupes C et G) et staphylococcique (entérotoxine staphylococcique A) pourraient également avoir une responsabilité dans l'activation lymphocytaire au niveau de la plaque psoriasique, déclenchant aussi bien des premières manifestations que des exacerbations. Le streptocoque paraît être le plus souvent en cause car il est fréquemment retrouvé sur des prélèvements bactériologiques. Il est admis que les Ag streptococciques peuvent être responsables d'infections qui constituent un facteur déclenchant de certains psoriasis et, en particulier chez l'enfant, de psoriasis en gouttes, qui se développent alors généralement une à deux semaines après l'infection. Le plus souvent, ce psoriasis succède à une angine, mais de rares cas ont été observés après une infection streptococcique n'affectant pas la sphère ORL, comme par exemple une anite streptococcique. Les Ag streptococciques, dont certains ayant des similitudes avec les kératines, induiraient l'expression cutanée du CLA par les LT, facilitant donc leur migration vers la peau, mais aussi vers les amygdales, expliquant les rémissions de psoriasis rapportées après amygdalectomie.

b) Médicaments (lithium, bêtabloquants, antipaludéens de synthèse, anti-inflammatoires non stéroïdiens...) (7) (70) (89 - 93)

Indépendamment des toxidermies, définies par les effets indésirables (EI) cutanés dus à un médicament administré par voie interne et qui peuvent toutes déclencher un phénomène de Köebner, plusieurs médicaments ont été associés avec l'apparition de lésions cutanées psoriasiques ou une aggravation d'un psoriasis existant, les lésions apparaissant alors généralement beaucoup plus rapidement. Il s'agit en particulier des sels de lithium, des β -bloquants, des analogues de l'hormone de croissance (GH) et de l'IFN α . Les antipaludéens de synthèse, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la terbinafine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les inhibiteurs calciques, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et les tétracyclines peuvent également aggraver un psoriasis connu, sans être formellement contre-indiqués. D'autres aggravations de psoriasis sous divers médicaments sont régulièrement rapportées, comme par exemple sous corticothérapie générale ou à l'arrêt rapide de celle-ci, donnée pour une autre raison et pouvant être responsable dans ce cas-là également d'un phénomène de rebond. Cliniquement, on peut retrouver toutes les formes de psoriasis. Ils peuvent également provoquer des altérations au niveau des ongles et aggraver un psoriasis préexistant en une forme pustuleuse ou érythrodermique. Malheureusement, ces médicaments sont souvent indispensables à la prise en charge des patients, et il n'est donc pas raisonnable de les arrêter, le psoriasis ne constituant alors pas une contre-indication.

c) Tabac/alcool/obésité (70) (94 - 100)

L'incidence du psoriasis est élevée chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, et la

consommation de nicotine par jour (et non la durée du tabagisme) est corrélée linéairement avec la sévérité du psoriasis dans les deux sexes, mais avec une relation beaucoup plus marquée chez la femme que chez l'homme. De plus, le risque de voir apparaître un psoriasis en cas d'intoxication tabagique chez un patient ayant un antécédent familial de psoriasis est très net. Le contexte psychologique du patient psoriasique favorise grandement la dépendance au tabac. Le tabac ne provoque pas de poussées mais aggrave l'inflammation. Le stress oxydatif créé par le tabac semble avoir une importance clinique dans le psoriasis, et l'abstinence de consommation de tabac pourrait alors conduire à une amélioration de certaines formes de psoriasis.

Il semble désormais difficile de ne pas impliquer l'excès d'alcool dans la survenue et la pérennisation de certaines formes de psoriasis, même s'il n'est pas encore possible de déterminer avec exactitude son rôle exact dans la pathogénèse du psoriasis. Différentes études ont montré que le risque de développer un psoriasis chez un patient buveur à risque était plus élevé par rapport à la population générale, et que la prévalence de malades psoriasiques tous sexes confondus dans une population consommant de l'alcool est presque trois fois plus importante que la prévalence du psoriasis dans la population générale (5,3% contre 2%). Cela montre que le psoriasis peut être précédé par une exposition excessive à l'alcool, bien qu'une augmentation significative de la consommation d'alcool, secondaire au retentissement de la maladie sur l'état psycho-affectif des patients, puisse être observée chez les psoriasiques. En effet, il a été observé que la prise d'alcool induite par la dermatose augmentait fortement après le diagnostic de la pathologie, particulièrement chez les femmes où cet abus d'alcool est alors corrélé avec la sévérité de leur psoriasis. L'ordre chronologique dans lequel s'articulent psoriasis et alcool n'est cependant pas clairement défini.

Une association entre obésité et psoriasis semble certaine. En effet, une étude scandinave a mis en évidence que la prévalence de l'obésité était élevée chez les femmes atteintes de psoriasis. Depuis cette publication, peu d'études ont été publiées sur ce sujet, et comme pour l'alcool, certaines de ces études s'avèrent contradictoires quant au lien unissant psoriasis et obésité. Une étude américaine confirme bien que la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les patients psoriasiques par rapport à la population générale, mais l'obésité serait la conséquence du psoriasis et non un facteur de risque car elle se manifeste après le début du psoriasis. Par contre, une autre étude américaine met en évidence une association positive entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de psoriasis, en montrant que l'IMC augmente le risque de développer un psoriasis. L'obésité semble donc être un facteur de risque pour développer un psoriasis, tandis qu'un IMC peu élevé serait associé à un risque plus faible de survenue de la maladie, une étude ayant en plus récemment démontré que la perte de poids pouvait améliorer le psoriasis. L'association obésité - psoriasis paraît donc très probable mais il reste à déterminer quel est le rôle respectif de chacune des deux affections.

d) Autres facteurs

Il y a une tendance à l'amélioration durant les mois d'été ensoleillés, probablement en raison de

la plus forte exposition aux rayons ultraviolets (UV) et de l'humidité plus élevée. En effet, il a été montré que le manque d'humidité dans l'atmosphère s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de l'ADN au niveau de l'épiderme, ce qui entraîne un trouble de la fonction de barrière, une prolifération significative des Kc, ainsi qu'une stimulation des cytokines inflammatoires. 70% des patients sont soulagés durant les mois d'été, 20% observent aucun effet tandis que 10% des patients, le plus souvent âgés d'environ 55 ans avec une peau claire et des antécédents de photosensibilité, constatent une aggravation de leur psoriasis. De même, certains facteurs endocriniens peuvent sans doute influencer le psoriasis. Ainsi, des poussées plus fréquentes au moment de la puberté et de la ménopause peuvent être observées. Par contre, le psoriasis n'est pas modifié par la grossesse chez 40% des patientes ; chez d'autres, il peut être amélioré ou aggravé sans que cela soit reproductible d'une grossesse à l'autre chez la même patiente.

IV. Diagnostic clinique

A. Diagnostic positif (54) (85)

1. Lésion élémentaire (2) (7) (40) (101)

Les manifestations cliniques sont distinctes et variées. La lésion élémentaire résulte de toutes les associations possibles entre :

- une prolifération accrue des Kc de l'épiderme qui se divisent plus rapidement et de façon massive par rapport à la peau normale. Ils atteignent alors la surface cutanée beaucoup plus rapidement expliquant ainsi le trouble de leur différenciation par un trouble de la kératinisation, qui aboutit à la formation exagérée de squames ;

- et une inflammation épidermique et dermique responsable de l'infiltration des lésions, mais aussi de l'érythème et de la formation de micro-pustules et même parfois de pustules visibles cliniquement.

Les plaques de psoriasis peuvent donc prendre des aspects très variés, du simple érythème recouvert d'une légère desquamation, à la plaque érythémato-squameuse caractéristique, jusqu'à l'apparition d'un tapis de pustules. L'érythème et la desquamation sont donc les seules anomalies constamment observées. Généralement, le psoriasis est peu ou pas prurigineux, un prurit sévère pouvant cependant être rencontré dans 30% des cas.

La lésion élémentaire typique est constituée (fig. 16) :

- d'une plaque érythémateuse inflammatoire arrondie ou ovale de taille variable, lisse, sèche, débordant en général en périphérie de quelques millimètres les squames qui la recouvre, et souvent plus visible par transparence lorsque la couche squameuse est fine ou après application de topiques qui atténuent la visibilité de la couche squameuse. Sa coloration peut varier du rose clair au rouge soutenu. Elle peut être entourée d'un halo blanc, appelé anneau de Woronoff, de largeur uniforme autour de la plaque, et dont on ne sait s'il s'agit d'un signe de progression de la plaque ou, au contraire, d'une réaction anti-inflammatoire qui limite l'extension de celle-ci ;

- elle-même surmontée d'une couche squameuse blanchâtre et terne, pouvant être lisse ou rugueuse et légèrement en relief par rapport à la peau saine voisine. Les squames sont sèches, de dimensions et d'épaisseurs inégales. Ces squames toujours présentes peuvent se détacher pour former des « pellicules » pouvant toucher tout ou partie du tégument. Le grattage à la curette ou avec l'ongle de la dernière squame entraîne tout d'abord le signe de la « tâche de bougie », défini par l'aspect blanchâtre et la consistance plus homogène obtenus en éliminant les squames superficielles friables, puis l'apparition d'une « rosée sanglante » après élimination de la couche squameuse profonde et adhérente, révélant ainsi des gouttelettes de sang issues de l'abrasion des papilles dermiques hypertrophiées et à la rupture des capillaires sanguins hyperplasiques ainsi mis à nu.



Figure 16 : Lésion élémentaire érythématosquameuse du psoriasis (39)

L'atteinte est habituellement bilatérale et grossièrement symétrique. La taille des plaques peut être variable y compris chez un même individu, allant de très petite (psoriasis en goutte) à de vastes placards en passant au maximum sous la forme d'une érythrodermie (psoriasis érythrodermique). Elles peuvent également suivre le trajet exact d'un traumatisme récent, réalisant le phénomène de Köebner. L'aspect des squames peut lui aussi être très varié.

2. Histologie (7) (61) (70) (102 - 106)

Au niveau histologique, les lésions psoriasiques classiques associent typiquement les altérations suivantes (fig. 17) :

- la couche cornée, épaissie (*hyperkératose*), est formée de lamelles horizontales superposées, qui résultent des troubles de la différenciation des Kc (*parakératose*). En effet, la maturation incomplète (car trop rapide) des Kc fait qu'ils conservent leur noyau, qu'ils auraient dû perdre, et entraîne ainsi des perturbations de la kératinisation. C'est cette *hyperkératose* qui est responsable de la formation des squames blanchâtres et explique le signe de la « tâche de bougie » ;

- une agranulose (absence de couche granuleuse) peut être observée dans les zones parakératosiques, traduisant la maturation incomplète de l'épiderme, sauf au niveau des ongles où une hypergranulose est souvent retrouvée ;

- la couche épineuse, couche la plus épaisse de l'épiderme appelée aussi corps muqueux de Malpighi, est le siège d'un épaissement important concernant sélectivement les crêtes épidermiques situées entre les papilles du derme (*hyperacanthose psoriasiforme*). Cette acanthose est due à l'augmentation du nombre des Kc et elle est responsable de l'augmentation de l'épaisseur globale de l'épiderme. A l'inverse, au-dessus des papilles dermiques, l'épiderme se limite à quelques couches, avec une couche épineuse amincie, expliquant ainsi le signe de la « rosée sanglante » où l'élimination de l'hyperkératose de surface par grattage met à nu le sommet des papilles dermiques ;

- la membrane basale est épaissie, dédoublée par la présence d'un nombre fortement augmenté de Kc en division, par rapport à une peau normale ;

- l'inflammation est nette dans les papilles dermiques, qui sont allongées en « massue »

(*papillomatose*), œdémateuses, et contiennent dans leur partie supérieure des boucles de capillaires sanguins dilatés, arrivant tout près de la jonction dermo-épidermique. Elle se complète d'une *exocytose* d'éléments inflammatoires au sein de l'épiderme lui-même. Elle entraîne la formation de thèques de PN, de lymphocytes et d'autres cellules inflammatoires formant les *micro-abcès de Munro-Sabouraud*, qui s'accumulent principalement dans les régions superficielles surplombant les papilles dermiques sous la couche cornée des lésions récentes. Ils entraînent des altérations majeures des membranes des Kc à ce niveau du fait de la libération d'enzymes lysosomiales. Ces altérations activent en permanence le renouvellement épidermique.

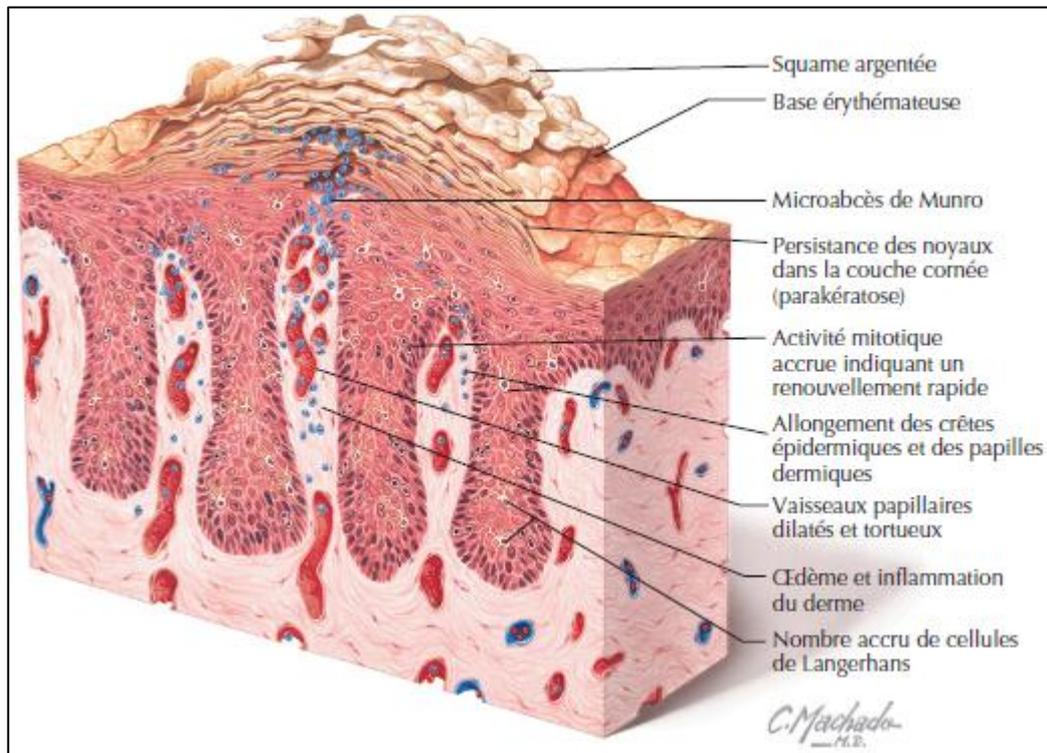


Figure 17 : Coupe de lésion cutanée - caractéristiques histopathologiques (5)

Concernant les formes cliniques de psoriasis pustuleux, on retrouve dans tous les cas une lésion pustuleuse qui siège dans la partie superficielle de la couche épineuse de l'épiderme. Elle peut avoir une forme ronde ou ovale. Elle contient des PN altérés en très grande quantité, qui migrent dans des Kc qui perdent leur noyau, s'œdématisent mais se cloisonnent en logettes multiples délimitées par des reliquats de membranes kératinocytaires, lesquelles dessinent un réseau : c'est l'aspect de pustule spongiforme multiloculaire (Kogöj-Lapierre), stérile après prélèvement mycologique et bactériologique. Cet aspect peut disparaître dans les lésions anciennes qui peuvent alors se présenter comme de larges pustules uniloculaires.

Dans la majeure partie des cas, le diagnostic clinique du psoriasis est aisé. Un examen histologique de la lésion cutanée ne sera utile au diagnostic que dans les cas litigieux et les formes cliniquement atypiques, mais il peut également ne pas être contributif. Les examens biologiques ne sont pas d'une grande utilité pour le diagnostic de psoriasis.

3. Différentes formes cliniques de psoriasis (7) (40) (81) (101)

Dans sa forme classique, le psoriasis est une dermatose érythématosquameuse de diagnostic aisé, caractérisée par la présence de plaques le plus souvent diffuses, avec une prédilection pour les zones de friction. On peut tout d'abord distinguer différents types de psoriasis selon l'aspect des lésions cutanées. Il s'agit rarement d'un élément unique, plus classiquement de grandes plaques multiples siégeant sur les zones de prédilection, c'est le cas par exemple du psoriasis vulgaire, appelé aussi psoriasis en plaques. Parfois, ces plaques sont si nombreuses qu'elles deviennent coalescentes, formant un psoriasis généralisé ou universalis. Des éléments de petite taille, souvent à début brutal et éruptif, font parler de psoriasis en gouttes. Des lésions de taille intermédiaire sont appelées psoriasis nummulaire, tandis que des pustules clairsemées sont caractéristiques d'un psoriasis pustuleux localisé. Ensuite, la topographie des lésions a un grand intérêt pour le diagnostic (fig. 18). Les localisations les plus caractéristiques, appelées « bastions », sont les coudes, les avant-bras ainsi que la région lombo-sacrée, qui sont particulièrement atteintes, de même que les genoux, le cuir chevelu et /ou les ongles. Mais toutes les régions du corps peuvent également être atteintes. Ont ainsi été décrites des formes communes de psoriasis siégeant au niveau des faces d'extension des membres, des paumes et des plantes, des plis ou des muqueuses (tout particulièrement le gland chez l'homme), mais aussi des formes plus rares siégeant au niveau du visage, des paupières, des conduits auditifs externes, du nombril et derrière l'oreille, et à ne pas confondre avec un eczéma ou une candidose par exemple. Les formes graves sont les formes érythrodermiques, pustuleuses généralisées ou arthropathiques. Seules les formes les plus fréquemment rencontrées seront traitées dans les paragraphes suivants.

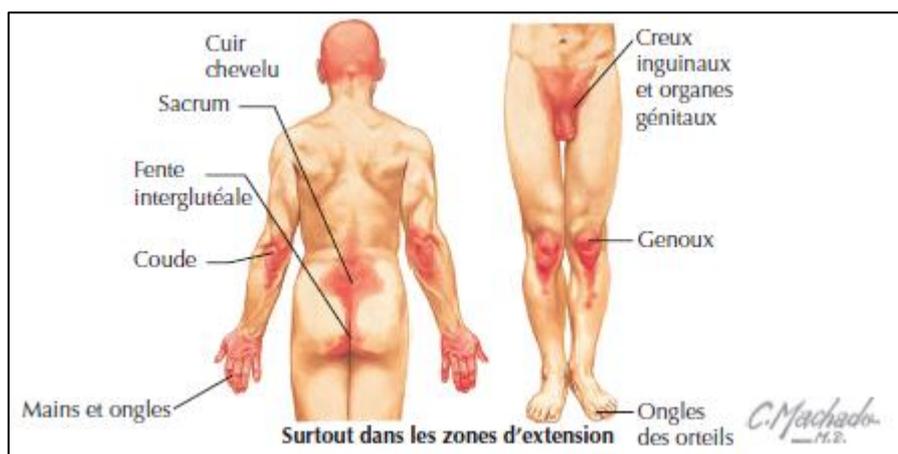


Figure 18 : Répartition typique surtout dans les zones d'extension (5)

a) *Formes communes*

(1) Aspect des lésions (1)

(a) *Psoriasis vulgaire (en plaques) (78) (88) (107)*

Le psoriasis peut prendre de multiples formes cliniques, mais il existe une forme typique en plaques, facilement reconnaissable car reprenant les caractéristiques de la lésion élémentaire vue précédemment (fig. 19). Le psoriasis en plaques est la forme la plus fréquente de la maladie. Environ 80% des adultes et 75% des enfants atteints présentent ce type de psoriasis. Les sites de prédilection sont le cuir chevelu, les faces d'extension des coudes et des genoux, le dos et la région du sacrum, mais les jambes, les paumes de mains ou le nombril peuvent également être atteints. Les plaques sont érythémateuses, bilatérales grossièrement symétriques, infiltrées, bien délimitées et recouvertes de squames argentées plus ou moins épaisses. Occasionnellement, elles sont aussi légèrement prurigineuses. Tous les degrés d'extension peuvent se voir, de quelques plaques sur les membres à une atteinte de toute la surface corporelle, les espaces de peau épargnée étant alors nettement délimités par rapport à la peau atteinte.



Figure 19 : Psoriasis en plaques (1) (7)

(b) *Psoriasis en gouttes (70) (87) (88) (98) (108)*

Le psoriasis en gouttes, rencontré avec prédilection chez l'enfant ou l'adulte jeune, est caractérisé par de multiples petites lésions lenticulaires érythémateuses, bien limitées, parfois peu ou non squameuses et disséminées principalement sur le tronc, et respectant habituellement le visage et le cuir chevelu (fig. 20). Elles ont un diamètre habituellement inférieur à 1 cm. En pratique, l'éruption survient de manière brutale dans un contexte fréquemment fébrile, et on recherchera une infection streptococcique chez tout patient présentant les manifestations d'un psoriasis en gouttes pour la première fois ou une aggravation d'une atteinte connue, le psoriasis en

gouttes étant plus volontiers précédé d'un épisode infectieux que le psoriasis en plaques.

A l'heure actuelle, le traitement de l'infection déclenchante par une antibiothérapie antistreptococcique est le seul traitement causal semblant capable d'influencer le cours de la maladie, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait confirmé leur efficacité sur le psoriasis. Il faut intervenir rapidement pour empêcher la persistance de la réponse auto-immune malgré l'élimination de l'infection qui l'a induite. En cas de récurrence de ce type de psoriasis lors de chaque angine, une amygdalectomie peut être indiquée. Sinon, l'évolution des poussées sera généralement spontanément favorable dans 50% des cas, parfois après plusieurs semaines d'évolution, avec une probabilité élevée qu'elles se manifestent à nouveau du fait du terrain génétique prédisposant vraisemblable.



Figure 20 : Psoriasis en gouttes (1)

(c) *Psoriasis pustuleux* (7) (40) (70) (109 - 111)

Il se caractérise cliniquement par l'existence de pustules stériles dans la partie superficielle de l'épiderme et histologiquement par un regroupement de l'infiltrat à PN, commun à toutes les formes de psoriasis, dans des logettes intraépidermiques. Il existe plusieurs formes de psoriasis pustuleux :

- les formes dites localisées et traitées dans ce paragraphe ;
- les formes dites diffuses, pouvant compromettre le pronostic vital, et traitées de ce fait dans le paragraphe concernant les formes graves de psoriasis.

Un psoriasis pustuleux localisé peut survenir chez un patient psoriasique connu ou se développer isolément, inaugurant parfois l'entrée dans une forme plus diffuse et non pustuleuse. Deux formes distinctes sont à connaître (fig. 21) :

- psoriasis pustuleux palmoplantaire : forme la plus fréquente de ce type de psoriasis, elle atteint avant tout les adultes. Elle débute habituellement entre 50 et 60 ans avec une légère prédominance féminine, et pourrait être favorisée par l'intoxication tabagique. Il touche les paumes des mains, mais aussi la pulpe des doigts, ainsi que les plantes des pieds avec une prédilection pour la voûte plantaire et le talon, de façon rapidement bilatérale et symétrique, bien qu'une plaque puisse persister de façon isolée pendant des mois. Une extension progressive sur les bords latéraux

des doigts et des orteils peut s'observer et provoquer une paronychie (inflammation des tissus mous qui entourent l'ongle) avec atteinte unguéale secondaire. L'évolution se fait par poussées successives parfois accompagnées de prurit. Les pustules, de couleur blanc jaunâtre puis brune quand elles se dessèchent, peuvent être séparées les unes des autres ou confluer en plaques érythémateuses et pustuleuses profondément enchâssées dans la couche cornée de l'épiderme. Elles sont accompagnées de placards érythématosquameux, parfois fissuraires et volontiers prurigineux. L'état général n'est pas altéré mais le retentissement fonctionnel et esthétique est particulièrement marqué dans cette forme, pouvant gêner le travail et la marche.

- acrodermatite de Hallopeau (psoriasis pustuleux acral) : rare chez l'enfant, elle réalise une atteinte exclusive d'une ou plusieurs phalanges distales des doigts ou des orteils, parfois à la suite d'un traumatisme. Les pustules reposent sur une base érythémateuse et confluent en petites plaques. Elles laissent rapidement place en se desséchant à des squames jaunâtres épaisses plus ou moins décollées sur leurs bords, comme des écailles. Les paumes et les plantes sont habituellement respectées. L'atteinte des ongles est intense, quasi constante, avec disparition fréquente de ces derniers à cause de la croissance des pustules et de la matrice, laissant une hyperkératose du lit unguéal. L'évolution clinique est chronique, par poussées successives, à l'origine d'un handicap fonctionnel pouvant être majeur. Une extension à distance des lésions vers l'extrémité proximale des doigts, la paume ou sur les membres supérieurs reste possible, voire une généralisation à l'ensemble du tégument. L'évolution peut se faire vers une fonte progressive de la dernière phalange avec destruction de l'appareil unguéal remplacé par une hyperkératose du lit de l'ongle, ces destructions unguéales s'accompagnant souvent d'une atteinte osseuse avec aspect de doigts effilés. Le rhumatisme psoriasique est souvent associé à cette forme, de même que l'atteinte de la muqueuse buccale.



Figure 21 : Psoriasis pustuleux plantaire et acrodermatite de Hallopeau (40) (85)

(2) Topographie des lésions (7) (40)

(a) *Psoriasis des plis ou psoriasis inversé* (1) (70) (88)

On parle de psoriasis « inversé » car, habituellement, le psoriasis siège plutôt sur les faces d'extension et sur les points particulièrement exposés aux contacts extérieurs. Le pli interfessier, le périnée et les plis inguinaux, les plis sous-mammaires, l'ombilic sont le plus souvent atteints, plus rarement les creux poplités ou axillaires, voire les espaces interdigitoplantaires. Etant donné la macération, la lésion élémentaire n'est pas, ou très peu, squameuse mais rouge brillant, lisse, parfaitement délimitée et couvrant les deux versants ainsi que le fond du pli, plus ou moins prurigineuse, pouvant parfois se compliquer de fissures douloureuses ou d'un suintement favorisé par cette macération (fig. 22). Cependant, un examen attentif de la lésion permet souvent de trouver une fine desquamation périphérique. Le psoriasis des plis peut être associé à une forme classique ou être isolé, au diagnostic alors plus difficile. L'origine psoriasique d'un intertrigo (atteinte d'un pli) doit être évoquée devant toute durée prolongée d'un intertrigo bilatéral et symétrique, notamment rebelle aux traitements antifongiques.



Figure 22 : Psoriasis des plis interfessier et sous-mammaire (85)

(b) *Psoriasis du cuir chevelu* (70) (88) (112) (113)

L'atteinte du cuir chevelu est particulièrement fréquente au cours du psoriasis puisque 50 à 80% des patients ayant une forme classique diffuse de psoriasis, en particulier des zones bastions (coudes, genoux...), ont une atteinte concomitante du cuir chevelu, et 50% des patients présentent une extension importante des lésions sur plus de la moitié de la surface du cuir chevelu. Mais ces lésions sur le cuir chevelu peuvent également se présenter isolément, ce qui complique grandement le diagnostic clinique.

Le psoriasis du cuir chevelu présente un aspect classique de psoriasis en plaques, qui sont arrondies, bien limitées, de taille variable, recouvertes de larges squames blanches et adhérentes. Avec le temps, l'aspect des lésions varie, allant de quelques plaques isolées, peu érythémateuses et mal limitées, localisées surtout sur la nuque, le front ou au-dessus des oreilles, jusqu'à l'atteinte de

la totalité du cuir chevelu par des lésions bien limitées, érythémateuses, recouvertes de squames sèches réalisant un « casque squameux » blanc grisâtre (fig. 23). Il entraîne une diminution du diamètre des cheveux traversant les plaques mais il ne diminue pas la vitesse de croissance des cheveux et n'entraîne pas habituellement d'alopecie, même si des alopecies circonscrites ou diffuses peuvent se rencontrer en cas de grattage prolongé ou en présence d'une forme très hyperkératosique. Les cheveux traversent ces plaques squameuses sèches sans être « engluées » comme dans la dermatite séborrhéique (DS).

Certaines localisations en bordure du cuir chevelu peuvent être recouvertes de squames sèches et épaisses avec un débord érythémateux, ou déborder parfois largement sur la lisière frontale ou la nuque, prenant, en particulier chez l'adulte jeune, un aspect proche de la DS, avec des squames épaisses, grasses et humides, disposées sur une bande érythémateuse constituant une couronne séborrhéique. Ces localisations peuvent alors être volontiers prurigineuses. Exceptionnellement, quelques éléments peuvent être retrouvés au niveau des zones séborrhéiques du visage ou du sternum, observés surtout chez les enfants quand le diagnostic différentiel avec une DS est impossible à porter avec certitude.

Des scores validés spécifiques de l'atteinte psoriasique du cuir chevelu sont disponibles, bien que peu employés : le PSSI (*psoriasis scalp severity index*) qui évalue la sévérité et l'extension du psoriasis du cuir chevelu, et le Scalpdex qui est une échelle de qualité de vie.

Cette forme de psoriasis touchant le cuir chevelu a un impact élevé sur la qualité de vie des patients car le plus souvent les lésions sont visibles et difficiles à dissimuler, tandis que la chute des squames, et éventuellement le prurit, restent gênants.



Figure 23 : Psoriasis du cuir chevelu (78)

(c) *Psoriasis des ongles* (70) (114 - 117)

Il est présent dans 15 à 50% des cas de psoriasis cutané, corrélé à la durée et à la sévérité de l'atteinte cutanée. Il est rarement isolé (moins de 5% des cas), de diagnostic alors plus difficile. Il n'y a pas de prédominance de sexe, mais semble moins fréquent chez l'enfant. Enfin, une étude récente évoque l'association forte entre atteinte psoriasique unguéale et survenue d'un rhumatisme psoriasique et 70 à 80% des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une atteinte unguéale.

Ces chiffres montrent que le psoriasis unguéal tisse des liens plus étroits avec le rhumatisme psoriasique qu'avec le psoriasis cutané.

Différents indices de sévérité ont été établis. Le score NAPSII (*nail psoriasis severity index*) et sa forme modifiée mNAPSII sont utilisés dans les études cliniques pour évaluer l'intensité de l'atteinte unguéale. Le questionnaire NPQ10 (*nail psoriasis quality of life*) a lui été validé pour évaluer spécifiquement le retentissement de l'atteinte unguéale psoriasique sur la qualité de vie. De même que pour le psoriasis du cuir chevelu, la qualité de vie est altérée chez de nombreux patients, avec un handicap aussi bien physique que psychologique, pouvant parfois amener à une impotence fonctionnelle.



Figure 24 : Psoriasis des ongles - ongle en "dé à coudre" et onycholyse psoriasique (40)

Les mains sont plus souvent atteintes que les pieds. L'atteinte peut toucher un ou plusieurs ongles, et être d'intensité très variable. Les atteintes les plus fréquentes sont l'onycholyse distale et les dépressions ponctuées cupuliformes, souvent associées (fig. 24) :

- dépressions ponctuées cupuliformes (ongles en « dé à coudre ») : ce sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques des onychodystrophies psoriasiques. Elles se situent le plus souvent au niveau des mains, à la surface de toute la tablette de l'ongle, et ont une taille variable. Elles peuvent être disposées en lignes transversales, réalisant des sillons généralement multiples. Elles résultent d'un défaut de kératinisation situé dans la partie proximale de la matrice unguéale, où sont formées les couches superficielles de l'ongle. Elles sont souvent peu visibles et donc à rechercher avec attention.

- onycholyse psoriasique : elle peut être très rapide et se caractérise par un décollement de la tablette unguéale de son lit. La partie distale décollée est de couleur grisâtre, entourée d'un fin liseré érythémateux, tandis que la bordure proximale est de couleur jaunâtre ou cuivrée. Il s'agit de la forme qui est la plus fréquemment associée à une forme rhumatismale. A cette onycholyse peuvent être associées :

- des tâches saumon, appelées aussi « tâches d'huile », qui résultent d'un décollement local de la tablette et ont une couleur jaunâtre ou rose saumon visible à travers la tablette ;

- une hyperkératose de la couche cornée sous-unguéale, qui est alors très épaissie et adhère de manière étroite à la tablette qui devient dure, épaisse et surélevée, traduisant l'atteinte du lit de l'ongle. Elle peut aboutir à la destruction presque complète de l'ongle, qui est remplacé par

des squames hyperkératosiques ;

- des hémorragies sous-unguéales touchant les papilles dermiques, une rugosité de l'ongle associant perte de transparence et coloration blanche, pouvant entraîner une grande fragilité de celui-ci, et une inflammation des tissus mous entourant l'ongle.

(d) *Psoriasis palmoplantaire (105) (107) (111)*



Figure 25 : Psoriasis touchant les plantes des mains et des pieds (78)

Jusqu'à 26% des malades peuvent être atteints. Il s'agit rarement des seules zones atteintes, et la recherche de lésions aux autres sites habituellement touchés par le psoriasis permet de faciliter le diagnostic. L'aspect classique du psoriasis cutané peut être retrouvé dans les formes palmoplantaires, en particulier au niveau de la face dorsale des mains ou des pieds, avec une atteinte souvent bilatérale où l'on peut observer des tâches arrondies, nettement limitées, pouvant déborder sur les poignets et le bord des pieds, recouvertes de squames jaunâtres, sèches et dures (fig. 25). Mais cette localisation peut être le siège d'une sémiologie particulière, retrouvée surtout aux paumes et aux plantes :

- kératodermie palmoplantaire diffuse : l'aspect des lésions est peu spécifique. Une hyperkératose très épaisse palmaire et/ou plantaire recouvrant tout ou partie de cette surface est possible, de coloration blanchâtre à grisâtre, parfois parsemée de fissures profondes, douloureuses. Le retentissement sur la marche peut être majeur, de même que l'impotence fonctionnelle à la main.

- pulpites sèches : elle s'observe préférentiellement chez l'enfant. L'atteinte est habituellement cantonnée à l'extrémité des doigts, avec un aspect de pulpites sèches, squameuses et peu érythémateuses. Des fissures peu profondes peuvent également être rencontrées. L'évolution est chronique et l'atteinte unguéale reste rare.

Enfin, il existe des formes pustuleuses du psoriasis palmoplantaire qui ont été traitées dans la partie concernant les psoriasis pustuleux localisés.

(e) *Psoriasis des muqueuses (109) (118) (119)*

Il est rarement rencontré de façon isolée (seulement 2 à 5% des patients psoriasiques). Il est plus souvent retrouvé dans les formes dites inversées ou les formes pustuleuses vues précédemment. Par exemple, presque 80% des patients (hommes et femmes confondus) présentant un psoriasis inversé ont une atteinte génitale. Différentes atteintes de ces muqueuses peuvent être observées :

- la prévalence de la langue géographique (glossite marginale exfoliée) est d'environ 2% parmi la population générale, mais elle est encore plus élevée chez les patients souffrant de psoriasis (près de 15% selon les auteurs). Mais elle n'est pas systématiquement associée avec un psoriasis, qu'il soit personnel ou familial, ce qui montrerait qu'elle ne peut être considérée comme une forme de psoriasis en soi.

- l'atteinte génitale semble plus élevée chez l'homme que chez la femme et est fréquente puisqu'elle concerne 33 à 49% des hommes atteints de psoriasis, même si les localisations génitales font rarement l'objet d'un examen systématique, les patients hésitant beaucoup à signaler d'éventuelles lésions touchant les parties génitales.

Le cas le plus fréquent est représenté par un psoriasis en plaques, sous la forme d'une ou plusieurs petites plaques érythémateuses bien limitées sur le gland et la face interne du prépuce, affectés de façon plus fréquente que le fourreau de la verge et le scrotum. L'atteinte du gland peut être diffuse et s'associer à une atteinte de la face interne du prépuce, l'ensemble réalisant une balanoposthite diffuse érythémateuse (inflammation du gland et du prépuce), d'évolution chronique. Au niveau du scrotum et du fourreau, on observe volontiers une ou plusieurs plaques érythémateuses finement squameuses ou un érythème diffus parfois suintant et fissuraire. Des signes fonctionnels comme un prurit, une sensation de brûlure voire de douleur cutanée sont fréquemment décrits et peuvent être gênants.

L'atteinte vulvaire est aussi très fréquente. Environ 1/3 des femmes ayant un psoriasis en plaques ont une atteinte vulvaire simultanée. Mais cette atteinte vulvaire est plus fréquemment associée à un psoriasis des plis. Quand le psoriasis se limite à cette seule atteinte génitale, cela complique alors le diagnostic et il faut avoir recours à un prélèvement histologique.

- de manière plus rare sera observée une atteinte des lèvres (chéilite psoriasique) ou des paupières. Les faces internes des joues et les gencives peuvent être le siège de lésions kératosiques en plaques, blanc-grisâtre, bien limitées.

(f) *Formes pédiatriques de psoriasis (70) (98) (108) (120) (121)*

Ces formes pédiatriques touchent moins de 1% des enfants, inférieure à 0,2% avant 2 ans pour augmenter, de façon presque linéaire, jusqu'à environ 1% à l'âge de 18 ans. Un début dans l'enfance a été rapporté chez 25 à 50% des patients. La prévalence augmenterait plus rapidement chez les jeunes filles, avant de s'inverser ultérieurement au profit des hommes. Des antécédents

familiaux sont présents dans au moins 30% des cas. De même que chez l'adulte, plusieurs travaux montrent un lien significatif entre la sévérité de l'atteinte et l'obésité ou le surpoids. Si toutes les formes cliniques sont théoriquement possibles chez l'enfant, certaines semblent prédominer :

- le psoriasis en plaques constitue une des formes de présentation les plus fréquentes chez l'enfant. Il semblerait cependant que seulement 50% des psoriasis pédiatriques aient l'aspect en plaques contre plus de 80% chez l'adulte. Il se présente classiquement par des plaques érythématosquameuses symétriques et bien limitées touchant des zones électives (coudes, genoux, cuir chevelu). Il se distingue de la forme de l'adulte par son caractère plus fréquemment nummulaire, annulaire ou spinulosique (caractérisé par l'existence de saillies cornées sur la peau). Dans ce dernier cas, le psoriasis touche avec prédilection les coudes et les genoux. Les formes précoces du jeune enfant peuvent prendre un aspect plus « eczématiforme ». L'apparition sur le trajet d'une égratignure ou des zones de frottements de nouveaux éléments de psoriasis par un phénomène de Köebner est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte.

- le psoriasis en gouttes est avec le psoriasis en plaques l'une des formes la plus fréquente de l'enfant (30% des formes cliniques). Il est presque toujours associée ou secondaire à une infection rhinopharyngée ou à une vaccination. Le début est d'apparition rapide, avec des lésions érythématosquameuses de petite taille sur le tronc et la racine des membres, et s'accompagne d'une fièvre avant de disparaître spontanément au bout de quelques mois dans 50% des cas sans rechute le plus souvent.

- l'atteinte du cuir chevelu est très fréquente et inaugure souvent la maladie. Elle peut débiter très tôt, avant l'âge de 2 ans. Elle se traduit par une zone squameuse épaisse pouvant entraîner une chute réversible des cheveux, ou prendre l'aspect d'un casque squameux avec un érythème peu visible. De même, l'atteinte du visage, exceptionnelle chez l'adulte, est une des localisations les plus fréquentes chez l'enfant (presque 40% des cas). Elle atteint le nourrisson sous forme de plaques très inflammatoires des deux joues, symétriques et bien limitées. Il peut toucher les paupières et derrière les oreilles mimant des lésions de dermatite atopique.

- les atteintes palmoplantaires peuvent se présenter sous forme de plaques ou de pustules chez l'enfant d'âge moyen. Ce sont en général des acropulpites sèches, parfois fissuraires. Elles ont un retentissement important pouvant entraîner des difficultés à l'écriture, à l'apprentissage de la marche pour les formes plantaires précoces, et au sport chez les plus grands. Un psoriasis unguéal peut également être retrouvé. Comme chez l'adulte, l'atteinte unguéale est associée à une augmentation du risque de rhumatisme psoriasique, qui semble quand même exceptionnel avant 12 ans et toucherait moins de 5% des adolescents, avec une survenue plus précoce chez les filles. Elle peut engendrer des troubles fonctionnels ou sociaux importants.

- le psoriasis du nourrisson peut se présenter sous deux formes :

* le psoriasis des langes ou *napkin psoriasis* : il débute à l'âge de quelques semaines à quelques mois et se caractérise par des plaques érythémateuses, squameuses, rouge sombre, non prurigineuses et prédominant au niveau des plis inguinaux et interfessier mais pouvant s'étendre secondairement sur l'abdomen, le thorax ou le cuir chevelu entre autre (fig. 26). Seule son

évolution le distingue d'une DS du nourrisson (maladie de Leiner- Moussous).

*une érythrodermie psoriasique précoce, parfois congénitale, exceptionnelle.

- la localisation au siège s'observe chez un enfant plus grand, avec une localisation au niveau des organes génitaux externes plus fréquente que chez l'adulte.



Figure 26 : Psoriasis des langes (7)

b) *Formes particulières (7)*

(a) *Psoriasis pustuleux généralisé de Von-Zumbusch (40) (69) (78) (88) (107) (110)*

C'est la forme clinique sévère de la maladie psoriasique. De survenue exceptionnelle (moins d'un nouveau cas par an pour un million de personnes), cette forme peut survenir à tout âge de la vie et être observée chez les nouveau-nés ou nourrissons. Ce psoriasis partage avec le psoriasis vulgaire, avec lequel il est volontiers associé (environ 30% des cas), le même terrain génétique, la possibilité de récives et les facteurs déclenchants. Les formes pustuleuses sont d'ailleurs reconnues comme des phénotypes cliniques de la maladie psoriasique dans les classifications les plus récentes, malgré des signes généraux caractérisant le psoriasis pustuleux généralisé qui sont absents au cours des poussées de psoriasis en plaques. Des infections ou des facteurs médicamenteux sont parfois retrouvés à l'origine de la poussée pustuleuse. Il s'installe brutalement de novo ou chez un patient psoriasique connu, dans un tableau d'altération de l'état général et de fièvre élevée avec un syndrome inflammatoire biologique majeur caractérisé par une polynucléose neutrophile et une élévation importante du taux sérique de la *C-reactive protein* (CRP : marqueur biologique des réactions inflammatoires), de pronostic potentiellement fâcheux.

Deux études récentes ont mis en évidence des mutations « faux-sens » inactivatrices du gène codant pour l'antagoniste du récepteur à l'IL-36, molécule qui se comporte comme une cytokine anti-inflammatoire, chez les patients atteints de psoriasis pustuleux. En l'absence de l'antagoniste IL-36ra, on observe une diminution de l'activité anti-inflammatoire normale responsable d'une exacerbation des réactions inflammatoires cutanées et systémiques, cette voie d'inflammation étant particulièrement exprimée au sein des barrières épithéliales, à commencer par les Kc de l'épiderme.

Les plaques sont initialement de grande taille, érythémateuses, de couleur rouge vif,

œdémateuses, peu squameuses, prurigineuses, sur peau saine ou par transformation de plaques psoriasiques préexistantes, pouvant atteindre l'ensemble du tégument en épargnant toutefois le visage et les régions palmoplantaires. Puis des pustulettes ne faisant qu'une légère saillie à la surface du tégument recouvrent les plaques érythémateuses. Elles peuvent confluer en formant de larges nappes superficielles de couleur blanc jaunâtre (fig. 27). Plusieurs poussées pustuleuses peuvent se succéder sur le même territoire ou sur des territoires voisins. Lorsque la fièvre diminue, au bout de quelques jours, les pustules se dessèchent formant de larges squames fines, en « doigts de gants » aux extrémités. Les phases érythémateuse, pustuleuse et squameuse peuvent coexister chez un même individu. De même, les ongles peuvent s'épaissir avec des zones purulentes étendues, les muqueuses buccale et génitale peuvent être atteintes. Des complications de type altération de la barrière cutanée, atteinte hépatique ou polyarthrite inflammatoire peuvent être observées et peuvent être mortelles. Enfin, une chute de cheveux importante est le signe que l'atteinte se prolonge.

Le psoriasis pustuleux généralisé peut survenir au cours de la grossesse, surtout au troisième trimestre, et se poursuivre jusqu'à l'accouchement. Les lésions débutent et prédominent aux plis. Le retentissement général peut être sévère, avec de possibles complications fœtales. Il a tendance à récidiver lors des grossesses ultérieures.



Figure 27 : Psoriasis pustuleux généralisé (78)

(b) *Érythrodermie psoriasique* (40) (78)

Elle peut toucher le nouveau-né, mais est plus fréquente chez l'adulte, avec un âge moyen de survenue de 30-40 ans. Rarement inaugurale, elle complique le plus souvent un psoriasis connu, parfois lors de prises médicamenteuses, comme par exemple les antipaludéens de synthèse, l'arrêt d'une corticothérapie générale ou l'arrêt inopportun par le patient des traitements « de fond » prescrits pour lutter contre un psoriasis instable.

Dans la forme dite classique, la peau est atteinte à au moins 90% de sa surface, avec un possible respect de quelques zones de peau saine. Elle est rouge vif le plus souvent et recouverte de squames plus ou moins fines selon la localisation, avec un œdème important infiltrant tout le tégument (fig. 28). Elle s'associe à une atteinte unguéale et du cuir chevelu avec un casque squameux et une chute des cheveux plus ou moins importante et tardive, ainsi qu'à une arthropathie, les muqueuses étant préservées.

La forme « sèche et desquamative » correspond à la généralisation d'un psoriasis vulgaire à l'ensemble du tégument. La lésion élémentaire reste facilement reconnaissable. Elle est de bon pronostic, non prurigineuse le plus souvent, marquée par un aspect moins érythémateux et avec des squames plus fines et moins adhérentes que dans la forme classique, ainsi que des intervalles de peau saine. Les signes généraux sont absents ou minimes et l'état général est conservé.

La forme « humide et œdémateuse » est en général secondaire, en particulier iatrogène (photothérapie, corticothérapie générale) ou infectieuse. Elle est plus sévère que la forme sèche, sans intervalle de peau saine, faite d'un œdème érythémateux luisant et suintant avec des squames agglomérés et des intertrigos fissuraires des grands plis, rapidement surinfectés. Le prurit est ici souvent important. Les signes caractéristiques du psoriasis sont rarement retrouvés. Une altération de l'état général peut s'installer avec une fièvre, des frissons, ainsi que des complications dues à la rupture de la barrière cutanée, à type de surinfection, défaillance cardiovasculaire ou trouble de la thermorégulation, tableau clinique qui n'est pas particulier à l'érythrodermie psoriasique. Ces anomalies peuvent devenir graves chez des patients âgés ou fragiles.

Après instauration d'un traitement général nécessaire, la régression de l'érythrodermie psoriasique est bien plus lente que celle du psoriasis pustuleux.



Figure 28 : Erythrodermie psoriasique (78)

La prévalence de l'atteinte articulaire toucherait 6 à 42% des patients atteints de psoriasis au cours de leur vie. Elle touche surtout l'adulte jeune entre 30 et 50 ans. Les débuts précoces sont fréquemment plus sévères. Le sex-ratio est voisin de 1. Cependant, les formes à prédominance axiale proches de la spondylarthrite ankylosante sont plus fréquentes chez l'homme tandis que les formes à prédominance périphérique sont plus fréquentes chez la femme. L'atteinte rhumatismale peut être familiale. Elle est alors souvent associée à l'Ag HLA B27, retrouvé dans 50 à 70% des cas lorsque la symptomatologie est axiale, alors que l'association est plus faible (10 à 20%) lors de symptômes à prédominance périphérique. L'atteinte cutanée ou unguéale, généralement sévère, précède le rhumatisme inflammatoire de 10 à 12 ans dans 80% des cas, l'atteinte simultanée étant rare (5% des cas). C'est lorsque le rhumatisme inflammatoire précède l'atteinte dermatologique que le diagnostic est le plus difficile (15% des cas), parfois uniquement posé à l'apparition des lésions cutanées.

Le rhumatisme psoriasique possède un double tropisme à la fois synovial et enthésique. Ces deux lésions permettraient d'expliquer l'ensemble des signes cliniques et radiologiques. L'enthèse représente la zone cible privilégiée, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde qui atteint électivement la membrane synoviale. L'enthèse correspond à la zone d'insertion osseuse des tendons, des ligaments et des structures capsulaires dans l'os. L'atteinte inflammatoire du « terrain enthésique », appelée enthésite, aboutit secondairement à une ossification cicatricielle de cette enthèse qui se calcifie et forme un enthésophyte. On observe également une inflammation du tissu osseux périphérique. Ce tropisme privilégié vers l'enthèse explique la fréquence de l'atteinte digitale et en particulier des articulations interphalangiennes distales qui sont particulièrement riches en structures capsulo-ligamentaires. L'inflammation du liquide synovial vient au second plan. Enfin, l'augmentation des ostéoclastes seraient responsables de l'initiation et la progression des érosions osseuses.

Le rhumatisme psoriasique possède des caractéristiques propres comme l'association avec un psoriasis cutané, la fréquence de l'atteinte des articulations interphalangiennes distales, une atteinte articulaire souvent asymétrique, la présence de signes de reconstruction osseuse et une évolution fréquente vers l'ankylose. Les premières lésions rhumatismales peuvent apparaître soit de manière brutale (douleurs importantes, exacerbées au contact et à la moindre tentative de mobilisation, œdèmes locaux, rougeur vive) soit très progressivement sous forme de déformations articulaires quasi-indolores. Les douleurs articulaires sont prédominantes la nuit et le matin. Elles s'associent à une raideur nécessitant un dérouillage prolongé. L'évolution se fait par poussées. Des critères ont été proposés pour définir un rhumatisme psoriasique et pouvoir le diagnostiquer. Actuellement, les critères semblant faire l'unanimité sont les critères de McGonagle et CASPAR, visibles en annexe 2 et 3. Les radiographies peuvent être d'une aide précieuse pour le diagnostic car elles permettent de visualiser d'emblée la distribution des lésions au niveau des mains et des pieds.

Des formes périphériques et axiales de rhumatisme psoriasique ont été décrites (fig. 29) :

- rhumatisme psoriasique périphérique : 3 formes principales sont à distinguer :

* *mono- ou oligoarthritis asymétrique* (50% des cas) : forme clinique la plus fréquente, une ou deux grosses articulations sont touchées (poignet, genou, cheville, coude et épaule) ainsi qu'une articulation de la main, avec un œdème inflammatoire douloureux qui peut gêner la mobilisation. Les poussées peuvent se succéder sur un nombre limité d'articulations mais également évoluer vers la chronicité ou une polyarthrite, qui est alors un facteur de mauvais pronostic.

* *polyarthrite symétrique séronégative* (10 à 20% des cas) : Elle partage de nombreuses similitudes cliniques avec la polyarthrite rhumatoïde, mais s'en distingue entre autre par la sérologie rhumatismale négative, l'atteinte habituelle périphérique rarement isolée des interphalangiennes distales (très rare dans la polyarthrite rhumatoïde) et par la symétrie moins prononcée des atteintes articulaires.

* *arthrite mutilante des doigts* (5% des cas) : c'est la forme la plus grave, mais heureusement rare. Elle se caractérise par l'importance des destructions articulaires périphériques et notamment des articulations des mains et des pieds. Elle s'accompagne d'une altération sévère de la qualité de vie et des capacités fonctionnelles. Elle s'observe le plus souvent chez un sujet jeune et est en règle générale associée à une atteinte cutanée sévère.

- spondylarthropathie psoriasique (30 à 40% des cas) : c'est une atteinte fréquente, soit isolée, soit associée à une forme périphérique et notamment à l'arthrite mutilante des doigts. La forme la plus rencontrée est la sacro-iliite. Elle est proche de la spondylarthrite ankylosante mais souvent moins sévère et plus tardive. Elle est souvent asymétrique voire unilatérale dans 30% des cas. Elle est cliniquement asymptomatique et visible uniquement à la radio dans la moitié des cas. L'atteinte rachidienne survient souvent plus tard dans l'évolution du rhumatisme. L'atteinte vertébrale, notamment cervico-dorsale, prédomine sur l'atteinte pelvienne.

Le dermatologue doit suspecter un rhumatisme psoriasique chez son patient psoriasique devant toute arthralgie, tendinite, arthrite ou enthésite, et lui faire réaliser des examens biologiques (pour rechercher un syndrome inflammatoire et des auto-Ac) ainsi que des radiographies standards des articulations douloureuses, afin de l'orienter rapidement vers un confrère rhumatologue, car une prise en charge précoce par ce dernier est susceptible d'améliorer le pronostic fonctionnel articulaire. Si le bilan biologique de ce rhumatisme inflammatoire s'avère séronégatif, l'existence d'un psoriasis familial, et plus encore, d'un psoriasis familial arthropathique, est d'une grande importance diagnostique. Le dermatologue doit savoir que certains facteurs de risque d'évolution vers un rhumatisme psoriasique ont été identifiés, il s'agit de la présence d'un psoriasis du cuir chevelu, d'une atteinte unguéale ou du pli fessier et/ou des plis inguinaux.



Figure 29 : Doigt et orteil en « saucisse » et atteinte radiologique typique (124) (126)

B. Diagnostic différentiel (132) (133)

1. Dermatite séborrhéique (7) (134 - 138)

Principal diagnostic différentiel du psoriasis, c'est une pathologie inflammatoire chronique beaucoup plus fréquente que celui-ci. Elle atteint en effet environ 5 à 10% de la population. La prévalence de la maladie est maximale entre 18 et 40 ans, avec une très forte prédominance masculine. Elle est également très élevée au cours de certaines maladies, notamment en cas de cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS), de maladie de Parkinson, de dépression ou chez 50 à 80% des patients séropositifs pour le VIH.

La DS est souvent associée au psoriasis, mais la distinction avec un psoriasis du visage ou du cuir chevelu est délicate. C'est une dermatose chronique inflammatoire et squameuse qui se localise préférentiellement sur les zones médianes du corps, où l'activité des glandes sébacées serait importante : cuir chevelu, visage et conduit auditif externe classiquement, également tronc, région génitale et pli fessier dans la forme touchant le nourrisson, mais elle peut atteindre tout le corps. Elle se manifeste par des plaques érythémato-squameuses mal limitées qui sont beaucoup plus superficielles que celle du psoriasis. L'érythème est rosé et les squames poudreuses, plus fines, peu adhérentes, grasses et blanc-jaunâtres. Les lésions peuvent être prurigineuses, notamment au niveau du cuir chevelu, et le cheveu peut même être « englué » en traversant la plaque. Chez le nourrisson, les lésions sont visibles en général jusqu'à 3 mois de vie, et elles associent des squames grasses jaunâtres non prurigineuses sur fond érythémateux, présentes sur le cuir chevelu (« croûtes de lait ») et le visage, un érythème fessier et des plis axillaires et parfois quelques lésions sur le tronc.

Les anomalies histologiques sont pratiquement identiques à celles du psoriasis, avec une inflammation et un renouvellement épidermique accéléré qui constituent les anomalies principales. Grande différence de la DS par rapport au psoriasis, une levure de la flore commensale, nommée *Malassezia furfur*, est retrouvée en grande quantité au niveau des lésions, et en proportion plus

élevée que chez des patients sains. A l'heure actuelle, la relation entre DS et l'importance de la colonisation par *Malassezia* n'est pas totalement comprise. Plusieurs éléments suggèrent que la DS est peut-être liée à une absence de régulation de la réponse inflammatoire en présence de ces levures, entraînant une inflammation cutanée durable.

Pratiquement toujours améliorée par le soleil, clairement stimulée par le stress, la DS est un véritable marqueur des émotions. Elle évolue par poussées suivies de rémissions plus ou moins prolongées et beaucoup de patients se contentent de soigner les poussées. Bien que bénigne, la DS est chronique et récidivante, et elle atteint des zones sensibles, pouvant entraîner une altération de la qualité de vie et un retentissement psychologique.

2. Pityriasis rosé de Gibert (7) (70) (139 - 141)

Rare chez les nourrissons, dans la petite enfance ou chez les personnes âgées, il survient avec prédilection chez l'enfant et l'adulte jeune, mais sans prédominance de sexe, parfois familial et avec un caractère saisonnier (printemps et automne).

La première lésion annulaire est dite « médaillon initial », bien limitée, de couleur rose-saumon. Sa taille peut varier de 1 à 10 cm. Le centre présente des petites squames fines caractéristiques du pityriasis rosé et est bordé d'une collerette plus évidente de squames dont le bord est libre et surélevé. Ce médaillon siège au niveau du tronc le plus souvent et s'élargit progressivement en plusieurs jours. Il peut aussi être observé au niveau du cou ou sur les membres, sachant qu'il peut passer inaperçu voire être absent. Il épargne généralement la tête, les mains et les pieds. Ce médaillon annonce l'apparition de la maladie dans les jours qui suivent. L'apparition de ce médaillon initial est elle-même précédée de symptômes inconstants comme une sensation de malaise général, de la fièvre, des signes digestifs, des arthralgies ou des céphalées. Ensuite vient la floraison qui se caractérise par des petites et minces lésions ovales (2 à 10 mm de diamètre), érythémato-squameuses en périphérie et claires au centre, dessinant une fine collerette de desquamation adhérente par la périphérie et se disposant souvent en « arbre de Noël ». Les squames sont plus fines et poudreuses.

C'est une dermatose bénigne dont la guérison est spontanée en quelques semaines et ne récidivant pas. Cette dermatose peut poser problème pour le diagnostic de certaines formes de psoriasis en gouttes ou des plis, ou en cas de formes vieillies de pityriasis rosé de Gibert ayant un aspect psoriasiforme.

3. Lichen plan (142) (143)

Le lichen plan est une dermatose prurigineuse inflammatoire survenant le plus souvent chez l'adulte d'âge moyen, moins fréquemment chez l'enfant. Il peut atteindre la peau, les muqueuses orale et génitale, le cuir chevelu et les ongles. Il se présente cliniquement comme des papules prurigineuses (parfois féroce), violines, brillantes, de quelques millimètres de diamètre et

recouvertes d'un fin réseau blanchâtre, l'atteinte muqueuse étant fréquemment associée. Le phénomène de Köebner, sur cicatrice ou lésions de grattage, est fréquent. Les lésions peuvent siéger sur tout le tégument mais préférentiellement à la face antérieure des poignets, des avant-bras et des jambes ainsi que dans le bas du dos. Elles peuvent aussi être retrouvées sur la face interne des joues, sur les gencives ou la langue, les lésions étant alors asymptomatiques en dehors des formes érosives.

L'étiologie est inconnue, mais les mécanismes immunologiques sont fortement suspectés. Le lichen plan régresse en quelques semaines à 1 an pour les formes cutanées. Par contre, les formes muqueuses peuvent prédisposer à un risque de transformation carcinomateuse. Ce sont des formes cliniques moins typiques de lichen plan qui peuvent poser des problèmes de diagnostics différentiels avec certaines formes de psoriasis, comme par exemple le lichen plan psoriasiforme et le psoriasis en gouttes, ou les atteintes palmoplantaires et unguéales.

4. Pityriasis rubrapilaire (144)

C'est une dermatose dont l'étiologie est inconnue. Il survient habituellement sans circonstance déclenchante particulière. Il peut être observé chez l'adulte et l'enfant, et se caractérise par la couleur jaune de la kératodermie palmoplantaire et de l'hyperkératose des lignes de la main, par l'aspect plâtreux du visage et les espaces réservés de peau saine. Ces symptômes typiques ne sont pas toujours présents. Il n'y a pas de migration de PN, signe pas toujours visible dans le psoriasis. La guérison spontanée survient approximativement dans 80% des cas dans les 3 ans, une évolution prolongée chronique étant possible dans certaines formes particulières.

V. Prise en charge du psoriasis (145 - 147)

Dans les maladies mettant en jeu le pronostic vital, c'est le médecin qui, à l'aide de marqueurs cliniques et biologiques scientifiquement évalués, évalue par son diagnostic la gravité de la maladie et en informe le patient pour le convaincre de se traiter. C'est lui également qui évalue l'efficacité des traitements, et prescrit celui ayant le meilleur rapport bénéfice/risque. Dans les maladies mettant en jeu la qualité de la vie, et le psoriasis en est le prototype, seul le patient peut évaluer le retentissement de la maladie sur sa qualité de vie, et donc sa gravité, ainsi que le bénéfice apporté par un traitement.

La médecine scientifique « fondée sur des preuves », exercée encore par la plupart des médecins, fait abstraction de l'individualité du malade, de ce qui le rend différent des autres. Elle fait porter tous les regards sur la maladie, elle permet de parvenir à un diagnostic selon des symptômes que le patient a en commun avec les patients ayant permis d'individualiser cette maladie et elle fait bénéficier cette maladie de thérapeutiques d'une exceptionnelle efficacité. Nécessaire dans la prise en charge des situations aiguës, elle ne peut apporter un bénéfice réel aux patients dont la maladie s'exprime dans la durée que si elle est complétée par d'autres techniques médicales permettant l'application de ces connaissances générales à un individu particulier. En effet, les progrès de la médecine ont permis de découvrir le rôle du système nerveux, et donc des émotions, dans le contrôle de nombreux processus physiologiques. C'est donc naturellement que la médecine « centrée sur le patient » individualise chaque malade, même s'il souffre d'une maladie fréquente, pour une prise en charge globale non plus centrée sur la pathologie, mais centrée sur le patient. Chaque patient est différent dans l'expression de cette maladie, dans la réponse et la tolérance aux traitements. Il est différent également dans la façon dont cette maladie retentit sur sa vie quotidienne, dans la façon dont il perçoit les traitements et dont il est capable ou non de se les approprier.

Ces nouvelles techniques thérapeutiques, nécessaires à la prise en charge efficace de toutes les maladies s'inscrivant dans la durée, se sont développées d'abord pour la prise en charge des maladies chroniques qui ne retentissent que peu sur la durée de vie, mais dont la gravité est liée à leur retentissement, parfois très grave, sur la qualité de vie. Le psoriasis, par exemple, ne raccourcit en effet pas l'espérance de vie, mais retentit parfois très sévèrement sur la vie sociale, illustrant ce que l'on appelle le handicap peau. De même, plus particulièrement dans les maladies chroniques comme le psoriasis, l'utilisation de médicaments par voie locale peut générer une contrainte tandis que la voie générale peut être responsable d'EI. Ces deux aspects peuvent retentir négativement sur la qualité de vie du patient. Le but est d'éviter de remplacer les contraintes liées à la maladie par des contraintes plus pénibles encore qui seraient liées aux traitements.

Les spécialistes européens travaillant sur cette maladie s'accordent pour accepter la proposition du Pr Christopher Griffiths sur la façon d'évaluer la gravité du psoriasis, en considérant par ordre d'importance décroissante:

- le degré de retentissement sur la qualité de la vie ;

- la résistance éventuelle du psoriasis aux différents traitements ;
- l'étendue des lésions (élément mesurable longtemps considérée comme le critère principal de gravité).

A. Évaluation de la gravité du psoriasis et de son évolution sous traitement (7) (148)

L'évaluation objective de l'atteinte cutanée du psoriasis ainsi que de son retentissement sur la qualité de vie du patient est un élément essentiel à la prise de décision thérapeutique. Seule l'appréciation adéquate de la gravité du psoriasis permet d'évaluer avec le patient les indications des traitements disponibles en termes de rapport efficacité/contraintes/EI (de façon intéressante, les contraintes d'un traitement sont de plus en plus assimilées à de véritables EI).

1. Retentissement du psoriasis sur la qualité de vie (147) (149) (150)

Le score PASI vu plus loin ne suffit pas à évaluer la sévérité du psoriasis. En effet, il ne tient pas compte de paramètres comme le prurit ou la douleur pouvant être très handicapants pour les patients. De plus, selon la localisation, le psoriasis peut avoir un retentissement important au quotidien : par exemple, à cause du caractère affichant du psoriasis du visage, ou du handicap fonctionnel engendré par un psoriasis palmoplantaire ou un rhumatisme psoriasique. L'impact sur la qualité de vie est donc un facteur essentiel à ne pas négliger.

L'altération de la qualité de vie est corrélée à la sévérité de la maladie, mais peut varier en fonction de nombreux paramètres tels que l'âge, le sexe, le niveau socio-culturel ou les troubles psychologiques associés. Il s'agit d'une notion entièrement subjective. En effet, deux patients avec la même atteinte cutanée ne vivront pas la maladie de la même manière. Le psoriasis, comme la plupart des maladies cutanées, peut altérer l'image de soi et entraîner une stigmatisation sociale des patients, et être responsable d'un retentissement psychologique important pouvant conduire à une mauvaise observance des traitements

a) *Le DLQI (Dermatology Life Quality Index) (7) (149)*

Le DLQI, visible en annexe 4, est le score de qualité de vie le plus ancien et le plus couramment utilisé, notamment dans les pays anglo-saxons. Ce questionnaire simple et pratique composé de dix questions est utilisable dans toutes les dermatoses de l'adulte, il n'est pas spécifique du psoriasis. Il ne demande que peu de temps pour être rempli par le patient lui-même, et a pour but d'évaluer l'impact du psoriasis et de son traitement sur les différents aspects de la qualité de vie des patients atteints par une telle maladie au cours des sept derniers jours. Différents aspects sont abordés dans ce questionnaire, tels que les symptômes, les EI des traitements, la vie professionnelle et les loisirs ou les relations personnelles par exemple. Chaque élément est coté sur une échelle de 0 (pas

d'impact) à 3 (impact maximal), et tous les scores sont ensuite ajoutés pour donner un score total de 0 à 30 points, les scores élevés signifiant une plus grande dépréciation de la qualité de vie des patients.

b) Autres questionnaires (151) (152)

Ils évaluent plus globalement l'état de santé et ses variations au cours du traitement. Le plus complet est le *SF-36* dont il existe des versions abrégées. Il se présente sous la forme d'un questionnaire de 36 questions auxquelles le patient est invité à répondre. Il s'agit d'une échelle de qualité de vie qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale, par l'intermédiaire de 8 dimensions, telles que l'activité physique, la santé perçue, la vitalité, la vie et les relations avec les autres ou les douleurs physiques par exemple. Comme autres scores, on peut citer le *Skindex* ou le *VQ-Derm* mis en place et validé par l'équipe du Pr Grob à Marseille.

2. Surface cutanée atteinte par le psoriasis et évolution sous traitement (7) (70) (147)

Si l'évaluation de la gravité de l'atteinte de la qualité de la vie et de son amélioration éventuelle sous traitement est un progrès majeur dans l'évaluation de la gravité réelle du psoriasis et du bénéfice thérapeutique, la mesure des caractéristiques cliniques des plaques et de l'évolution sous traitement de la surface cutanée atteinte par le psoriasis reste un moyen majeur et irremplaçable d'évaluation en pharmacologie clinique. Il est intéressant de noter que, s'il n'existe pas obligatoirement de corrélation pour un individu entre la diminution des surfaces atteintes, de l'inflammation des plaques et l'amélioration de la qualité de la vie, cette corrélation est particulièrement étroite dès que l'on étudie de grandes populations comme l'a montré récemment l'enquête EuroPso portant sur plus de 18000 patients dans 7 pays d'Europe.

Les spécialistes considèrent que la sévérité du psoriasis peut être mineure, modérée ou sévère :

- le psoriasis mineur correspond à une atteinte corporelle de 10% ou moins de la surface corporelle totale. Ces psoriasis sont en général traités par voie locale uniquement ;

- le psoriasis modéré correspond à une atteinte corporelle totale comprise entre 10 et 20% de la surface corporelle totale. Ces psoriasis modérés sont traitables par voie locale ou par voie systémique ;

- le psoriasis sévère correspond à une atteinte corporelle supérieure à 20% de la surface corporelle totale. En général, un traitement systémique ou une photothérapie sont nécessaires pour traiter ces patients.

a) *Le PASI (Psoriasis Area Severity Index) (149)*

(1) Généralités sur le PASI (153) (154)

Le PASI constitue le score de référence dans les études cliniques malgré son ancienneté et quelques défauts car il a été utilisé dans l'évaluation de très nombreux médicaments et permet donc de situer grossièrement l'efficacité d'un nouveau traitement. C'est un score qui associe une évaluation des caractéristiques cliniques des plaques de psoriasis, que sont l'érythème, la desquamation et l'épaisseur des plaques (ou infiltration), à une évaluation du pourcentage des surfaces corporelles atteintes, score calculé par le spécialiste. Cette analyse se fait globalement sur quatre régions du corps : la tête, le tronc, les membres supérieurs et les membres inférieurs, les caractéristiques des plaques étant notées de 0 à 4 comme on peut le voir en annexe 5.

Chaque score régional des caractéristiques cliniques des plaques est collecté dans un tableau et associé à un pourcentage de surface atteinte. Cette surface atteinte est évaluée très subjectivement avec deux positions extrêmes :

- soit une évaluation fonctionnelle où chaque territoire anatomique (avant-bras, jambe, région lombaire...) présentant une plaque est compté en totalité puisque c'est ce qui est vécu par le malade ;

- soit une évaluation mathématique où l'examineur tente de quantifier la surface atteinte en additionnant la surface de chaque plaque. Il s'aide en considérant que la paume de la main représente environ 1% de la surface corporelle.

Ainsi, selon la sensibilité des examinateurs, le PASI d'un psoriasis en gouttes généralisé peut varier de 1 à 20 ! C'est pourquoi il est encore indispensable, avant chaque essai clinique, que les experts se réunissent pour s'accorder sur la façon de calculer le PASI.

Enfin, on multiplie le score obtenu dans chacune de ces quatre régions par un coefficient tenant compte du pourcentage de la surface cutanée totale représenté par chacune de ces quatre régions.

Le PASI peut varier de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3% de la surface corporelle. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial, tandis qu'une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

(2) Limites qui en découlent

On comprend donc certaines limites du PASI comme l'évaluation arbitraire des surfaces atteintes, la non prise en compte du retentissement fonctionnel sur la qualité de vie du patient, ni de certaines atteintes spécifiques comme l'ongle, les régions du corps trop étendues ne permettant pas de distinguer les zones résistantes et les zones sensibles au traitement, l'utilisation de coefficients multiplicateurs sans intérêt, ou la sensibilité très faible pour les PASI inférieurs à 12, du fait d'une absence de linéarité de la réponse. Quelques exemples montrent clairement les limites de ce score :

- un psoriasis palmoplantaire invalidant ne représente qu'un faible pourcentage de surface corporelle atteinte mais il handicape fortement la vie quotidienne de certains patients ;
- le passage d'un érythème minime à un érythème rosé sur 30% de la surface corporelle, en l'absence de desquamation et d'épaisseur, fait passer le PASI de 2 à 4 ;
- un psoriasis très peu inflammatoire, très sensible aux traitements, mais atteignant 70% de chaque région du corps aura un PASI de 30, alors qu'un psoriasis crétacé, très résistant aux traitements et atteignant 85% de la surface des membres inférieurs aura un PASI de 24 ;
- plus la surface initiale est importante, plus rapide se fait l'amélioration. Pour augmenter la performance des résultats thérapeutiques, il suffit d'inclure des patients avec un PASI très élevé et d'exprimer les résultats en pourcentage d'amélioration. Plusieurs tentatives ont donc été faites pour trouver de meilleures techniques d'évaluation.

L'idéal serait d'arriver à le remplacer progressivement par un index mieux adapté, qui soit accepté par les experts du psoriasis et validé par son utilisation systématique en parallèle du PASI.

b) Autres scores (155)

On peut citer par exemple l'IGA (*Static Investigator's Global Assessment Scale*), qui est un index très global où le patient se contente à chaque visite de noter l'évaluation qui décrit le mieux l'aspect général de sa maladie. La surface atteinte devient subjective et la séparation du corps en quatre zones est inutile. Il s'agit donc d'un index robuste et reproductible, mais particulièrement rustique et pauvre en information. Ensuite, le LS-GPS (*Lattice System Global Psoriasis Score*) est un test utilisé aux Etats-Unis qui tente d'intégrer la surface atteinte. Il concerne également l'ensemble du corps. Cet index est une variante améliorée de l'IGA puisqu'il tient compte de la surface atteinte. Mais il reste extrêmement rustique. Enfin, le *psoriasis score* utilise la même cotation pour la description clinique des plaques que le PASI, y ajoute la cotation du prurit et du retentissement sur la qualité de vie. Son originalité est, en complète opposition aux deux scores précédents, de rendre possible une étude analytique de l'évolution du psoriasis sous traitement en tenant compte de tous les territoires du corps. Il permet ainsi de comparer la vitesse d'amélioration sous traitement de chaque territoire cutané et donc d'identifier les zones répondeuses et les zones résistantes. Enfin, ce système d'évaluation est beaucoup plus sensible que le PASI puisque le score maximum est de 368. Pour terminer, le BSA (*body surface area*) et le PGA (*physician's global assessment*) peuvent également être cités, le BSA prenant en compte la surface corporelle atteinte et le PGA les caractéristiques des plaques.

B. Prise en charge des comorbidités (1) (7) (31) (99) (156)

1. Données épidémiologiques

Depuis quelques années, de nombreuses publications décrivent l'association au psoriasis d'autres

maladies et états pathologiques qui sont nommés « comorbidités ». Celles-ci sont de nature très diverse. Elles comprennent des maladies inflammatoires, notamment le rhumatisme psoriasique vu précédemment et les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif qui partagent avec le psoriasis des mécanismes physiopathologiques. Le psoriasis est également associé à des troubles neuropsychiques tels que l'anxiété, la dépression et des addictions. Le psoriasis a aussi été identifié comme facteur de risque indépendant d'athérosclérose coronarienne et de maladie coronarienne, qui est directement proportionnel à la sévérité du psoriasis. De plus, une vaste étude prospective a montré que le psoriasis est un facteur de risque indépendant pour le diabète et l'hypertension artérielle. Enfin, la prévalence du syndrome métabolique notamment, mais aussi des événements cardiovasculaires ou des cancers, est plus élevée chez les patients psoriasiques par rapport à la population générale.

2. Syndrome métabolique - risque cardiovasculaire

Le syndrome métabolique regroupe un ensemble de perturbations métaboliques prédisposant à l'athérosclérose et donc au risque cardiovasculaire. Sa définition issue du consensus de 2006 comprend une obésité abdominale associée à au moins deux des signes répertoriés dans le tableau visible en annexe 6 (ou à leur traitement spécifique régulateur quand ils sont maintenus normaux) chez la même personne. Un syndrome inflammatoire chronique engendré par la maladie, mais également des troubles psychosociaux réactionnels avec dépression, sédentarité, éthylisme, ainsi que les EI des traitements (dyslipidémie due aux rétinoïdes, hypertension artérielle sous CsA) pourraient être à l'origine de cette augmentation d'incidence du syndrome métabolique. Les facteurs de risque cardiovasculaire doivent faire l'objet d'un dépistage et, le cas échéant, d'un traitement systématique car les patients psoriasiques qui présentent l'association des critères définissant le syndrome métabolique augmentent davantage le risque d'événement cardiovasculaire, donc de mortalité cardiovasculaire, que chacun de ces critères pris isolément.

Plusieurs études récentes se sont intéressées à l'association entre psoriasis et syndrome métabolique et l'une d'elles a mis en évidence un risque relatif de syndrome métabolique évalué à 1,65 chez le patient psoriasique par rapport à la population générale. De même, une étude anglo-saxonne sur 131000 psoriasiques a évalué un risque relatif d'infarctus du myocarde de 3,1 dans le sous-groupe des patients jeunes avec un psoriasis sévère.

3. Maladies auto-immunes - cancers

8 à 9% des patients atteints d'une maladie de Crohn peuvent développer un psoriasis et les patients psoriasiques ont un risque multiplié par trois d'être atteints par cette maladie. La présence plus élevée d'Ac antigliadine pouvant indiquer une maladie cœliaque et une amélioration des lésions psoriasiques sous régime sans gluten ont été décrites. La pemphigoïde bulleuse semble également plus fréquente chez les patients psoriasiques et pourrait être déclenchée par la

photothérapie.

Pour finir, plusieurs études ont montré que les patients psoriasiques présentent un risque augmenté mais faible de tumeurs malignes. Bien que les facteurs causaux ne soient pas clairement établis, les rôles de l'inflammation immunomodulée chronique, des anomalies de la différenciation cellulaire, de l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque, tels que le tabagisme, l'alcool ou l'obésité, et des EI des médicaments antipsoriasiques comme la CsA ou le MTX sont discutés. Une étude a montré que les lymphomes systémiques (lymphomes à cellules T et lymphomes hodgkiniens) sont les néoplasies les plus fréquemment associées au psoriasis. Mais il n'est cependant pas recommandé la pratique d'un dépistage généralisé du cancer chez les patients psoriasiques.

VI. Traitements (2) (3) (5) (7) (62) (157 - 160)

Les traitements du psoriasis peuvent être utilisés par voie locale ou par voie systémique. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant de guérir définitivement le psoriasis.

L'instauration d'un traitement, comme on peut le voir en annexe 7, doit tenir compte de la sévérité de l'atteinte cutanée, ainsi que de la demande du patient, certains étant incapables ou refusant de suivre un traitement complexe. Mais tout traitement doit être adapté en tenant compte du profil de chaque patient, notamment les comorbidités existantes, les contre-indications, le désir de grossesse... Dans certains cas, la combinaison de plusieurs traitements peut être proposée.

D'une manière générale, le traitement du psoriasis se décompose en deux phases :

- un traitement d'attaque visant à obtenir un blanchiment partiel ou complet des lésions, l'efficacité étant la première préoccupation ;

- un traitement d'entretien ayant pour objectif de maintenir à long terme ce blanchiment et d'éviter les rechutes, la tolérance et la commodité des traitements devenant la préoccupation principale puisque les lésions cutanées ont disparu.

Il est admis, même si ce point important n'a jamais été validé par une étude clinique, que le traitement d'entretien devrait être poursuivi pendant environ un an pour espérer une rémission durable. Cette attitude repose sur plusieurs observations, notamment que la rechute est le plus souvent rapidement observée si on arrête le traitement à la fin de la période d'attaque, que les anomalies de la microcirculation persistent de longs mois après la disparition clinique des lésions, et que la rechute commence le plus souvent au niveau des anciennes plaques, comme si la peau gardait longtemps mémoire de l'inflammation.

Cette attitude doit cependant être nuancée : 30% des patients environ bénéficient d'une rémission prolongée, pouvant dépasser une année, après un traitement d'attaque bien conduit comme cela a été montré avec la Puvathérapie et avec la CsA. Cette rémission prolongée semble plus fréquente lorsque le traitement d'attaque est arrêté progressivement que s'il est arrêté brusquement.

En même temps qu'est envisagée l'instauration d'un traitement, la mise en place de certaines mesures générales peuvent permettre d'aider le patient (activité sportive relaxante, diminution du tabac et de l'alcool, alimentation saine...). En effet, le patient psoriasique « typique » souffre souvent d'un syndrome métabolique et éventuellement d'une dépendance à l'alcool ou d'une autre dépendance, et de plus en plus d'indices suggèrent que le psoriasis constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

A. Traitements locaux (3) (5) (7) (107) (157)

1. Indication (70) (161 - 164)

Les traitements locaux représentent le traitement de première ligne dans la majorité des cas. En

effet, 80% des patients ont un psoriasis minime à modéré, et la plupart d'entre eux sont pris en charge efficacement avec des traitements uniquement locaux leur assurant une bonne réponse thérapeutique et une bonne tolérance. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres dans les psoriasis peu étendus (où la surface corporelle atteinte reste inférieure à 10%) et stables. Ils sont très utiles, associés aux traitements généraux, pour en diminuer la posologie, faire face à une poussée passagère ou augmenter leur efficacité dans certaines localisations. Ils tiennent également une place essentielle dans certaines localisations particulières comme le cuir chevelu et les plis. Certains traitements locaux sont surtout utiles pour répondre à une situation de crise et seront utilisés pendant des temps relativement courts. D'autres développent leur efficacité qu'au long cours et peuvent donc être utile en traitement d'entretien. Un même traitement local peut être utilisé quotidiennement en traitement d'attaque et de façon progressivement plus espacée en traitement d'entretien.

Les traitements locaux sont représentés par l'hydratation cutanée, les goudrons, le dioxyanthranol, la corticothérapie locale, les dérivés de la vitamine D, les rétinoïdes topiques et les cures thermales. Ils peuvent être associés ce qui augmente leur efficacité et améliore leur tolérance. Ces associations peuvent être faites en applications séquentielles ou en associant les principes actifs dans la même préparation. Il n'y a pas de contre-indications particulières aux traitements locaux. Mais la peau atteinte dans le psoriasis est particulièrement perméable, et il y a un risque systémique, élevé chez les enfants, si l'on traite des surfaces importantes de façon prolongée. Il n'y a pas de surveillance biologique particulière, mais plutôt la nécessité d'une estimation des quantités utilisées, avec des maximums à ne pas dépasser pour certains produits.

Les traitements locaux du psoriasis ont l'avantage d'entraîner peu de retentissement systémique et de mettre les médicaments au contact même des lésions. Leurs inconvénients résident dans une efficacité jugée moindre que les traitements généraux et surtout dans la contrainte plus ou moins importante liée à la présence de corps gras. Les problèmes les plus difficiles pour le dermatologue sont de choisir le traitement le plus adapté (type de psoriasis, localisation, traitement d'attaque ou d'entretien), de définir les conditions d'utilisation (formulation, quantité, administration continue ou intermittente) et d'obtenir une bonne adhésion au traitement souvent contraignant pour le patient confronté à une maladie chronique évoluant par poussées (souhait du patient, possibilité de réalisation du traitement). Dans ce sens, la majorité des prescriptions ne sont pas satisfaisantes car elles sont insuffisamment précises en ce qui concerne la quantité de produits à utiliser, le rythme des applications et la durée du traitement. Toute prescription devrait normalement préciser la quantité approximative en tubes ou en grammes de chaque produit à usage local, le mode, le rythme et la durée d'application, ainsi que le nombre de tubes devant être utilisés par mois.

2. Corticoïdes locaux (165 - 171)

L'utilisation des DCO reste le traitement local de référence du psoriasis dans de nombreux pays, alors que la corticothérapie générale y est contre-indiquée du fait de la survenue possible d'une

corticodépendance pendant le traitement et du risque de phénomène de rebond à l'arrêt de celui-ci. La principale différence entre les corticothérapies locale et générale est que les effets systémiques de la première ne sont pas nuls, mais moins importants qu'avec la deuxième. Pour limiter la corticodépendance et le phénomène de rebond pouvant également apparaître avec une corticothérapie locale mal effectuée, elle doit être forte au départ puis très progressivement diminuée et poursuivie malgré la disparition des lésions, ce qui est en pratique très difficile à réaliser, comme le montrent les études récentes portant sur l'observance.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action exact au niveau cutané des DCO dans le psoriasis n'est pas encore totalement connu. Leur activité pharmacologique serait le résultat de leur interaction à l'intérieur des cellules avec des facteurs de transcription via un récepteur spécifique, provoquant l'activation et l'inhibition de l'expression de certains gènes de l'ADN, régulant ainsi la synthèse de protéines spécifiques. Cette interaction constituerait le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des DCO. L'action anti-inflammatoire semble provenir de la vasoconstriction (réduction œdème et érythème), de l'inhibition de la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, TNF α , leucotriènes...) et de la synthèse de facteurs anti-inflammatoires (IL-10...), tandis que l'action immunosuppressive s'effectuerait sur les LT activés, les LC et les PN.

Modalités d'utilisation :

Répartis en quatre niveaux d'activité décroissante de I à IV (classification française, contraire à la classification internationale), ils sont indiqués dans toutes les formes de psoriasis vulgaire, particulièrement en cas d'atteinte des zones macérées (plis) et du cuir chevelu, souvent inaccessibles aux autres formes de traitement. La durée de la corticothérapie locale doit être brève afin d'éviter une diminution progressive de l'efficacité thérapeutique alors que les EI persistent (d'autant plus que le DCO est puissant), et de limiter les EI. Les DCO d'activité très forte sont en général utilisés de manière brève sur des lésions résistantes et de surface limitée, tandis que ceux à activité faible servent de traitement d'entretien et de relais des DCO de la classe précédente.

La prescription doit débiter par un traitement d'attaque puissant et se poursuivre par un traitement d'entretien dégressif même sur une peau redevenue apparemment saine, ce qui diminue les EI. L'arrêt du traitement se fait progressivement pour éviter la réapparition ou l'aggravation des lésions. L'intérêt du traitement d'entretien a été montré cliniquement, en multipliant par trois les chances de rester en rémission. Le schéma le plus habituel est l'application une fois par jour pendant un mois, puis une réduction de la fréquence d'application à 2 à 3 fois par semaine en entretien. Le moment de la journée le plus opportun pour appliquer le DCO est probablement celui posant le moins de problème d'organisation au patient et à son entourage. En pratique, l'application après le bain ou la douche (matin ou soir) sur une peau encore un peu humide est conseillée, en raison d'une meilleure pénétration au travers d'une couche cornée hydratée.

En pratique, la corticothérapie locale dans le psoriasis est utilisée essentiellement pour faire face

à des situations d'urgence où un blanchiment doit être obtenu rapidement. Dès que l'on entreprend une corticothérapie locale dans le psoriasis, il faut envisager le traitement de relais, local ou général, qui pourra être proposé et mettre en route ce traitement au long cours, le plus souvent avant la fin de la corticothérapie locale.

Facteurs influençant leur action :

Le choix du niveau d'activité dépend de l'étendue et de la topographie des lésions, de l'âge du malade et de la durée d'application. De même, la couche cornée étant une barrière inégale, les différentes régions du corps ne répondent pas de la même manière à la corticothérapie locale, entraînant des variations d'absorption. Les parties du corps où l'absorption est la plus faible sont les paumes des mains, les plantes des pieds, les coudes et les genoux, tandis que les zones de plus grande absorption sont le cou, le cuir chevelu, le visage et le scrotum. Enfin, l'état cutané joue aussi sur l'absorption. En effet, si une peau altérée est plus perméable, la présence de squames importantes est par contre un frein à la diffusion des topiques cutanés et donc à leur efficacité. Par contre, l'efficacité est peu influencée par un rythme accru d'applications ou par l'utilisation unitaire de grosses quantités de DCO. En effet, la couche cornée de la peau entraîne un effet réservoir qui assure une diffusion continue et à vitesse donnée vers les couches profondes. Ceci explique le rythme d'application quotidien ou plus espacé lors de traitements d'entretien pour diminuer les EI. Enfin, l'absorption est plus importante chez le sujet âgé et surtout, chez le prématuré et l'enfant.

Effets indésirables - contre-indications :

La corticothérapie locale est contre-indiquée en association avec les photothérapies du fait du risque de rebond à l'arrêt de la corticothérapie locale malgré la photothérapie. De même, comme dans toutes les maladies chroniques, elle est théoriquement contre-indiquée au niveau du visage, mais dans la pratique quotidienne, les dermatologues prescrivent quand c'est nécessaire des DCO de faible activité. De manière générale, les DCO sont contre-indiqués en cas d'infections bactériennes, virales, fongiques primitives et parasitaires, en raison du risque d'aggravation de la pathologie infectieuse, de même qu'en cas de lésions ulcérées ou d'acné qu'ils entretiennent et/ou aggravent, et chez le nourrisson.

Les DCO, utilisés aux doses conseillées pendant une période courte et sans occlusion, ne présentent normalement pas d'effets systémiques. Cependant, des EI ont pu être mis en évidence. Ils relèvent pour la plupart des effets thérapeutiques et sont proportionnels à l'activité de chaque DCO ainsi qu'à la durée du traitement et la surface traitée. Par exemple, des insuffisances rénales, des hyperglycémies, des toxicités gastriques ou des fragilités osseuses ont pu être observées, ces EI étant transitoires et régressant spontanément à l'arrêt du traitement.

Des effets locaux peuvent être observés. L'atrophie cutanée, les télangiectasies (dilatation anormale de petits vaisseaux sanguins situés près de la surface de la peau) au niveau du visage ou du cou, les troubles pigmentaires (dépigmentation...) et l'hypertrichose (pilosité envahissant une partie du corps ou sa totalité, provenant d'un dérèglement hormonal) sont les EI locaux les plus

courants et habituellement réversibles, à la différence des vergetures induites, en particulier, chez les adolescents. On peut également citer les risques d'allergie de contact se traduisant par une aggravation des lésions, de glaucome et de dermite péri-orale (éruption de la région péribuccale) en cas d'application sur les paupières ou le visage, et enfin de surinfection bactérienne ou mycosique lors du traitement de psoriasis des plis du fait de la macération fréquente.

Les DCO peuvent être utilisés par voie locale au cours de la grossesse. Il faut cependant être vigilant en cas de traitement au long cours. Durant l'allaitement, l'utilisation des DCO par voie locale est possible en raison d'un passage systémique faible. Cependant, il est conseillé d'éviter le contact prolongé de l'enfant avec la zone de peau traitée chez la mère.

3. Dérivés de la vitamine D (158) (165) (172 - 176)

La vitamine D a constitué le progrès le plus important de ces dernières années dans le traitement local du psoriasis. Son activité antipsoriasique a été découverte fortuitement chez un patient ostéoporotique traité par vitamine D par voie générale et dont le psoriasis s'était amélioré de façon spectaculaire. L'utilisation de la vitamine D par voie générale étant limitée par ses effets ostéocalciques, la recherche s'est orientée vers des applications locales et vers des produits dérivés à moindre effet métabolique.

Mécanisme d'action :

Les précurseurs de la vitamine D sont synthétisés dans la peau et doivent ensuite subir une double hydroxylation, d'abord dans le foie (25-OH vitamine D) et ensuite dans le rein, pour aboutir au composé le plus actif, la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25-D₃), appelée aussi calcitriol, qui est également synthétisée en faible quantité dans la peau. L'action cellulaire de la vitamine D se fait par l'intermédiaire de l'augmentation des taux de calcium qu'elle entraîne dans la cellule par une action directe sur les VDR nucléaires (*vitamin D receptor*). Comme pour les DCO, ces récepteurs agissent en régulant de nombreux gènes, parmi lesquels ceux impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Par sa double action (sur le calcium et la régulation génique), la vitamine D entraîne une inhibition de la prolifération des Kc et une normalisation de leur maturation. En outre, c'est un agent anti-inflammatoire et immunomodulateur qui modifie de nombreuses fonctions des DC et des LT épidermiques en y normalisant les cytokines et en y diminuant l'infiltrat inflammatoire. C'est cette double action sur le Kc et les facteurs immunitaires qui explique les effets de la vitamine D dans le psoriasis.

Divers composés des analogues de la vitamine D :

Les molécules disponibles sont par ordre d'arrivée sur le marché, le calcipotriol (Daivonex[®]), la 1,24-D₃ ou tacalcitol (Apsor[®]) et la 1,25-D₃ ou calcitriol (Silkis[®]), toutes trois efficaces dans le psoriasis (fig. 30). Ils existent en pommade (Apsor[®] et Silkis[®]), en crème (Daivonex[®]) ou en émulsion (Apsor[®] réservée au cuir chevelu). Les pommades sont un peu plus efficaces que les

crèmes mais l'observance est meilleure avec les crèmes. Chez 2/3 des patients, l'amélioration débute vers le 15^{ème} jour d'application pour atteindre son maximum en 4 à 6 semaines, où l'efficacité semble alors atteindre un plateau qui peut être maintenu en poursuivant le traitement. L'efficacité des trois produits est à peu près équivalente, et leur efficacité à trois mois (phase d'attaque) est globalement égale à celle des DCO de niveau II à raison de deux applications par jour sauf pour l'Apsor[®] qui a été testé en application une fois par jour. Des études comparatives dans des situations plus proches de la réalité, c'est-à-dire sur un an, entre des DCO et des dérivés de la vitamine D n'ont pas été réalisées. Ces molécules améliorent la qualité de vie de 30 à 40% des patients. Le blanchiment complet est rarement obtenu. Il persiste souvent un léger érythème facilement accepté par les malades.

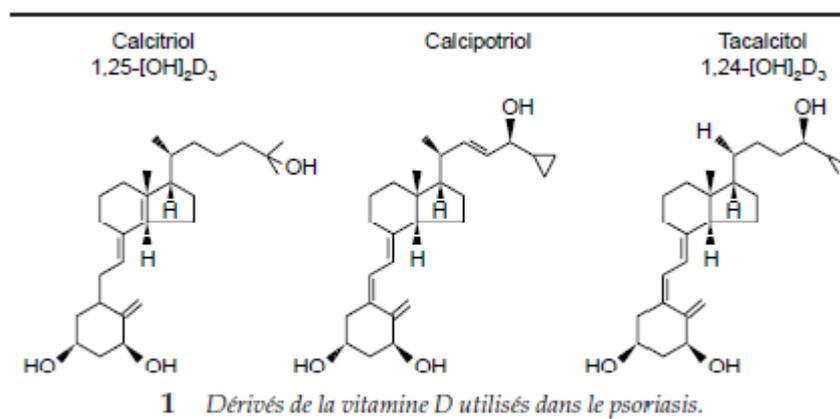


Figure 30 : Les différents dérivés de la vitamine D

Contre-indications - effets secondaires :

Les risques de trouble du métabolisme phosphocalcique semblent exceptionnels si les conditions normales d'utilisation sont respectées. Ils seront évités chez la femme enceinte ou allaitante, et administrés avec prudence chez l'insuffisant rénal ou hépatique grave, lorsqu'il existe des troubles du métabolisme calcique connus et lors de l'administration concomitante de thérapeutiques à base de calcium ou de vitamine D. Leur intérêt par rapport aux DCO est d'éviter les phénomènes d'échappement thérapeutique, de rebond à l'arrêt du traitement et d'atrophie cutanée. Leur application peut en revanche être limitée par les EI irritatifs, rencontrés dans environ 20% des cas, sans que l'on en comprenne exactement les mécanismes, ni que l'on puisse le prévoir. Ils apparaissent en particulier sur le visage, dans les plis et la région génitale, où leur utilisation est déconseillée, en dehors du Silkis[®] qui a la particularité d'être bien toléré dans ces zones sensibles, alors qu'il est curieusement aussi irritant que les autres formes sur les autres régions du corps. Les phénomènes irritatifs avec sensation de brûlure et érythème peuvent régresser si l'on espace les applications ou si l'on associe un DCO. Enfin, les analogues de la vitamine D₃ ne doivent pas être administrés en cas de psoriasis pustuleux ou érythrodermiques, ainsi que dans l'enfance (pas de données contrôlées).

Modalités d'utilisation :

En pratique, l'efficacité des dérivés de la vitamine D est moyenne en monothérapie dans le cadre d'un traitement d'attaque, mais constitue un réel progrès pour la mise en place du traitement d'entretien. L'avantage majeur des dérivés de la vitamine D est leur absence d'EI de type corticoïde. Il s'agit du traitement local de fond le plus commode du psoriasis lorsque la tolérance est bonne et que les contraintes de l'application régulière ne sont pas trop lourdes pour le patient (fig. 31). Ils permettent le maintien d'une amélioration prolongée des lésions dans le temps. Seuls le psoriasis en plaques et le psoriasis du cuir chevelu sont des indications validées. L'étendue du psoriasis doit être inférieure à 40% de la surface corporelle car, au-delà, la quantité hebdomadaire utilisée serait supérieure à la dose toxique de l'analogue de la vitamine D. L'idéal serait de savoir s'ils peuvent être utilisés sur tout le corps comme traitement d'entretien au long cours à faible concentration, après blanchiment du psoriasis par tout autre traitement d'attaque.



Figure 31 : Evolution des lésions cutanées psoriasiques avant (image de gauche) et après traitement (image de droite) par calcipotriol (157)

Associations thérapeutiques :

L'association des dérivés de la vitamine D avec la corticothérapie locale semble tout à fait intéressante, soit en appliquant l'un le matin et l'autre le soir, soit en appliquant l'un en semaine et l'autre le week-end, soit en appliquant une fois par jour l'association des deux molécules dans le même tube (Daivobet[®] pommade et gel, et Xamiol[®] gel). Ces spécialités, associant au calcipotriol la bétaméthasone, sont moins irritantes et plus rapidement efficaces que le Daivonex[®] seul. Elles ne doivent pas être appliquées sur plus de 30% de la surface corporelle. Par contre, elles doivent être réservées au traitement d'attaque et non pas à un traitement d'entretien en raison du risque d'EI lié à l'utilisation des DCO au long cours. Enfin, les différentes formulations permettent de s'adapter à la plupart des localisations et à la demande des patients. L'association des dérivés de la vitamine D avec les rétinoïdes locaux n'a pas été étudiée, mais comporte un risque de potentialisation des effets irritants de ces deux molécules. Ils peuvent être associés, de façon tout à fait bénéfique, aux photothérapies (application après traitement pour éviter la photodestruction de la vitamine D), aux rétinoïdes systémiques (avec un risque d'irritation accru, donc sous réserve d'une bonne tolérance cutanée), au MTX et à la CsA. Ces combinaisons thérapeutiques augmentent l'efficacité du traitement comparativement au calcipotriol seul, et diminuent la dose cumulative de rayons UV ou de CsA par exemple. Par contre, les substances acides comme l'acide salicylique doivent être

évitées car elles inactivent les dérivés de la vitamine D.

Piste thérapeutique

Il s'agit d'un nouvel analogue de la vitamine D, le 22-oxacalcitriol, utilisé dans le traitement topique du psoriasis au Japon. *In vitro*, il réduit dix fois plus la prolifération des Kc que le calcipotriol et le tacalcitol tout en réduisant les risques d'hypercalcémies.

4. Rétinoïdes topiques (161) (177 - 181)

Parmi leurs nombreuses propriétés biologiques, les raisons de l'action antipsoriasique des rétinoïdes ne sont pas encore complètement connues. Ils sont utilisés depuis longtemps par voie générale, mais leur utilisation par voie locale dans le traitement du psoriasis a longtemps été limitée par leur caractère irritant, avec le risque d'entraîner un phénomène de Koebner. Un nouveau dérivé, le tazarotène, a été commercialisé en France en 1999 sous le nom de Zorac[®], et est actuellement le seul rétinoïde topique utilisé dans le traitement du psoriasis.

Par un mécanisme voisin de celui des dérivés de la vitamine D, utilisant les facteurs de transcription, ce rétinoïde agit en se liant à des séquences spécifiques de l'ADN via des récepteurs nucléaires, les RAR. Cela induit une stimulation de la transcription de gènes spécifiques dans la cellule. Le tazarotène agirait ainsi sur trois mécanismes impliqués dans la pathogénie de la maladie, à savoir la normalisation de la différenciation kératinocytaire, la diminution de la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'expression des marqueurs de l'inflammation.

Il se présente sous la forme d'un gel à 0,1% et 0,05% administré à raison d'une application par jour pendant une durée de 12 semaines. Il est recommandé de commencer à la concentration de 0,05% puis de passer à 0,1% si la tolérance est bonne. Le tazarotène possède une efficacité comparable à celle du calcipotriol, et sera améliorée en cas d'association concomitante avec un DCO, sachant que l'effet thérapeutique du tazarotène à l'arrêt du traitement semble supérieur à celui des DCO. De plus, l'amélioration des plaques de psoriasis se fait moins rapidement qu'avec un DCO, mais elle semble se poursuivre plus longtemps, bien qu'il y ait peu d'études sur un an.

Son application est contre-indiquée sur les plis et le visage, mais il peut être appliqué sur le cuir chevelu, à condition de ne pas couvrir les cheveux après application du produit. Ce traitement est indiqué pour les psoriasis en plaques atteignant une surface corporelle de 10% au maximum. En l'absence de données cliniques, il ne doit pas être utilisé dans le traitement du psoriasis pustuleux. Il est également contre-indiqué chez la femme enceinte, ou envisageant de l'être, et en cas d'allaitement. En effet, l'application cutanée de tazarotène s'accompagne d'un très faible passage systémique chez un sujet sain, mais qui peut varier en fonction de la présence de lésions cutanées, de leur extension et de la répétition des applications. La prudence reste donc de mise et de ce fait, comme pour les rétinoïdes systémiques qui seront détaillés plus loin, une mesure de contraception adéquate doit être mise en place pour les femmes en âge de procréer pendant la durée du traitement en raison d'un passage systémique minime.

Son utilisation est limitée par les phénomènes d'irritation cutanée, les sensations de brûlure, de picotements, de prurit et d'érythème. Le patient doit donc être éduqué à mettre le moins de produit possible et à ajuster la fréquence des applications en fonction de sa tolérance. Afin de réduire les EI cités précédemment, il est recommandé de commencer le traitement en utilisant la concentration la moins élevée ou d'espacer la fréquence des applications à une fois tous les deux ou trois jours, jusqu'à une fois par semaine. Ensuite, comme avec les autres rétinoïdes, l'accoutumance progressive permet, après quelques semaines, d'aboutir à une application tous les jours, mais cela nécessite une discipline stricte. D'où l'intérêt présenté par l'association tazarotène/DCO, qui permet d'obtenir une efficacité plus rapide. L'association du tazarotène avec un DCO est particulièrement intéressante car le DCO diminue l'irritation provoquée par le tazarotène, et celui-ci diminue l'effet atrophogénique des corticoïdes et supprime l'effet rebond lié à l'arrêt d'une corticothérapie locale forte. L'association tazarotène et analogues de la vitamine D3 est déconseillée en raison du potentiel irritant des deux familles de médicaments.

5. Hydratation cutanée (148) (159) (182) (183)

En cas de psoriasis, la fonction de barrière de la peau, épaissie en raison de l'hyperprolifération, est altérée. Cette modification de la barrière cutanée peut être responsable d'une déshydratation importante de la peau, à l'origine d'une sécheresse ou d'une irritation cutanée (pouvant être aussi provoquée ou majorée par des thérapeutiques locales) nécessitant l'utilisation de produits hydratants ou émoullissants qui vont compenser en partie la barrière cutanée perturbée.

Si l'eau est un véhicule indispensable, elle n'est nullement un hydratant cutané, la surface de la couche cornée étant particulièrement hydrophobe. Le « mouillage » de celle-ci, rendu possible par les tensio-actifs (produits lavants, crèmes de soin, laits démaquillants...), permet alors l'apport de composés hydratants dont le glycérol ou l'urée. Ces différents composés n'apportent pas d'eau mais, s'insérant dans la couche cornée, permettent alors de fixer l'eau libre et/ou d'en ralentir l'évaporation en surface : son hydratation adéquate est alors assurée et adaptée par des concentrations variables selon les sites spécifiques (gras, secs) et selon les nécessités d'accompagnement d'évènements ou de thérapies particulièrement desséchantes (xérose, rétinoïdes...). Une autre stratégie de maintien de l'hydratation de la couche cornée, hors actifs humectants, consiste à appliquer des formules légèrement occlusives par leur aspect gras, filmogène épais, le plus souvent basées sur la vaseline, formant en quelque sorte un « écran » ralentissant fortement la perte insensible en eau et restaurant l'intégrité de la couche cornée.

Il a été montré que l'application de vaseline sur la peau normale freine le renouvellement épidermique au niveau de la couche basale, et Eugène Farber a montré que l'hydratation cutanée, sans doute par son effet occlusif, pouvait aller jusqu'à freiner de 50% le renouvellement épidermique d'une plaque de psoriasis. Cela reste insuffisant pour faire disparaître les lésions, mais est loin d'être négligeable. Un bon excipient peut entraîner une amélioration du PASI de 60%, comme l'ont montré certaines études de traitements locaux contre placebo. L'hydratation cutanée

doit être réalisée juste après la douche sur une peau encore humide. Enfin, effectuée juste avant la photothérapie, elle en améliore son efficacité par l'augmentation de la transparence de la couche cornée, mais augmente en conséquence le risque d'accident phototoxique.

6. Goudrons (161) (184 - 186)

Les goudrons, comme le dioxyanthranol vu dans le paragraphe suivant et dont l'efficacité est proche, sont actuellement très peu utilisés en France en raison de leur caractère salissant, malodorant, de phénomènes irritatifs importants et surtout depuis l'interdiction en 1998 par la Commission Européenne de l'utilisation des goudrons de houille en cosmétologie en raison d'un effet potentiel carcinogène, sans que les études épidémiologiques n'aient permis de montrer une relation entre ce traitement du psoriasis et une augmentation de l'incidence des cancers cutanés ou d'organes profonds. Ils peuvent encore être prescrits sur ordonnance dans des cas particuliers. Cependant, ils restent prisés des Anglo-saxons depuis plus de 60 ans. Ce sont des mélanges de plus de 10.000 molécules, dont 4.000 incomplètement identifiées, et dont le mode d'action thérapeutique est mal connu (ils semblent freiner le renouvellement cutané). Irritants locaux, ils peuvent induire des acnés, des folliculites, des eczémas et des réactions phototoxiques :

- *les goudrons de houille* (coaltar) ne sont plus utilisés, alors qu'ils étaient utilisés historiquement en association aux UVB (traitement de Goeckerman) ;

- *l'ichthylol*, extrait de schistes bitumineux, en association au sulfate d'ammonium, est un réducteur faible, exceptionnellement utilisé dans certains psoriasis du visage, et encore très utile à 2% pour le traitement de la DS. Il possède des propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératives ;

- *les goudrons d'origine végétale* sont essentiellement représentés par l'huile de cade qui provient de la distillation du bois de genévrier. Elle possède des propriétés kératolytiques et antiprurigineuses. L'huile de cade (Caditar[®]) est utilisée en bains, en applications locales ou en shampooing. Elle semble beaucoup moins active mais plus commode à utiliser.

7. Dioxyanthranol (anthraline ou dithranol) (187) (188)

Le mécanisme d'action de ce dérivé de l'anthracène, hydrocarbure aromatique polycyclique obtenu à partir du goudron, est mal connu : il serait entre autre responsable d'une diminution drastique de l'énergie disponible pour les cellules, en bloquant la respiration mitochondriale et en inhibant la voie des pentoses, avec une action sélective sur les cellules ayant une forte activité mitotique demandant un besoin élevé en énergie, ce qui est le cas des Kc psoriasiques et des LT activés. Une inhibition de la réplication de l'ADN est également suspectée

L'efficacité du dioxyanthranol, utilisé selon une bonne stratégie, est de l'ordre de 70% de blanchiment. L'amélioration obtenue est souvent plus lente à apparaître qu'avec les DCO, mais elle est plus durable. Par contre, il est contre-indiqué sur le psoriasis érythrodermique et/ou pustuleux. La couleur de la préparation doit être jaune très claire, une couleur marron indiquant que le

dioxyanthranol est oxydé et transformé en dimères inactifs et salissants. Les EI sont uniquement cutanés et spontanément résolutifs à l'arrêt du traitement, il n'y a pas de toxicité systémique. Les principaux EI sont l'irritation, dépendant de la concentration d'anthraline, et une coloration brune de la peau, qui en limitent les indications, en particulier dans les plis et sur le visage, mais aussi dans le cou et la région génitale, qui sont des zones de peau fragiles.

Contrairement à tous les pays européens, nous n'avons pas de préparation commerciale satisfaisante de dioxyanthranol en France (l'Anaxeryl® n'est plus commercialisé en France depuis 2008) et sommes obligés de passer par des préparations magistrales comprenant au minimum un excipient hydrophobe associé à un antioxydant pour diminuer la vitesse d'oxydation. Il existe en Angleterre une excellente formulation du dioxyanthranol, appelée Dithrocream®, mettant à la disposition des patients plusieurs concentrations dans un excipient peu irritant. Il est à espérer qu'un jour une formulation de ce type soit disponible en France. De même, l'application de dioxyanthranol dans la journée suivie, après la douche, par une UVBthérapie est depuis plus de 60 ans un traitement de référence aux Etats-Unis. Enfin, le dioxyanthranol peut être associé à la diprosone pommade, qui est un corticoïde local. Cette association est remarquablement efficace, peu couteuse et bien tolérée.

Deux stratégies sont possibles :

a) *Short contact therapy*

On applique de fortes concentrations de principe actif pendant un temps court, ce qui permet une pénétration importante au niveau de la peau lésée plus perméable et une pénétration faible au niveau de la peau normale. Cette application est suivie par un lavage soigneux et par l'application d'une crème hydratante. Cette stratégie n'est, bien sûr, utilisable que sur des psoriasis stables, très localisés, comportant relativement peu de plaques. On peut jouer sur la concentration de la préparation qui peut aller de 0,5 à 3%, et sur le temps d'application qui peut aller de dix minutes à une heure. Une surveillance médicale hebdomadaire puis plus espacée est nécessaire pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement et décider de l'augmentation des concentrations d'anthraline. Les applications se font tous les jours jusqu'à la disparition des lésions, puis on peut soit arrêter le traitement soit passer à un traitement d'entretien à une fois par semaine.

b) *Les faibles concentrations*

Le dioxyanthranol à 0,05% ou 0,5% peut être appliqué comme une crème hydratante sur tout le corps, en évitant le visage, le cou, les plis et la région génitale. Il peut être laissé d'une à douze heures. C'est un traitement particulièrement commode pour les psoriasis étendus, en particulier chez des enfants, même s'ils sont en poussées, qui appliquent cette préparation sur tout le corps en revenant de l'école, la laissent une ou deux heures en mettant un vieux survêtement, puis prennent une douche et mettent une crème hydratante. Le traitement est quotidien en phase d'attaque jusqu'à

disparition des lésions, puis appliqué une à deux fois par semaine en entretien. En cas d'inefficacité au bout d'un mois, on peut doubler la concentration et l'augmenter ainsi chaque mois jusqu'à trouver une dose efficace qui ne soit pas trop irritante.

B. Traitements systémiques (7) (157)

1. Indication (3) (4) (78) (189 - 191)

Ils sont indiqués lorsque les traitements locaux deviennent trop contraignants devant l'étendue du psoriasis ($\text{PASI} \geq 10$), en cas de résistance à ces traitements locaux ou lorsque le psoriasis retentit de façon importante sur la qualité de vie du patient ($\text{DLQI} \geq 10$). La demande du patient intervient donc fortement dans la décision thérapeutique, et l'indication est parfois difficile à poser. Les traitements locaux restent très utiles associés aux traitements généraux, soit ponctuellement pour gagner du temps, soit pour avoir un meilleur résultat sur quelques zones limitées et résistantes, soit pour faire face de façon temporaire à une poussée de psoriasis et éviter ainsi de devoir augmenter les doses du traitement général, soit enfin pour augmenter l'efficacité de doses faibles et bien tolérées d'un traitement général.

Les traitements généraux classiques sont représentés par les photothérapies et les traitements oraux que sont l'ACT, le MTX et la CsA. De façon exceptionnelle, certains patients résistant à tous les traitements peuvent bénéficier de traitements systémiques comme l'azathioprine, l'hydroxyurée ou le mycophénolate mofétil, dont l'efficacité n'a jamais été étudiée de façon rigoureuse du fait de la rareté de leur indication dans le psoriasis, et où le rapport bénéfice/risque doit être mûrement discuté et leur prescription n'étant possible que chez des patients acceptant de se soumettre à une surveillance régulière. Enfin, les thérapies ciblées comprenant des molécules complexes et très coûteuses, visant des cibles spécifiques impliquées dans l'activation lymphocytaire et dans celle des cellules cutanées, sont apparus récemment. Ce sont des protéines humanisées ou molécules chimiques originales, qui seront étudiées dans le chapitre suivant. Ces traitements systémiques sont d'efficacité indiscutable, mais il y a actuellement peu d'études les comparant entre eux.

En 2010, un consensus européen a défini les objectifs thérapeutiques du traitement du psoriasis modéré à sévère par agents systémiques. Le traitement commence par une phase d'induction qui correspond à l'obtention d'une rémission ou jusqu'à ce que le traitement ait déployé tout son effet thérapeutique. Cette phase d'induction dure en moyenne 12 à 16 semaines voire 24 semaines. La période qui s'ensuit correspond à la phase d'entretien. L'effet thérapeutique minimal requis à la fin de la phase d'induction correspond à une amélioration du PASI d'au moins 50%. Si ce n'est pas le cas, le traitement doit être modifié. En cas d'amélioration du PASI de 75%, le traitement peut être poursuivi de manière inchangée, mais il devrait faire l'objet d'une réévaluation tous les 2-3 mois. En cas de PASI compris entre ces deux valeurs, la marche à suivre dépendra du vécu de la maladie par le patient.

2. Méthotrexate (107) (159) (192 - 195)

a) *Introduction (3) (165)*

Utilisé depuis plus de 40 ans dans le psoriasis, le MTX reste le traitement systémique de référence des psoriasis sévères et/ou associés à une atteinte articulaire. Il est très efficace, commode d'utilisation, le plus souvent bien toléré et peu coûteux. Sa stratégie de surveillance est parfaitement bien codifiée ce qui fait que les accidents thérapeutiques graves sont exceptionnels.

Le MTX est un agent antinéoplasique et antimétabolique, analogue structural de l'acide folique. C'est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase, indispensable pour la synthèse de l'ADN, à l'origine d'une inhibition de la prolifération cellulaire, notamment des Kc psoriasiques, plus sensibles au MTX que les Kc normaux. Le MTX a également un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur qui contribue à son effet antipsoriasique en inhibant l'adhésion et la migration des PN ainsi que la production de certaines cytokines dont le TNF α , en inactivant les LT activés tout en diminuant la densité des LC, et enfin en favorisant l'apoptose des cellules en division tout en bloquant le développement de nouveaux vaisseaux.

Malgré son ancienneté et toute l'expérience acquise, de nombreux points d'interrogation persistent sur son utilisation optimale et sa stratégie d'utilisation diffère sensiblement d'une ville à l'autre et d'un pays à l'autre. Le MTX existe sous forme orale (comprimés à 2,5 et 10 mg) et de solution injectable en sous-cutané.

b) *Stratégie d'utilisation (196) (197)*

Après un bilan biologique complet comprenant un bilan sanguin, hépatique et rénal, et la mise en place d'une contraception efficace chez la femme (et éventuellement chez certains patients masculins), une petite dose de MTX est administrée par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire pour détecter un phénomène d'intolérance au MTX. En effet, de rares patients présentent une susceptibilité très particulière au MTX avec l'apparition 4 ou 5 jours après la première prise, d'ulcérations buccales et d'érosions au niveau des plaques de psoriasis. Ensuite, la dose sera augmentée de 7,5 à 25 mg par semaine (15 mg en moyenne, rarement 30 mg) soit d'emblée, soit progressivement de 2,5 à 5 mg par semaine jusqu'à la dose efficace, cette stratégie étant recommandée chez les personnes âgées et les patients présentant une fragilité quelconque faisant craindre une moins bonne tolérance du MTX.

La dose est administrée en une prise unique hebdomadaire un jour fixe, ou en deux à trois prises hebdomadaires espacées de 12 heures pour réduire les troubles digestifs éventuels. Pendant les 6 premiers mois, il est préférable de commencer le traitement par voie sous-cutanée. Cette voie d'administration est plus efficace et mieux tolérée. De plus, elle permet d'éviter au maximum les erreurs thérapeutiques et elle éduque le patient à la prise hebdomadaire très régulière. Lorsque la rémission est obtenue, le patient peut, s'il le souhaite, passer à un traitement par voie orale. Si le

changement de voie d'administration entraîne une rechute liée à une mauvaise absorption du médicament ou à une observance défailante de la posologie, on repasse à la voie sous-cutanée.

L'effet thérapeutique est rapide, parfois dès la 2^{ème} semaine. Une disparition presque complète des lésions (PASI 90) est observée chez 30 à 60% des patients, 60 à 80% des patients relevant une amélioration très significative (PASI 50 à 75) de leur psoriasis. Le traitement d'attaque blanchit les lésions en 1 à 2 mois, sans bénéfice supplémentaire au-delà de ce délai. Il peut ensuite être suivi d'un traitement d'entretien, toujours hebdomadaire, en réduisant la posologie jusqu'à la plus petite dose efficace. Il n'y a pas d'épuisement de l'efficacité thérapeutique, et pas de rebond du psoriasis en cas d'interruption du traitement. En cas de prise orale, l'absorption digestive n'est pas toujours excellente. C'est pour cette raison que l'on peut observer chez certains patients une meilleure efficacité et tolérance de l'administration sous-cutanée ou intramusculaire du médicament. Au-delà d'une dose de 10 à 20 mg en une prise par voie orale, l'absorption digestive diminue. Il est donc préférable de fractionner les doses en trois prises à 12 heures d'intervalle, par exemple le vendredi soir à 20 h, le samedi matin à 8 h et le samedi soir à 20 h. Enfin, l'administration intramusculaire ou sous-cutanée, réalisée le plus souvent par une infirmière et parfois par le malade lui-même, permet une meilleure observance du traitement et diminue le risque d'oubli par les patients qu'il s'agit d'une seule administration par semaine.

c) *Effets secondaires - surveillance - contre-indications (196 - 200)*

Les EI sont nombreux :

- les plus courants incluent des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des céphalées, une sensation de malaise et une fatigue importante les 2 ou 3 jours suivant la prise du traitement. Associée ou non à cette fatigue, une diminution de la libido peut être notée. De même, un retard de cicatrisation, des douleurs importantes des tibias et des troubles de l'humeur peuvent être observés, réversibles à l'arrêt du traitement. Enfin, la survenue de lésions inflammatoires parfois sévères de la muqueuse de la bouche mais aussi du tractus gastro-intestinal, pouvant se transformer en véritables ulcérations, peut être observée. Les autres EI cutanés sont rares : photosensibilisation, chute de cheveux, prurit, érosions douloureuses au niveau des plaques. Ils incitent à une adaptation des dose ;

- le MTX est tératogène et doit donc être prescrit avec prudence chez la femme en période d'activité génitale, sous couvert d'une contraception rigoureuse qui doit être poursuivie pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt de celui-ci. De même, il passe faiblement dans le lait maternel et doit donc être évité chez la femme allaitante. Enfin, l'altération réversible de la spermatogénèse implique d'éviter la procréation chez l'homme pendant le traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt de celui-ci ;

- l'effet suppressif sur la moelle osseuse du MTX (leucopénie, thrombopénie, anémie) est dose-dépendant et nécessite une surveillance biologique régulière de la numération formule sanguine (NFS) afin d'adapter la posologie. La toxicité pulmonaire du MTX peut se manifester

après quelques mois de traitement sous la forme d'un exceptionnel syndrome d'hypersensibilité immédiate avec fièvre à 39-40°C, toux sèche, essoufflement et apparition d'une pneumopathie bilatérale. De même, des fibroses pulmonaires induites par le MTX ont pu être observées de manière exceptionnelle chez des patients psoriasiques ;

- l'hépatotoxicité reste le problème principal avec l'apparition d'une fibrose puis d'une cirrhose, plutôt chez des patients souffrant d'une accumulation de lipides au sein des hépatocytes (stéatose hépatique), favorisée notamment par la consommation d'alcool ou un IMC élevé, le bilan hépatique biologique pouvant rester longtemps normal. La fibrose entraînée par le MTX ne semble pas homogène à travers tout le tissu hépatique et il n'existe aucune grille d'évaluation spécifique de cette fibrose due au MTX. A l'heure actuelle, la ponction biopsie hépatique, non dénuée de risque vital, tend à être remplacée par le dosage biologique trimestriel du procollagène III (protéine augmentée dans le sang lorsqu'il y a synthèse de collagène en cas de processus fibrogène, mais également au cours de nombreux phénomènes inflammatoires). Le risque de voir apparaître une fibrose hépatique sous MTX semble en effet quasi nul lorsque le taux de procollagène III reste normal. Le dosage du procollagène III peut être effectué seul ou combiné à de nouveaux tests morphologiques, comme par exemple le Fibroscan[®], consistant en la mesure du coefficient d'élasticité du foie, et dont la validation pour la surveillance hépatique du MTX a rendu ce traitement facile à utiliser en toute sécurité ;

- aux doses utilisées en dermatologie, le risque cancérigène paraît extrêmement faible et le MTX peut être utilisé en accord avec un oncologue chez un patient ayant des antécédents de cancer. De même, il favorise très peu les infections, mais de rares cas d'infections graves sous MTX ont été rapportés, d'où l'importance de ne pas commencer le traitement chez un patient ayant une infection en évolution ;

- certaines interactions médicamenteuses potentialisent ces EI et ces associations thérapeutiques avec le MTX devront être évitées.

Les contre-indications découlent des EI. Les contre-indications absolues sont les suivantes:

- les enfants, sauf cas exceptionnels, la grossesse, l'allaitement, ainsi que chez les femmes ou les hommes en âge de procréer et ne prenant pas de contraception fiable ;

- la consommation excessive d'alcool, les maladies hépatiques évolutives et les cirrhoses, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance respiratoire sévère chronique ;

- un processus infectieux sévère évolutif, une maladie hématologique et la présence d'une macrocytose inexplicée (augmentation de taille et de volume des globules rouges, anomalie souvent rencontrée lors d'une anémie), les vaccins vivants atténués (fièvre jaune, rubéole) ;

- la prescription de certains médicaments, et en particulier le Bactrim[®].

Les contre-indications relatives sont nombreuses et nécessitent plutôt une surveillance plus rapprochée :

- un ulcère gastroduodéal évolutif, un déficit immunitaire, un tabagisme, une obésité ou un diabète et des antécédents d'affection hépatique, rénale, pulmonaire ou hématologique ;

- la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine à fortes doses ;

d) *Traitements associés*

La prescription de MTX est associée à celle d'acide folique (Spéciafoldine[®]) afin de réduire l'hépatotoxicité et les EI digestifs ou cutanéomuqueux, souvent observés durant les deux-trois jours suivant le traitement. Les modalités de prescription de l'acide folique sont variables sans que l'une ou l'autre ait montré sa supériorité : un comprimé à 5 mg tous les jours sauf le jour de la prise du MTX ou un seul comprimé à 5 mg 24 à 48 heures après la prise du MTX.

Le MTX potentialise tous les traitements locaux du psoriasis. Il peut être associé à de petites doses d'ACT (avec une surveillance rapprochée de la biologie hépatique) et de CsA, les deux médicaments potentialisant leur effet. Cependant, le niveau d'immunosuppression atteint par cette association n'est pas connu et ce ne peut être qu'un traitement d'exception. Il augmente le risque cancérogène de la PUVAthérapie. Par contre, MTX et UVBthérapie TL01 peuvent être associés, en particulier pour faire face à une poussée légère apparaissant lors d'un traitement au long cours par le MTX. Mais il faut se méfier de la phototoxicité des photoproduits du MTX.

Enfin, le MTX à petites doses semble intéressant à associer aux anti-TNF α . Il potentialise l'activité de l'infliximab et diminue la rapidité de production d'Ac anti-infliximab. Il semble avoir le même effet avec l'adalimumab et l'éta nercept. Son association avec une autre thérapie ciblée, l'ustekinumab (anti IL-12/23), reste à évaluer.

e) *Piste thérapeutique : forme topique du méthotrexate (158)*

L'utilisation topique du MTX dans le traitement du psoriasis est limitée par la faible diffusion du MTX à travers le *stratum corneum*. Depuis des années, des recherches cliniques essaient de contourner cet obstacle. Une nouvelle formulation liposomale du MTX a été préparée et appliquée par voie dermique. Lors de l'essai de pénétration cutanée, on note jusqu'à 50% de la dose administrée dans la peau grâce aux liposomes déformables. L'adjonction d'un surfactant et d'acide salicylique pour accroître l'absorption transdermique est également une piste de recherche.

3. *Photothérapie et chimiothérapie photoactivée (201 - 203)*

a) *Introduction (3) (204 - 206)*

L'action favorable du soleil sur le psoriasis est connue depuis l'Antiquité et la photothérapie artificielle est utilisée depuis le début du siècle. Elle consiste à utiliser les propriétés biologiques des UV à des fins thérapeutiques. Les modalités de la photothérapie dans le psoriasis sont multiples :

- photothérapie naturelle ou héliothérapie ;
- UVBthérapie (à large spectre et à spectre étroit [311 nm]) ;
- PUVAthérapie orale et balnéo-PUVAthérapie ;
- photothérapie par laser.

La PUVAthérapie est recommandée dans les psoriasis étendus sévères en grandes plaques épaisses, tandis que l'UVBthérapie est recommandée en première intention dans les formes modérées de psoriasis en petites plaques superficielles, chez l'enfant ou l'adolescent, chez la femme enceinte ou en cas de contre-indication à la prise de Méladinine® (8-méthoxypsoralène), agent photosensibilisant s'accumulant de préférence dans les cellules épidermiques. Généralement, le schéma thérapeutique est de deux ou trois séances par semaine jusqu'à l'obtention d'un blanchiment, puis interrompu. Il est important de délivrer toujours la même dose efficace d'UV au niveau de la couche basale de l'épiderme, quels que soient l'épaississement progressif de la couche cornée et le bronzage induits par le traitement.

Les mécanismes d'action de la photothérapie sont complexes. Lors d'une exposition lumineuse, les photons sont absorbés par des chromophores endogènes présents dans les cellules de la peau et déclenchent soit des réactions photochimiques directes où le chromophore est transformé en un photoproduit (le plus connu étant l'ADN), soit des réactions de photosensibilisation. Les UVB, photons les plus énergétiques, sont principalement en cause dans les réactions directes en modifiant directement des cibles biologiques, tandis que les réactions de photosensibilisation endogènes représentent quant à elle la voie principale de l'action délétère des UVA. L'introduction dans la peau d'un photosensibilisant exogène photoactivé comme le psoralène amplifie et diversifie les réactions de photosensibilisation. Ces phénomènes UV-induits dans les différents types cellulaires de la peau conduisent à des effets biologiques variés dont certains ont pour conséquence un effet thérapeutique sur une peau pathologique.

Les points d'impact sont multiples :

- action antimitotique qui s'exerce sûrement directement au niveau des acides nucléiques et des gènes des cellules de l'épiderme ;
- action anti-inflammatoire et immunosuppressive (inhibition des LT et de la production des cytokines inflammatoires), surtout pour les UV longs (UVA) qui pénètrent jusqu'aux lymphocytes contenus dans les microvaisseaux dermiques.

La PUVAthérapie semble présenter un nombre plus important d'EI que les UVBthérapies. Les EI, qui seront détaillés plus loin, peuvent être séparés en deux types de réactions : des réactions précoces, habituellement mineures et n'empêchant pas la poursuite du traitement dans la plupart des cas, et des réactions retardées. Le bilan préthérapeutique contient en général un interrogatoire pour rechercher une éventuelle contre-indication et établir les dose lumineuses accumulées et à venir, ainsi qu'un examen clinique complet pour rechercher là aussi des contre-indications ou des éléments imposant des explorations complémentaires. L'examen cutané qui y est pratiqué permet notamment d'apprécier le phototype cutané du patient. Enfin, des mesures de protection individuelles doivent être mises en place. Les yeux doivent être protégés pendant la séance, de même que le visage s'il n'est pas atteint, et les organes génitaux masculins. Après la séance, en cas de prise de psoralène, des lunettes opaques pour les UVA doivent être portées en cas d'exposition au soleil, et l'exposition solaire de la peau est interdite, les zones exposées devant être protégées par des vêtements ou des produits solaires anti-UVA.

b) UVBthérapie (3) (207)

L'UVBthérapie est pratiquée depuis le début du XX^e siècle. Elle peut être utilisée en traitement d'attaque et, pour certains, en traitement d'entretien. Au-delà d'une certaine dose cumulative maximale, dose qui semble ne reposer sur aucune donnée scientifique mais sur l'application du principe de précaution, cette thérapeutique doit être définitivement arrêtée. Ces patients ne peuvent donc plus bénéficier d'un traitement qui était efficace et bien toléré alors qu'ils continueront à s'exposer au même traitement par exposition solaire sur la plage. Par contre, l'UVBthérapie doit être évitée chez les patients à risque (patients immunodéprimés, ayant souffert de (ou à risque de) carcinome cutané et de mélanome...):

Elle a d'abord utilisée la totalité du spectre UVB (290 à 320 nm), dénommée « UVBthérapie à large spectre ». Elle permet d'obtenir une amélioration dans 70% des cas en une vingtaine de séances. Elle est débutée, selon un protocole bien défini (tabl. 2), à des doses proches de la dose érythémateuse minimale en augmentant progressivement les doses toutes les deux séances, tout en tenant compte de l'érythème obtenu et du phototype. L'UVBthérapie à large spectre, moins efficace, tend de plus en plus à être remplacée par la « photothérapie à spectre étroit » ou UVBthérapie sélective utilisant des tubes spéciaux (Philips ou Waldmann TL01) qui délivrent un spectre très étroit, centré sur 311 nanomètres (tabl. 3). Elle a l'intérêt d'avoir une efficacité proche de celle de la PUVAthérapie et d'être mieux tolérée en raison d'un risque moins élevé d'érythème phototoxique.

Protocole photothérapie UVB				
	Phototype	Dose initiale J/cm2	Progression à chaque séance J/cm2	Dose Maximale J/cm2
UVB	II	0,010	0,010	0,100
UVB	III	0,020	0,010	0,200
UVB	IV	0,030	0,020	0,300
UVB	V	0,040	0,020	0,400

Tableau 2 : Protocole photothérapie UVB dans le psoriasis (157)

Protocole photothérapie UVB – TL01 dans le psoriasis											
Phototype Séance	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	Dose Maximale J/cm2
II	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,90	1,10	1,40	1,70	1,70
III	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,90	1,10	1,40	1,70	2,10	2,10
IV	0,40	0,50	0,60	0,70	0,90	1,10	1,40	1,70	2,10	2,50	2,50
V	0,50	0,60	0,70	0,90	1,10	1,40	1,70	2,10	2,50	3,00	3,00

Tableau 3 : Protocole photothérapie UVB-TL01 dans le psoriasis (157)

La durée du traitement varie en général d'un mois et demi à deux mois environ, puis il est en général interrompu après blanchiment (fig. 32). Plusieurs études confirment une réponse PASI 75

de 50 à 75% après 6 semaines de traitement, une réponse PASI 100 semblant même possible à obtenir en 20 semaines. La rémission peut être estimée entre 35 et 70% de six mois à un an. Les EI aigus sont identiques aux coups de soleil. L'UVBthérapie a l'avantage de ne pas nécessiter la prise de photosensibilisants et peut donc être utilisée pendant la grossesse et en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Elle n'entraîne également pas de cataracte. Elle a par contre l'inconvénient d'être très érythématogène et doit donc être pratiquée sous surveillance stricte. Aucune étude épidémiologique rigoureuse n'a évalué de façon précise le risque carcinogène au long cours, qui est considéré comme faible voire négligeable face au bénéfice thérapeutique. Sur le plan biologique, les lésions faites dans l'ADN par les UVB sont beaucoup plus faciles à réparer que celles provoquées par la photoactivation intracellulaire des psoralènes. Les sujets à risque pour la photocarcinogénèse UVB sont vraisemblablement les mêmes que ceux pour les expositions solaires. Enfin, une augmentation du risque carcinogène par l'UVBthérapie large spectre chez des patients ayant reçu antérieurement de la PUVAthérapie a été mise en évidence. Il paraît donc raisonnable pour l'UVBthérapie sélective de cumuler le nombre de séances reçues avec chacune des méthodes et de maintenir par précaution une limite supérieure fixée à 250 séances. Il serait certainement utile de développer pour l'UVBthérapie le même effort en épidémio-cancérologie que celui qui a été mis en place, il y a 25 ans, pour la PUVAthérapie.



Figure 32 : Evolution des lésions cutanées psoriasiques avant (image de gauche) et après traitement (image de droite) par photothérapie UVB-TL01 (157)

Il peut être utile d'associer certains émoullients qui, en modifiant les propriétés optiques de l'épiderme, permettent d'augmenter la pénétration des UVB dans la peau et de réduire la dose totale d'UVB administrés. L'UVBthérapie peut être associée de façon tout à fait efficace avec les dérivés de la vitamine D, ainsi qu'au tazarotène. Dans ces deux cas, le traitement local doit être fait le soir après la photothérapie. L'association, en traitement d'attaque et d'entretien, de l'UVBthérapie avec les rétinoïdes systémiques au long cours est de plus en plus en vogue aux Etats-Unis. Le nombre de séances nécessaires au blanchiment est diminué de 30% et le pourcentage de patients blanchis

augmenté de 15%.

c) *Chimiothérapie photoactivée UVA ou PUVAthérapie (205)*

La PUVAthérapie constitue un progrès thérapeutique majeur et est utilisée depuis 1974 dans le traitement du psoriasis. Elle consiste en une irradiation UVA (320 à 450 nm) dépourvue d'activité antipsoriasique, précédée de l'administration d'un médicament, le psoralène P, les UVA étant absorbés par ce médicament appliqué ou ingéré avant l'irradiation. Inactifs dans le noir, les psoralènes sont des substances photosensibilisantes intercalaires de l'ADN, puissamment photomutagènes et photocarcinogènes chez l'animal après avoir été activés par la lumière. Une fois présentes au niveau de l'ADN, ces molécules vont y former des pontages en absorbant l'énergie des UVA, bloquant ainsi la synthèse de ce dernier. Ces pontages sont très difficiles à réparer et sont responsables des propriétés des psoralènes. De plus, l'accumulation de psoralènes dans des cellules soumises à une exposition UVA génèrent la production d'espèces réactives de l'oxygène qui endommagent l'ADN, les membranes cellulaires et les protéines. De nouveaux psoralènes, ne formant que des liaisons avec l'ADN (beaucoup plus faciles à réparer et beaucoup moins mutagènes), ont été synthétisés. Certains d'entre eux sont plus efficaces et beaucoup mieux tolérés que les psoralènes actuellement utilisés. Malheureusement, leur coût de production n'a pas permis leur développement par l'industrie pharmaceutique.

La PUVAthérapie est utilisée uniquement en traitement d'attaque selon un protocole bien défini qui donne 80 à 90% de très bons résultats (PASI 90) en six à huit semaines, et elle a d'autant plus de chance d'être efficace que le soleil lui-même est efficace (tabl. 4 et fig. 33). Des rémissions prolongées, supérieures à un an, sont observées chez 30% des patients, à plus forte raison si les lésions sont rapidement blanchies. Il est essentiel de ne pas faire de traitement chronique pour éviter la toxicité cumulative de ce traitement, liée au risque de cancer des psoralènes photoactivés. La molécule utilisée est le 8-méthoxypsoralène (8-MOP ou Méladinine[®]). Le plus souvent, le 8-MOP est administré par voie orale environ deux heures avant une irradiation UVA généralisée, mais des irradiations localisées (mains, pieds, crâne) sont possibles, l'application d'une solution topique de Méladinine[®] au pinceau sur les lésions précédant alors l'irradiation de 30 à 60 minutes. Cette technique limite les EI systémiques des psoralènes (PUVAthérapie localisée), mais semble être de moins en moins utilisée à cause du risque très important de réactions phototoxiques locales très sévères, avec brûlure et pigmentation résiduelle tenace.

Protocole de PUVAthérapie – 8-MOP (< 0,7 mg/kg) dans le psoriasis vulgaire			
Phototype	Dose initiale J/cm ²	Progression à chaque séance J/cm ²	Dose maximale J/cm ²
II	1,5	0,25	6
III	2	0,25	10
IV	3	0,5	10
V	4	1	12
VI	5	1	15

Tableau 4 : Protocole PUVAthérapie dans le psoriasis (157)



Figure 33 : Evolution des lésions cutanées psoriasiques avant (image de gauche) et après 20 séances de PUVAthérapie (image de droite) (203)

La Puvathérapie présente de nombreuses contre-indications (âge inférieur à 16 ans, grossesse, cataracte, insuffisance hépatique et rénale grave) ainsi que des EI aigus ou chroniques ce qui explique qu'elle tend actuellement à être supplantée par l'UVBthérapie :

- l'EI aigu le plus courant est l'accident phototoxique, survenant deux à trois jours après une irradiation excessive. Il n'a rien à voir avec un coup de soleil car il est beaucoup plus tardif et plus durable. À côté de ces accidents phototoxiques, on observe parfois au cours du traitement et de façon imprévisible, sans que cela soit clairement relié à un surdosage, des altérations des plexus nerveux du derme superficiel, qui se traduisent par des picotements plus ou moins associés à un prurit, mais parfois par des douleurs à type d'élançements violents extrêmement proches des douleurs observées dans le zona. Ces douleurs peuvent atteindre de grands territoires cutanés et sont particulièrement pénibles et insomniantes. Ces douleurs guérissent en règle générale en cinq semaines et nécessitent, bien sûr, un arrêt complet du traitement. Pour terminer, des EI digestifs peuvent être observés suite à la prise de 8-MOP, pouvant aller jusqu'à des nausées, d'où la nécessité de les prendre avec quelques aliments pour en favoriser l'absorption.

- Les EI chroniques sont caractérisés par un vieillissement cutané accéléré, en particulier au niveau du visage, et par le risque de cancer cutané sévère, notamment chez des sujets ayant été traités de façon chronique par les UVB ou eu un carcinome. Notons que ce risque carcinogène est particulièrement important au niveau des régions génitales masculines, d'où une protection opaque obligatoire pendant les séances. Ensuite, le risque de cataracte est réel, des psoralènes ayant été

retrouvés au niveau de l'œil après irradiation UVA, mais ce risque devient nul en cas de protection efficace des yeux. Enfin, des lésions de couleur brun - noir mesurant quelques millimètres de diamètre, appelées lentigines, peuvent apparaître sur l'épiderme ou les lèvres. Elles sont dues à une augmentation localisée du nombre de Mc, et doivent faire arrêter définitivement la PUVAthérapie, bien que le risque associé à cette apparition soit ignoré.

La PUVAthérapie peut être associée à divers traitements. Les agents kératolytiques permettent d'obtenir le décapage des lésions avant le début de la Puvathérapie. La réPuvathérapie consiste à associer l'ACT, débuté 15 jours avant, à la PUVAthérapie, le résultat obtenu étant équivalent à celui de l'UVBthérapie. L'association entre PUVAthérapie et vitamine D ou tazarotène est intéressante pour accélérer le blanchiment des zones bastions. Ils sont utilisés tous les soirs et jamais directement avant la séance.

Une technique dérivée de la PUVAthérapie, appelée balnéo-PUVAthérapie, a permis d'en diminuer ses EI. Elle consiste en l'application du 8-MOP par voie locale grâce à l'immersion des patients dans un bain d'eau à 37°C contenant le psoralène dilué. L'immersion dure dix à quinze minutes, l'irradiation UVA étant pratiquée immédiatement après le bain. Cette technique permet d'éviter quasiment tout passage systémique des psoralènes et supprime ainsi les risques ophtalmologiques, le passage hépatique et les EI digestifs des psoralènes. Les risques de cancer cutané sont par contre identiques à ceux liés à la PUVAthérapie classique. La balnéo-PUVAthérapie a l'inconvénient de nécessiter une infrastructure lourde, expliquant qu'elle soit très peu réalisée en France.

d) Photothérapie par laser (158) (208) (209)

La photothérapie par irradiation laser a été proposée récemment, en particulier pour des plaques limitées. De nombreuses études doivent encore être menées. Deux types de rayonnement laser ont été utilisés :

- Le laser Excimer émet une longueur d'onde unique à 308 nm. Il permet de délivrer des doses d'UVB très élevées de façon très ciblée pour traiter spécifiquement les plaques de psoriasis, en épargnant la peau saine avoisinante d'une irradiation inutile. Son efficacité dans le psoriasis est démontrée, les EI sont réduits, mais son utilisation sur de grandes surfaces est impossible.

- Le laser à colorant pulsé permet de détruire sélectivement la microcirculation des plaques de psoriasis, avec des résultats potentiellement intéressants. Ces résultats sont particulièrement intéressants car ils mettent en valeur l'importance des troubles de la microcirculation dans l'auto-entretien des plaques de psoriasis.

e) Piste thérapeutique sur les psoralènes (158) (202)

L'association des psoralènes et de certains filtres solaires permet de réaliser une préparation locale, cosmétiquement agréable, appliquée sur toutes les régions du corps atteintes 2 heures avant

les séances de photothérapie. La présence de ces filtres solaires diminue d'un facteur dix environ les effets aigus des psoralènes, sans en diminuer l'efficacité, et diminue par un facteur supérieur à cent la photomutagenèse des psoralènes. Cette technique pourrait permettre une grande extension de la PUVAthérapie, du fait de la possibilité de traiter des psoriasis localisés et de la diminution de la toxicité aiguë et chronique.

De nouveaux psoralènes ont été synthétisés, qui créent des lésions dans l'ADN beaucoup plus faciles à réparer que le 8-MOP ou le 5-MOP et qui sont plus efficaces que ces deux molécules. Ces psoralènes sont pratiquement dépourvus d'effets phototoxiques aigus et diminuent par cinq le risque d'apparition de cancer chez l'animal. Reste à trouver une industrie pharmaceutique intéressée.

4. Acitrétine (3) (159) (181) (210) (211)

a) *Introduction (165) (212)*

Ce sont des dérivés synthétiques, analogues structuraux de la vitamine A naturelle (rétinol). Le mode d'action n'est pas parfaitement connu. Ils exerceraient leurs effets biologiques par la liaison à des récepteurs nucléaires spécifiques ($RAR\alpha$, β , γ) appartenant à la même famille que les récepteurs de la vitamine D. Ces récepteurs, activés par la fixation du rétinoïde, moduleraient la transcription de certains gènes de l'ADN à l'origine des effets biologiques observés. Le mode d'action au cours du psoriasis est complexe : effet antimitotique en réduisant la prolifération épidermique et en modifiant sa différenciation terminale, action anti-inflammatoire et faiblement immunosuppressive en inhibant en particulier la migration des PN, mais aussi l'activité des LC et des LT. Le seul rétinoïde utilisé en France par voie générale dans le psoriasis est l'ACT (Soriatane[®]). L'ACT est active principalement sur la composante hyperkératosique, moyennement sur la composante érythémateuse. L'ACT est le métabolite principal de l'étrétinate, ayant le même profil thérapeutique mais pas les mêmes EI au long cours. Certains patients étant plus sensibles à l'une ou l'autre molécule, il est particulièrement dommageable que l'étrétinate (Tigason[®]) ne soit pas disponible dans tous les pays dont la France.

b) *Stratégie de prescription*

Le taux de blanchiment est le plus élevé avec un début à faible dose et une augmentation progressive vers la dose maximale bien tolérée. L'efficacité et la tolérance de l'ACT sont dose-dépendantes : inefficacité thérapeutique à très faibles doses, puis efficacité thérapeutique à la bonne dose si elle existe, puis si on dépasse cette dose, aggravation du psoriasis à cause du risque de phénomène de Koebner, due à une fragilisation de la peau.

Les rétinoïdes constituent la seule famille de médicaments où la posologie est choisie en fonction non pas de l'efficacité, mais de la tolérance et donc de la qualité de vie du patient. Les EI sont en effet essentiellement bénins, mais parfois très inconfortables du fait de la fragilisation de la peau et

des phanères provoquée par ces molécules. En pratique, l'ACT est débutée à la dose journalière de 10 mg, ou 10 mg un jour sur deux, puis la dose quotidienne est augmentée par paliers de 5 à 10 mg tous les 15 jours, jusqu'à trouver la dose maximale tolérée et efficace. Les règles de prescription sont donc particulièrement simples. Comme il existe des gélules à 10 et 25 mg, la longue demi-vie du médicament permet d'ajuster très précisément les doses quotidiennes de 5 mg en 5 mg. Par exemple, la dose de 15 mg est atteinte en donnant 10 mg les jours impairs et 20 mg les jours pairs.

En monothérapie, le pourcentage de rémissions est de l'ordre de 30%, tandis qu'une amélioration très significative est notée dans environ 50% des cas (fig. 34). L'ACT est essentiellement efficace dans le psoriasis pustuleux, le psoriasis palmoplantaire et l'érythrodermie psoriasique. Dans cette dernière indication, de plus faibles doses (10 à 20 mg par jour) sont préconisées en raison du risque de phénomène de Koebner pouvant aggraver l'érythrodermie et menacer alors le pronostic vital. L'efficacité est jugée sur l'amélioration cutanée observée après avoir atteint la dose maximale parfaitement bien tolérée. L'ACT est le prototype du traitement au très long cours du psoriasis. Si la technique des doses progressivement croissantes et la détermination de la dose maximale bien tolérée sont respectées, ce médicament a un rapport efficacité/tolérance au long cours remarquable.

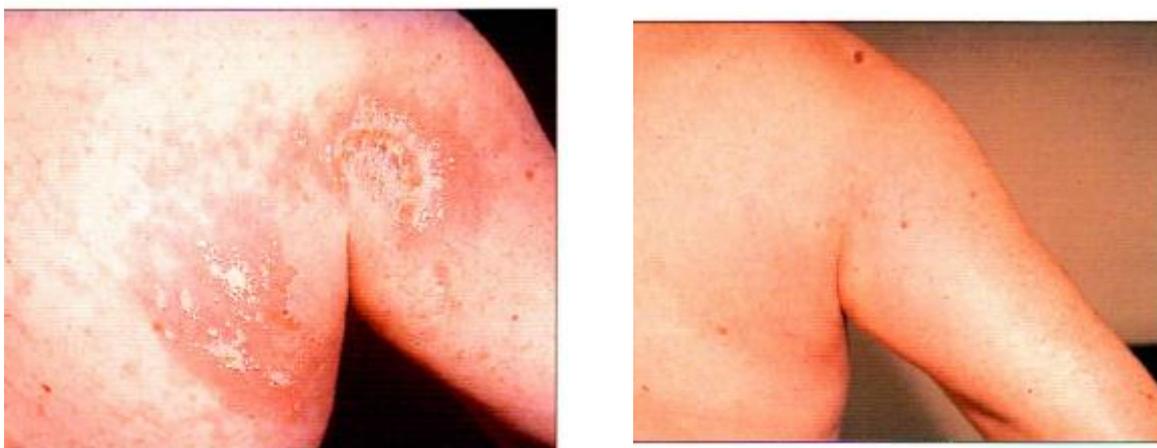


Figure 34 : Evolution des lésions cutanées psoriasiques avant (image de gauche) et après une semaine (image de droite) d'acitrétine (157)

c) Effets secondaires - contre-indications (213) (214)

L'efficacité thérapeutique de l'ACT se manifeste lentement alors que ses EI apparaissent dans les 15 premiers jours du traitement, et disparaissent spontanément en cas de diminution ou d'arrêt du médicament, sans phénomène de rebond. Ils sont dose-dépendants, mais la dose maximale bien tolérée est extrêmement variable d'un patient à l'autre, pouvant aller de moins de 10 mg un jour sur deux jusqu'à plus de 75 mg par jour, la dose de 50 mg par jour n'étant qu'exceptionnellement dépassée.

Les EI de l'ACT sont nombreux et dominés par :

- le risque tératogène. La survenue d'une grossesse au cours d'un traitement par ACT ou dans les 2 mois qui suivent son arrêt comporte un risque très élevé de malformations majeures chez

le fœtus, une interruption médicale de grossesse pouvant être discutée. Le risque est diminué au-delà, en particulier chez les femmes n'ayant pas consommé d'alcool, mais ne peut être totalement exclu ;

- l'atteinte des muqueuses et la sécheresse cutanée sont quasiment obligatoires. Les yeux sont secs, les lentilles de contact ne sont plus tolérées, les saignements de nez fréquents. La peau des paumes et des plantes devient humide et desquame facilement. La chéilite (inflammation superficielle de la lèvre, accompagnée de fissures) permet de s'assurer de la bonne observance du traitement. À trop forte dose, la pousse des ongles est perturbée avec un amincissement de la matrice. On observe également vers le 3^{ème} mois du traitement une perte excessive de cheveux parfois spectaculaire. À l'arrêt de celui-ci, la repousse des cheveux est habituelle mais peut ne pas être complète ;

- l'ACT peut provoquer un œdème cérébral responsable de céphalées violentes. Des myalgies et tendinopathies sont possibles, de même que des détresses respiratoires graves. Il faut avertir les patients qu'une diminution de la vision nocturne peut être observée. Apathie, tristesse matinale, troubles de l'humeur pouvant aller jusqu'à la dépression et diminution de la libido sont possibles. L'ACT diminue l'épaisseur de la couche cornée, abaissant ainsi la photoprotection naturelle et nécessitant une protection efficace. Elle peut provoquer une augmentation des lipides sanguins, qui se fait progressivement pour le cholestérol, parfois très brutalement en présence d'alcool pour les triglycérides avec un risque de pancréatite aiguë. De plus, elle est très peu hépatotoxique, mais une augmentation modérée des transaminases peut être observée. Enfin, elle augmente la sensibilité à l'insuline et peut être responsable d'hypoglycémie, surtout chez les diabétiques traités.

Les principales contre-indications qui découlent de ces EI sont précises :

- femme qui allaite, une excrétion dans le lait maternel ayant été démontrée, et femme enceinte, ou en âge de procréer et ne remplissant pas toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse, désormais obligatoire et comprenant la réalisation de tests de grossesse, l'utilisation d'une contraception efficace sans interruption qui doit être débutée au moins un mois avant le début du traitement et être poursuivie dans les deux ans suivant l'arrêt de celui-ci, ainsi que la limitation de la prescription à 30 jours de traitement ;

- atteinte osseuse connue, atteinte hépatique (hépatite, cirrhose), insuffisance rénale sévère, hyperlipidémie et état cardiovasculaire sténosant ;

- l'association ACT - tétracyclines est contre-indiquée en raison du risque d'œdème cérébral ;

d) Surveillance biologique et osseuse (213)

Le traitement par ACT impose une surveillance biologique. Les transaminases, les taux de triglycérides et de cholestérol doivent être vérifiées avant traitement, puis régulièrement contrôlées en cours de traitement. Selon les résultats, il peut être nécessaire d'avoir l'avis d'un hépatologue ou

d'un lipidologue. Et bien sûr, pour une femme en âge de procréer, un test de grossesse est nécessaire avant l'instauration du traitement (qui permet la mise en place de la contraception), puis tous les mois pendant le traitement, et enfin le 2^{ème} mois et dans les deux ans suivant l'arrêt du traitement. Aux doses utilisées dans le psoriasis, l'ACT n'interfère probablement pas avec la croissance. Cependant, une surveillance osseuse se pose dans deux contextes différents : chez l'enfant, la poursuite pendant plusieurs années du traitement par ACT nécessite un suivi conjoint avec le pédiatre pour être certain qu'il n'existe pas d'altération de la courbe de croissance. Chez l'adulte, en cas de douleur localisée à une insertion ligamentaire, la recherche de troubles de l'ossification (hyperostose notamment) peut se justifier par un bilan d'imagerie, l'ACT pouvant favoriser chez certains sujets le développement d'hyperostoses parfois spectaculaires.

e) Traitements associés

L'ACT est le type même du traitement d'entretien au très long cours du psoriasis pour les patients chez lesquels ils sont efficaces. Son efficacité est maximale après un an de traitement. Il est donc souvent nécessaire de l'associer au départ avec un traitement d'attaque permettant d'améliorer plus rapidement l'état du patient. Elle peut être associée à tous les traitements locaux, notamment les DCO (très efficaces sur la composante érythémateuse), mais elle augmente le caractère irritant de certains d'entre eux, dû à la fragilité épithéliale qu'elle provoque. De même, elle potentialise l'efficacité des photothérapies, avec un blanchiment plus fréquent et plus rapide des lésions, en s'opposant à l'épaississement photoprotecteur de l'épiderme. Elle est volontiers associée à la PUVAthérapie (réPUVA) dans les psoriasis vulgaires. Le PASI 90 est atteint chez 90% des patients, l'ACT devant être débutée 15 jours avant le début de la photothérapie. L'association d'ACT avec des cures hebdomadaires d'UVB TL01 est synergique. L'efficacité est un peu inférieure à la réPUVA mais le risque carcinogène est très inférieur. Enfin, elle est rarement associée au MTX. Cette association semble être bien tolérée mais une surveillance biologique plus rapprochée, notamment hépatique, est nécessaire. Il n'existe pas de données sur l'intérêt de l'association de l'ACT avec la CsA, de même qu'il n'y en a pas avec les traitements biologiques, excepté avec l'éta nercept, où elle semble efficace et bien tolérée.

5. Ciclosporine (3) (215 - 219)

a) Introduction (165) (220)

La CsA est le chef de file des inhibiteurs de la calcineurine. Elle a d'abord été utilisée dans les greffes d'organe du fait de ses remarquables propriétés immunosuppressives avant que son action antipsoriasique ne soit découverte fortuitement en 1979. La CsA pénètre dans le cytoplasme où elle se lie rapidement à une protéine ubiquitaire, la cyclophiline. Ce complexe ainsi formé se fixe sur la calcineurine, enzyme permettant l'activation d'un facteur de transcription essentiel des LT activés

aboutissant à la synthèse de l'IL-2, pour inhiber son activité enzymatique, et donc tous les processus ultérieurs qui en découlent. Comme l'IL-2 intervient comme facteur d'activation majeur des LT, l'inhibition de sa synthèse explique le mode d'action de la CsA qui agit par une action immunosuppressive et anti-inflammatoire en inhibant l'activation et la prolifération des LT, ainsi que la libération de cytokines pro-inflammatoires et l'expression de molécules d'adhésion comme ICAM-1 sur les cellules endothéliales, mais agit aussi en bloquant la fonction de présentation d'Ag des LC et en ayant une action cytostatique directe sur les Kc.

b) Stratégie d'utilisation (107) (159) (196) (213)

Suite à son utilisation au long cours ayant révélée le risque élevé de développement d'une fibrose rénale entraînant une diminution pas toujours réversible de la fonction rénale, il a été proposé d'utiliser la CsA en cures courtes, répétées chaque année, afin d'éviter la toxicité rénale, mais aussi une hypertension artérielle. Cette nouvelle stratégie thérapeutique, avec l'un des traitements les plus efficaces, a amené à proposer la CsA comme traitement systémique de 1^{ère} intention notamment chez les sujets jeunes, sans surpoids ni hypertension, permettant à 30% des patients de rester blanchis 6 mois après l'arrêt d'une cure, et à 75% des patients d'atteindre un PASI 90. Elle est prescrite après un bilan préalable au traitement standardisé comportant, en plus d'un interrogatoire, un examen clinique complet (dentaire, gynécologique...) et un bilan biologique (rénal, hépatique, sanguin, sérologies virales...)

Elle a montré son efficacité notamment dans les pustuloses palmoplantaires et dans le psoriasis érythrodermique (fig. 35), de même que dans les psoriasis unguéaux où elle accélère la pousse de l'ongle. L'effet thérapeutique se manifeste dès 4 semaines de traitement, et il est maximal en 8 à 12 semaines. La CsA doit être prescrite à raison de 2,5 à 5 mg/kg par jour par voie orale. Actuellement les prescripteurs semblent privilégier de débiter le traitement avec une dose standard de 100 mg matin et soir pour un adulte, cette posologie ayant pour objectif d'éviter de surdoser les patients obèses avec une dose calculée selon le poids réel, souvent très élevé pour ces patients, et non selon le poids idéal. La prise du médicament s'effectue avant les repas, ce qui permet d'obtenir une meilleure biodisponibilité, donc une diminution importante de la dose à administrer. Des doses supérieures à 5 mg/kg par jour doivent être exceptionnellement utilisées. Le plus souvent, elle est débutée à 2 - 2,5 mg/kg par jour avec augmentation progressive des doses jusqu'à amélioration suffisante des lésions. Ce schéma thérapeutique a le mérite de faire bénéficier le patient d'une amélioration progressive de son psoriasis qui lui redonne une qualité de vie qui le satisfait, même si le blanchiment n'est pas complet. Il permet aussi de détecter certains répondeurs à faible posologie et permet de mieux maîtriser les EI. Plus de 80% des patients obtiennent ainsi un blanchiment des lésions. Enfin, quand une amélioration clinique satisfaisante est obtenue, la posologie est diminuée pour atteindre la dose efficace la plus faible possible.

Concernant la stratégie thérapeutique, il existe deux possibilités : soit un traitement en cures courtes intermittentes de 8 à 12 semaines, comme traitement d'attaque, ou pour donner à un

traitement d'entretien, prescrit en relai, le temps d'agir, soit un traitement d'entretien continu à la plus petite dose efficace. Certains patients utilisent, par exemple, la CsA 3 à 5 mois chaque année pour passer un été dans des conditions de vie sociale normales. Pour augmenter les chances d'obtenir une rémission prolongée, une diminution progressive des doses sur 2 mois semble préférable à un arrêt brutal, qui a été parfois suivi de rebond. Malheureusement, en cas de traitement continu, le nombre de malades devant arrêter la CsA à cause d'EI augmente avec le temps et, après 5 ans de traitement, il ne reste environ que 5% des patients pouvant continuer ce traitement sans complication.



Figure 35 : Evolution des lésions cutanées psoriasiques avant (image de gauche) et après traitement (image de droite) par ciclosporine (157)

c) Effets secondaires - contre-indications (220 - 223)

La tolérance au traitement peut être en partie prévue, puisque les arrêts de traitement pour EI sont d'autant plus fréquents que l'âge est avancé, le patient obèse, la tension diastolique élevée et la créatininémie élevée, même dans les limites supérieures de la normale. Un avantage majeur de la CsA est qu'elle ne nécessite pas de contraception chez la femme en âge de procréer et que les grossesses sous CsA se sont déroulées sans problème fœtal. Le profil idéal pour bénéficier de la CsA est donc d'être un homme/une femme jeune, mince et hypotendu.

Les EI sont marqués par :

- le risque d'apparition notamment au-delà de la 1^{ère} année de traitement d'une diminution de la filtration glomérulaire, conséquence d'une fibrose rénale, de moins en moins réversible avec le temps, et souvent associée à la survenue d'une hypertension artérielle inconstamment réversible à l'arrêt du traitement. Cette fibrose est liée à une diminution du flux sanguin rénal entraînant un risque d'ischémie et la sécrétion réactionnelle de rénine responsable de l'hypertension artérielle. Les possibles complications rénales sont rencontrées dans 10 à 30% des cas. Les facteurs prédictifs de toxicité rénale sont l'âge supérieur à 50 ans, les fortes doses (> 5 mg/kg/j), les traitements de longue durée (> 2 ans), l'élévation de la créatinine de plus de 30% par rapport à sa valeur de base et l'hypertension artérielle ;

- Le risque de carcinome épidermoïde semble augmenté chez les patients psoriasiques sous CsA pendant plus de 2 ans, notamment chez ceux ayant reçu de la PUVA mais il n'a pas été

montré d'augmentation de l'incidence des autres cancers ;

- Les EI moins sévères sont nombreux : hypertrophie gingivale observée en l'absence de détartrage dentaire préalable, hypertrichose réversible à l'arrêt du traitement, gynécomastie, hyperséborrhée, œdème des extrémités et faible augmentation des infections cutanées : folliculites, verrues vulgaires, herpès, zona. Les autres EI, observés en début de traitement, sont essentiellement représentés par des paresthésies, des céphalées, des tremblements des extrémités, une fatigue, des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées...), exceptionnellement des convulsions et une hépatotoxicité modérée avec augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine. Une élévation de l'acide urique, mais aussi des triglycérides et du cholestérol est possible, souvent observée en début de traitement, sans augmenter pour ces derniers le risque de maladie cardiovasculaire en raison de la courte durée de traitement.

Les contre-indications sont représentées par :

- l'insuffisance rénale (les patients âgés principalement) et l'hypertension artérielle même traitée, ainsi que l'insuffisance hépatique ;

- les infections sévères (hépatite virale, VIH), les antécédents de cancers profonds ou cutanés, d'infection HPV du col utérin et de fortes doses de PUVA, les déficits immunitaires ;

- les vaccins vivants atténués et la prise continue de médicaments incompatibles.

La CsA est métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 et interagit donc avec le métabolisme de nombreux médicaments. Il faut donc se soucier en permanence des interactions médicamenteuses. Ces interactions sont multiples. Certains médicaments augmentent la ciclosporinémie comme le kétoconazole, les macrolides, certains inhibiteurs calciques, l'allopurinol et les antihistaminiques H2, de même que le jus de pamplemousse qui peut doubler les taux sériques de CsA, tandis que d'autres produits la diminuent, comme la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, le millepertuis... enfin, la toxicité rénale est augmentée par les aminosides, l'amphotéricine B, certains sulfamides, l'aciclovir, et peut être les AINS, alors que l'hypertrophie gingivale serait plus fréquemment rencontrée lorsque la CsA est associée à la nifédipine.

d) Surveillance (5) (213)

La fonction rénale ainsi que la tension artérielle des patients recevant de la CsA doivent être évaluées régulièrement pendant le traitement. En cas de prescription au long cours (qui doit rester exceptionnelle), l'évaluation annuelle de la filtration glomérulaire est impérative pour donner une totale sécurité sur la tolérance rénale car l'insuffisance rénale témoin d'une néphropathie chronique provoquée par la CsA peut apparaître avec une créatinine qui reste très longtemps normale. Cliniquement, une prise de poids et la survenue d'une hypertension artérielle sont recherchées tandis que l'urée, la créatinine et les triglycérides seront étroitement surveillés. L'hypertension artérielle isolée peut être traitée tout d'abord par un régime sans sel puis, si cela n'est pas suffisant, par des inhibiteurs calciques, en préférant la famille des dihydropyrimidines comme la nifédipine (Loxen[®]), préférée à la nifédipine (Adalate[®]) qui favorise les hyperplasies gingivales. Pour les

femmes, un examen gynécologique avec frottis du col utérin est nécessaire chaque année. Enfin, une surveillance de la NFS et de la fonction hépatique ainsi que les dosages sériques des électrolytes, de l'acide urique et du magnésium sont fortement recommandés.

e) Traitements associés (107)

Pour potentialiser les effets de la CsA, les traitements locaux et en particulier les dérivés de la vitamine D semblent particulièrement intéressants, améliorant l'efficacité tout en réduisant la dose thérapeutique nécessaire pour induire une rémission. L'association avec la photothérapie est contre-indiquée du fait du rôle immunosuppresseur de la CsA qui peut favoriser le développement de carcinomes. L'apparition brutale de multiples carcinomes a été observée sous CsA chez de rares patients ayant eu de longues cures de PUVAthérapie, parfois de nombreuses années avant le traitement par CsA. Une PUVAthérapie intensive et prolongée peut donc constituer une contre-indication à l'utilisation de la CsA. Elle peut être associée à l'ACT, sans que l'intérêt de cette association ait pour l'instant été bien étudiée. La stratégie la plus intéressante est sans doute que l'ACT soit utilisée en relais de la CsA pour diminuer la rapidité et l'intensité d'une rechute à l'arrêt de ce traitement d'attaque. L'association CsA et MTX est possible, mais exceptionnelle, du fait de la difficulté de mesurer l'importance de l'immunosuppression provoquée par l'association de ces deux traitements. L'association aux traitements biologiques n'a pas été évaluée.

f) Piste thérapeutique : macrolides immunosuppresseurs à usage topique (158) (173) (224)

Le principal frein à l'utilisation des immunosuppresseurs par voie générale comme la CsA réside dans leurs EI potentiels, et en particulier les risques liés à une immunosuppression au long cours dont il est encore difficile aujourd'hui d'évaluer l'intensité. Les efforts se poursuivent pour essayer de mettre au point des immunosuppresseurs efficaces par voie locale, grâce à des systèmes de transports transcutanés originaux. Cette classe des macrolides immunosuppresseurs comporte des molécules telles que le tacrolimus, le pimécrolimus et le sirolimus. Leurs actions immunosuppressives résultent de l'inhibition des LT. Quelques études ont permis de montrer une efficacité encourageante de ces produits à la condition de les utiliser sur des lésions psoriasiques naturellement moins squameuses.

(1) Tacrolimus (162) (225) (226)

Le tacrolimus oral est un traitement efficace des psoriasis sévères et résistants au prix d'un certain nombre d'EI. Le site d'action majeur du tacrolimus se situe au niveau des LT, entraînant notamment une réduction de la production d'IL-2. La forme topique de tacrolimus apparaît peu efficace dans le traitement du psoriasis en plaque, probablement en raison de la faible pénétration de

la pommade à travers les plaques de psoriasis. Par contre, il semble avoir une bonne efficacité dans le traitement des plaques peu épaisses de psoriasis du visage, des zones génitales et des plis. Le Protopic® est un médicament très gras qui doit être appliqué en très petites quantités sur peau humide pour éviter la macération. Les patients doivent être prévenus d'une sensation de cuisson au début du traitement. Du fait de leur action immunosuppressive, ces traitements ne doivent pas être associés à une exposition solaire ni à une photothérapie.

(2) Pimécrolimus

Le pimécrolimus est un dérivé semi-synthétique combinant une haute activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice au niveau de la peau avec un faible potentiel immunosuppresseur systémique. L'efficacité de la molécule a été démontrée par voie orale dans les psoriasis modérés à sévères. Le pimécrolimus crème est efficace dans le traitement du psoriasis des plis avec une bonne tolérance mais semble moins efficace que la bétaméthasone à 0,1%. Aucune de ces deux formes ne possède actuellement d'AMM en France.

(3) Sirolimus

Il bloque la prolifération des LT induite par l'IL-2 via l'inhibition de la mTOR (*mammalian target of rapamycin*) qui est la protéine cible cellulaire du sirolimus. Le sirolimus administré par voie systémique a montré son efficacité dans le traitement du psoriasis dans une étude européenne multicentrique associée à la CsA à doses infrathérapeutiques permettant une réduction de la néphrotoxicité de celle-ci. Une étude pilote récente a montré que le sirolimus topique pénétrait à travers la peau normale et pourrait avoir une activité antipsoriasique et immunosuppressive.

C. Traitements biologiques (7) (157) (227 - 230)

1. Généralités sur les traitements biologiques (51) (231)

a) Introduction (232) (233)

Environ 20% des patients atteints de psoriasis sont affectés par des formes modérées à graves de la maladie, qui sont associées à une morbidité psychosociale importante et à une qualité de vie réduite. Ces formes de psoriasis nécessitent fréquemment l'utilisation des traitements systémiques classiques comme la photothérapie ou le MTX, dont les raisons de leur efficacité antipsoriasique ne sont que partiellement comprises, et le faible degré de tolérance et d'innocuité suscite d'importantes préoccupations. En effet, leurs cibles biologiques sont extrêmement nombreuses et on ne connaît pas celles qui sont principalement responsables de l'effet thérapeutique et celles responsables des EI.

b) Définition d'un biomédicament (233 - 236)

A la suite des énormes progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du psoriasis, notamment les mécanismes moléculaires impliqués dans la migration et l'activation des LT d'une part, et l'identification des principales cytokines responsables de la réponse immunitaire cutanée induite par les LT d'autre part, de nouvelles thérapeutiques antipsoriasiques ont été développées. Ces nouveaux médicaments sont le fruit du progrès des biotechnologies (produits à partir de matériel vivant grâce à la technologie de l'ADN recombinant) et ont été regroupés sous le terme de « traitements biologiques ». Ils se définissent par l'utilisation thérapeutique de produits biologiques ciblant spécifiquement une protéine d'intérêt. Ce ne sont pas des molécules chimiques, ce qui explique qu'elles n'interfèrent pas avec le métabolisme d'autres médicaments et qu'elles ne subissent pas de modifications hépatiques et rénales.

Ces médicaments ont amélioré de manière spectaculaire la prise en charge de plusieurs pathologies depuis leur utilisation en pratique courante début des années 2000. Plusieurs types de biomédicaments sont disponibles. Actuellement, trois médicaments disponibles pour le traitement du psoriasis sont des Ac monoclonaux (infiximab, adalimumab et ustekinumab) tandis que le quatrième médicament (étanercept) est une protéine de fusion entre un récepteur d'intérêt et un fragment constant d'immunoglobuline humaine (Fc) (fig. 36). Aucune cytokine ou facteurs de croissance n'est par contre actuellement disponible pour le traitement de cette pathologie.

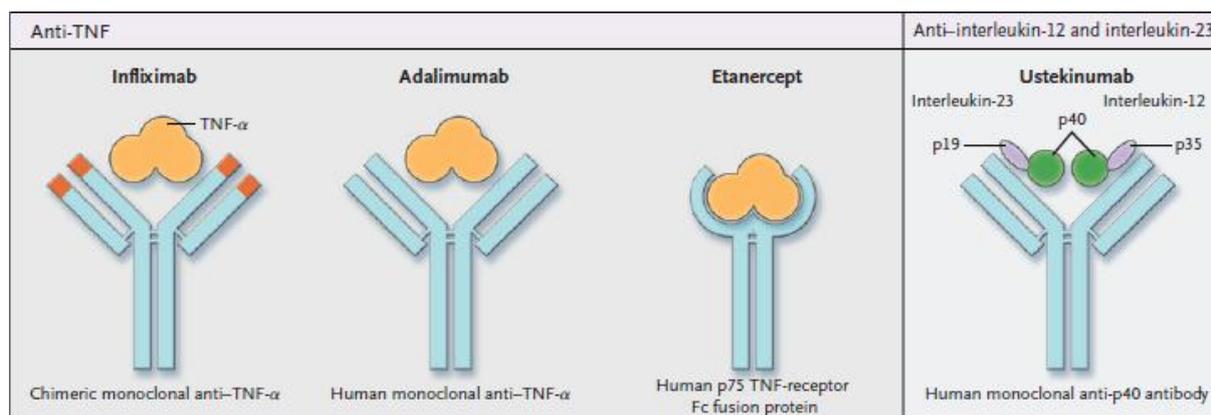


Figure 36 : Anticorps monoclonaux et protéine de fusion utilisés dans le psoriasis (37)

Ces biomédicaments sont construits dans le but d'obtenir une réponse très sélective sur une cible spécifique choisie ayant un rôle pathogène important dans cette réponse immunitaire aberrante causée par les LT, tout en entraînant le minimum d'EI incontrôlables mettant en danger la vie des patients. C'est dans ce but que l'obtention de molécules plus « humaines » ou totalement humaines est devenue un objectif central, pour limiter l'apparition d'Ac humains luttant contre les fractions de molécules issues de souris qui, en plus de diminuer l'efficacité de ces molécules, vont être responsables des EI.

c) *Nomenclature des biomédicaments (236) (237)*

Il existe une nomenclature internationale qui permet de mieux comprendre la nature de la biothérapie (fig. 37). Cette nomenclature est fondée sur la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule. La classification ainsi que la dénomination de ces molécules obéissent à quelques règles simples. En effet, en fonction de leur structure et de leur origine, les molécules biologiques sont désignées par un suffixe différent :

- momab pour les Ac monoclonaux complètement murins ;
- ximab pour les Ac monoclonaux chimériques (ex : infliximab), constitués des domaines variables de souris, le reste de la molécule étant d'origine humaine. Ils sont d'origine humaine à 65-70% (région constante de l'immunoglobuline) ;
- zumab pour les Ac monoclonaux humanisés (ex : éfalizumab), obtenus de la même manière que les précédents, mais qui gardent seulement quelques séquences d'origine murine (régions hypervariables) dans leur structure, plus réduites que celles des Ac chimériques, étant à 85-95% d'origine humaine (région constante de l'immunoglobuline et une partie de la région variable)
- umab pour les Ac monoclonaux d'origine humaine dans la totalité de leur séquence (ex : adalimumab), obtenus par transfection du gène complet de l'immunoglobuline humaine dans les souris ;
- cept, pour récepteur, pour les protéines de fusion (ex : étanercept), constituées d'une région Fc dérivée d'une immunoglobuline humaine, associée à un ectodomaine de protéines principalement membranaire.

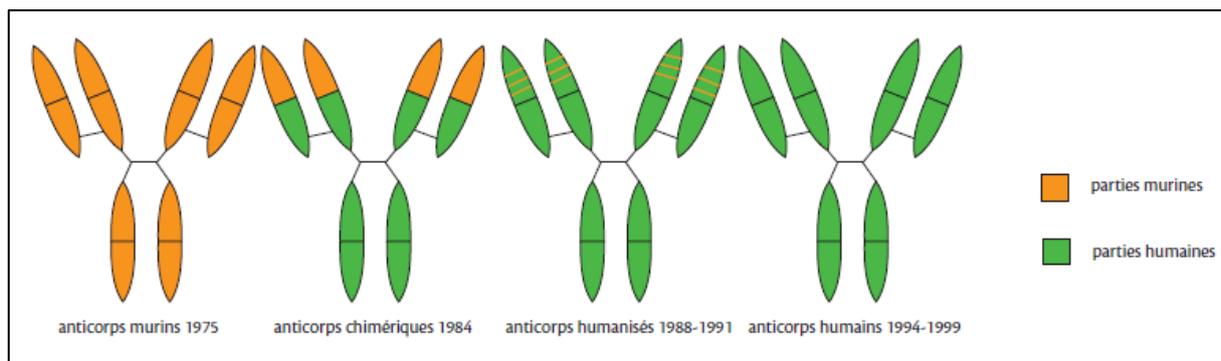


Figure 37 : Les différents anticorps monoclonaux (238)

d) *Efficacité des biomédicaments (227) (232 - 234) (239 - 245)*

Dans le cas du psoriasis en France, quatre traitements biologiques sont actuellement disponibles. Ces quatre médicaments bloquent l'action de deux types de cytokines inflammatoires impliquées dans l'amplification des réactions inflammatoires (tabl. 5). L'ustekinumab, médicament le plus récent et spécialement développé pour le traitement du psoriasis, cible la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23, tandis que les trois autres, deux Ac monoclonaux, l'infliximab et l'adalimumab, et une protéine de fusion, l'étanercept, ciblent le TNF α . Deux autres molécules ayant eu

l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du psoriasis, l'alefacept, protéine de fusion qui n'était disponible qu'aux USA et retiré en 2011 pour des raisons économiques, et l'éfalizumab, Ac monoclonal retiré en 2009 suite à la survenue de quatre cas mortels de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection virale grave du système nerveux central, avaient un mécanisme d'action différent car elles ciblaient non pas des cytokines comme le TNF α , mais les LT eux-mêmes. Ces deux molécules agissaient respectivement en diminuant le nombre de LT par blocage de la liaison de LFA-3 au niveau du récepteur CD2 des LT, ou en empêchant leur migration tissulaire et leur activation par blocage de la liaison de LFA-1 avec ICAM-1, présente notamment sur les CPA. Ces deux molécules avaient donc un effet général sur le système immunitaire et par conséquent des EI potentiels élevés.

Agent	Type	US FDA-approved uses	Mechanism	Regimen
Adalimumab	TNF α inhibitor	Psoriasis, PsA, RA, JRA, CD, AS	Recombinant human IgG1 monoclonal antibody that binds to and inhibits TNF α	SQ 80mg injection followed by 40 mg every other week
Etanercept	TNF α inhibitor	Psoriasis and PsA in adults. Also AS, JRA, RA	Fusion protein consisting of TNF α receptor component bound to Fc portion of IgG. Binds and activates TNF α	SQ 50mg injection once a week or biweekly for 3 months, followed by maintenance of 50mg once a week
Infliximab	TNF α inhibitor	Psoriasis, PsA, CD, RA, AS, UC	Monoclonal antibody directed against TNF α	5 mg/kg infusions at 0, 2, and 6 weeks, and then every 8 weeks
Ustekinumab	IL-12/23 inhibitor	Psoriasis	Monoclonal antibody directed against the p40 subunit of IL-12 and IL-23, thus blocking interaction between those cytokines and their respective receptors	SQ 45 mg injection at weeks 0 and 4, and then every 12 weeks thereafter. Those weighing over 100 kg should be given 90mg dose instead

AS=ankylosing spondylitis; **CD**=Crohn disease; **IgG1**=immunoglobulin G1; **IL**=interleukin; **IM**=intramuscular; **JRA**=juvenile rheumatoid arthritis; **PsA**=psoriatic arthritis; **RA**=rheumatoid arthritis; **SQ**=subcutaneous; **TNF**=tumor necrosis factor; **UC**=ulcerative colitis.

Tableau 5 : Agents biologiques approuvés dans le traitement du psoriasis (246)

Plusieurs études montrent que ces traitements conduisent à une diminution significative et rapide de l'importance des lésions psoriasiques, objectivée par une diminution du PASI, ainsi qu'à une amélioration de la qualité de vie des patients. Ces molécules ne sont pas plus efficaces que les traitements classiques car elles ont, pour des raisons commerciales, lancé le concept de PASI 75 comme objectif thérapeutique alors que l'objectif réel est PASI 90, plus difficile à atteindre. Mais elles prennent quand même une place de plus en plus importante au sein de l'arsenal thérapeutique car elles sont d'une aide irremplaçable en cas d'échec des traitements classiques. De plus, elles bénéficient d'études bien conduites, avec une évaluation objective de leur efficacité et de leur tolérance, ce qui n'est pas toujours le cas pour les traitements systémiques. De nombreux travaux restent à réaliser pour mieux comprendre l'utilisation optimale de chacun d'entre eux, la possibilité ou non de les associer à des traitements systémiques et les alternances thérapeutiques les plus efficaces et les moins risquées. Par exemple, il est très intéressant de noter que, de la même manière que la réponse aux traitements systémiques est affectée par les caractéristiques des patients, la réponse des patients psoriasiques aux médicaments biologiques est affectée négativement par un IMC élevé, ce qui ne semble pas être le cas pour d'autres facteurs comme l'âge, le sexe ou la sévérité de la maladie (seulement de manière sporadique dans des études individuelles). Il pourrait donc être utile que l'IMC soit inclus comme variable dans les futures études concernant les

biomédicaments, et qu'il soit pris en compte lors du choix d'un biomédicament lors de l'instauration d'un traitement.

e) *Effets indésirables des biomédicaments (198) (232) (243) (245)
(247 - 253)*

Ces molécules modifient le système immunitaire et modifient des cascades de réactions moléculaires dont on ne connaît pas encore parfaitement le rôle en physiologie. L'efficacité de ces molécules offre toute une palette de possibilités thérapeutiques nouvelles pour les patients psoriasiques en situation d'échec thérapeutique, ce qui constitue une véritable révolution. Cependant, elles ont en commun de n'être indiquées qu'en seconde ligne en Europe du fait de leur coût et en l'absence de suivi au très long cours, pour des patients atteints d'un psoriasis modéré à sévère, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication des traitements systémiques antipsoriasiques classiques. Elles ont également en commun la possibilité d'entraîner des EI parfois sévères, « prix à payer » de la large immunosuppression, d'où la nécessité d'éliminer avant leur utilisation une infection chronique ou quiescente, en particulier le risque de tuberculose, et de mettre en place un suivi au très long cours pour évaluer une éventuelle augmentation du risque de cancer ou de réactivation virale. Le risque de tuberculose est en effet théoriquement majeur pour les trois médicaments bloquant le TNF α , cette cytokine intervenant aux trois étapes de l'immunité antituberculeuse, et les données épidémiologiques confirment que l'incidence de la tuberculose chez les patients traités par anti-TNF α est constamment supérieure à l'incidence dans la population générale. Leur stratégie d'utilisation a donc en commun notamment le fait de rechercher très attentivement, avant traitement et tout au long de celui-ci, l'apparition et le développement d'une infection bactérienne, mais aussi virale ou fongique. D'autres EI, notamment cutanés, peuvent apparaître sous biothérapies, les plus classiques étant représentés par les éruptions psoriasiformes, qualifiées de « paradoxales » à la vue de l'AMM de ces médicaments dans la prise en charge du psoriasis sévère. On peut observer également des infections cutanées, des réactions locales cutanées aux sites d'injections, des réactions de perfusion sous infliximab, et enfin des manifestations immunitaires ou auto-immunes (vascularites, lupus...) provoquées par l'induction d'une réponse immune indésirable faisant suite à l'administration de ces biothérapies immunogènes. L'immunogénicité des biothérapies provient de la production soit d'Ac anti-médicament spécifiques du produit administré, soit d'Ac antinucléaires caractérisant une auto-immunité naissante que l'on retrouve surtout lors de l'emploi des anti-TNF α . Elle est responsable, en plus de ces problèmes de tolérance, d'une perte d'efficacité pouvant aller jusqu'à l'échec du traitement. Les EI associés à ces biomédicaments ne sont pas fréquents et peuvent être minimisés avec une surveillance clinique régulière et une éducation des patients. Les populations les plus à risque sont les personnes âgées et celles ayant des antécédents de cancer. Cependant, l'absence d'essais cliniques sur la sécurité à long-terme de ces traitements limite la possibilité de définir clairement la sécurité de ces médicaments.

f) *Précautions - contre-indications des biomédicaments (196)*
(227) (234) (250) (254 - 257)

La plupart des experts préconisent, dans le cadre d'une « bonne pratique », la réalisation d'un bilan avant mise sous biothérapie, ainsi qu'un suivi clinique régulier du patient, afin d'évaluer l'efficacité du traitement et de détecter d'éventuels EI. Ce bilan, réalisé par les prescripteurs avant l'introduction du traitement, se compose d'un interrogatoire du patient, ainsi que d'un bilan clinique et biologique, qui vise à écarter toute contre-indication à l'utilisation du biomédicament envisagé.

L'interrogatoire vérifie l'absence :

- d'antécédents de cancer (personnel ou familial) et d'infections (tuberculose, infections sévères chroniques et/ou récidivantes...), de même que d'antécédent personnel de sclérose en plaque ;

- de dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque non équilibrée
- de vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG) ;
- de grossesse, ou de désir de grossesse ;

L'examen clinique vérifie l'absence :

- de fièvre, d'infection et d'adénopathies ;
- de signes de néoplasie, d'insuffisance cardiaque décompensée, d'auto-immunité et d'affection démyélinisante ;
- recherche des comorbidités éventuelles (obésité, diabète, HTA...)

Des examens complémentaires sont à effectuer en première intention :

- NFS, CRP et transaminases (ALAT et ASAT), bilan lipidique et fonction rénale ;
- sérologie hépatites B et C et VIH si risque, dosage des Ac antinucléaires ;
- radiographie pulmonaire, panorex dentaire et scanner des sinus ;
- quantiFERON (test sanguin destiné à faire un diagnostic d'infection tuberculeuse latente, pour pouvoir la traiter, et ainsi éviter l'évolution vers une tuberculose active contagieuse).

Contre-indications communes aux biothérapies :

- hypersensibilité au médicament ;
- infection évolutive et tuberculose latente, cancer ou hémopathie évolutif ou en rémission depuis moins de cinq ans, surveillance rapprochée en cas de fortes doses de PUVA ;
- insuffisance cardiaque évoluée, maladie démyélinisante (et auto-immune ?) ;
- grossesse et allaitement par principe de précaution : une conception sous traitement biologique ne justifie pas une interruption de grossesse et la poursuite d'un traitement biologique pendant la grossesse peut être discutée en fonction de la gravité du psoriasis, maximum jusqu'à la fin du 2^{ème} trimestre, où il devra alors impérativement être arrêté. Les traitements biologiques passent dans le lait maternel, sauf peut-être l'infliximab ;
- vaccins vivants atténués faits depuis moins de 3 semaines.

2. Agents biologiques disponibles

a) *Anti-TNF-alpha* (51) (232) (246) (258)

Trois anti-TNF α sont actuellement disponibles pour le traitement du psoriasis. Ils sont subdivisés en deux familles : les Ac monoclonaux (infliximab et adalimumab) et les récepteurs solubles du TNF α (étanercept). Les Ac monoclonaux, qui sont au nombre de deux, agissent en se liant à la forme soluble circulante du TNF α , ce qui inhibe sa liaison à ses récepteurs et ses activités pro-inflammatoires, mais aussi à la forme transmembranaire du TNF α , ce qui entraîne une lyse de la cellule activée. Les récepteurs solubles du TNF α reproduisent le mécanisme physiologique de régulation du TNF α en se fixant au TNF α libre, empêchant ainsi sa liaison avec ses récepteurs membranaires.

Les inhibiteurs du TNF α ont la propriété d'améliorer la peau et les articulations. Ce sont les biomédicaments les plus étudiés car ils ont été autorisés pour le traitement du psoriasis depuis plus de dix ans, et ils ont d'abord obtenu leur AMM pour leurs indications en rhumatologie. Ils ont un bon rapport efficacité/sécurité pour une utilisation chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Les EI associés à ces traitements sont communs à ces trois molécules, de fréquence faible, et ils sont d'autant plus à craindre que l'activité thérapeutique est importante. Les plus surveillés sont les risques de tuberculose et de cancer, les autres EI étant beaucoup plus rares.

(1) Etanercept (51) (253) (255) (259) (260)

Il est commercialisé sous le nom Enbrel[®]. Il s'agit d'une protéine de fusion associant deux domaines extracellulaires du récepteur p75 au TNF α à la fraction Fc d'une IgG1 humaine. Il inhibe de façon compétitive la liaison du TNF α à ses récepteurs cellulaires et bloque les réponses inflammatoires induites par cette cytokine, son affinité étant 50 à 1000 fois supérieure pour le TNF α que le récepteur soluble physiologique. Il agit sur le TNF α circulant mais pas sur le TNF α membranaire.

Le libellé de l'AMM d'Enbrel[®] est identique à celui des autres biothérapies dans le psoriasis de l'adulte : psoriasis en plaques modérés à sévères de l'adulte en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications à deux traitements systémiques parmi les suivants : CsA, MTX, photothérapies ; L'Enbrel[®] a également l'AMM dans les psoriasis en plaques sévères chroniques de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou la photothérapie ainsi que dans le rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il est également indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite chronique juvénile et la spondylarthrite ankylosante.

L'Enbrel[®], avec deux dosages à 25 et 50 mg, solutions injectables par voie sous-cutanée, est commercialisé depuis 2007 en seringue pré-remplie remplaçant ainsi progressivement la forme en poudre et solvant pour solution injectable. La prescription initiale de ce traitement, après réalisation

d'un bilan préthérapeutique commun à tous les anti-TNF α , rédigée sur une ordonnance d'exception est hospitalière, ainsi que le renouvellement à un an. La prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, pédiatrie ou médecine interne. Le renouvellement mensuel peut être assuré par le médecin généraliste pendant 12 mois.

(a) *Posologie et surveillance (51)*

Le bilan préthérapeutique s'attachera à éliminer tout risque d'infection latente (dépistage de la tuberculose, radiographie pulmonaire, sérologies virales, panoramique dentaire) ou évolutive, et le traitement devra être interrompu en cas de fièvre ou de signe d'infection. La posologie initiale recommandée est de 50 mg, deux fois par semaine pendant les 3 premiers mois uniquement, puis poursuivie au-delà à 50 mg une fois ou 25 mg deux fois par semaine (0,8 mg/kg une injection sous-cutanée par semaine avec une dose maximale de 50 mg par semaine chez l'enfant ; une injection de 50 mg ou deux injections de 25 mg par semaine en continu pour le rhumatisme psoriasique). Pour le psoriasis en plaques, deux schémas de traitement sont possibles : intermittent (six mois) ou continu. Chez certains patients il peut être nécessaire de maintenir la dose de 50 mg 2 fois par semaine en entretien après échec de la réduction de posologie. Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement. Si la reprise du traitement par Enbrel[®] est indiquée, la dose à administrer doit être de 50 mg, une fois par semaine. Pour améliorer la tolérance locale, le produit doit être injecté lentement en une minute et être réchauffé à la sortie du réfrigérateur.

La surveillance du traitement est uniquement clinique, en particulier pour le dépistage des infections (y compris la tuberculose) et des pathologies malignes. La réalisation d'examen complémentaires étant guidée par la clinique. En cas d'apparition d'une infection grave, l'administration d'Enbrel[®] doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit guérie. Une contraception est conseillée aux patientes en âge de procréer bénéficiant du traitement, même si les études cliniques chez l'homme et l'animal n'ont montré aucune toxicité ou tératogénicité. La survenue d'une grossesse sous étanercept ne justifie en aucune façon une interruption thérapeutique de grossesse.

(b) *Efficacité (51) (261 - 263)*

Les études de phase III réalisées de manière randomisée en double aveugle contre placebo ont montré qu'environ 30-35% des malades présentaient une amélioration d'au moins 75% du score de sévérité PASI à 12 semaines, pour la posologie de 25 mg deux fois par semaine. Ce PASI 75 est obtenu chez environ 50-55% des malades traités à la posologie plus élevée de 50 mg deux fois par semaine contre 4% dans le groupe placebo (fig. 38). Cette amélioration est significative dès la deuxième semaine, avec un délai moyen de réponse thérapeutique de 8 semaines. Elle se poursuit jusqu'à la 24^{ème} semaine avec le PASI 75 atteint pour environ 45 à 57% des patients à 25 mg deux

fois par semaine et selon la posologie utilisée jusqu'à la 12^{ème} semaine, contre environ 60% à 50 mg deux fois par semaine. L'influence de la posologie sur l'efficacité à la 24^{ème} semaine est moins marquée que pour les résultats précédents à la 12^{ème} semaine. L'efficacité de l'étanercept a également été démontrée dans de nombreuses études concernant l'amélioration de la qualité de vie, amélioration qui se confirme au-delà de la semaine 24 et qui évolue parallèlement à celle du PASI.



Figure 38 : Etanercept : avant traitement et après 12 semaines de traitement (264)

Après arrêt du traitement, le délai de récurrence (perte de 50% de l'amélioration du PASI) est entre 70 et 90 jours, avec un risque de rebond exceptionnel, sachant que le maintien d'une posologie de 50 mg deux fois par semaine jusqu'à un an n'apporte aucun bénéfice puisque le taux de succès est de 55% à 63% selon le dosage utilisé au départ. La reprise du traitement lors d'une rechute s'accompagne d'une efficacité comparable.

Enfin, l'Enbrel[®] est efficace non seulement sur les lésions cutanées, mais également sur les lésions articulaires, avec près de 60 et 50% de patients répondeurs selon les critères ACR (critère d'évaluation standard de l'efficacité d'un traitement dans le rhumatisme psoriasique) respectivement à la semaine 12 et à la semaine 24.

(c) *Effets secondaires (249) (261)*

Dans les essais cliniques chez plus de 13000 patients, les données de tolérance font apparaître une incidence d'EI comparable dans les groupes recevant Enbrel[®] et ceux recevant le placebo à l'exception des réactions locales au site de l'injection, réaction diminuant avec la poursuite du traitement. Toutes indications confondues, le suivi de pharmacovigilance de l'Enbrel[®] dépasse dix ans. Les EI fréquents incluent une auto-immunité biologique fréquente, jusqu'à 70% des malades traités, les réactions aux sites d'injection (14-16% des patients), à type de plaques érythémateuses et œdémateuses survenant dans les 48 heures après l'injection et régressant généralement dans les 3 à 5 jours, et les infections (voies aériennes supérieures, bronchites, infections cutanées, cystites...) y compris des cas d'infection sévère, tels que des tuberculoses, où leur gravité peut conditionner le pronostic vital. Ce risque de tuberculose est moins important qu'avec les Ac monoclonaux anti TNF α . La vaccination antipneumococcique est fortement recommandée avant traitement ainsi que la vaccination antigrippale. Le taux de tumeurs malignes est comparable à celui de la population

générale, sous réserve d'une évaluation à plus long terme. Une augmentation modérée du risque de cancer cutané a été rapportée dans certains registres de patients traités pour un rhumatisme inflammatoire. Les antécédents de traitement par CsA et photothérapie étant connus pour majorer ce risque, une vigilance accrue doit être portée à ces patients. Enfin, de rares cas de réactions cutanées psoriasiformes paradoxales, d'hépatites avec élévations transitoires et asymptomatiques des transaminases, de perturbations de l'hémogramme et d'atteintes démyélinisantes comme par exemple une sclérose en plaques ont pu être observés. Enfin, l'Enbrel® possède une faible immunogénicité car la fabrication d'Ac anti-étanercept intervient dans 5 à 10% des cas (immunogénicité plus faible qu'avec les autres anti-TNF α) et il ne semble y avoir aucune corrélation entre le développement de ces Ac et l'effet clinique attendu ou la survenue d'EI.

(d) *Contre-indications - précautions d'emploi*

Les contre-indications sont représentées par :

- l'hypersensibilité à l'étanercept ;
- toute infection sévère ou profonde évolutive, dont une tuberculose latente non traitée ou tuberculose maladie ;
- les hémopathies lymphoïdes et myéloïdes et tout antécédent de cancer datant de moins de cinq ans, à l'exception des cancers cutanés basocellulaires et épidermoïdes in situ.

Les principales précautions d'emploi sont :

- la grossesse et l'allaitement (la poursuite d'un traitement par étanercept lors de la grossesse peut être discutée en fonction de la sévérité du psoriasis et en l'absence d'autres options thérapeutiques) ;
- surveillance clinique particulière chez les patients ayant reçu plus de 250 séances de PUVAthérapie ;
- l'insuffisance cardiaque congestive (stade III et IV) et les pathologies démyélinisantes (sclérose en plaque, névrite optique rétrobulbaire) ;
- tous les vaccins vivants et la chirurgie en cours de traitement. En cas de vaccination par des vaccins vivants ou de chirurgie programmée à risque septique, un intervalle de 3 semaines après la dernière administration d'étanercept doit être observé. En cas de chirurgie programmée sans risque septique, le traitement doit être interrompu au moins 1 semaine avant le geste.

(2) Adalimumab (51) (253) (255) (265) (266)

C'est un Ac monoclonal recombinant anti-TNF α d'origine totalement humaine. Il se lie au TNF α circulant (libre) et membranaire (lié à son récepteur) dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF α situés à la surface des cellules. Il permet ainsi une diminution du taux des marqueurs de l'inflammation et des cytokines pro-inflammatoires, et module les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF α . Il s'agit du premier anti TNF α

humain recombinant théoriquement faiblement immunogène.

Le libellé de l'AMM dans le psoriasis est identique à celui des autres biothérapies, la prescription initiale est hospitalière sur une ordonnance d'exception, puis renouvelable en ville pendant 12 mois (spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie et chirurgie digestive, dermatologie ou médecine interne). L'Humira® est également utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite juvénile idiopathique et la maladie de Crohn.

(a) *Posologie et surveillance (51) (253) (255)*

Le bilan préthérapeutique est identique à celui des autres anti-TNF α . La posologie initiale est de 80 mg (2 injections sous-cutanées de 40 mg) puis 40 mg la semaine suivante puis 40 mg toutes les 2 semaines en continu. Le schéma habituel comportant une injection toutes les 2 semaines est particulièrement commode et convient aux patients sensibles, mais certains patients peuvent nécessiter une injection par semaine, ce schéma étant plus efficace en cas de difficulté. En l'absence de réponse clinique à la 16^{ème} semaine, le traitement par adalimumab ne doit pas être poursuivi. Pour le traitement du rhumatisme psoriasique, la posologie est d'une injection sous cutanée de 40 mg toutes les 2 semaines en continu. Pour améliorer la tolérance locale, il faut injecter lentement le produit en une minute environ et le réchauffer à la sortie du réfrigérateur.

La surveillance est uniquement clinique avec en cas de symptômes cliniques, un bilan hépatique et une recherche d'Ac antinucléaires. Une surveillance biologique systémique n'est pas nécessaire. Comme pour tous les anti-TNF α , en cas de signe clinique faisant suspecter une infection, il faut arrêter le traitement, identifier l'infection et la traiter. En cas de vaccination par des vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune, varicelle) ou de chirurgie programmée à risque septique, un intervalle de 75 jours après la dernière administration d'adalimumab doit être observé. En cas de chirurgie programmée sans risque septique, le traitement devra être interrompu au moins 30 jours avant le geste. Enfin, une contraception est conseillée aux patientes en âge de procréer bénéficiant du traitement jusqu'à 5 mois après son arrêt, même si les études cliniques chez l'homme et l'animal n'ont montré aucune toxicité ou tératogénicité. La survenue d'une grossesse sous adalimumab ne justifie en aucune façon une interruption thérapeutique de grossesse. L'allaitement est également interdit pendant au moins 5 mois après la dernière administration.

(b) *Efficacité*

Il est efficace aussi bien sur les lésions cutanées que sur les lésions articulaires. L'efficacité semble proche mais un peu inférieure à celle de l'infliximab à court terme. Par contre, il semble être nettement plus efficace que l'éta nercept. Dès la 8^{ème} semaine, le PASI 75 est atteint pour 54 à 62% des patients, tandis que 60 à 80% de patients atteignent le PASI 75 après 16 semaines de traitement (fig. 39), 35 à 45% atteignant le PASI 90 et 20% d'entre eux obtenant une disparition complète des

signes et symptômes de la maladie (PASI 100). De même, la qualité de vie évolue de manière significative parallèlement à l'amélioration des lésions cutanées.

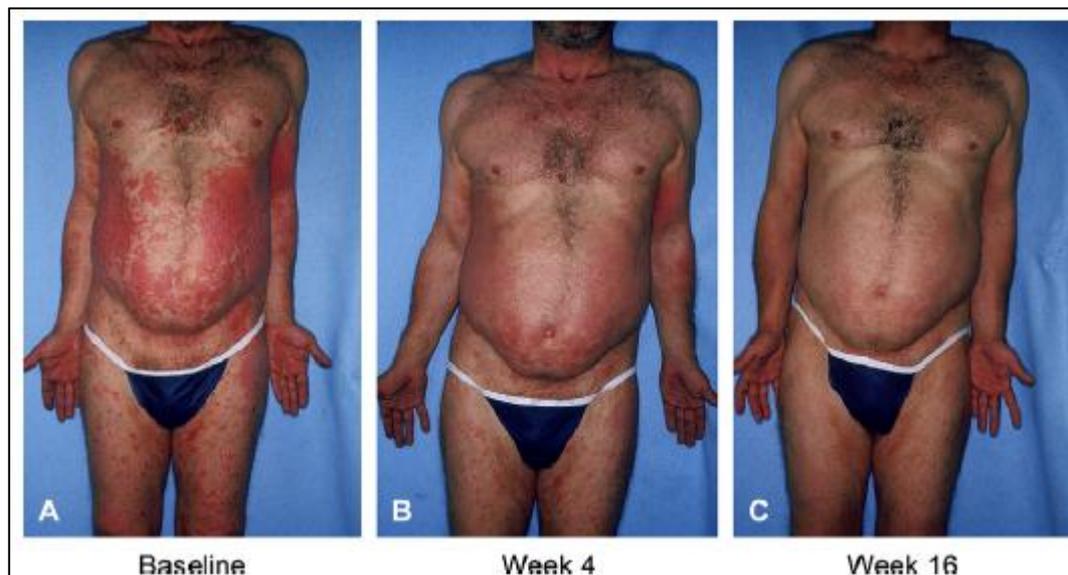


Figure 39 : Adalimumab : avant traitement et après 16 semaines de traitement (267)

Enfin, l'efficacité de l'adalimumab se maintient longtemps dans le temps puisque la réponse des patients après 160 semaines de traitement continu, contrairement à la réponse des patients avec un traitement à la demande, change très peu dans les études, malgré le développement possible d'Ac anti-adalimumab chez 8 à 10% des patients qui réduisent légèrement l'efficacité de l'adalimumab. Des interruptions de traitement sont possibles sans phénomène de rebond, ni EI immunoallergique grave. Environ 20 à 30% des patients vont récidiver dans les cinq mois suivant l'arrêt du traitement, la reprise du traitement étant aussi efficace en cas de récurrence cutanée après arrêt de l'adalimumab.

(c) *Effets secondaires (249) (253) (255)*

Les principaux EI concernent les infections (tuberculose, infections bactériennes notamment cutanées et des voies aériennes, plus rarement légionellose, infections virales). De même que pour l'étanercept, les vaccinations antigrippale et antipneumococcique sont recommandées. Si les données à court terme issues des essais cliniques dans le psoriasis ne montrent pas d'excès de risque de cancer, celui-ci n'est cependant pas formellement exclu et une surveillance à long terme de ces patients s'impose. De rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par adalimumab pour une maladie de Crohn dans le cadre d'une association à d'autres immunosuppresseurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine). Les réactions locales au point d'injection sont notées chez 10 à 15% des patients, associant le plus souvent des douleurs à un prurit et une rougeur. La fréquence de ces réactions peut être diminuée en variant les points d'injection et en réchauffant la seringue avant l'injection. Des réactions anaphylactiques ou immunoallergiques graves (maladie sérique, vascularite) ont été rarement rapportées ainsi que quelques cas d'atteintes démyélinisantes centrales (névrite optique rétrobulbaire, sclérose en

plaques) ou périphériques (syndrome de Guillain-Barré). Dans moins de 1% des cas, des réactions cutanées psoriasiformes ou eczématiformes, lichénoïdes, des pelades, des granulomes annulaires, des syndromes lupiques cutanés et/ou articulaires ainsi qu'une élévation transitoire et asymptomatique des transaminases ont été décrits. La diminution progressive de l'efficacité thérapeutique s'explique par l'apparition d'Ac anti-adalimumab chez 8 à 10% des patients, malgré la faible immunogénicité théorique de cette molécule entièrement d'origine humaine. Ces Ac ne génèrent pas d'EI, mais sont responsables d'une légère diminution de la réponse au traitement. Elle peut être prévenue en partie par l'association, à de petites doses, de MTX (10 mg/semaine) qui potentialise l'action de l'adalimumab et diminue la production de ces Ac.

(d) *Contre-indications – précautions d'emploi*

Les contre-indications et précautions d'emploi sont identiques à celles des autres anti-TNF α , rappelées pour l'étanercept.

(3) *Infliximab (51) (253) (255) (268)*

C'est un Ac monoclonal chimérique partiellement humanisé (25% de la molécule est d'origine murine) commercialisé sous le nom de Rémicade[®]. Il est de type IgG1 et il se lie spécifiquement et avec une haute affinité au TNF α sous sa forme membranaire (lié à son récepteur) ou soluble (libre) inhibant ainsi son activité biologique. Par ailleurs, à la différence de l'étanercept, il est susceptible d'entraîner une apoptose des cellules (LT, macrophages) exprimant à leur surface la forme membranaire du TNF α .

Le libellé de l'AMM est identique à celui des autres biothérapies disponibles pour le traitement du psoriasis, la seule différence étant que l'infliximab est réservé à l'usage hospitalier. Il est également indiqué dans la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique.

(a) *Posologie et surveillance (51) (268)*

Un bilan clinique et biologique avant chaque perfusion est nécessaire à la recherche d'une infection évolutive. La posologie initiale est de 5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'au moins 2 heures en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion, à répéter aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Le malade doit rester sous observation deux heures après la fin de la perfusion. Une prémédication systématique n'est pas recommandée. En cas de réactions à la perfusion (urticairique, essoufflement, anaphylaxie), la première mesure est de ralentir le débit de perfusion, puis en cas de persistance de la réaction d'arrêter la perfusion. Le traitement de la réaction sera adapté à la nature et à l'intensité de cette réaction : paracétamol, corticoïdes, adrénaline. Les schémas de traitement intermittent ne sont pas recommandés, car ils favorisent

l'immunisation et les réactions générales d'hypersensibilité. Dans le rhumatisme psoriasique, l'association au MTX est possible. En l'absence de réponse après quatre perfusions, il est justifié d'arrêter le traitement.

Le bilan et les modalités de surveillance sont similaires à ceux préconisés pour l'étanercept. Les Ac antinucléaires, le bilan hépatique, la radio des poumons et la numération des plaquettes seront particulièrement surveillés. De même que pour l'adalimumab, la prescription de MTX à la dose de 10 mg une fois par semaine potentialise l'action de l'infliximab et semble retarder l'apparition d'Ac anti-infliximab. En cas d'échappement au traitement, on peut augmenter la fréquence des perfusions jusqu'à une fois par mois. Si ce n'est pas suffisant il faut changer de traitement. Un patient résistant à l'infliximab peut être parfaitement sensible à l'adalimumab.

Une contraception est conseillée aux patientes en âge de procréer bénéficiant du traitement jusqu'à 5 mois après son arrêt, pour les mêmes raisons qu'avec l'adalimumab. Attention cependant à un éventuel risque de malformations cardiaques mis en évidence récemment. Par contre, l'infliximab ne passant pas dans le lait maternel, l'utilisation de l'infliximab chez une femme qui allaite est envisageable.

(b) *Efficacité (51) (246) (249) (263)*

C'est le plus efficace des médicaments biologiques. En France, l'infliximab a obtenu l'AMM dans le psoriasis en plaques en 2005. Les essais thérapeutiques de l'infliximab chez des malades atteints de psoriasis cutané modéré à sévère, à la posologie de 5 mg/kg intraveineux aux semaines S0, S2 et S6 puis toutes les 8 semaines, ont montré une amélioration du PASI 75 à la 12^{ème} semaine chez 75 à 88% des malades. Ces résultats sont confirmés à la 24^{ème} semaine avec 75 à 82% de patients atteignant le PASI 75 (fig. 40), par contre cette proportion est moins élevée à la 50^{ème} semaine avec 52 à 61% de PASI 75. Cette perte d'efficacité s'explique par le développement chez 20 à 30% des patients d'Ac anti-infliximab et parmi ceux-ci seuls 39% avaient un maintien de la réponse à long terme contre 81% chez les malades indemnes d'Ac. L'efficacité de l'infliximab a également été démontrée concernant l'amélioration de la qualité de vie. En effet, environ 47% des patients atteignaient un score DLQI de 0. Enfin, l'efficacité de l'infliximab a également été montrée dans le traitement du rhumatisme psoriasique. En effet, 65% des patients traités par infliximab ont répondu aux critères ACR à la 16^{ème} semaine. Sur le court terme, les méta-analyses des essais randomisés ont montré que les profils de tolérance les plus sûrs étaient ceux de l'adalimumab et de l'étanercept, l'infliximab étant associé à une incidence plus élevée d'événements indésirables sérieux.



Figure 40 : Infliximab : avant traitement et après 24 semaines de traitement (269)

(c) *Effets secondaires (249)*

Les EI les plus fréquents lors des études et après la commercialisation concernaient :

- des réactions d'hypersensibilité retardée justifiant parfois l'utilisation des corticoïdes injectables et des réactions à la perfusion comprenant des chocs anaphylactiques. Ces réactions pendant la perfusion sont observées chez 15 à 20% des patients. Ces réactions ne se reproduisent pas systématiquement et sont le plus souvent minimales à modérées avec moins de 1% de réactions sévères. Ces problèmes de tolérance sont liés au développement d'Ac anti-infliximab, développement rendu possible par la présence de particules d'origine murine au niveau des sites de reconnaissance. L'infliximab est la biothérapie pour laquelle des Ac anti-médicament sont le plus souvent détectés. Ils peuvent être retrouvés chez 20 à 30% des patients, la prévalence de ces Ac étant plus élevée en cas d'administration du médicament à la demande, comparée à un schéma continu. La présence de ces Ac anti-infliximab est corrélée à une moins bonne réponse thérapeutique, en plus d'une majoration des réactions aux sites de perfusion ;

- des infections, en particulier opportunistes, ont été observées (tuberculose, infections bactériennes notamment cutanées et des voies aériennes, plus rarement légionellose, zona). Ce risque infectieux est commun à tous les médicaments anti-TNF α , mais est plus important avec l'infliximab. Par exemple, sur 147 000 patients traités, 70 cas de tuberculose se sont déclarés dont plus de la moitié dans les premiers mois de traitement, ce taux étant plus fréquent que dans la

population générale. Cependant, la tuberculose est devenue plus rare sous infliximab, depuis le dépistage systématique pré-infliximab ;

- des perturbations hépatiques transitoires ont été notées, de rares cas ayant quand même nécessité une greffe de foie ;

- les EI graves depuis la commercialisation incluent de rares atteintes démyélinisantes du système nerveux (névrite optique rétrobulbaire, sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré), des aggravations d'insuffisance cardiaque et des cas de lupus induit par l'apparition d'auto-Ac ;

- un impact du traitement sur le risque de cancer n'est pas exclu, mais inconnu dans le cadre de registres post-AMM pour le psoriasis. En effet, une augmentation du risque de cancer (carcinome et mélanome) a été rapportée chez des patients traités pour un rhumatisme inflammatoire. Les antécédents de traitement par CsA et photothérapies étant connus pour majorer ce risque, une attention particulière doit être portée à ces patients du point de vue de la prévention et de la surveillance. Enfin, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par infliximab pour une maladie de Crohn dans le cadre d'une association à d'autres immunosuppresseurs ;

- des réactions paradoxales psoriasiformes ont pu être observées.

(d) *Contre-indications – précautions d'emploi (268)*

Les contre-indications et précautions d'emploi sont identiques à celles des autres anti-TNF α , rappelées pour l'étanercept.

(4) Anti-TNF α disponibles uniquement pour le rhumatisme psoriasique : certolizumab - golimumab (243) (270 - 272)

Le certolizumab est un Ac monoclonal humanisé pégylé ciblant le TNF α dont les études sont en phase II pour le traitement du psoriasis. Il est par contre déjà utilisé dans la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. Une étude chez 176 patients, avec des critères de sélection habituels pour les biothérapies et des injections en sous-cutané tous les 15 jours à 200 mg, 400 mg ou placebo montre une efficacité prometteuse. En effet, le PASI 75 est atteint dans 80 et 86% des cas pour le produit actif, avec une bonne tolérance immunosuppressive.

Le golimumab est un Ac monoclonal humain anti-TNF α évalué par les rhumatologues dans le rhumatisme psoriasique conjointement au psoriasis cutané et au psoriasis des ongles (PASI et NPASI). A la dose retenue par la FDA de 50 mg par mois, le PASI 75 est obtenu dans 40% et 56% des cas respectivement à la 14^{ème} et à la 24^{ème} semaine pour des injections mensuelles contre 3% pour le placebo. Cette efficacité semble s'améliorer avec le temps puisque près de 70% des patients atteignaient le PASI 75 à la 104^{ème} semaine.

b) Anti IL12/IL23 (51)

L'approche thérapeutique visant à cibler non pas le TNF α mais des cytokines majoritairement produites par les DC est conceptuellement nouvelle. Actuellement, un seul médicament issu de cette récente classe, l'ustekinumab, a été approuvé pour le traitement du psoriasis, d'autres étant en phase de développement plus ou moins avancé, comme par exemple les anti-IL-17.

(1) Ustekinumab (51) (253) (255) (273)

C'est un Ac monoclonal IgG1_k entièrement humain, bloquant la sous-unité p40 commune à deux cytokines : l'IL-12 et l'IL-23. Ces cytokines jouent un rôle important dans la physiopathologie du psoriasis en permettant l'activation et la différenciation des LT.

Commercialisé en France depuis Mars 2010 sous le nom de spécialité Stelara[®], il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, chez les patients adultes ne répondant pas à d'autres traitements systémiques comme la CsA, le MTX ou la PUVAthérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. L'ustekinumab est délivré sous la forme d'une seringue pré-remplie avec une prescription hospitalière initiale par un dermatologue, avec un renouvellement par un dermatologue hospitalier tous les ans.

(a) Posologie et surveillance (51) (255)

Le bilan réalisé avant l'instauration du traitement est identique à celui pratiqué avant la prescription des anti-TNF α . Le schéma thérapeutique comporte une injection sous-cutanée tous les 3 mois, après deux premières injections d'induction aux semaines 0 et 4. La posologie est adaptée au poids du patient : 45 mg jusqu'à 100 kg de poids, 90 mg au-delà. Chez certains patients qui rechutent à la fin du deuxième mois, il faut faire l'injection tous les 2 mois.

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ustekinumab pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. De même, l'allaitement n'est pas conseillé pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. On arrête par prudence l'ustekinumab 3 mois avant une intervention chirurgicale majeure. Il est conseillé de vacciner contre la grippe et le pneumocoque. L'arrêt du traitement doit être envisagé en l'absence de réponse après 28 semaines de traitement. Aucune modalité de surveillance particulière n'est recommandée.

(b) Efficacité (246) (253) (255)

Trois études de phase III ont évalué l'efficacité de l'ustekinumab dans le psoriasis. Deux essais contre placebo, les études Phoenix 1 et 2 ont montré qu'environ 67 et 72% de patients atteignaient

le PASI 75 à la semaine 12, avec respectivement des doses sous-cutanées de 45 mg et 90 mg, avec une amélioration dès la seconde semaine. On constate que la réponse à la dose de 90 mg n'est que modérément supérieure à celle de la dose de 45 mg. L'amélioration maximale est obtenue entre les semaines 20 et 24 et persiste avec un traitement continu : à la semaine 28, 65% des patients sont blanchis, ou presque blanchis (fig. 41), et environ 55% atteignent le PASI 90. A l'arrêt du traitement, le délai médian de rechute (perte de PASI 75) est de 15 semaines, sans rebond du psoriasis, l'efficacité étant la même à la reprise du traitement. La troisième étude, l'étude Accept, comparant l'ustekinumab à l'éta nercept, a montré une efficacité supérieure de l'ustekinumab à 12 semaines : 68 et 76% des patients ayant reçu respectivement l'ustekinumab 45 mg et 90 mg versus 57% pour ceux ayant été traités par éta nercept 50 mg deux fois par semaine atteignent le PASI 75. Ce traitement a également été évalué dans le cadre d'un essai de phase II dans le rhumatisme psoriasique mais l'efficacité semble légèrement moindre que celle des inhibiteurs du TNF α , avec un délai d'obtention de cette réponse plus long : environ 42% des patients ont obtenu 20% d'amélioration de leur score de sévérité articulaire après 12 semaines de traitement versus 14% des patients dans le groupe placebo. Les données à trois ans de l'étude de phase II et des études Phoenix 1, 2 et Accept montrent une tolérance de l'ustekinumab comparable au placebo.



Figure 41 : Ustekinumab : avant traitement et après 52 semaines de traitement (274)

(c) *Effets secondaires (51) (65) (249)*

Les EI les plus fréquents comprennent les infections respiratoires, des rhinopharyngites, des arthralgies, une toux et des maux de tête. Les réactions au point d'injection sont rares (0,1%). Les Ac neutralisants surviennent chez 5 à 6% des patients et sont associés à une réponse faible au traitement, mais ne sont pas corrélés aux réactions lors des injections. L'incidence des EI graves (infections sévères, tuberculose, cancers cutanés non mélaniques, mélaniques, cancers non cutanés, lymphomes, accidents cardiovasculaires) est identique aux groupes contrôles. Enfin, un autre anti-IL-12/IL-23, le briakinumab, a vu son développement suspendu suite à l'observation d'une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires, faisant craindre un potentiel risque de classe. Ce risque n'a pour le moment pas été observé avec l'ustekinumab.

(d) *Contre-indications – précautions d’emploi*

Les contre-indications sont peu nombreuses. L’ustekinumab ne doit pas être utilisé en cas d’hypersensibilité à la molécule ou d’infection évolutive sévère, de même que chez les patients de moins de 18 ans.

(2) Molécules ciblant uniquement l’IL-23 (270) (272) (275) (276)

Des essais de phase III sont en cours concernant deux anti-IL-23 administrés par voie sous-cutanée, le tildrakizumab et le guselkumab, ciblant la sous-unité p19 spécifique de l’IL-23, sans affecter l’IL-12 et l’axe inflammatoire Th1. L’efficacité à la 16^{ème} semaine du tildrakizumab est porteuse d’espoir, avec 64 à 74% des patients atteignant le PASI 75 selon le dosage, cette efficacité semblant se maintenir dans le temps sans EI significatifs. Dans le même temps, l’efficacité du guselkumab à la 12^{ème} semaine semble intéressante, surtout pour les patients dosés à 300 mg, et l’amélioration se maintient jusqu’à la 24^{ème} semaine après l’injection.

D. Pistes thérapeutiques

1. Greffe de moelle allogène (277 - 279)

L’hypothèse d’une pathogenèse modulée par l’immunité est soutenue par le fait que de nombreux cas de psoriasis ont pu être entièrement guéris par une greffe de moelle osseuse allogène. Ce type de greffe pourrait-il constituer une possibilité de traitement définitif de la maladie psoriasique ?

2. Traitements biologiques (7) (272)

a) *Anti-IL-17* (65) (270) (275) (276) (280)

L’IL-17, produite notamment par les Th17 et les PN, stimule la production de médiateurs pro-inflammatoires, associant ainsi les effets de l’immunité innée à ceux de l’immunité adaptative pour entretenir l’inflammation du psoriasis. Deux isoformes de l’IL-17, l’IL-17A et l’IL-17F, sont exprimées par les LT. Deux Ac contre l’IL-17A et un Ac contre le récepteur de l’IL-17 (inhibant donc les isoformes A et F de l’IL-17) sont en cours d’essai de phase 3. Les résultats sont très prometteurs mais d’autres études seront nécessaires pour évaluer notamment les EI à long terme. D’autres molécules ciblant cet axe IL-17/récepteur sont en cours de développement, à des stades bien moins avancés.

- Le sécukinumab, Ac monoclonal anti-IL-17 entièrement humain, a montré son efficacité dans deux études de phase 3. Les injections sous-cutanées ont été pratiquées une fois par semaine

pendant 5 semaines puis toutes les 4 semaines. À la 12^{ème} semaine, il était plus efficace que l'étanercept, avec des EI comparables et une réponse thérapeutique plus rapide et se maintenant à la 52^{ème} semaine. La dose de 300 mg semblait plus efficace que celle à 150 mg, près de 80% et 60% des patients atteignant le PASI 75 et le PASI 90 respectivement. Les EI à long terme devront être évalués, tandis que la présence d'Ac a été détectée chez peu de malades et n'était pas associée à une moins bonne réponse au traitement. Cet Ac anti-IL-17 est le premier à avoir été approuvé aux USA pour le traitement du psoriasis.

- L'ixékizumab, autre Ac monoclonal humanisé celui-ci ciblant l'IL-17, entraîne une amélioration rapide qui permet d'espérer une bonne réponse à long terme. Les injections sous-cutanées ont été pratiquées toutes les 2 semaines le 1^{er} mois, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la 16^{ème} semaine. Le PASI 75 a été obtenu dans 76 à 82% des cas selon le dosage, tandis que 50 à 70% des patients atteignaient le PASI 90, 40% atteignant le PASI 100 dans les groupes dosés à 150 et 75 mg. Aucun EI majeur n'a été mis en évidence jusque-là, les plus courants étant les infections des voies aériennes hautes et les réactions au site d'injection.

- Le brodalumab, Ac monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur de l'IL-17, semble avoir une efficacité précoce sur les Kc, avec un état voisin de la peau saine au bout de 15 jours. A 12 semaines, il permet l'obtention d'un PASI 75 dans 77 à 82% des cas selon le dosage, et d'un PASI 90 dans 72 à 75% des cas, avec une absence d'EI majeurs, seuls quelques EI d'ordre infectieux (rhinopharyngites, infections respiratoires, réactions au site d'injection) pouvant être notés. Enfin, le brodalumab fait également l'objet d'une étude dans le rhumatisme psoriasique.

b) Autres agents biologiques (158) (237) (271) (276)

Le zanolimumab est un Ac monoclonal anti-CD4 entièrement humain actuellement évalué dans le psoriasis. Le CD4 est une glycoprotéine présente à la surface des LT qui joue un rôle de corécepteur du TCR en interagissant avec la molécule de CMH portée par une CPA. Le résultat de l'action de cet Ac est une diminution de la population des LT.

L'abatacept est une protéine de fusion qui inhibe le signal de costimulation nécessaire à l'activation des LT en mimant une protéine de surface de ces LT, le CTLA-4, nécessaire à leur activation par les CPA. Le CTLA-4 est un modulateur du dialogue immunitaire qui agit en inhibant naturellement les LT. Cette molécule a été évaluée dans le rhumatisme psoriasique à une posologie de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse. Les patients inclus avaient tous des lésions cutanées. En 3 mois, les auteurs ont obtenu une réduction du PASI supérieure à 50%.

On peut citer le tregalizumab, qui est un Ac monoclonal humanisé activant les LTreg, ainsi qu'un inhibiteur des Toll-like récepteurs et un inhibiteur du GM-CSF, le namilumab. Enfin, un traitement biologique ciblant la P-sélectine glycoprotéine ligand-1 est en cours d'expérimentation. La P-sélectine glycoprotéine ligand-1 est exprimée à la surface des cellules T activées et sa liaison avec la P-sélectine sur les cellules endothéliales permet la pénétration de ces cellules T dans les tissus enflammés.

3. Traitements systémiques (7)

a) *Esters de l'acide fumarique (165) (191)*

Ils sont utilisés dans le traitement du psoriasis depuis une dizaine d'années sous le nom de spécialité Fumaderm[®]. Ce produit évalué et officiellement autorisé en Allemagne et en Hollande devrait avoir prochainement une autorisation européenne. En 1999, les règles d'utilisation des esters de l'acide fumarique dans le traitement du psoriasis sévère ont été établies lors d'une conférence de consensus. Le diméthylfumarate est le principal constituant des esters d'acide fumarique. C'est un inhibiteur potentiel du facteur de transcription nucléaire NF-kB entraînant ainsi une induction de l'apoptose des cellules T humaines. Il semble également favoriser un profil cytokinique de type Th2 corrigeant un déséquilibre observé chez les patients psoriasiques, et avoir une action négative sur la prolifération des Kc.

Le Fumaderm[®] présente une efficacité intéressante dans le traitement du psoriasis car il permet d'obtenir une amélioration du PASI de 80% après quatre mois de traitement. Cette efficacité s'associe à une bonne tolérance puisque les EI les plus couramment rapportés, et réversibles soit quelques semaines après le début du traitement soit à l'arrêt du traitement, sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, météorisme, diarrhées...), des rougeurs avec sensation de chaleur au niveau du visage, des maux de tête et des modifications bénignes de certaines constantes en particulier sanguines, entraînant dans 10 à 15% des cas un arrêt du traitement.

b) *Petites molécules inhibitrices (270) (275) (281)*

Elles présentent certains avantages par rapport aux traitements biologiques, notamment le fait de pouvoir être administrées par voie orale, par opposition à la voie injectable des biomédicaments, et de présenter des coûts de production bien moins élevés.

(1) *Inhibiteurs de la phosphodiesterase (275) (280) (282)*

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 approuvé pour le traitement du psoriasis et de l'arthrite psoriasique. Il limite la sécrétion par les cellules T de cytokines pro-inflammatoires, tels que le TNF α , l'IFN γ , l'IL-12 et l'IL-23. Les résultats semblent inférieurs à ceux des biothérapies, avec environ 30 à 40% des malades atteignant le PASI 75 à 16 semaines selon le dosage. Par contre, ce chiffre est proche de certains résultats du MTX, avec une tolérance qui semble bonne. Ainsi, si elle était mise sur le marché, cette molécule pourrait être un élément de plus dans la stratégie thérapeutique du psoriasis, sa voie d'administration orale constituant un intérêt majeur.

(2) Inhibiteurs des kinases (271) (275) (282)

Les Janus kinases (JAK) sont une famille de molécules de type tyrosine kinase impliquées dans plusieurs voies de signalisation responsables principalement de la survie et de la prolifération cellulaire. Plusieurs inhibiteurs des Janus kinases sont en cours de développement dans le psoriasis. Le tofacitinib fait actuellement l'objet d'études pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, aussi bien par voie orale que par voie locale. Les premiers résultats semblent encourageants pour les deux voies, avec par exemple une étude à 12 semaines montrant que 67% des patients prenant 15 mg de tofacitinib par voie orale atteignaient un PASI 75, sans EI majeur rapporté. D'autres études sont actuellement en cours sur une autre molécule, le ruxolitinib, administrée par voie locale, les premiers résultats semblant prometteurs.

(3) Autres petites molécules inhibitrices (276)

Le ponésimod est un antagoniste sélectif du récepteur à la sphingosine-1-phosphate, intervenant dans la signalisation cellulaire. Petite molécule à demi-vie brève, elle est responsable de la séquestration des LT dans les ganglions. Administré par voie orale, le dosage à 40 mg/24H montre une efficacité proche de celui à 20 mg/24H, où 46% des patients ont atteint le PASI 75 à la 16^{ème} semaine, avec une efficacité semblant se maintenir jusqu'à la 28^{ème} semaine. L'efficacité paraît comparable aux autres petites molécules précédentes et au MTX, mais la toxicité cardiaque potentielle nécessite une surveillance étroite en début de traitement.

On peut également citer la sotrastaurin, un inhibiteur de la protéine kinase C intervenant dans l'activation des LT, l'alitretinoïne, un rétinoïde oral, la voclosporine, un inhibiteur de la calcineurine présentant moins d'EI que la CsA, ou le CF101, un agoniste du récepteur à l'adénosine, semblant agir sur la prolifération et l'apoptose des LT, qui sont à des niveaux différents de développement mais présentent un intérêt prometteur.

VII. Conseils aux patients

A. Sur la maladie (2) (6) (82) (107) (147) (283) (284)

Il est important d'informer le patient sur sa maladie en lui expliquant que le psoriasis est la conséquence d'un renouvellement trop rapide de sa peau se caractérisant par une prolifération épidermique associée à une différenciation terminale incomplète des cellules de sa peau. De plus, lorsque la peau commence à peler, les plaques sont le siège d'une réaction inflammatoire qui agresse la peau et est responsable de la chronicité des lésions. Le psoriasis peut se révéler à tout moment de la vie. Son évolution spontanée se fait par l'alternance de phases de poussées et de rémissions qui se succèdent à un rythme variable et imprévisible. Ces rémissions ne sont souvent que temporaires, le patient continue à avoir du psoriasis même s'il n'y a pas de manifestations cutanées.

Le patient doit savoir que le psoriasis n'est pas contagieux, qu'il s'agit d'une réactivité excessive de sa peau, génétiquement déterminée, qui peut se révéler à tout âge, souvent en réaction à des événements spécifiques qu'il est utile d'identifier. Le psoriasis est une maladie qui ne se transmet pas obligatoirement aux enfants malgré le facteur génétique prédisposant qui fait que ses enfants auront un risque plus élevé de développer la dermatose que les enfants dont les parents n'ont pas été touchés.

L'accélération du renouvellement de l'épiderme par différentes agressions, et en particulier par le grattage, doit être bien comprise par le patient, puisque le seul fait de gratter la peau ou d'arracher les squames suffit à réactiver le psoriasis pendant deux semaines, et qu'il est impossible de faire disparaître une plaque régulièrement grattée. Le patient doit bien comprendre enfin que le psoriasis ne met que très peu en jeu sa santé, mais beaucoup sa qualité de vie. Il est le seul juge de sa qualité de vie, connaissant la gravité de son psoriasis, et qu'il doit donc apprendre à gérer son handicap dermatologique, sa maladie et ses traitements, pour aller vers une meilleure qualité de vie avec l'aide de son dermatologue, sachant que c'est souvent le regard des autres qui est responsable de la souffrance psychologique provoquée par le psoriasis et donc de sa gravité.

Quelques recommandations d'hygiène de vie pouvant favoriser l'évolution de la maladie doivent être dispensées aux patients, comme par exemple se relaxer car le stress est un facteur déclenchant, utiliser quotidiennement une crème très hydratante, et s'exposer au soleil car les rayons UV ont un effet bénéfique sur le psoriasis, tout en appliquant une crème solaire adaptée l'été car les coups de soleil représentent des facteurs déclenchants de la maladie. Enfin, il doit être formellement déconseillé au patient, en plus de ne pas se gratter pour ne pas prolonger la durée de la crise de deux semaines, d'arracher les squames pour ne pas étendre et aggraver les lésions, d'arrêter son traitement dès les premiers signes d'amélioration pour éviter une nouvelle poussée, de fumer et boire de l'alcool car le tabagisme favorise l'apparition du psoriasis, alors que l'alcool, consommé avec excès, compromet l'efficacité des traitements.

B. Sur les traitements (2) (70) (82) (107) (147) (165)

Le psoriasis est une maladie d'évolution le plus souvent chronique pour laquelle aucun traitement définitivement curateur n'est actuellement disponible. Le patient doit savoir que le psoriasis se caractérise par un renouvellement trop rapide de la peau et que tous les traitements, par des mécanismes variés, vont freiner ce renouvellement cutané. Ensuite, dès que la peau a repris un aspect normal, il ne faut généralement pas arrêter brutalement les traitements. En cas d'arrêt trop brusque, le patient s'expose à une rechute très rapide, voire à une aggravation de sa pathologie.

Les nombreux traitements disponibles permettront toujours de soigner le patient, de le soulager, d'améliorer sa qualité de vie, mais on ne peut pas promettre une guérison définitive. Il faut être attentif au fait de savoir si le patient a bien compris que la guérison ne sera pas définitive mais que les traitements prescrits permettront de bien le soigner (ce sont deux notions bien différentes que les patients ont tendance à assimiler), sachant que les patients espèrent tous lors des premières consultations que le traitement qui leur sera prescrit les guérira définitivement de leur psoriasis. Un manque d'information ou une mauvaise compréhension de ce point par les patients peut être source de déceptions et d'échecs thérapeutiques ultérieurs. Ces explications permettent au patient de comprendre que l'essentiel est de continuer les traitements lorsque la peau est redevenue apparemment normale, pour laisser le temps aux mécanismes naturels anti-inflammatoires de la peau de se remettre en place.

Le but principal du traitement est l'amélioration de la qualité de vie du patient, qui doit vivre avec sa maladie et non la fuir. Le traitement se compose habituellement d'un traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien. Il n'y a pas de traitement standard. Le traitement sera adapté à l'importance de son atteinte cutanée et au retentissement sur sa qualité de vie (facteurs personnels, familiaux, professionnels), sachant qu'il peut se soigner uniquement à certains moments de l'année ou seulement certaines localisations, en fonction de son équation personnelle entre la gêne entraînée par la maladie et celle entraînée par le ou les traitements. Enfin, il doit connaître les modalités de son traitement avec les EI possibles afin de parvenir à un équilibre entre les résultats et les contraintes.

La connaissance par le patient des facteurs aggravants que sont l'alcoolisme et l'obésité est primordiale car ils augmentent les EI des traitements et en contre-indiquent d'autres. De même, un patient psoriasique doit savoir que certains médicaments sont susceptibles d'aggraver son affection. Il faut le mettre en garde afin qu'il informe les prescripteurs éventuels de ses antécédents dermatologiques. Il est des cas où la prescription ne sera pas remise en cause pour autant.

1. Médicaments par voie locale (107) (166) (168) (177) (179) (188) (284)

Les médicaments topiques prescrits dans le psoriasis doivent de préférence être appliqués le soir au niveau des lésions. En effet, les multiplications cellulaires sont beaucoup plus importantes en fin de journée et les pics de démangeaisons ont lieu vers quatre heures du matin. Les tubes peuvent être

placés quelques minutes au réfrigérateur avant l'application, l'effet froid calmant le prurit.

Concernant l'application des DCO, il faut laver et désinfecter la peau avant chaque utilisation, puis appliquer en couche fine en massant légèrement, et enfin se laver les mains après l'application, le port de gants pouvant être recommandé lors de l'utilisation prolongée de classes à activité forte. Les crèmes et les gels sont destinés à des lésions aiguës, suintantes, au niveau des plis, ainsi que les muqueuses pour les crèmes, et les régions pileuses pour les gels. Les lotions sont réservées aux zones pileuses et certaines lésions étendues. Les pommades (grasses occlusives aux propriétés hydratantes) sont utilisées sur des lésions sèches, squameuses, kératosiques très croûteuses, pas sur les régions pileuses ni dans les plis (macération). La technique d'occlusion est à réserver aux lésions très épaisses, résistantes, de surface limitée et localisées au niveau des paumes, plantes de pieds et du cuir chevelu. Le patient doit connaître la surface corporelle maximale de 30% à ne pas dépasser, les risques de tolérance, apparaissant lors d'applications trop fréquentes (baisse d'efficacité accompagnée d'une hausse des EI) et d'autant plus importante que le DCO est puissant, d'effet rebond, s'il y a un arrêt brutal du traitement, et de perte d'efficacité, si la posologie et la durée du traitement ne sont pas respectées, pouvant devenir important.

Concernant les dérivés de la vitamine D, le patient doit savoir que les EI sont limités, essentiellement locaux et ne nécessitant qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement. Ils ne provoquent ni atrophie cutanée ni phénomène de tolérance, en revanche la forme lotion provoque des irritations, et c'est pour cela qu'il est nécessaire de ne pas l'appliquer directement sur le visage, de se laver les mains après utilisation et de ne pas dépasser les doses maximales recommandées par semaine (100 g/semaine et surface corporelle maximale de 40% à traiter).

Concernant le tazarotène, il doit être appliqué en couche mince sur toute la surface à traiter, une fois par jour le soir. Il ne faut l'appliquer que sur les zones de peau à traiter, en évitant les zones de peau saine, ainsi que les plis et le visage. Le patient doit savoir qu'il peut générer une sécheresse importante ou une irritation cutanée, et qu'il lui est alors recommandé d'utiliser un émollient gras permettant d'améliorer la tolérance du produit, à appliquer une heure après celle du tazarotène, pour ne pas interférer avec celui-ci. Enfin, pour éviter une irritation éventuelle, le patient peut recouvrir la peau saine entourant les plaques, en utilisant par exemple une pâte au zinc. Bien sûr, il faut bien se laver les mains après application afin d'éviter tout contact accidentel avec les yeux et le visage, et en cas de traitement d'un foyer psoriasique au niveau des mains, faire attention à ne pas mettre les mains en contact avec les yeux ou le visage. Une exposition excessive aux rayons UV, notamment ceux du soleil, n'est pas recommandée pendant le traitement. Pour terminer, les femmes en âge de procréer doivent être prévenues des risques tératogènes du médicament, et avoir une contraception efficace en cours.

Concernant l'application de l'anthraline, les mains doivent être protégées par des gants à usage unique, l'application se fera en couche mince à l'aide d'une spatule, d'un abaisse-langue ou d'un gant en plastique. Elle ne doit pas être appliquée à proximité des yeux, ni sur les muqueuses, ni dans les plis. L'occlusion doit être proscrite. Le temps d'application doit être précis. L'excès de pommade sera retiré avec un mouchoir en papier. Le malade prendra ensuite une douche avec un

savon acide, un savon alcalin favorisant la formation des dérivés colorés de l'anthraline. Après séchage de la peau, une crème adoucissante sera appliquée. Enfin, les vêtements sont souvent tâchés, de même que le matériel sanitaire. Les bains chauds et l'exercice physique seront déconseillés dans l'heure suivant les soins pour éviter l'irritation.

2. Médicaments par voie générale - photothérapie (181) (195) (201) (216) (285 - 290)

Concernant la prescription de MTX, c'est un traitement hebdomadaire, à prendre toujours le même jour, pour éviter des EI potentiellement graves. La prise de MTX peut être fractionnée en plusieurs prises dans la journée en cas de troubles digestifs. Un traitement par vitamines (Spéciafoldine®) peut être prescrit en accompagnement du MTX, qui ne doit jamais être pris le même jour que celui-ci. Les patients doivent éviter toute grossesse et toute conception d'enfant par une méthode contraceptive efficace, pendant le traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt de celui-ci. Ils doivent éviter l'utilisation de certains médicaments disponibles en automédication comme l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les EI les plus courants que le patient doit connaître sont les troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées...), la diminution des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes de leur sang, et la toxicité pour le foie, surtout s'il y a d'autres facteurs fragilisant le foie (alcool, surpoids, diabète...). La plupart de ces EI sont réversibles s'ils sont dépistés à temps, avec une surveillance régulière. Le patient doit donc avoir bien compris la nécessité d'un suivi de prescription rigoureux et d'une surveillance régulière (NFS...). Il doit accepter de modérer raisonnablement ou d'interrompre sa consommation de boissons alcoolisées. Il doit être fiable et « capable » de prévenir rapidement son dermatologue au moindre signe de toxicité ou lors d'événements intercurrents, des prises médicamenteuses notamment. Enfin, les patients doivent être prévenus d'un risque de modification de leur libido car il est rare qu'ils manifestent spontanément cet EI.

Concernant la prescription d'une photothérapie, le patient doit être informé des contraintes, des risques à court et à long terme, ainsi que les moyens pour les éviter. Cela permet d'obtenir du patient un consentement éclairé au traitement. Une fiche d'information validée (disponible sur le site www.sfdermato.org) doit lui être remise. Il faut insister auprès du patient sur la nécessité de prévenir de tout changement de traitement et de préciser toute application éventuelle qu'il aurait pu faire sur sa peau avant chaque séance. Aucune contraception préventive n'est imposée mais la PUVA doit être arrêtée en cas de grossesse déclarée. La Mélélanine® (PUVA) doit être prise en mangeant pour favoriser son absorption et éviter les nausées.

Concernant la prescription d'ACT, les patients doivent savoir que le médicament est mieux absorbé si les gélules sont prises au cours du repas. L'ACT est un traitement dont l'efficacité se met en place lentement après plusieurs mois, d'où la nécessité pour les patients d'attendre au moins trois mois pour évaluer l'amélioration de leur psoriasis. Le programme de prévention de la grossesse chez les femmes en âge de procréer doit être à jour et elles doivent avoir compris le risque

tératogène de l'ACT et la nécessité d'une contraception efficace qui en découle pendant le traitement et jusqu'à deux ans suivant l'arrêt du médicament. Ces patientes doivent consentir à ne pas consommer d'alcool pendant le traitement et dans les deux mois suivant son arrêt. Les EI sont généralement désagréables mais sans danger, et c'est au patient de décider s'il souhaite ou non poursuivre le traitement. Le suivi biologique est simple. Il consiste en un bilan lipidique et hépatique tous les trois mois pour confirmer la tolérance du médicament. Enfin, attention au risque d'hypoglycémie chez les diabétiques, et bien renforcer sa protection solaire à cause de l'amincissement de la peau.

Concernant la prescription de CsA, il faut bien insister sur le fait que le traitement s'effectue en deux prises par jour, ces prises se faisant avant le repas pour augmenter la biodisponibilité du médicament. Le patient doit signaler à tout professionnel de santé qu'il est sous ce traitement pour éviter toute interaction médicamenteuse potentielle. Les patients doivent savoir que le suivi médical est rigoureux, associant un bilan de contrôle et un examen clinique avec prise de la tension artérielle une fois par mois, une vérification régulière de l'état dentaire, et chez la femme une mise à jour gynécologique avec réalisation, s'il n'est pas fait régulièrement, d'un frottis cervicovaginal de dépistage afin d'éliminer une infection à HPV. Les EI les plus fréquents s'observent en début de traitement et ils peuvent comporter notamment une fatigue, un tremblement des doigts, des céphalées ou des effets digestifs (diarrhées, nausées...), l'atteinte de la fonction rénale étant plus rare et le plus souvent observée lors de traitements prolongés par CsA. Chaque patient doit bien sûr signaler à son dermatologue tout événement nouveau qui pourrait être imputé à la prise de CsA, surtout en cas de signes d'infection (fièvre, frissons, toux...). Concernant l'efficacité du traitement, les patients doivent faire preuve de patience. En effet, habituellement, l'effet positif de la CsA commence à être ressenti au bout d'un mois, et l'effet maximum est obtenu en environ trois à quatre mois. Pour terminer, la CsA modifiant l'immunité, les patients doivent éviter les expositions prolongées au soleil et protéger efficacement leur peau avec des crèmes solaires, pour limiter les risques d'apparition de cancers de la peau.

3. Médicaments biologiques (231) (260) (265) (291 - 299)

Concernant la délivrance des biomédicaments en officine, les injections sous-cutanées se font au niveau de la cuisse ou de l'abdomen (à l'exception d'une zone d'environ 5 cm autour du nombril), ou sur l'arrière du haut du bras. Chaque nouvelle injection doit être effectuée à 3 cm au moins du site de la précédente. Le patient doit savoir que des réactions locales bénignes, comme un érythème, une douleur ou un prurit, sont possibles lors de l'administration sous-cutanée des biomédicaments. Ces réactions s'observent le plus souvent au début du traitement et sont généralement transitoires. Il est donc important pour améliorer la tolérance locale de laisser réchauffer à température ambiante le produit en le sortant du réfrigérateur où il est conservé entre 2 et 8°C (attention à ce qu'il ne soit pas congelé), environ 15 minutes avant son injection, et de l'injecter très lentement (le réchauffer dans ses mains si nécessaire) au niveau de la zone choisie qui aura été préalablement refroidie par une

poche réfrigérée si besoin. Ensuite, comme ils entraînent une diminution des défenses de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux, tous les signes ou symptômes anormaux évocateurs d'une infection, comme une fièvre, une toux ou un écoulement nasal, doivent impérativement être signalés à son dermatologue par le patient, qui doit éviter le plus possible l'automédication. Enfin, une contraception efficace doit être mise en place et les grossesses doivent être évitées chez les femmes en âge de procréer.

Concernant la délivrance d'étanercept, le blanchiment obtenu est important mais jamais total, et variable selon les patients. Généralement, il se maintient sous traitement, mais des lésions peuvent réapparaître quelques mois après l'arrêt du traitement. Cependant, ces lésions restent sensibles au traitement, l'efficacité de l'étanercept lors de sa réintroduction étant inchangée. L'injection sous-cutanée est réalisée deux fois par semaine pendant trois mois, par une infirmière ou par le patient lui-même après une phase d'apprentissage, avant une évaluation de l'efficacité du traitement qui est soit arrêté en l'absence d'efficacité, ou poursuivi généralement à une injection par semaine. Pour améliorer la tolérance locale, le produit doit être réchauffé à la sortie du réfrigérateur puis injecté lentement en une minute. Enfin, certaines situations de la vie quotidienne nécessitent une adaptation du traitement, comme les vaccinations, les séjours à l'étranger, les soins dentaires ou les actes chirurgicaux, d'où l'importance pour les patients de toujours informer un professionnel de santé qu'ils sont traités par étanercept. Un suivi régulier est bien sûr nécessaire pendant le traitement.

Concernant la délivrance d'adalimumab, la majeure partie des conseils sont strictement identiques à ceux donnés au cours de la délivrance d'étanercept. Le patient doit avoir bien compris la posologie de l'adalimumab, à savoir que le traitement est administré à raison d'une injection sous-cutanée toutes les deux semaines après un traitement d'attaque les deux premières semaines (double dose la première semaine suivie d'une nouvelle injection la semaine suivante).

Concernant l'infliximab, la délivrance ne s'effectue pas en officine de ville. En effet, ce traitement est administré en milieu hospitalier en perfusion intraveineuse de deux heures, après réalisation du bilan préthérapeutique. La fréquence d'administration est d'abord rapprochée (zéro, deux puis six semaines) puis tous les deux mois ensuite. Le patient doit savoir que l'effet positif commence habituellement à être ressenti au bout d'un mois, avec un effet maximum obtenu en environ trois à quatre mois. La majeure partie des conseils sont strictement identiques à ceux donnés au cours de la délivrance de l'étanercept.

Concernant la délivrance d'ustekinumab, le patient doit connaître la posologie qui est d'une injection sous-cutanée à 0, 4 puis toutes les 12 semaines. La majeure partie des conseils sont strictement identiques à ceux donnés au cours de la délivrance de l'étanercept.

C. Produits de parapharmacie (283) (300 - 306)

Les soins cosmétiques sont complémentaires aux traitements du psoriasis. Ils réduisent la sensation d'inconfort et améliorent l'aspect esthétique de la peau, entraînant des répercussions positives sur la qualité de vie des patients atteints de psoriasis.

1. Soins hydratants/émollients cutanés (7) (107) (283) (284)

Contrairement à la peau normale qui contient 70% d'eau, la plus grande partie de cette eau étant contenue dans le derme avec une petite partie se trouvant au niveau de l'épiderme en majorité à l'intérieur des cellules, la peau psoriasique est sèche, rugueuse, avec une couche cornée épaissie, ce qui perturbe les échanges cellulaires et explique que cette peau peine à retenir l'eau provoquant une déshydratation.

Ces produits cosmétiques présentent donc un intérêt certain dans le traitement du psoriasis pour hydrater la peau, apaiser le prurit et décapier les lésions. En effet, même s'ils ne sont pas remboursés, ils sont utiles lorsqu'il existe une sécheresse ou une irritation cutanée provoquée par d'autres traitements locaux (acide salicylique, réducteurs, vitamine D) et généraux (ACT) ou au cours de la photothérapie. Au cours de cette dernière indication, il ne faut pas les appliquer juste avant l'irradiation ultraviolette car ils augmentent la transparence de la couche cornée et peuvent être responsables d'un accident phototoxique. Leur intérêt réside dans la prévention du dessèchement de la peau, par l'apport de substances capables de capter l'eau et de la retenir (urée, acide lactique, aminoacides), et le maintien du film hydrolipidique cutané grâce aux agents anti-déshydratants (vaseline, cire d'abeille, céramides). L'hydratation cutanée qu'ils procurent freine d'environ 50% le renouvellement épidermique d'une plaque et prévient les risques de récurrences.

Ce sont des formes galéniques plus ou moins grasses qui peuvent être appliquées plusieurs fois par jour, leur efficacité étant de courte durée. Au minimum, il est recommandé d'appliquer, après la douche sur une peau propre et légèrement humide, tous les matins un lait hydratant sur tout le corps et une crème hydratante riche sur le visage, et tous les soirs, des crèmes très riches doivent également être utilisées. Les crèmes et les laits pénètrent plus rapidement et ne laissent pas de film gras sur la peau, pouvant ainsi être utilisés sur tout le corps : crème Ictyane[®], Trixérat[®], lait Suppléance corps[®], lait hydratant Psoriane Saint Gervais[®]. De même, les baumes, constitués uniquement d'une phase huileuse, sont utilisés sur les parties particulièrement sèches telles que les genoux, les coudes et les lèvres (Baume Lipikar[®]).

2. Soins pour la toilette corporelle (visage, cuir chevelu, corps...) (283) (307) (308)

Pour la toilette du corps, il est conseillé de n'utiliser ni savons ni produits trop irritants ou gels douches trop décapants afin d'éviter le risque d'apparition du syndrome de Koebner. Il convient d'utiliser des pains dermatologiques, syndets (savons sans savon), gels, crèmes et huiles de douche hypoallergéniques (Lipikar[®] syndet, pain dermatologique au lait d'avoine, Exomega[®] gel moussant, Ictyane[®] crème de douche), les huiles associant des bases nettoyantes douces à des agents surgraissants, voire relipidants, qui renforcent le film protecteur cutané et favorisent l'hydratation des couches superficielles de la peau, répondant parfaitement au besoin de réconfort des peaux sèches à très sèches.

Pour la toilette du visage et du cou, en cas de présence de lésions, il faut utiliser l'un des produits non agressifs vu précédemment, sachant qu'il peut être préconisé de n'utiliser que des eaux nettoyantes sans rinçage type Sensiphase[®] ou Hydrabio[®], qui permettent d'éviter l'utilisation d'une eau pouvant être une source supplémentaire d'irritation pour la peau selon sa dureté, et de terminer par une pulvérisation généreuse d'eau thermale hydratante et apaisante, l'excédent d'eau étant éliminé, sans frotter, avec un mouchoir après une minute.

Pour le cuir chevelu, le recours à des shampoings traitants en traitement d'attaque peut être très utile pour décoller les squames et calmer les démangeaisons (Node K[®], Kertyol pso[®], Kerium[®], Sensinol[®]). Ils s'appliquent au niveau de la racine des cheveux et nécessitent un temps de pose de 5 minutes, puis un rinçage abondant en évitant l'utilisation d'eau trop chaude. En alternance avec les shampoings traitants puis après disparition des lésions, un shampoing avec une base lavante douce sera privilégié pour soulager puis protéger le cuir chevelu, sachant qu'il faut limiter au maximum le nombre de shampoings par semaine.

Après la douche, il est fortement conseillé de sécher la peau non pas en la frottant vivement (risque d'irritation), mais en la tamponnant doucement avec une serviette.

3. Kérotolytiques (3) (5) (7) (284)

Les squames qui couvrent les plaques psoriasiques deviennent fréquemment si épaisses et adhérentes qu'elles limitent l'absorption et l'efficacité des médicaments topiques, en particulier sur le cuir chevelu. Des agents kérotolytiques comme l'acide salicylique, l'urée et l'acide lactique peuvent les éliminer. Ils peuvent être appliqués sur les plaques de psoriasis en même temps que d'autres médicaments topiques, en tenant compte des contre-indications potentielles entre les formes, ou séparément.

Des crèmes sans acide salicylique, enrichies en alpha hydroxy-acides (AHA) comme l'acide lactique, au pouvoir kérotolytique, peuvent être utilisées (Ikérian[®] crème émollissante). L'acide salicylique est lui utilisé en préparation dans divers excipients gras (vaseline) ou en lotion durant quelques jours afin d'obtenir un décapage des lésions. Les concentrations d'acide salicylique varient de 2 à 10% en fonction du degré d'hyperkératose, de la surface à traiter et de l'âge de la maladie. Sur des surfaces limitées fortement kératosiques (kératodermie palmoplantaire), on utilise des concentrations d'acide salicylique de 5 à 10%. En cas d'utilisation sur des surfaces plus importantes, il est préférable de ne pas dépasser la concentration de 3% voire de 1% chez l'enfant, afin d'éviter l'absorption percutanée de l'acide salicylique qui peut engendrer une intoxication salicylée (polypnée, troubles de la conscience, acidose sanguine). De même, il est préférable de ne pas l'utiliser sur les muqueuses, au niveau des yeux ou sous un pansement occlusif. L'acide salicylique existe aussi en shampoing pour les patients atteints de psoriasis du cuir chevelu. Il peut être associé à d'autres principes actifs, en particulier les corticoïdes et l'antranile dont il favorise la stabilité (l'anthaline s'oxyde à l'air libre). Enfin, l'urée, qui possède également des propriétés hydratantes de la couche cornée, est quant à elle généralement proposée à des concentrations de

10% ou plus (Akérat 30[®] émulsion).

D. Cures thermales (7) (70) (309) (310)

La cure thermale se définit comme l'ensemble des thérapeutiques appliquées à un patient pendant son séjour dans une station thermale. Ceci inclut la crénothérapie, mais aussi le repos, le dépaysement, le climat et éventuellement les soins non thermaux, en particulier la rééducation fonctionnelle. La crénothérapie est à différencier de la thalassothérapie (utilisation d'eau de mer) et de l'hydrothérapie (utilisation de n'importe quelle eau)

Traitement médical naturel, la cure thermale offre une prise en charge globale. La thérapeutique thermale fait partie des médecines complémentaires. Au regard du nombre de patients psoriasiques existants, peu font un séjour en station thermale. Pourtant, la crénothérapie rend des services non négligeables liés à la qualité des eaux et à la détente psychologique. Elle est prescrite, le plus souvent, en complément des traitements classiques, et représente un moment privilégié où la corticothérapie locale pourra être diminuée, voire les traitements par voie générale ponctuellement interrompus. Ainsi, le thermalisme se révèle efficace face aux maladies chroniques telles que le psoriasis, même si les patients ne doivent pas croire que la cure sera la solution à tous leurs problèmes.

Les patients psoriasiques qui suivent des cures thermales ont souvent des psoriasis assez étendus, anciens et ont déjà bénéficié de nombreuses thérapeutiques locales ou générales. Bien souvent, les patients en reviennent apaisés et améliorés, et il est alors important qu'ils consultent leur dermatologue dans les semaines qui suivent leur retour de cure pour qu'ils jugent objectivement les résultats et adaptent si besoin le traitement d'entretien selon l'amélioration éventuelle.

1. Eaux minérales naturelles (EMN) (311)

(1) Définition

Une EMN est une eau microbiologiquement saine, provenant d'une nappe ou d'un gisement souterrain et exploitée à partir d'une ou plusieurs émergences naturelles ou forées constituant la source. Elle témoigne d'une stabilité de ses caractéristiques essentielles, notamment de composition (teneur en minéraux, oligoéléments...) et de température à l'émergence, qui n'est pas affectée par le débit de l'eau prélevée. Elle se distingue des autres eaux destinées à la consommation humaine par sa nature, caractérisée par sa teneur en minéraux, oligoéléments ou autres constituants, et par sa pureté originelle, l'une et l'autre caractéristiques ayant été conservées intactes en raison de l'origine souterraine de cette eau qui a été tenue à l'abri de tout risque de pollution. Pour pouvoir être utilisées dans les stations thermales, ces EMN doivent être douées de certaines propriétés bénéfiques à la santé reconnues par l'Académie Nationale de Médecine.

(2) Classification (312)

Elles peuvent être différenciées selon leurs caractères physiques (thermalité) ou chimiques (minéralisation). La thermalité correspond à la température d'émergence de l'eau et permet de classer les eaux minérales en quatre catégories allant des eaux froides (moins de 20°) aux eaux hyperthermales (plus de 50°) en passant par des eaux hypothermales (entre 20 et 35°) et thermales (entre 35 et 50°). Les caractères chimiques dépendent de la minéralisation de l'eau, constante pour chaque source mais très variable d'une source à l'autre. On distingue ainsi six principales classes d'eaux minérales : sulfurées, sulfatées, chlorurées, bicarbonatées, chlorobicarbonatées et oligominérales.

2. Prise en charge de la cure (311) (313) (314)

Avant de partir en cure thermale avec la prescription de leur dermatologue ou de leur médecin, les patients doivent faire une demande de prise en charge auprès de leur caisse d'Assurance Maladie. Elle comprend un questionnaire de prise en charge, visible en annexe 8, rempli par le professionnel de santé qui indique notamment l'affection dont souffrent les patients et la station thermale choisie, ainsi que la déclaration de leurs ressources. Le remboursement variera selon leurs ressources ou leur situation personnelle et l'affection dont ils sont atteints. Le professionnel de santé choisit un établissement dont l'orientation thérapeutique est le psoriasis, agréé et conventionné par l'Assurance maladie. La cure est fixée à 18 jours. La demande de prise en charge est remplie par le professionnel de santé qui prescrit la cure. Le patient joint une déclaration de ressources. La prise en charge comprend les honoraires médicaux et le forfait thermal. Le reste de la prise en charge (frais de transport, hébergement, voire indemnités journalières) sera établi en fonction des conditions de ressources du patient. La Caisse d'assurance maladie répond rapidement à la demande. Les honoraires médicaux comprennent un forfait de surveillance médicale par le médecin thermal pour l'ensemble de ses actes médicaux accomplis pendant la cure, qui est remboursé à 70%. S'y ajoutent éventuellement certains actes spécifiques complémentaires, eux aussi remboursés à 70%. Le forfait thermal, correspondant aux soins réalisés pendant la cure, est lui remboursé à 65% selon l'orientation thérapeutique de la station. Le patient reçoit aussi un formulaire de prise en charge pour les honoraires et le forfait. Dans certains cas particuliers, une hospitalisation peut être envisagée pendant la cure. Elle est bien sûr soumise à l'accord du médecin conseil.

3. Déroulement de la cure thermale (309) (314)

La base de la thérapeutique est l'hydrothérapie. Les centres de cures sont toujours situés autour d'une source d'eau minérale. Les soins comportent donc systématiquement un bain. Les bains sont en général suivis d'une douche ou d'une pulvérisation d'eau thermale. L'action combinée des douches et des bains a un effet sur l'hyperkératose et sur le prurit. Le prurit est un symptôme

fréquent et sous-estimé dans le psoriasis, pouvant être responsable d'une aggravation des lésions par un phénomène de Koebner. Les douches peuvent être administrées sous forme de douches filiformes ou de jets à haute pression, qui visent ainsi à réduire l'épaisseur des squames. Les patients reçoivent aussi au cours de leur cure des conseils d'hygiène, de prise en charge de leur maladie. L'environnement est favorable au calme et à l'absence de stress. Certains centres de cures développent un soutien psychologique pour les patients qui en ont besoin, ce qui est fréquent dans la maladie psoriasique.

a) Modes et techniques d'administration des EMN (311)

Il existe deux modes d'hydrothérapie. L'hydrothérapie interne se résume aujourd'hui à des cures de boissons (prise quotidienne de 100 à 300 ml d'eau thermale) utilisées dans toutes les stations, les cures de diurèse (jusqu'à 3 litres) étant surtout réservées aux pathologies urinaires et digestives. L'hydrothérapie l'externe met en contact ces EMN soit avec les muqueuses (sinus, nez...) soit avec la peau grâce à des douches (filiformes, au jet, baveuses...), des bains (d'eau minérale, aérobains, locaux...) ou des piscines thermales.

b) Produits thermaux dérivés

Ils sont principalement au nombre de trois. Les boues végéto-minérales, appelées aussi péloïdes, sont utilisées en applications locales. Leur faible conductivité thermique permet une bonne tolérance cutanée et le maintien prolongé de la chaleur au contact de la peau. Les vapeurs thermales, délivrées en étuve collective ou individuelle, ont également une tolérance thermique cutanée excellente. Enfin, les gaz sont utilisés selon de nombreuses modalités (inhalations, douches nasales au gaz, bains gazeux secs...).

4. Stations thermales spécialisées en dermatologie (315 - 318)

La Roche-Posay, dans la Vienne, est la plus importante station thermale française et européenne consacrée exclusivement aux maladies de la peau. En effet, plus de 50% des cures dermatologiques réalisées en France sont effectuées à La Roche-Posay. Sa vocation dermatologique repose notamment sur les propriétés apaisantes et anti-inflammatoires de son « eau de velours ». Faiblement minéralisée, elle doit son caractère exceptionnel au sélénium qu'elle contient. En équilibre parfaitement stable avec la silice et les bicarbonates de calcium, le sélénium lui confère ses propriétés anti-inflammatoires, anti-prurigineuses, cicatrisantes et anti-radicalaires en intervenant dans le métabolisme cellulaire. L'efficacité de cette eau a pu être démontrée dans des études scientifiques menées en collaboration avec des centres hospitaliers universitaires.

Quatre soins thermaux par jour sont prescrits par le médecin thermal. La douche filiforme est l'acte médical essentiel qui permet un massage profond du derme et un décapage progressif des

lésions. Les pulvérisations locales et/ou sur tout le corps constituent des soins apaisants et émollients, les bains simples ou aérogazeux ayant en plus une action hydratante. Enfin, la cure de boisson est l'accompagnement naturel des soins thermaux, sa faible minéralité permettant une ingestion facile pour assurer une bonne élimination des toxines. Des soins complémentaires non pris en charge (sauf la rééducation fonctionnelle) peuvent également être réalisés, comme par exemple le masque apaisant ou l'enveloppement dermatologique hydratant et émollient reposant respectivement sur l'application de compresses d'eau thermale et de Lipikar®. Cette eau est également une composante essentielle des produits pharmaceutiques du Laboratoire La Roche-Posay, comme le Lipikar® cité ici.

Ensuite viennent respectivement, selon le nombre de curistes effectuant une cure à visée dermatologique chaque année, Saint-Gervais-les-Bains (Haute-Savoie), Avène-les-Bains (Hérault), Mölitz-les-Bains (Pyrénées Orientales), Uriage-les-Bains (Isère), La Bourboule (Puy-de-Dôme)...

E. France Psoriasis (70) (319) (320)

Les associations de patients ont pour objectif principal de sortir le patient atteint d'une maladie chronique qui affecte sa qualité de vie d'un certain isolement. Cette entraide peut avoir un effet bénéfique sur la façon dont le malade peut vivre sa maladie. Créée en Novembre 1983, France Psoriasis, anciennement Association Pour la Lutte Contre le Psoriasis (APLCP), est l'émanation d'une longue réflexion et d'une préoccupation commune des initiateurs qui ont enduré ou endurent encore cette dermatose, responsable parfois d'une véritable altération de l'image de soi et des difficultés dans la communication avec autrui. Elle met progressivement en place des structures susceptibles de favoriser la prise en charge de cette maladie, notamment par le patient ou son entourage, en permettant une meilleure connaissance de la maladie, de ses conséquences affectives, sociales ou professionnelles, et de ses implications psychologiques. Toute l'action de cette association est orientée pour permettre à chacun d'apprendre à mieux vivre avec son psoriasis et de retrouver une certaine qualité de vie. Les objectifs s'orientent suivant quatre axes :

- l'entraide morale et psychologique vis-à-vis des patients atteints de psoriasis et de leur famille, dans le but d'éviter l'instauration d'un acharnement thérapeutique ou l'apparition d'une phase d'abattement pouvant entraîner un isolement du patient ;

- l'information et l'éducation par des actions concernant les malades sur les types de traitement, l'évolution de la maladie, l'hygiène de vie, l'automédication, le surdosage... Certaines actions visent le grand public, ou des publics ciblés (enfants, étudiants...), en vue d'une meilleure compréhension et acceptation de la maladie ;

- la recherche médicale, cette association étant souvent partenaire dans des études en double aveugle, avant la mise sur le marché des traitements, à la demande des laboratoires ou des chefs de cliniques dermatologiques ;

- la reconnaissance des patients auprès des organismes officiels et des institutions sociales.

Elle possède une organisation décentralisée avec des présidences départementales pour être au plus proche des patients et ainsi favoriser son action. Ensuite, comme les responsables ne sont pas médecins, un comité scientifique, composé de spécialistes du psoriasis, veille au sérieux des publications et des réalisations de l'association, et la soutient dans les démarches officielles entreprises pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de psoriasis. De nombreux moyens d'action peuvent être mis en place :

- l'utilisation de supports éducatifs tels que les publications : bulletin trimestriel (revue PSO), brochures d'information générale, articles de presse... ;

- l'organisation de conférences, débats, séminaires... où une matinée de communications, animée par des spécialistes, est destinée aux patients ;

- la participation à des émissions de radio ou de télévision, la réalisation de films ainsi que la réponse aux besoins d'information en milieu scolaire et dans l'enseignement paramédical par exemple ;

- la connaissance des centres de cure ainsi que leurs pratiques thérapeutiques, la durée des traitements, le coût, les possibilités d'hébergement... ;

F. Pharmacien-conseil (321) (322)

Initiés en 2012, les Points Conseils Psoriasis ont pour objectif de permettre aux patients en errance thérapeutique de réintégrer un parcours de soin pour une prise en charge réussie. Plus de 3000 pharmacies réparties sur l'hexagone et signalées par une affiche présentée en vitrine et dans l'officine ont rejoint cette initiative, après avoir été informées sur la pathologie lors d'une session d'information spécifique dispensée à l'officine pour toute l'équipe officinale, et par la remise d'un livret intitulé « l'essentiel sur le psoriasis » résumant les points-clé de la pathologie, ses répercussions sur la qualité de vie des patients et les traitements qui existent aujourd'hui. Ce guide rappelle également au pharmacien l'importance de son rôle dans l'accompagnement et le suivi des patients atteints de psoriasis, ainsi qu'en matière de conseils (hydratation, hygiène de vie et orientation vers des structures d'aide et d'écoute comme l'association France Psoriasis). Les conseils donnés par les pharmaciens de ces points conseils sont un véritable espoir pour les patients qui pensent avoir tout essayé. Leur rôle est d'écouter ces patients, les informer, les conseiller tout en les rassurant, les encourager à consulter un dermatologue et à contacter l'association de patients (pour un soutien, une mise à disposition de brochures, rencontrer d'autres malades...).

VIII. Conclusion (2) (7) (283)

Le psoriasis est une maladie qui présente un caractère familial et atteint toutes les classes d'âge avec deux pics particuliers : l'un avant 30 ans pour le psoriasis de type 1 et l'autre vers 50 ans pour le psoriasis de type 2. La prédisposition génétique à l'apparition de cette dermatose touchant essentiellement la peau (les articulations peuvent aussi être atteintes) est acquise, mais pour développer une lésion, il faut inévitablement un élément déclencheur associé, que représentent les facteurs environnementaux (infections, médicaments, stress...)

La forme classique du psoriasis est représentée par le psoriasis en plaques ; les zones de prédilection sont les faces d'extension des membres, la région lombosacrée, la face antérieure des genoux et les régions pré-tibiales, mais également le cuir chevelu et/ou les ongles. Les formes graves sont érythrodermiques, pustuleuses ou arthropathiques. L'histologie associe une hyperplasie épidermique, des troubles de la différenciation des Kc et des phénomènes inflammatoires dermiques.

L'évaluation objective de l'atteinte cutanée du psoriasis (score PASI) ainsi que de son retentissement sur la qualité de vie (score DLQI) est un élément essentiel à la prise de décision thérapeutique. L'objectif thérapeutique pour lutter contre le psoriasis est l'obtention d'un blanchiment des lésions permettant ainsi aux patients de mieux vivre au quotidien avec leur maladie. Cette dermatose se caractérise par l'alternance de périodes de poussées et de rémissions, le but du traitement étant que ces dernières soient aussi longues que possible.

Les traitements topiques peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres dans les psoriasis peu étendus (surface corporelle atteinte inférieure à 10%) et stables. Ils tiennent également une place essentielle dans certaines localisations particulières comme le cuir chevelu et les plis. Les traitements systémiques sont indiqués lorsque les traitements locaux deviennent trop contraignants devant l'étendue du psoriasis, en cas de résistance à ces traitements locaux ou lorsque le psoriasis retentit de façon importante sur la qualité de vie du patient.

Les traitements biologiques constituent la 3^{ème} ligne de traitements et ils offrent toute une palette de possibilités thérapeutiques nouvelles pour les patients psoriasiques en situation d'échec thérapeutique avec les traitements systémiques classiques. Il s'agit d'une famille très récente de médicaments qui présente un potentiel important, avec de nouvelles molécules bientôt commercialisées ou en développement avancé. Ils résultent des dernières avancées en matière d'immunologie. Une meilleure compréhension de la physiopathologie du psoriasis, maladie médiée par les LT (probablement de type Th17) où l'apparition de la plaque hyperkératosique est l'aboutissement de toute une cascade biochimique, immunologique, faisant intervenir de nombreux médiateurs cellulaires, a permis le développement de molécules de plus en plus spécifiques, aux effets immunomodulateurs plus ciblés, n'entraînant pas les EI classiques des traitements systémiques conventionnels. Une surveillance particulièrement attentive des patients, clinique et parfois biologique, reste cependant une obligation car on ne connaît encore que très imparfaitement leur sécurité à long terme. De plus, le coût très élevé de ces agents constitue un facteur limitant non

négligeable, expliquant ainsi l'utilisation de ces traitements biologiques en dernier recours.

A l'heure actuelle, il n'existe malheureusement pas de traitement curatif du psoriasis. La prise en charge est donc uniquement symptomatique et repose sur l'adaptation des nombreux médicaments et nombreuses stratégies thérapeutiques à un malade particulier, dans le but d'améliorer sa qualité de vie. En plus de la prescription habituelle des traitements, de plus en plus efficaces et espérons de mieux en mieux tolérés, une réelle information sur sa maladie et les médicaments prescrits, lui permettant de devenir acteur à part entière de la lutte contre sa maladie, doit être dispensée au patient.

IX. Bibliographie

- 1) K. IVANOVA, S. MÜLLER, P. ITIN *et al.* Psoriasis, 1ère partie : pathogenèse - clinique - comorbidités. Forum Médical Suisse. Volume 12, numéro 20-21, pages 410-5 (Mai 2012)
- 2) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 01/03/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283>
- 3) K. IVANOVA, S. MÜLLER, P. ITIN *et al.* Traitement du psoriasis en plaques - partie 1 : traitement local, photothérapie et traitement systémique conventionnel. Forum Médical Suisse. Volume 13, numéro 6, pages 105-111 (Février 2013)
- 4) F. BENHADOU, F. WILLAERT. Le psoriasis : au sujet d'une dermatose chronique. Revue Médicale de Bruxelles. Volume 32, numéro 4, pages 224-9 (Septembre 2011)
- 5) H. JACOBÉ, D. PARSONS, D. RUBENSTEIN. Psoriasis. Dans : Médecine interne de Netter. M. RUNGE, A. GREGANTI. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson. Chapitre 174, pages 1322-27 (2011)
- 6) L. DUBERTRET. Avant-propos - Sommaire - Historique. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 5-18 (2009)
- 7) A. DU-THANH, D. JULLIEN, C. GIRARD. Psoriasis. EMC - Dermatologie, [Article 98-520-A-10]. Volume 8, numéro 3, pages 1-20 (Août 2013)
- 8) Introduction. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 132, numéro 11-C2, page 5 (Novembre 2005)
- 9) Structure de la peau. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 132, numéro 11-C2, pages 7-32 (Novembre 2005)
- 10) E. MARIEB, K. HOEHN. Le système tégumentaire. Dans : Anatomie et physiologie humaines. Paris, Pearson. Pages 171-98 (2010)
- 11) M. DEMARCHEZ. La peau humaine normale (Janvier 2011). Consulté le 05/02/16 sur <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article9>
- 12) M. HAFTEK. Kératinisation épidermique. EMC - Dermatologie, [Article 98-010-A-10]. Pages 1-12 (2010)
- 13) M. DEMARCHEZ. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes (Octobre 2015). Consulté le 05/02/16 sur <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
- 14) M.A. LE BITOUX, M. HAFTEK. Physiologie cutanée : kératinisation épidermique. EMC - Podologie, [Article 27-070-A-20]. Pages 1-9 (2008)
- 15) B. DRENO. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 136, numéro S6, pages 247-51 (Octobre 2009)

- 16) C. PROST-SQARCIONI. Couche cornée et sa formation : Bases morphologiques et biochimiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 134, numéro 3-C2, pages 7-17 (Mars 2007)
- 17) H. MONTAUDIE, C. BERTOLOTTO, R. BALLOTTI *et al.* Physiologie du système pigmentaire. Mélanogenèse. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-015-A-10]. Volume 8, numéro 4, pages 1-10 (Novembre 2013)
- 18) L. MISERY. Innervation cutanée. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-030-A-10]. Volume 9, numéro 1, pages 1-6 (Février 2014)
- 19) M.S. DOUTRE. Le système immunitaire cutané. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 136, numéro S6, pages 257-62 (Octobre 2009)
- 20) Système immunitaire cutané. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 132, numéro 11-C2, pages 62-3 (Novembre 2005)
- 21) A. ELBE-BÜRGER, G. STINGL. Rôle des cellules dendritiques dans l'immunité : utilisation clinique possible. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 131, numéro 1, pages 93-103 (Janvier 2004)
- 22) C. PROST-SQARCIONI, S. FRAITAG, M. HELLER *et al.* Histologie fonctionnelle du derme. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 135, numéro 1P3, pages 5-20 (Janvier 2008)
- 23) S.G. CONSOLI, M. CHASTAING, L. MISERY. Psychiatrie et dermatologie. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-874-A-10]. Pages 1-18 (2010)
- 24) M. DEMARCHEZ. Le derme (Avril 2011). Consulté le 30/12/15 sur <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>
- 25) Vascularisation, innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 132, numéro 11-C2, pages 47-8 (Novembre 2005)
- 26) M. DEMARCHEZ. La jonction dermo-épidermique (Novembre 2015). Consulté le 30/12/15 sur <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
- 27) R. BARAN. Sémiologie unguéale. *La Presse Médicale*. Volume 43, numéro 11, pages 1208-15 (Novembre 2014)
- 28) Structure des annexes cutanées. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 132, numéro 11-C2, pages 33-46 (Novembre 2005)
- 29) A. NOSBAUM, J.F. NICOLAS. Dans : *Physiopathologie du psoriasis*. Montrouge, J. Libbey Eurotext, Guide EJD. 32 pages (2009)
- 30) D. JULLIEN. Physiopathologie du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 139, numéro S2, pages 68-72 (Avril 2012)
- 31) D. JULLIEN, M. SOLIGNAC. Une nouvelle vision du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 137, numéro 4S1, pages H3-H7 (Avril 2010)

- 32) D. JULLIEN. Psoriasis : une maladie systémique inflammatoire chronique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 135, numéro S6, pages 296-300 (Décembre 2008)
- 33) N. YAWALKAR, G. STINGL. Immunopathologie du psoriasis - Nouvelles thérapies dans le psoriasis. Dans : *Nouvelles prises en charge du psoriasis : Compte rendu d'après le Serono Symposium International, Berlin, 7 et 8 avril 2006*. ARES SERONO SYMPOSIA, I. CHARLAT. Paris, Masson. Pages 6-13 (2007)
- 34) A. ROZIERES, A. HENNINO, J.F. NICOLAS. Le TNF α dans la physiopathologie du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 133, numéro 2, pages 174-80 (Février 2006)
- 35) J.F. NICOLAS, F. BERARD, I. GUILLOT. Comment comprendre le psoriasis ? La revue du praticien. Volume 54, numéro 1, pages 28-34, rubrique éditoriale : monographie (Janvier 2004)
- 36) M. HEENEN. Le psoriasis : pathogenèse et traitement. *Revue Médicale de Bruxelles*. Volume 24, numéro 3, pages 139-47 (Juin 2003)
- 37) F. NESTLE, D. KAPLAN, J. BARKER. Mechanisms of disease : psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. Volume 361, numéro 5, pages 496-509 (Juillet 2009)
- 38) J.F. NICOLAS. Psoriasis - physiopathologie : comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. Volume 198, numéro 1, pages 17-30 (Janvier 2014)
- 39) M. AMMAR, C. SOUISSI-BOUHLAKA, A. GATI *et al.* Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathologie Biologie*. Volume 62, numéro 1, pages 10-23 (Février 2014)
- 40) J.J. GUILHOU. Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-190-A-10]. Volume 8, numéro 3, pages 1-17 (2000)
- 41) A. DU-THANH, D. JULLIEN, C. GIRARD. Psoriasis. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-520-A-10], infosup 10 : immunopathologie. Volume 8, numéro 3, pages 1-20 (Août 2013)
- 42) P. HUMBERT. Quoi de neuf en recherche dermatologique ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 135, numéro S7, page 326-34 (Décembre 2008)
- 43) G. FALGARONE, O. JAEN, M.C. BOISSIER *et al.* Dialogue entre les lymphocytes et les cellules dendritiques au cours de l'inflammation rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. Volume 72, numéro 4, pages 297-302 (Avril 2005)
- 44) F. PELLETIER, F. ANGELOT, F. GARNACHE-OTTOU. L'auto-inflammation dans le psoriasis : rôle des cellules dendritiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 137, numéro 2, pages 132-39 (Février 2010)
- 45) A. ROZIERES, B. BENSALD, F. BERARD. Système immunitaire cutané. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-015-B-10]. Volume 8, numéro 3, pages 1-7 (Août 2013)
- 46) N. YAWALKAR, LR. BRAATHEN. Le psoriasis vulgaire : de la pathogenèse au traitement. *Forum Médical Suisse*. Volume 6, numéro 23, pages 549-54 (Juin 2006)

- 47) F. NESTLE, C. CONRAD, B. HOMEY *et al.* Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *The Journal of Experimental Medicine*. Volume 202, numéro 1, pages 135-43 (Juillet 2005)
- 48) R. CLARK. Resident memory T cells in human health and disease. *Science Translational Medicine*. Volume 7, numéro 269 (Janvier 2015). Consulté le 16/02/16 sur www.ScienceTranslationalMedicine.org
- 49) L. JONARD, L. BANH, M. PRESSAC *et al.* Les défensines en physiopathologie humaine. *Immunoanalyse et Biologie Spécialisée*. Volume 21, numéro 6, pages 342-47 (Décembre 2006)
- 50) M. ABBAL. L'immunité innée partenaire essentiel de l'immunité adaptative. *Revue Française d'Allergologie*. Volume 53, numéro 7, pages 598-600 (Novembre 2013)
- 51) N. CACA BILJANOVSKA, M. V'LCKOVA LASKOSKA. Principles of biological therapy in psoriasis. *Prilozi*. Volume 34, numéro 1, pages 143-53 (Juin 2013)
- 52) M. SAMSON, D. LAKOMY, S. AUDIA. Les lymphocytes Th17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *La revue de Médecine Interne*. Volume 32, numéro 5, pages 292-301 (Mai 2011)
- 53) M. CORVAISIER-CHIRON, C. BEAUVILLAIN. Les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes Th17 : fonctions physiologiques et pathologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. Volume 40, numéro 424, pages 31-40 (Juillet-Août 2010)
- 54) B. GUILLOT, J.J. GUILHOU. Le psoriasis et son traitement. *Revue du rhumatisme*. Volume 69, numéro 6, pages 615-23 (Juin 2002)
- 55) A. DI CESARE, P. DI MEGLIO, F. NESTLE. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. Volume 129, numéro 6, pages 1339-50 (Juin 2009)
- 56) C. LYNDE, Y. POULIN, R. VENDER *et al.* Interleukin 17A : toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Volume 71, numéro 1, pages 141-50 (Juillet 2014)
- 57) A. BINARD, A. SARAUX. Inflammation rhumatismale. EMC - Appareil locomoteur, [Article 14-013-A-10]. Pages 1-20 (2006)
- 58) O. DEREURE. Quoi de neuf en recherche dermatologique ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 136, numéro S7, pages 407-16 (Décembre 2009)
- 59) M. ESSAKALLI, C. BRICK, N. BENNANI *et al.* Le lymphocyte Th17 dernier-né de la famille des lymphocytes T CD4+. *Pathologie Biologie*. Volume 58, numéro 6, pages 437-43 (Décembre 2010)
- 60) J. BARAUT, D. FARGE, F. JEAN-LOUIS *et al.* Les cytokines dans la sclérodermie systémique. *Pathologie Biologie*. Volume 60, numéro 2, pages 127-39 (Avril 2012)

- 61) J. KANITAKIS, P. MUNETTE, H. BACHELEZ *et al.* Données étiologiques et physiopathologiques. Dans : Psoriasis : de la clinique à la thérapeutique. J.F. NICOLAS, J. THIVOLET. Montrouge, J. Libbey Eurotext. Pages 139-71 (1997)
- 62) F. LIOTE. Pathogénie du rhumatisme psoriasique. Revue du Rhumatisme. Volume 69, numéro 6, pages 608-14 (Juin 2002)
- 63) F. ETHUIN, S. CHOLLET-MARTIN, L. JACOB. Un rôle nouveau pour les polynucléaires neutrophiles au cours du sepsis : cible et source d'interleukine-12. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. Volume 23, numéro 2, pages 132-37 (Mars 2004)
- 64) J. SIBILIA, D. WACHSMAN. Tumor necrosis factor : une cible thérapeutique. EMC - Appareil locomoteur, [Article 14-013-A-40]. Pages 1-16 (2002)
- 65) L. NOVELLI, M.S. CHIMENTI, A. CHIRICOZZI *et al.* The new era for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis : perspectives and validated strategies. Autoimmunity Reviews. Volume 13, numéro 1, pages 64-9 (Janvier 2014)
- 66) D. WENDLING. L'interleukine-23 : une cytokine clé dans les maladies inflammatoires chroniques. Revue du Rhumatisme. Volume 75, numéro 9, pages 773-75 (Octobre 2008)
- 67) L'interleukine 12. Revue des Maladies Respiratoires. Volume 20, numéro spécial, pages 519-20 (Juin 2003)
- 68) L. DUBERTRET. Evolution et facteurs déclenchants. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 37-9 (2009)
- 69) O. DEREURE. Psoriasis pustuleux généralisé : responsabilité de mutations du gène de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine 36. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 139, numéro 2, pages 163-64 (Février 2012)
- 70) D. BESSIS, P. BRUN, J. J. GUILHOU *et al.* Dans : Le psoriasis en médecine générale. Rueil-Malmaison, Arnette. 138 pages (2004)
- 71) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 24/11/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#paragraphe-2>
- 72) O. DEREURE. Identification moléculaire du locus PSORS2 : mutations et polymorphismes du gène CARD 14. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 140, numéro 1, pages 65-6 (Janvier 2013)
- 73) A. DU-THANH, D. JULLIEN, C. GIRARD. Psoriasis. EMC - Dermatologie, [Article 98-520-A-10], infosup 9 : génétique. Volume 8, numéro 3, pages 1-20 (Août 2013)
- 74) R. QUEIRO, S. ALONSO, M. ALPERI *et al.* La stratification par âge d'apparition de la maladie avec limite fixée à 30 ans : une méthode efficace pour identifier le psoriasis associé à PSORS1 chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. Revue du Rhumatisme. Volume 78, numéro 6, pages 534-36 (Décembre 2011)
- 75) O. DEREURE, J.J. GUILHOU. Épidémiologie et génétique du psoriasis. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 130, numéro 8-9, pages 829-36 (Août 2003)

- 76) L. MISERY, S. TOUBOUL, S. DUTRAY *et al.* Stress et dermatite séborrhéique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 134, numéro 11, pages 833-7 (Novembre 2007)
- 77) F. AMIEL-LEBIGRE. Événements stressants de la vie : méthodologie et résultats. *EMC - Psychiatrie*, [Article 37-401-E-10]. Pages 1-8 (2003)
- 78) I. BOURNERIAS. Psoriasis. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)*, [Article 2-0725]. Volume 9, numéro 2, pages 1-10 (Avril 2014)
- 79) N. ORTONNE, J.P. ORTONNE. Psoriasis : pathogénie. *La Presse Médicale*. Volume 28, numéro 23, pages 1259-65 (Juin 1999)
- 80) J.N. GIROUX. Psoriasis en gouttes : une éruption estivale. *La Revue du Praticien - Médecine Générale*. Volume 22, numéro 805, page 690, rubrique éditoriale : arrêt sur image (Septembre 2008)
- 81) C. BEYLOT. Aspects cliniques du psoriasis. *La Revue du Praticien*. Volume 54, numéro 1, pages 19-27, rubrique éditoriale : monographie (Janvier 2004)
- 82) L. DUBERTRET. Physiopathologie du psoriasis. Dans : *Psoriasis : de la clinique au traitement*. Paris, Ed. Med'Com. Pages 19-24 (2009)
- 83) M. JANIER, O. ZEHOU, E. CAUMES. Manifestations dermatologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Maladies infectieuses*, [Article 8-050-D-20]. Volume 10, numéro 2, pages 1-16 (Mai 2013)
- 84) D. ALCAIX. Manifestations rhumatologiques de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Appareil locomoteur*, [Article 14-207-B-10]. Volume 8, numéro 3, pages 1-14 (Juillet 2013)
- 85) J.P. LACOUR, C. BODEMER, H. ROGER *et al.* Clinique. Dans : *Psoriasis : de la clinique à la thérapeutique*. J.F. NICOLAS, J. THIVOLET. Montrouge, J. Libbey Eurotext. Pages 35-99 (1997)
- 86) N. KLUGER, A. DEBU, C. GIRARD *et al.* Psoriasis sur tatouage. *La Presse Médicale*. Volume 38, numéro 2, pages 338-339 (Février 2009)
- 87) M. LEDOUX, V. CHAZERAIN, P. SAIAG *et al.* Anite streptococcique et psoriasis en gouttes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 136, numéro 1, pages 37-41 (Janvier 2009)
- 88) G. LORETTE, M. SAMIMI. Quand évoquer un psoriasis ? *Revue du Rhumatisme Monographies*. Volume 78, numéro 3, pages 140-44 (Juin 2011)
- 89) CEDEF (collège des enseignants en dermatologie de France). Item 181 - Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 139, numéro 11S, pages A172-A178 (Octobre 2012)
- 90) A. SPARSA, J.M. BONNETBLANC. Lithium. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 131, numéro 3, pages 255-61 (Mars 2004)
- 91) M.T. LECCIA. Antipaludéens de synthèse en dermatologie. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-910-A-10]. Volume 8, numéro 1, pages 1-7 (Février 2013)

- 92) D. LARREY, P. COUZIGOU, J. DENIS. Hépatite chronique C : gestion des effets indésirables du traitement. Gastroentérologie Clinique et Biologique. Volume 31, numéro 8-9-C3, pages 20-8 (Août - Septembre 2007)
- 93) K. BASAVARAJ. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. International Journal of Dermatology. Volume 49, numéro 12, pages 1351-61 (Décembre 2010)
- 94) C. BIVER-DALLE, P. HUMBERT. Tabac et peau. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 137, numéro 8-9, pages 568-72 (Août 2010)
- 95) N. MEYER, P. ROMAN. Psoriasis et alcool. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 130, numéro 4, pages 409-12 (Avril 2003)
- 96) J.P. ORTONNE. Psoriasis, syndrome métabolique et ses composants. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 135, numéro S4, pages 235-42 (Février 2008)
- 97) M. BATTISTELLA. Actualités sur le psoriasis aux Journées Dermatologiques de Paris 2013. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 141, numéro HS2, pages 1-10 (Avril 2014)
- 98) E. MAHE, P. GNOSSIKE, M.L. SIGAL. Le psoriasis de l'enfant. Archives de pédiatrie. Volume 21, numéro 7, pages 778-86 (Juillet 2014)
- 99) G. BENS, F. MACCARI, E. ESTEVE. Psoriasis : une maladie systémique. La Presse Médicale. Volume 41, numéro 4, pages 338-348 (Avril 2012)
- 100) N. MEYER, R. VIRABEN, C. PAUL. Troubles addictifs et psoriasis : un exemple du rôle du dermatologue dans la médecine préventive ? Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 135, numéro S4, pages 259-62 (Février 2008)
- 101) L. DUBERTRET. La clinique et ses variations. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 25-33 (2009)
- 102) B. CRIBIER, E. GROSSHANS. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. EMC - Dermatologie, [Article 98-085-A-10]. Pages 1-16 (2002)
- 103) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 25/11/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#paragraphe-1>
- 104) L. DUBERTRET. Histopathologie. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 35-6 (2009)
- 105) N. FOUCHARD. Psoriasis plantaire. EMC - Podologie, [Article 27-070-A-70]. Pages 1-3 (2000)
- 106) B. CRIBIER. Psoriasis. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 131, numéro 4, pages 407-10 (Avril 2004)
- 107) F. DESABLENS, C. LOK. Traitement du psoriasis. Dans : Pharmacie clinique et thérapeutique. J. CALOP, C. FERNANDEZ, S. LIMAT. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson. Chapitre 59, pages 1199-221 (2008)

- 108) A. MAZA, I. DREYFUS, M. LAHFA *et al.* Psoriasis de l'enfant : prise en charge pratique. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. Volume 27, numéro 1, pages 1-8 (Février 2014)
- 109) B. CRIBIER. Psoriasis : formes rares ou inhabituelles. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 139, numéro S2, pages 39-45 (Avril 2012)
- 110) H. BACHELEZ. Psoriasis pustuleux. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 139, numéro S2, pages 34-8 (Avril 2012)
- 111) H. VAN LANDUYT. Le psoriasis palmoplantaire : diagnostic et stratégie thérapeutique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 125, numéro 3, pages 220-25 (Mars 1998)
- 112) M.A. RICHARD-LALLEMAND. État des lieux sur le psoriasis du cuir chevelu. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 136, numéro S3, pages 34-8 (Mai 2009)
- 113) D. SID-MOHAND. Le psoriasis du cuir chevelu : la vision du patient. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 136, numéro S3, pages 39-41 (Mai 2009)
- 114) R. BARAN. Comment reconnaître et traiter un psoriasis unguéal. *La Presse Médicale*. Volume 43, numéro 11, pages 1251-59 (Novembre 2014)
- 115) S. BOULINGUEZ. Le continuum psoriasique : un nouveau concept. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 5S1, pages H5-H7 (Mai 2011)
- 116) D. JULLIEN, B. FOURNIE, S. BOULINGUEZ. Onychopathie psoriasique : marqueur d'une atteinte inflammatoire profonde. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 6S1, pages H13-H17 (Juin 2011)
- 117) S. GOETTMANN, F. LIOTE. L'ongle et l'os psoriasiques. *Revue du Rhumatisme Monographies*. Volume 78, numéro 3, pages 131-39 (Juin 2011)
- 118) J.N. DAUENDORFFER, C. RENAUD-VILMER, B. CAVELIER-BALLOY : Le psoriasis génital chez l'homme. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 141, numéro 6-7, pages 466-72 (Juin 2014)
- 119) R. TOMB, H. HAJJ, E. NEHME. Manifestations buccales du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 137, numéro 11, pages 695-702 (Novembre 2010)
- 120) A. CLABAUT, V. VISEUX, SFDP (société française de dermatologie pédiatrique). Prise en charge du psoriasis de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 137, numéro 5, pages 408-15 (Mai 2010)
- 121) E. MAHE, Y. DE PROST. Psoriasis de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. Volume 17, numéro 7, pages 380-86 (Octobre 2004)
- 122) A.C. RAT. Épidémiologie de la spondyloarthrite au XXI^e siècle. *Revue du Rhumatisme Monographies*. Volume 81, numéro 4, pages 225-29 (Septembre 2014)
- 123) T. BARDIN. Rhumatisme psoriasique. *La Revue du Praticien*. Volume 54, numéro 1, pages 60-8, rubrique éditoriale : monographie (Janvier 2004)

- 124) B. FOURNIE. Rhumatisme psoriasique. EMC - Appareil locomoteur, [Article 14-246-A-10]. Pages 1-12 (2007)
- 125) H. BACHELEZ, P. CLAUDEPIERRE, S. BOULINGUEZ. Détection précoce du rhumatisme psoriasique : quels outils en pratique ? Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 138, numéro 6S1, pages H6-H9 (Juin 2011)
- 126) B FOURNIE, A DENIS, F LAPEGUE *et al.* Nouvelle imagerie des atteintes périphériques du rhumatisme psoriasique. Journal de Radiologie. Volume 91, numéro 1-C2, pages 126-39 (Janvier 2010)
- 127) F. LIOTE. Rhumatisme psoriasique : critères de classification, de diagnostic et de réponse thérapeutique. Revue du Rhumatisme Monographies. Volume 77, numéro 1, pages 67-73 (Février 2010)
- 128) Y. ALLANORE. Rhumatisme psoriasique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 129, numéro 12, pages 1401-04 (Décembre 2002)
- 129) C. SALLIOT, E. DERNIS, F. LAVIE. Diagnostic du rhumatisme psoriasique de forme périphérique : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse systématique de la littérature et de l'opinion d'experts. Revue du Rhumatisme. Volume 74, numéro S2, pages 15-22 (Décembre 2007)
- 130) L. DUBERTRET. Le rhumatisme psoriasique. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 41-4 (2009)
- 131) P. CLAUDEPIERRE, M. BAGOT. Rhumatisme psoriasique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 135, numéro S4, pages 263-68 (Février 2008)
- 132) L. DUBERTRET. Diagnostic différentiel. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 45-50 (2009)
- 133) B. CRIBIER, B. FLAGEUL, C. LOK *et al.* Diagnostic différentiel. Dans : Psoriasis : de la clinique à la thérapeutique. J.F. NICOLAS, J. THIVOLET. Montrouge, J. Libbey Eurotext. Pages 105-36 (1997)
- 134) E. MOLINARI, O. CHOSIDOW. Dans : La dermatite séborrhéique : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. 95 pages (2010)
- 135) L. DUBERTRET. Prise en charge des différentes formes de psoriasis. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 135-49 (2009)
- 136) S. LY. Dermatite séborrhéique de l'adulte (Février 2013). Consulté le 01/03/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1071&lang=fr>
- 137) P. GELOT, G. QUEREUX. Dermatite séborrhéique. EMC - Dermatologie, [Article 98-826-A-10]. Volume 7, numéro 4, pages 1-6 (Novembre 2012)
- 138) L. MISERY. Dermatite séborrhéique. EMC - AKOS (Traité de Médecine), [Article 2-0732]. Pages 1-5 (2011)
- 139) A. PETIT. Pityriasis rosé. EMC - Dermatologie, [Article 98-320-A-10]. Pages 1-7 (2002)

- 140) M. DUARTE REIS. Pityriasis rosé (Août 2014). Consulté le 01/03/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1627&lang=fr>
- 141) F. PRIGENT. Pityriasis rosé de Gibert. Archives de Pédiatrie. Volume 9, numéro 10, pages 1087-88 (Octobre 2002)
- 142) E. LE BIDRE. Lichen plan (Janvier 2013). Consulté le 01/03/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1189&lang=fr>
- 143) A.S. DUPOND. Lichen plan et dermatoses lichénoïdes. EMC - Dermatologie, [Article 98-525-A-10]. Volume 9, numéro 2, pages 1-11 (Mai 2014)
- 144) J.L. VERRET. Pityriasis rubrapilaire (Juillet 2009). Consulté le 01/03/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1268&lang=fr>
- 145) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 07/10/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283#ss-paragraphe-5-1>
- 146) L. DUBERTRET. La prise en charge thérapeutique. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 51-5 (2009)
- 147) L. DUBERTRET. Evaluation de la gravité du psoriasis et de son évolution sous traitement. Dans : Psoriasis : de la clinique au traitement. Paris, Ed. Med'Com. Pages 57-75 (2009)
- 148) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 20/04/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-2>
- 149) M. BODINEAU. Place des anti-TNF α dans la prise en charge actuelle du psoriasis : analyse de l'intérêt de leur utilisation au CHU de Nantes de 2005 à 2010. 156 pages. Thèse d'exercice - UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques - Université de Nantes (2011)
- 150) M. BASRA, R. FENECH, R. GATT *et al.* The Dermatology Life Quality Index 1994–2007 : a comprehensive review of validation data and clinical results. British Journal of Dermatology. Volume 159, numéro 5, pages 997–1035 (Novembre 2008)
- 151) COFEMER (collège français des enseignants universitaires de médecine physique et de réadaptation). Qualité de vie. Consulté le 03/11/15 sur http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/ECHELLES%20ADULTES%20TOME%202_page75.pdf.
- 152) A. LIEKENS. Mesure de la qualité de vie en relation avec la santé - échelles de qualité de vie SF12 et SF36 (Juillet 2011). Consulté le 03/11/15 sur <http://fr.scribd.com/doc/59168437/EchellesDeQualiteDeVieSF12etSF36#scribd>
- 153) ABBVIE. Parcours bon usage anti-TNF α - Score PASI : Psoriasis Area Severity Index. Consulté le 04/11/15 sur <http://www.abbviecare.fr/UserFiles/Documents/PASI.pdf>
- 154) P. HUMBERT. Les critères de sévérité du psoriasis. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 132, numéros 8-9, partie 2, pages 4-5 (Septembre 2005)
- 155) E PUZENAT, V BRONSARD, S PREY *et al.* What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Volume 24, supplément 2, pages 10-6 (Avril 2010)

- 156) L. NALDI, S. MERCURI. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy*. Volume 23, numéro 2, pages 114-8 (Mars-Avril 2010)
- 157) L. DUBERTRET. Les traitements. Dans : *Psoriasis : de la clinique au traitement*. Paris, Ed. Med'Com. Pages 77-127 (2009)
- 158) J. JOACHIM, N. FRANCOIS, P. PICCERELLE *et al.* Mécanismes et traitements du psoriasis. *La Presse Médicale*. Volume 34, numéro 22, pages 1727-36 (Décembre 2005)
- 159) C. PAUL, H. BACHELEZ. Traitement du psoriasis en pratique pour le rhumatologue. *Revue du Rhumatisme Monographies*. Volume 78, numéro 3, pages 145-51 (Juin 2011)
- 160) C. GERMAN, J. BARBE, S. THIEVENT *et al.* Psoriasis en plaques de l'adulte. Consulté le 01/03/16 sur <http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=1625>
- 161) V. FONTES, G. LORETTE. Traitement du psoriasis (II) : prescrire les traitements locaux dans le psoriasis. *La Revue du Praticien*. Volume 54, numéro 1, pages 40-2, rubrique éditoriale : monographie (Janvier 2004)
- 162) V. DESCAMPS. Du bon usage des nombreux traitements locaux : les adapter à la demande. *Le Concours Médical*. Volume 132, numéro 11, pages 465-7, rubrique éditoriale : santé au travail (Juin 2010)
- 163) C. GIRARD. Traiter le psoriasis en 2008. *La Revue du Praticien - Médecine Générale*. Volume 22, numéro 808, pages 858-60, rubrique éditoriale : santé au travail (Octobre 2008)
- 164) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 18/04/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-1>
- 165) J.C. BEANI, D. JULLIEN, A. BARBAUD *et al.* Traitement. Dans : *Psoriasis : de la clinique à la thérapeutique*. J.F. NICOLAS, J. THIVOLET. Montrouge, J. Libbey Eurotext. Pages 175-218 (1997)
- 166) B. LEBRUN-VIGNES, O. CHOSIDOW. Dermocorticoïdes. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-900-A-10]. Pages 1-12 (2011)
- 167) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 22/04/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-5>
- 168) S. FAURE. Dermocorticoïdes. *Actualités Pharmaceutiques*. Volume 53, numéro 537, pages 53-6 (Juin 2014)
- 169) CEDEF (collège des enseignants en dermatologie de France). Item 174 - Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 139, numéro 11S, pages A167-A171 (Octobre 2012)
- 170) D. WALLACH. Corticothérapie locale. Dans : *Guide pratique de dermatologie*. D. WALLACH, D. FARHI. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson. Chapitre 17, pages 322-27 (2007)
- 171) M. WEBER, S. LAUTENSCHLAGER. Traitement dermatologique : stéroïdes topiques. *Forum Médical Suisse*. Volume 6, numéro 14, pages 341-48 (Avril 2006)

- 172) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 28/07/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-7>
- 173) P. VEREECKEN, P. PROVOST, F. WILLAERT *et al.* Le traitement du psoriasis : sa stratégie et les nouvelles options. Revue Médicale de Bruxelles. Volume 28, numéro 4, pages 336-44 (Septembre 2007)
- 174) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 06/05/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-6>
- 175) F. AUBIN, M. ROGER, A. DEGOUY *et al.* Vitamine D et ses analogues (Septembre 2005). Consulté le 06/05/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1404&lang=fr>
- 176) Y. SCHOINDRE, B. TERRIER, J.E. KAHN *et al.* Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. La revue de Médecine Interne. Volume 33, numéro 2, pages 80-6 (Février 2012)
- 177) A. HENNO, M. De La BRASSINNE. La tératogénicité des traitements dermatologiques. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 131, numéro 6-7, pages 599-605 (Juin 2004)
- 178) J.C. GUILLAND. Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC - Endocrinologie-Nutrition, [Article 10-540-A-10]. Pages 1-21 (2009)
- 179) Fiche médicament : ZORAC[®] 0,1% gel. Consulté le 23/05/15 sur <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=18171>
- 180) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 21/05/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-8>
- 181) P. BERBIS. Rétinoïdes. EMC - Dermatologie, [Article 98-938-A-10]. Pages 1-16 (2009)
- 182) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 20/04/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1365&lang=fr#ss-paragraphe-3-4>
- 183) J.J. GUILHOU. Psoriasis : traitement. EMC - Dermatologie, [Article 98-190-A-20]. Volume 8, numéro 3, pages 1-10 (2000)
- 184) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 20/04/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-3>
- 185) S. AZIB, E. DELAPORTE. Goudrons (Avril 2014). Consulté le 22/04/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1364&lang=fr>
- 186) O. BAYROU, C. JOUANIQUE. Effets indésirables des soins capillaires. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique, [Article 50-190-C-10]. Pages 1-6 (2001)
- 187) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 22/04/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-4>
- 188) F. TRUCHETET, C. VOILLIOT. Anthraline (Décembre 2013). Consulté le 22/04/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1336&lang=fr>

- 189) U. MROWIETZ, K. KRAGBALLE, K. REICH *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis : a European consensus. Archives of Dermatological Research. Volume 303, numéro 1, pages 1-10 (Janvier 2011)
- 190) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 23/05/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-7-1>
- 191) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 04/08/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-7-6>
- 192) M. BEYLOT-BARRY, M. LE MAITRE. Méthotrexate. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 138, numéro 12, pages 833-5 (Décembre 2011)
- 193) N. MEYER, R. VIRABEN, C. PAUL. Immunosuppresseurs systémiques en dermatologie. EMC - Dermatologie, [Article 98-950-A-30]. Pages 1-14 (2008)
- 194) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 24/06/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-7-4>
- 195) I. BOURNERIAS. Méthotrexate (Novembre 2014). Consulté le 24/06/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1375&lang=fr>
- 196) S. BOULINGUEZ. Prescription et surveillance d'un traitement par agent systémique ou biothérapie dans le psoriasis. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 137, numéro 4S1, pages H8-H12 (Avril 2010)
- 197) V. DESSUS, G. CHEVREL. Méthotrexate - Antimétabolite : antifolique - Métoject[®], Ledertrexate[®]. Dans : 300 médicaments injectables. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson. Pages 240-3 (2012)
- 198) V. PESTRE, L. MOUTHON. Manifestations pulmonaires associées aux immunosuppresseurs utilisés dans les transplantations et les maladies auto-immunes. La Presse Médicale. Volume 39, numéro 9, pages 878-86 (Septembre 2010)
- 199) D. LAHARIE, E. TERREBONNE, J. VERGNIOL *et al.* Foie et méthotrexate. Gastroentérologie Clinique et Biologique. Volume 32, numéro 2, pages 134-42 (Février 2008)
- 200) M.A. RICHARD, J.C. GUILLAUME. Méthotrexate. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 134, numéro 12, pages 923-6 (Décembre 2007)
- 201) J.C. BEANI. Photothérapie UVB et PUVAthérapie (Avril 2012). Consulté le 27/05/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1384&lang=fr>
- 202) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 25/05/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-7-2>
- 203) J.C. BEANI. Traitement du psoriasis (III) : prescrire une photothérapie dans le psoriasis. La Revue du Praticien. Volume 54, numéro 1, pages 43-7, rubrique éditoriale : monographie (Janvier 2004)

- 204) E. REDON, A.C. BURSZTEJN, C. LOOS *et al.* Étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance de la photothérapie UVB TL01 et de la Puvathérapie dans le psoriasis palmoplantaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 137, numéro 10, pages 597-603 (Octobre 2010)
- 205) J.C. BEANI, M. JEANMOUGIN. Photothérapies du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 12, pages 826-28 (Décembre 2011)
- 206) F. AUBIN. Photo-immunologie : effets immunologiques des radiations ultraviolettes et implications en dermatologie. *EMC - Dermatologie*, [Article 98-780-A-10]. Volume 7, numéro 1, pages 1-10 (2012)
- 207) J.C. BEANI, M. JEANMOUGIN. La photothérapie UVB à spectre étroit dans le psoriasis vulgaire : utilisation pratique et préconisations de la Société Française de Photodermatologie. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 137, numéro 1, pages 21-31 (Janvier 2010)
- 208) G. ROTTELEUR. Lasers (Septembre 2005). Consulté le 04/06/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1372&lang=fr>
- 209) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 04/06/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#paragraphe-4>
- 210) L. DUBERTRET. Acitrétine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 12, pages 829-32 (Décembre 2011)
- 211) P. BRUN. Traitement du psoriasis (IV) : prescrire les rétinoïdes dans le psoriasis. *La revue du Praticien*. Volume 54, numéro 1, pages 48-51, rubrique éditoriale : monographie (Janvier 2004)
- 212) P. BERBIS. Rétinoïdes : mécanismes d'action. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 137, numéro S3, pages 97-103 (Novembre 2010)
- 213) Médicaments utilisés en dermatologie. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 130, numéro 10, pages 905-7 (Octobre 2003)
- 214) L. MARTZOLFF, M. HUBER, R. DUKIC *et al.* La pneumopathie associée à l'acitrétine : une complication du traitement du psoriasis à ne pas méconnaître. *La Revue de Médecine Interne*. Volume 29, numéro 5, pages 393-96 (Mai 2008)
- 215) M. KEMULA, H. BACHELEZ. Traitement du psoriasis (VI) : prescrire les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs dans le psoriasis. *La Revue du Praticien*. Volume 54, numéro 1, pages 56-9, rubrique éditoriale : monographie (Janvier 2004)
- 216) J.M. LACHAPELLE. Ciclosporine (Septembre 2005). Consulté le 26/06/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1351&lang=fr>
- 217) C. PAUL, H. GARAT. Ciclosporine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 12, pages 836-8 (Décembre 2011)
- 218) M.S. DOUTRE. Ciclosporine : Néoral[®], Sandimmun[®]. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 134, numéro 12, pages 929-33 (Décembre 2007)

- 219) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 25/06/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-7-5>
- 220) E. THERVET, J. ZUBER, R. SBERRO *et al.* Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie & Thérapeutique*. Volume 7, numéro 7, pages 566-81 (Décembre 2011)
- 221) I. MARIE. Hypertension artérielle d'origine médicamenteuse et toxique. *EMC - Cardiologie*, [Article 11-301-G-10]. Pages 1-8 (2010)
- 222) B. MEGARBANE, L. KONTAR. Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. *Réanimation*. Volume 15, numéro 4, pages 303-9 (Août 2006)
- 223) S. KARIE, V. LAUNAY-VACHER, G. DERAY *et al.* Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie & Thérapeutique*. Volume 6, numéro 1, pages 58-74 (Février 2010)
- 224) L. DUBERTRET. Espoirs thérapeutiques. Dans : *Psoriasis : de la clinique au traitement*. Paris, Ed. Med'Com. Pages 151-3 (2009)
- 225) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 04/08/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-6-9>
- 226) M. LAHFA. Tacrolimus (Septembre 2005). Consulté le 04/08/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1395&lang=fr>
- 227) K. IVANOVA, S. MÜLLER, P. ITIN *et al.* Traitement du psoriasis en plaques - partie 2 : biomédicaments. *Forum Médical Suisse*. Volume 13, numéro 7, pages 128-135 (Février 2013)
- 228) J. SIBILIA. Naissance et développement de l'immunothérapie ciblée : la révolution des biomédicaments. *Revue du Rhumatisme*. Volume 74, numéro S3, pages 42-51 (Novembre 2007)
- 229) L. FRENZEL. Mise au point : biothérapies ciblant le système immunitaire. *La Revue du Praticien*. Volume 65, numéro 1, pages 12-20, rubrique éditoriale : pratique médicale (Janvier 2015)
- 230) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 03/07/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-7-7>
- 231) F. PILLON, J. BUXERAUD. Les traitements systémiques du psoriasis. *Actualités Pharmaceutiques*. Volume 54, numéro 548, pages 26-32 (Septembre 2015)
- 232) A. SEMBLE, S. DAVIS, S. FELDMAN. Safety and tolerability of TNF α inhibitors in psoriasis : a narrative review. *American Journal of Clinical Dermatology*. Volume 15, numéro 1, pages 37-43 (Février 2014)
- 233) A. GOODFELLOW, M. ST-JACQUES. Thérapies biologiques du psoriasis. *Dermatologie - Conférences scientifiques*. Volume 3, numéro 4 (Avril 2004)
- 234) M. HEENEN, T. SIMONART. Traitement du psoriasis par thérapies biologiques. *Revue Médicale de Bruxelles*. Volume 29, numéro 1, pages 37-40 (Février 2008)
- 235) J.L. TEILLAUD. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *La Presse Médicale*. Volume 38, numéro 5, pages 825-31 (Mai 2009)

- 236) P. CHAMES, M. VAN REGENMORTEL, E. WEISS *et al.* Therapeutic antibodies : successes, limitations and hopes for the future. *British Journal of Pharmacology*. Volume 157, numéro 2, pages 220-33 (mai 2009)
- 237) L. ARNAUD, J. HAROCHE, J.C. PIETTE. Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ? *La Presse Médicale*. Volume 38, numéro 5, pages 749-60 (Mai 2009)
- 238) C. BARDET, J. COOK-MOREAU. Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître. *Actualités Pharmaceutiques*. Volume 52, numéro 530, pages 18-22 (Novembre 2013)
- 239) V. DESCAMPS. Éfalizumab : Raptiva[®]. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 134, numéro 12, pages 982-6 (Décembre 2007)
- 240) H. BACHELEZ. Les recommandations européennes et anglaises sur la place des biothérapies dans le psoriasis modéré à sévère. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 2S2, pages H14-H17 (Avril 2011)
- 241) E. EDSON-HEREDIA, K. STERLING, C. ALATORRE *et al.* Heterogeneity of response to biologic treatment : perspective for psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. Volume 134, numéro 1, pages 18-23 (Janvier 2014)
- 242) Consulté le 15/09/15 sur <https://www.psoriasis.org/media/press-releases/amevive-alefacept-voluntarily-discontinued-us>.
- 243) W. WEGER. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British Journal of Pharmacology*. Volume 160, numéro 4, pages 810-20 (Juin 2010)
- 244) F. AUBIN, H. BACHELEZ, J.C. BEANI *et al.* Les biothérapies du psoriasis : quelle attitude après la suspension de commercialisation du Raptiva[®] ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 136, numéro 5, pages 399-401 (Mai 2009)
- 245) T. PINTO-ALMEIDA, T. TORRES. Biologic therapy for psoriasis - still searching for the best target. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Volume 89, numéro 2, pages 365-7 (Avril 2014)
- 246) I. KIM, C. WEST, S. KWATRA *et al.* Comparative Efficacy of Biologics in Psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*. Volume 13, numéro 6, pages 365-74 (Décembre 2012)
- 247) D. WENDLING, J.C. BALBLANC, D. BRIANCON *et al.* Induction ou réactivation de psoriasis cutané par les agents anti-TNF α . *Revue du Rhumatisme*. Volume 75, numéro 5, pages 451-4 (Mai 2008)
- 248) H. LIOTE. Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention. *Revue des Maladies Respiratoires*. Volume 25, numéro 10, pages 1237-49 (Décembre 2008)
- 249) D. JULLIEN. Anticorps anti-médicament, auto-anticorps et traitements biologiques du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 139, numéro S2, pages 58-67 (Avril 2012)

- 250) C. STRADY, P. BROCHOT, K. AININE *et al.* Tuberculose lors d'un traitement par agents inhibiteurs du TNF α . La Presse Médicale. Volume 35, numéro 11-C2, pages 1765-72 (Novembre 2006)
- 251) M. HELLO, S. BARBAROT, J. CONNAULT. Manifestations cutanées des thérapies ciblées. La Revue de Médecine Interne. Volume 33, numéro 5, pages 273-8 (Mai 2012)
- 252) M. VIGUIER, P. RICHETTE, H. BACHELEZ *et al.* Surveillance dermatologique d'un patient traité par les molécules ciblant le TNF α . Revue du Rhumatisme Monographies. Volume 78, numéro 3, pages 166-72 (Juin 2011)
- 253) D. FARHI, N. DUPIN. Biothérapies dans le psoriasis. La Presse Médicale. Volume 38, numéro 5, pages 832-43 (Mai 2009)
- 254) HAS (haute autorité de santé). Tests *in vitro* de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma (Juin 2015). Consulté le 16/07/15 sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf
- 255) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 03/07/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-7-9>
- 256) L. DUBERTRET. Psoriasis (Mars 2013). Consulté le 03/07/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#ss-paragraphe-7-8>
- 257) V. GOËB, M. ARDIZZONE, L. ARNAUD *et al.* Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de Santé française. Revue du Rhumatisme. Volume 80, numéro 5, pages 459-66 (Octobre 2013)
- 258) K. LANFANT-WEYBEL, T. LEQUERRE, O. VITTECOQ. Anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. La Presse Médicale. Volume 38, numéro 5, pages 774-87 (Mai 2009)
- 259) A. SPARSA. Étanercept : Enbrel[®]. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 134, numéro 12, pages 972-7 (Décembre 2007)
- 260) V. DESCAMPS. Etanercept (Septembre 2014). Consulté le 18/07/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1632&lang=fr>
- 261) J.P. ORTONNE. Prise en charge thérapeutique du psoriasis en plaques : apport des anti-TNF α . Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 132, numéro 8-9-C2, pages 6-9 (Septembre 2005)
- 262) A. LEVY-ROY, R. PORCHER, A. DE FONCLARE *et al.* Efficacité des anti-TNF α dans le psoriasis : revue systématique et représentation graphique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 136, numéro 4, pages 315-22 (Avril 2009)
- 263) P. CLAUDEPIERRE, D. WENDLING, J.D. COHEN. Anti-TNF α dans le traitement du rhumatisme psoriasique. La Presse Médicale. Volume 35, numéro 4-C2, pages 647-55 (Avril 2006)

- 264) K. PAPP, S. TYRING, M. LAHFA *et al.* A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis : safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology*. Volume 152, numéro 6, pages 1304-12 (Juin 2005)
- 265) F. AUBIN, H. BARTHELEMY, GROUPE DE RECHERCHE SUR LE PSORIASIS. Adalimumab (Février 2014). Consulté le 20/07/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1603>
- 266) J. LEVANG, F. AUBIN. Gestion des traitements lourds - Adalimumab : Humira®. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 135, numéro 10, pages 710-3 (Octobre 2008)
- 267) A. MENTER, S. TYRING, K. GORDON *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis : A randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Volume 58, numéro 1, pages 106-15 (Janvier 2008)
- 268) C. GOUJON, H. BACHELEZ. Infliximab. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 12, pages 839-41 (Décembre 2011)
- 269) R. MÖSSNER, M. SCHÖN, K. REICH. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clinics in Dermatology*. Volume 26, numéro 5, pages 486-502 (Septembre-Octobre 2008)
- 270) K. KOFOED, L. SKOV, C. ZACHARIAE. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. Volume 95, numéro 2, pages 133-9 (Février 2015)
- 271) J. SIBILIA, C. SORDET, C. VAROQUIER *et al.* Biomédicaments et petites molécules immunomodulatrices et immunosuppressives. EMC - AKOS (Traité de Médecine), [Article 7-1210]. Volume 7, numéro 4, pages 1-11 (Octobre 2012)
- 272) M. FEELY, B. SMITH, J. WEINBERG. Novel psoriasis therapies and patient outcomes, part 2 : biologic treatments. *Cutis*. Volume 95, numéro 5, pages 282-90 (Mai 2015)
- 273) C. GOUJON, J.P. ORTONNE, GROUPE DE RECHERCHE SUR LE PSORIASIS. Ustekinumab (Mai 2014). Consulté le 28/07/15 sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1618&lang=fr>
- 274) K. PAPP, R. LANGLEY, M. LEBWOHL *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *The Lancet*. Volume 371, numéro 9625, pages 1675-84 (Mai 2008)
- 275) Y. MANSOURI, G. GOLDENBERG. New systemic therapies for psoriasis. *Cutis*. Volume 95, numéro 3, pages 155-60 (Mars 2015)
- 276) L. MEUNIER. Quoi de neuf en thérapeutique dermatologique ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 141, numéro S4, pages 643-53 (Décembre 2014)
- 277) F. BRAITEH, S. HYMES, S. GIRALT *et al.* Complete remission of psoriasis after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 26, numéro 27, pages 4511-3 (Septembre 2008)

- 278) E. SWENSON, N. THEISE. Stem cell therapeutics : potential in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. Volume 3, pages 1-10 (Janvier 2010)
- 279) T. MASSZI, A. FARKAS, P. REMENYI *et al.* Ten-Year remission of psoriasis after allogeneic but not autologous bone marrow transplantation. *Dermatology*. Volume 212, numéro 1, pages 88-9 (Novembre 2005)
- 280) S. ARACTINGI. Quoi de neuf en thérapeutique dermatologique ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 139, numéro S5, pages 223-8 (Décembre 2012)
- 281) M. FEELY, B. SMITH, J. WEINBERG. Novel psoriasis therapies and patient outcomes, part 3 : systemic medications. *Cutis*. Volume 96, numéro 1, pages 47-53 (Juillet 2015)
- 282) B. GUILLOT. Quoi de neuf en thérapeutique dermatologique ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 140, numéro S3, pages 293-302 (Novembre 2013)
- 283) N. VIDAL EHRMANN. Le psoriasis : physiopathologie, données épidémiologiques, traitements et conseils à l'officine. 251 pages. Thèse d'exercice - UFR Sciences pharmaceutiques - Université Bordeaux 2 (2007)
- 284) F. PILLON, J. BUXERAUD, F. COUIC-MARINIER. Les traitements locaux du psoriasis. *Actualités Pharmaceutiques*. Volume 54, numéro 548, pages 21-5 (Septembre 2015)
- 285) Fiche d'information patient : traitement par méthotrexate. Service de dermatologie - Hôpital Trousseau - Tours. Consulté le 25/06/15 sur <http://dermatologie-tours.fr/wp-content/uploads/2014/11/traitement-par-methotrexate.pdf>.
- 286) Fiche d'information patient : traitement par ciclosporine. Service de dermatologie - Hôpital Trousseau - Tours. Consulté le 01/07/15 sur <http://dermatologie-tours.fr/wp-content/uploads/2014/11/traitement-par-ciclosporine.pdf>.
- 287) Fiche patient : conseils aux patients ayant un psoriasis et utilisant le Soriatane[®]. *La Revue du Praticien*. Volume 54, numéro 1, page 70, rubrique éditoriale : monographie (Janvier 2004)
- 288) GROUPE DE RECHERCHE SUR LE PSORIASIS DE LA SFD (société française de dermatologie). Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par méthotrexate. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 12, pages 861-2 (Décembre 2011)
- 289) GROUPE DE RECHERCHE SUR LE PSORIASIS DE LA SFD (société française de dermatologie). Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par la ciclosporine orale. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 138, numéro 12, pages 863-4 (Décembre 2011)
- 290) Fiche d'information patient : traitement par acitrétine. Service de dermatologie - Hôpital Trousseau - Tours. Consulté le 24/06/15 sur <http://dermatologie-tours.fr/wp-content/uploads/2014/11/traitement-par-soriatane.pdf>.
- 291) Fiche d'information patient : traitement par étanercept. Service de dermatologie - Hôpital Trousseau - Tours. Consulté le 20/07/15 sur <http://dermatologie-tours.fr/wp-content/uploads/2014/11/traitement-par-enbrel.pdf>.

- 292) Fiche d'information patient : traitement par infliximab. Service de dermatologie - Hôpital Trousseau - Tours. Consulté le 28/07/15 sur <http://dermatologie-tours.fr/wp-content/uploads/2014/11/traitement-par-remicade.pdf>.
- 293) GROUPE DE RECHERCHE SUR LE PSORIASIS DE LA SFD (société française de dermatologie). Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'infliximab (Rémicade®). Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 138, numéro 12, pages 865-7 (Décembre 2011)
- 294) GROUPE DE RECHERCHE SUR LE PSORIASIS DE LA SFD (société française de dermatologie). Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'ustekinumab (Stelara®). Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 138, numéro 12, pages 874-5 (Décembre 2011)
- 295) Fiche d'information patient : traitement par ustekinumab. Service de dermatologie - Hôpital Trousseau - Tours. Consulté le 28/07/15 sur <http://dermatologie-tours.fr/wp-content/uploads/2014/11/traitement-par-stelara.pdf>.
- 296) M. MEDJOUB, S. LIMAT, M.C. WORONOFF-LEMSI. Les biothérapies dans les maladies inflammatoires et auto-immunes : les anti-TNF α . Soins. Volume 52, numéro 719, pages 59-61 (Octobre 2007)
- 297) GROUPE DE RECHERCHE SUR LE PSORIASIS DE LA SFD (société française de dermatologie). Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'adalimumab (Humira®). Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 138, numéro 12, pages 868-70 (Décembre 2011)
- 298) Fiche d'information patient : traitement par adalimumab. Service de dermatologie - Hôpital Trousseau - Tours. Consulté le 24/07/15 sur <http://dermatologie-tours.fr/wp-content/uploads/2014/11/traitement-par-humira.pdf>.
- 299) GROUPE DE RECHERCHE SUR LE PSORIASIS DE LA SFD (société française de dermatologie). Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'étanercept (Enbrel®). Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 138, numéro 12, pages 871-3 (Décembre 2011)
- 300) LA ROCHE-POSAY - LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE. Consulté le 22/12/15 sur <http://www.laroche-posay.fr/>.
- 301) A-DERMA - AVOINE RHEALBA®. Consulté le 22/12/15 sur <http://www.aderma.fr/>.
- 302) S. FAURE. Médicaments du psoriasis (2/2). Actualités Pharmaceutiques. Volume 53, numéro 540, pages 57-8 (Novembre 2014)
- 303) URIAGE EAU THERMALE. Consulté le 22/12/15 sur <http://www.uriage.com/FR/fr>.
- 304) DUCRAY - LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES. Consulté le 22/12/15 sur <http://www.ducray.com/fr-fr>.

- 305) BIODERMA - LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE. Consulté le 22/12/15 sur <http://www.bioderma.fr/>.
- 306) EAU THERMALE AVENE. Consulté le 22/12/15 sur <http://www.eau-thermale-avene.fr/>.
- 307) G. BEYLOT. L'hydratation du visage. Actualités Pharmaceutiques. Volume 50, numéro 503, pages 51-4 (Février 2011)
- 308) G. BEYLOT. Les produits d'hygiène corporelle. Actualités Pharmaceutiques. Volume 50, numéro 508, pages 57-60 (Septembre 2011)
- 309) AUVERGNE THERMALE. Le guide auvergne thermale : cure thermale et séjour santé, édition 2012. Consulté le 29/09/15 sur <http://www.auvergne-thermale.com/download/320---guide-thermal-v11-2012-pdf.pdf>.
- 310) J.L. MONTASTRUC, F. MONTASTRUC. Expliquer les modalités des cures thermales et en justifier la prescription. 10 pages. Consulté le 30/09/15 sur http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/expliquer_les_modalites_des_cures.pdf.
- 311) SIGES RHIN-MEUSE (système d'information pour la gestion des eaux souterraines du bassin Rhin-Meuse). Qu'est-ce qu'une eau minérale et thermale ? Consulté le 30/09/15 sur <http://sigesrm.brgm.fr/Qu-est-ce-qu-une-eau-minerale-et-thermale>.
- 312) AUVERGNE THERMALE. Les eaux thermales d'Auvergne. Consulté le 30/09/15 sur <http://www.auvergne-thermale.com/fr/eaux-thermales-d-auvergne.php#.VgtARfntmko>.
- 313) l'ASSURANCE MALADIE. Effectuer une cure thermale. Consulté le 29/09/15 sur <http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/effectuer-une-cure-thermale/comment-constituer-votre-dossier.php>.
- 314) A. FRANCON, P. QUENEAU, R. FORESTIER *et al.* Q 180 - Prescription d'une cure thermale. La Revue du Praticien. Volume 62, numéro 1, pages 1-5, rubrique éditoriale : références universitaires web (Janvier 2012)
- 315) LES THERMES DE SAINT-GERVAIS MONT-BLANC. Le guide du curiste. Consulté le 06/10/15 sur http://www.thermes-saint-gervais.com/sites/default/files/guidecuriste2015_web.pdf.
- 316) FRANCE PSORIASIS. Les cures thermales en France. Consulté le 06/10/15 sur http://francepsoriasis.org/photos-soins-psoriasis/CURES_THERMALES_DERMATO_RHUMATO_PSORIASIS_RHUMATISME_PSORIASIQUE_VERSION_03_2010.pdf.
- 317) LA ROCHE-POSAY. La Roche-Posay : la station thermale de la peau, guide 2008. Consulté le 06/10/15 sur <http://www.laroche-posay-fr.com/gratuit/guide.pdf>.
- 318) AVENE. Station thermale Avène agréée en dermatologie - guide du curiste. Consulté le 15/01/16 sur http://www.avenecenter.com/sites/default/files/document/guide_du_curiste_2016.pdf.
- 319) O. DEREURE, J. CASTANET, M. CORVEST *et al.* Introduction. Dans : Psoriasis : de la clinique à la thérapeutique. J.F. NICOLAS, J. THIVOLET. Montrouge, J. Libbey Eurotext. Pages 17-32 (1997)

- 320) FRANCE PSORIASIS. Qui est France Psoriasis ? (Octobre 2013). Consulté le 06/10/15 sur <http://francepsoriasis.org/qui-est-france-psoriasis/>
- 321) FRANCE PSORIASIS. Points psoriasis. Consulté le 06/10/15 sur <https://www.points-psoriasis.fr/>.
- 322) FRANCE PSORIASIS. Actualités psoriasis (Octobre 2014). Consulté le 06/10/15 sur <http://francepsoriasis.org/point-conseil-psoriasis-repere-les-patients-en-errance-therapeutique/>
- 323) E. DELAPORTE. Psoriasis et maladies inflammatoires du tube digestif. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 139, numéro S2, pages 46-52 (Avril 2012)
- 324) ABBVIE. Parcours bon usage anti-TNF α - DLQI : questionnaire de qualité de vie en dermatologie. Consulté le 03/11/15 sur <http://www.abbvicare.fr/UserFiles/Documents/DLQI.pdf>.

ANNEXES

Annexe 1 : Principaux locus de susceptibilité au psoriasis (323)

Région chromosomique	Nom du locus	Gènes concernés	Chevauchement avec des locus associés à d'autres maladies inflammatoires
6p21	PSORS1/IBD3	TNF- α HLA-C HLA-B HCR HERV-k HCG22/27 PSORS1C3	Asthme Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique
17q24-25	PSORS2	SLC9A3R1 NAT9 RAPTOR	
4q31-34	PSORS3	IRF2	
1q21.3	PSORS4	Gènes du complexe de différenciation épidermique ATOD2 LOR (Loricrine) Filaggrine Pglyrp	Dermatite atopique
3q21	PSORS5	SLC12A8 ATOD1 Cystatine A Protéine 148 à doigt de zinc	Dermatite atopique Polyarthrite rhumatoïde
19p13	PSORS6	JunB TYK2	Maladie de Crohn
1p13	PSORS7	IL-23R PTPN22	Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique Maladie cœliaque Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante
16q12-13	PSORS8/IBD1	NOD2/CARD15 CX3CL1	Maladie de Crohn Rhumatisme psoriasique ? Spondylarthrite ankylosante ?
4q27-32	PSORS9	IL-2 IL-15 IL-21	Maladie cœliaque Rectocolite hémorragique Rhumatisme psoriasique
18p11	PSORS10	PTPN2	Maladie de Crohn Maladie cœliaque Diabète type I Polyarthrite rhumatoïde

Annexe 2 : critères diagnostiques du rhumatisme psoriasique de McGonagle (131)

Psoriasis ou histoire familiale de psoriasis et au moins un des éléments suivants
Enthésopathie clinique inflammatoire
Enthésite radiographique
Atteinte des interphalangiennes distales
Sacroiléite ou inflammation rachidienne
Arthropathie atypique (SAPHO, spondylodiscite, arthrite mutilante, onycho-pachydermo-périostite, ostéomyélite chronique multifocale récurrente)
Dactylite
Mono-arthrite
Oligo-arthrite

Annexe 3 : critères diagnostiques du rhumatisme psoriasique CASPAR (*classification criteria for psoriatic arthritis*) (131)

Rhumatisme inflammatoire (axial, périphérique ou enthésopathique) Avec au moins 3 points parmi les 5 items suivants
1 Psoriasis, histoire personnelle ou familiale de psoriasis Psoriasis cutané diagnostiqué par un rhumatologue ou un dermatologue (2 pts) Histoire personnelle de psoriasis aux dires du patient lui-même, de son médecin traitant, d'un dermatologue, d'un rhumatologue ou d'un autre professionnel de santé (1 pt) Histoire familiale de psoriasis rapportée par le patient chez un apparenté du premier ou deuxième degré (1 pt)
2 Onychopathie psoriasique avec onycholyse, ponctuations unguéales et hyperkératose (1 pt)
3 Facteur rhumatoïde négatif (de préférence par ELISA ou néphélobimétrie) (1 pt)
4 Dactylite (gonflement d'un doigt) ou histoire de dactylite rapportée par un rhumatologue (1 pt)
5 Présence de néo-ossifications juxta-articulaires (excluant les ostéophytes) sur les radiographies des mains ou des pieds (1 pt)

Annexe 4 : score DLQI ((Dermatology Life Quality index) (324)

L'index de Qualité de Vie (ou DLQI) est un questionnaire simple et pratique dont le but est d'évaluer l'impact d'une maladie de peau et de son traitement sur la qualité de vie des personnes atteintes par une telle maladie.

Ce questionnaire a pour but d'évaluer l'influence de votre problème de peau sur votre vie AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS. Veuillez cocher une case par question.

1.	Au cours des derniers 7 jours, votre peau vous a-t-elle démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous senti(e) géné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire vos courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
4.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
5.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
6.	Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
7.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d'étudier	Oui Non	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
	Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou dans vos études ?	Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos amis proches ou votre famille ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
9.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>
10.	Au cours des 7 derniers jours, le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné(e) <input type="checkbox"/>

Veuillez vérifier que vous avez bien répondu à CHAQUE question. Merci

Annexe 5 : score PASI (psoriasis area severity index)

Tableau des modalités de cotations							
Score	0	1	2	3	4	5	6
Érythème	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	-	-
Infiltration	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	-	-
Desquamation	Absence	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	-	-
% surface atteinte	0-5	5-25	25-45	45-55	55-75	75-95	95-100

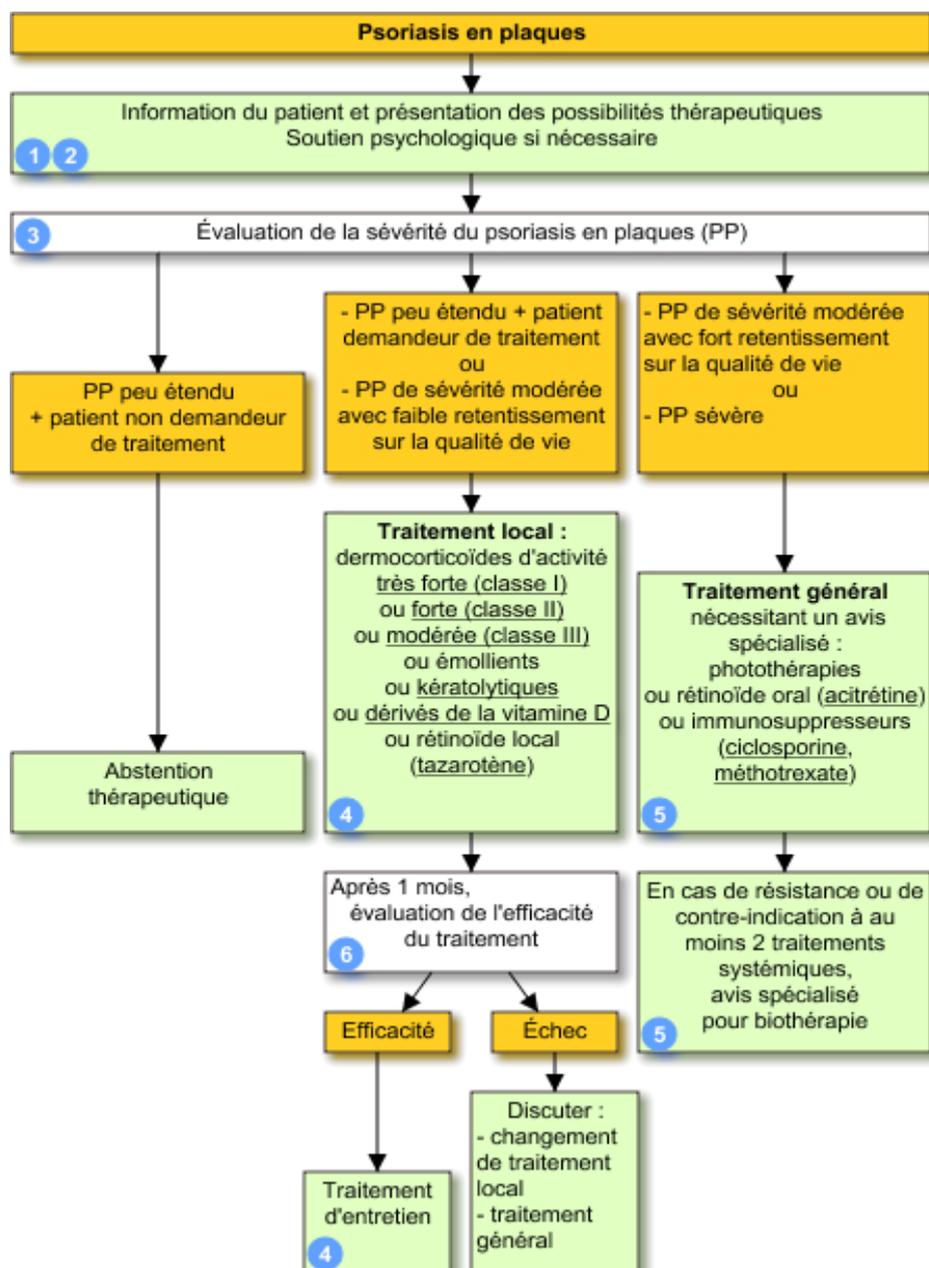
Indiquez les différents scores de l'atteinte des différentes parties du corps			
TÊTE (T1)	Score	TRONC (T2)	Score
Érythème	_	Érythème	_
Infiltration	_	Infiltration	_
Desquamation	_	Desquamation	_
Total =	_ _	Total =	_ _
Surface atteinte	_	Surface atteinte	_
X Total	_ _	X Total	_ _
X 0,1 =	_ _ _ _	X 0,2 =	_ _ _ _
MEMBRES SUP (MS)	Score	MEMBRES INF (MI)	Score
Érythème	_	Érythème	_
Infiltration	_	Infiltration	_
Desquamation	_	Desquamation	_
Total =	_ _	Total =	_ _
Surface atteinte	_	Surface atteinte	_
X Total	_ _	X Total	_ _
X 0,3 =	_ _ _ _	X 0,4 =	_ _ _ _

PASI = T1 + T2 + MS + MI = _ _ _ _ _ <i>(pas d'atteinte = 0 et score maximum = 72)</i>	
--	--

Annexe 6 : psoriasis et risques cardiovasculaires : recommandations de prise en charge du syndrome métabolique (31)

Critères NCEP ATP III ≥ 3 des critères suivants	Phénotype clinique
Obésité abdominale (périmètre abdominal)	H ≥ 94 cm* (USA > 102) F ≥ 80 cm* (USA > 88)
Glycémie à jeun	≥ 1,10 g/l (6,1 mmol L ⁻¹)
Hypertriglycéridémie	≥ 1,50 g/l (1,7 mmol L ⁻¹)
HDL-C bas	H < 0,40 g/l (1 mmol L ⁻¹) F < 0,50 g/l (1,3 mmol L ⁻¹)
Hypertension	≥ 130/85 mmHg Systolique ou diastolique

*Valeurs recommandées par l'OMS; World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic, 2004. Rapport intégral : www.who.int.



1 : Information sur le psoriasis

Il est nécessaire d'expliquer au patient la maladie, son évolution et les principes du traitement.

2 : Principes thérapeutiques

Le protocole thérapeutique doit être simple (éviter les ordonnances avec de trop nombreux produits et formes galéniques).

3 Évaluation de la sévérité

La sévérité du psoriasis en plaques étant largement subjective, on doit tenir compte de son retentissement sur la qualité de vie (préjudices esthétique, professionnel, relationnel), de l'étendue des lésions (pourcentage de surface corporelle atteinte), de la sévérité clinique de la maladie, de la résistance aux traitements antérieurs.

Des scores évaluent la qualité de vie (DLQI) et la gravité clinique (PASI).

Le score DLQI est une échelle d'évaluation de la qualité de vie du patient. Dix questions sont posées au patient : impact esthétique, impact sur sa profession, sur ses loisirs, sa vie sexuelle, sociale. Le résultat se situe entre 10 et 30 ; plus il est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère.

4 : Traitements locaux

Émoullissants, kératolytiques, DCO, dérivés de la vitamine D et un rétinoïde (le tazarotène) peuvent être utilisés, seuls ou associés entre eux en fonction de la localisation et de l'étendue des lésions.

Le tazarotène est particulièrement indiqué pour les plaques peu nombreuses et fixes.

La galénique du produit doit être adaptée à la localisation et à l'aspect des lésions : lotion, gel ou shampooing sur le cuir chevelu, pommade en cas de lésions très kératosiques, crème sur les lésions peu squameuses ou les plis.

5 : Traitements généraux

Ils relèvent d'une prescription spécialisée : traitements systémiques (ACT, MTX, CsA) et photothérapies (PUVA et UVB à spectre étroit), et sont indiqués en cas de fort retentissement sur la qualité de vie ($DLQI \geq 10$), de sévérité des lésions ($PASI \geq 10$ ou surface corporelle atteinte $\geq 10\%$) et de résistance aux traitements locaux.

Les biothérapies (étanercept, adalimumab, infliximab et ustekinumab) sont indiquées en cas de contre-indication ou inefficacité des traitements précédents. Leur initiation doit être hospitalière.

6 : Efficacité du traitement

Elle est jugée sur la satisfaction du patient (compromis entre contrainte du traitement, tolérance, efficacité réelle et amélioration ressentie, soit $DLQI < 5$) et sur l'amélioration clinique (pourcentage de surface corporelle et PASI pour les formes sévères). L'amélioration est franche si l'amélioration du score PASI $\geq 75\%$ du score initial.

 No 11139*02	<h1 style="margin: 0;">cure thermale</h1> <h2 style="margin: 0;">questionnaire de prise en charge</h2>	à adresser à votre organisme d'affiliation
l'assuré(e) et le bénéficiaire de la cure thermale		
● l'assuré(e)		
n° d'immatriculation		date de naissance
nom-prénom (prévi, s'il y a lieu, du nom d'usage)		Ce modèle est communiqué à titre d'information afin que vous puissiez en prendre connaissance. Si votre médecin vous prescrit une cure, il vous remettra ce formulaire
adresse		
code postal		
s'agit-il d'un accident causé par un tiers ?		oui date non
● le bénéficiaire de la cure (s'il n'est pas l'assuré)		
nom		date de naissance
prénom		
● le nombre de cures déjà effectuées (facultatif - indiquer les 3 dernières)		
année(s)		
station(s)		
orientations		
le prescripteur		
je, soussigné(e), certifie que est atteint d'une affection justifiant une cure thermale dans l'orientation thérapeutique indiquée ci-dessous		
station prescrite		
un traitement thermal annexe est-il justifié dans une autre orientation de la station		oui non
si oui, laquelle ?		
● mentions spéciales		
l'état du malade justifie-t-il médicalement l'hospitalisation ?		oui non
s'il s'agit d'un enfant son placement en maison d'enfants est-il demandé ?		oui non
la cure est-elle prescrite dans le cadre d'une affection de longue durée (art. L. 324-1) ?		oui non
dans l'affirmative, cette affection est-elle exonérante (liste ou hors liste) ?		oui non
est-elle en rapport avec un accident du travail ou une maladie professionnelle ?		oui non
si oui, numéro de l'AT/MP ou date		
est-elle en rapport avec l'affection pour laquelle le patient est pensionné de guerre ?		oui non
j'atteste l'absence de toute contre-indication liée à l'état général du malade connue à ce jour		
signature de l'assuré(e)	signature du médecin	date
		_____ <small>recteur du médecin</small>
La loi n°1040 du 13 septembre 2004 relative à la sécurité sociale prévoit que les données de santé sont des données sensibles au sens de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique et libertés. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de votre organisme d'assurance maladie.		



No 11139*02

cure thermale

déclaration de ressources

Vous êtes assuré(e). Vous ou l'un de vos ayants-droit souhaitez suivre une cure thermale, veuillez compléter ce document.

identification des personnes vivant au foyer

● l'assuré(e)

n° d'immatriculation		date de naissance	
nom-prénom (surtout, s'il y a lieu, du nom d'usage)			
adresse			
Ce modèle est communiqué à titre d'information afin que vous puissiez en prendre connaissance.			
code postal		Si votre médecin vous prescrit une cure, il vous remettra ce formulaire	

● le bénéficiaire de la cure (s'il n'est pas l'assuré)

nom	
prénom	date de naissance

● l'identité des personnes vivant au foyer

leur nom	leur prénom	vos liens de parenté	date de naissance

date de la demande de prise en charge

ressources annuelles de votre foyer (en euros)

● vos ressources et celles des personnes vivant au foyer pour l'année précédant la prescription de la cure

les revenus	vous	vos conjoint	autres	vos enfants	vos ascendants
salaires et autres revenus professionnels					
autres ressources					
total des ressources déclarées					

● j'atteste sur l'honneur, l'exactitude des renseignements portés ci-dessus. signature

à	le	signature
---	----	-----------

informations concernant la déclaration de vos ressources

● elle concerne les ressources annuelles de votre foyer

Nous vous invitons à remplir cet imprimé et à le retourner à votre organisme d'assurance maladie. Si vous avez déjà connaissance que vos ressources ne vous permettent pas de bénéficier des prestations supplémentaires (transport, hébergement, indemnités journalières) ne remplissez pas la partie concernant les personnes vivant au foyer, et celle relative aux ressources mais précisez "sans objet". Complétez simplement votre identification.

Les ressources prises en considération sont celles de l'assuré, de son conjoint ou de la personne vivant maritalement avec lui, des enfants à charge (salaire d'emploi de vacances par exemple), des ascendants, des personnes qui vivent au foyer et sont, au moins partiellement à charge.

Toutes les ressources (revenus professionnels, prestations sociales, revenus immobiliers et mobiliers...) sont à déclarer y compris celles qui ne sont pas soumises à l'impôt sur le revenu.

JOIGNEZ LES JUSTIFICATIFS.

● n'hésitez pas à nous contacter pour tout renseignement complémentaire

La loi rend possible d'accéder à votre dossier médical par un tiers capable de l'accéder de l'assurance maladie (art. L. 377-1 du Code de la Sécurité Sociale, 487 du Code Pénal)

La loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de votre organisme d'assurance maladie.

S 3185b

cure thermale

questionnaire de prise en charge

notice

le choix de la station thermale

Assurez-vous auprès de votre organisme d'assurance maladie que la station thermale choisie est bien autorisée pour la ou les orientation(s) thérapeutique(s) correspondant à l'affection à traiter.
N'effectuez pas votre cure dans une station autre que celle désignée sur la prise en charge, vous ne seriez pas remboursé.

la demande de prise en charge

- à qui l'envoyer ?
A votre organisme d'assurance maladie.
- quand ?
Dès qu'elle aura été remplie par votre médecin traitant et complétée par vos soins.

la réponse de l'organisme d'assurance maladie

Votre prise en charge de cure thermale qui vous précisera la nature des prestations accordées, vous sera adressée dans les délais les plus brefs. Si vous le souhaitez, vous pouvez demander à ce qu'elle vous soit, dans la mesure du possible, remise sur place lors du dépôt de votre demande.

En cas de refus, une notification vous précisera le motif et les possibilités de recours qui vous sont offertes.

les orientations thérapeutiques des stations : abréviations

RH	rhumatologie et séquelles de traumatismes ostéo-articulaires	PHL	phlébologie
VR	voies respiratoires - ORL	PSY	traitement des affections psychosomatiques
AD	maladies de l'appareil digestif et maladies métaboliques	TDE	troubles du développement chez l'enfant (troubles de croissance)
GYN	gynécologie	NEU	neurologie
DER	dermatologie	MCA	maladies cardio-artérielles
AMB	affections des muqueuses bucco-linguales	AU	maladies de l'appareil urinaire et maladies métaboliques

EVRARD Barthélémy - Le psoriasis : physiopathologie, traitements et conseils à l'officine en 2016

Thèse de pharmacie, Université de Bordeaux, 2016, n°52

Résumé :

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique touchant environ 2 à 3% de la population française. Il peut apparaître à n'importe quelle période de la vie, mais deux formes distinctes (type I et type II), selon l'âge d'apparition et les antécédents familiaux, peuvent être individualisées.

La lésion cutanée typique est une plaque inflammatoire érythémateuse de taille variable surmontée de squames blanchâtres pouvant toucher tout ou partie du tégument. Le psoriasis se présente sous différents aspects cliniques pouvant toucher la peau, mais aussi les ongles ou les articulations, la plupart bénins, certaines formes sévères très étendues pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission.

Les récents progrès en immunologie ont permis de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques à l'origine du psoriasis. De plus, des facteurs génétiques ont été mis en cause, entraînant une susceptibilité à développer la maladie sous l'influence de facteurs environnementaux tels que le stress, l'obésité, certaines infections ou certains médicaments.

Concernant la stratégie thérapeutique, les psoriasis en plaques légers et/ou localisés sont pris en charge par des traitements locaux (dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D, tazarotène...) tandis que les psoriasis modérés à sévères et/ou étendus sont pris en charge par les photothérapies et/ou des traitements systémiques (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine...). Enfin, de nouveaux médicaments constitués pour l'essentiel de molécules biologiques et regroupés sous le terme de « traitements biologiques » ou « thérapie ciblée » représentent un progrès considérable. Mais ils sont pour l'instant réservés aux psoriasis en impasse thérapeutique avec les traitements systémiques usuels. Pour terminer, le pharmacien, dans son rôle de conseil et d'éducation auprès des patients, leur donnera toutes les informations concernant leur traitement et les mesures d'hygiène adéquates.

Mots clés :

Psoriasis, physiopathologie, diagnostic clinique, traitements, conseils à l'officine

UFR des Sciences Pharmaceutiques - Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignât - 33 076 Bordeaux Cedex