



Traitements, nouvelles thérapies et prise en charge du psoriasis à l'officine

Amanda Milliard

► To cite this version:

Amanda Milliard. Traitements, nouvelles thérapies et prise en charge du psoriasis à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02277922v2

HAL Id: dumas-02277922

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02277922v2>

Submitted on 17 Oct 2019

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 ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

N°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 3 Mai 2019

Par

Amanda MILLIARD

Née le 04/01/1988 à Bois-Guillaume (76)

TRAITEMENTS, NOUVELLES THÉRAPIES
ET
PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS À
L'OFFICINE

Présidente du jury : *Malika SKIBA, Maître de conférences*

Membres du jury : *Cécile GUÉRARD-DETUNCQ, Professeur associé universitaire*

Anne-Bénédicte DUVAL-MODESTE, Dermatologue

Amandine HOUELLE, Docteur en pharmacie

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie

M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>urnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAIN	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>urnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice MOISAN	Virologie
Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR	Médecine générale
------------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR	Médecine générale
-------------------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne LAINÉ	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

Glossaire

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ALAT	Alanine aminotransférases
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
Anti-TFN	Anti-Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumoral)
Anti-H1	Antihistaminique H1
ASAT	Aspartate aminotransférases
BCG	Bacille Calmette et Guérin
BSA	Body Surface Area
βHCG	Hormone Chorionique Gonadotrope
CASPAR	Classification criteria for psoriatic Arthritis
CD	Cellule Dendritique
CDM	Cellule Dendritique Myéloïde
CDP	Cellule Dendritique Plasmacytoïde
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Contre-Indication
CMH-1 CMH-2	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellules Présentatrices de l'Antigène
CRP	Protéine C réactive
DA	Dermatite Atopique
DC	Dermocorticoïdes
DCI	Dénomination Commune International du principe actif
DHR	Dihydrofolate réductase
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARDs	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DS	Dermite Séborrhéique
EI	Effets indésirables
ELAM-1	Endothelial leukocyte adhesion molecule-1
EMA	European Medicines Agency
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
EVGF	Facteur de croissance endothélial vasculaire
GC	Glucocorticoïdes
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GRE	Glucocorticoïdes Responsive Elements
HAS	Haute Autorité de Santé
HE	Huile Essentielle
HLA	Human leukocyte antigen
IgG1κ	Immunoglobuline G1κ
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
INEP	International Network for Epidemiology in Policy

IV	Injection intraveineuse
JDE	Jonction Dermo-hyperdermique
LP	Lichen Plan
LT	Lymphocyte T
LTCD4	Lymphocyte T CD4
LTCD8	Lymphocyte T CD8
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MF	Mycosis fongoïde
MO	Moelle osseuse
MTX	Méthotrexate
NDPU	Ne doit pas être utilisé
NFS	Numération et Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Psoriasis articulaire
PAF	Facteur d'activation plaquettaire
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGA	Physician Global Assement
PGE2	Prostaglandine E2
PKc	Protéine kinase C
PNB	Polynucléaire basophile
PNE	Polynucléaire éosinophile
PNN	Polynucléaire neutrophile
PP	Psoriasis en plaques
PSORS	Psoriasis susceptibility
RAR	Récepteur de l'acide rétinoïque
ROR	Rougeole-Oreillons-Rubéole
RP ou PR	Rhumatisme psoriasique
RXR	Récepteur X de rétinoïde
SC	Sous-cutané
TGF- β	Facteur de croissance transformant- β
TNF- α	Tumor Necrosis Factors- α
UVA - UVB	Ultraviolets A et B

Liste des figures

Figure 1 : Coupe de l'épiderme	13
Figure 2 : Schéma d'une jonction dermo-épidermique	14
Figure 3 : Coupe du Derme	14
Figure 4 : Schéma d'un hypoderme	15
Figure 5 : Anatomie de l'ongle	16
Figure 6 : Cellules de l'immunité retrouvées dans la peau	23
Figure 7 : Mécanisme inflammatoire.	27
Figure 8 : Les différentes populations de LT Th1 et Th17	31
Figure 9 : Progression d'une plaque de psoriasis	32
Figure 10 : Coupe histologique d'une plaque de psoriasis	34
Figure 11 : Psoriasis en plaques	34
Figure 12 : Plaque de psoriasis	35
Figure 13 : Psoriasis en gouttes	36
Figure 14 : Psoriasis érythrodermique.....	37
Figure 15 : Psoriasis inversé.....	38
Figure 16 : Psoriasis de l'ongle.....	39
Figure 17 : Pityriasis rosé de Gibert	44
Figure 18 : Lichen plan	45
Figure 19 : Mycosis fongoïde.....	46
Figure 20 : BSA.....	47
Figure 21 : Schéma d'un récepteur nucléaire	54
Figure 22 : Schéma simplifié de la synthèse de la vitamine D.....	63
Figure 23 : Schéma simplifié d'un récepteur RAR ou RXR	67
Figure 24 : Les différents types de sites d'injections.....	96
Figure 25 : Schéma posologique pour le PP et le PR	100
Figure 26 : Schéma posologique pour le PP et le PR	103
Figure 27 : Schéma posologique pour le PP	105
Figure 28 : Schéma posologique pour le PR	105
Figure 29 : Schéma posologique pour le PP.....	108
Figure 30 : Tranches d'âges observées	123
Figure 31 : Age de survenue du psoriasis.....	123
Figure 32 : Courbe de survie de l'échantillon étudié	126

Figure 33 : Courbes de survies de l'échantillon.....	130
Figure 34 : Localisation géographique des cures thermale en France	137
Figure 35 : Aloe vera.....	141
Figure 36 : Bardane	141
Figure 37 : Curcuma.....	142
Figure 38 : Pensée sauvage	142
Figure 39 : Prêle	143
Figure 40 : Reine-des-prés	143
Figure 41 : Lavande officinale	145
Figure 42 : Lavande aspic	146
Figure 43 : Camomille romaine.....	147
Figure 44 : Matricaire.....	147
Figure 45 : Curcuma.....	148
Figure 46 : Patchouli	149
Figure 47 : Ylang-ylang	149
Figure 48 : Amande douce	150
Figure 49 : Calophylle.....	151
Figure 50 : Couverture magazine PSOMag n°127 Avril 2017	156
Figure 51 : Fascicules aPSOLu	157
Figure 52 : Théo et les psorianautes	157

Liste des Tableaux

Tableau I : Localisation des régions PSOR.....	19
Tableau II : Les cytokines de la voie Th1	30
Tableau III : Les cytokines de la voie Th17	30
Tableau IV : Score CASPAR	40
Tableau V : Classification des corticoïdes locaux et leurs formes galéniques.....	58
Tableau VI : Indications, contre-indication des DC utilisés dans le psoriasis	60
Tableau VII : Rappel d'utilisations des topiques externes	62
Tableau VIII : Effets antiprolifératifs des cellules touchées	64
Tableau IX : Classification des dérivés de la vitamine D locaux et leurs formes galéniques..	66
Tableau X : Répartition des récepteurs en fonction de localisation et de leurs ligands	68
Tableau XI : Les photothérapies classiques	70
Tableau XII : Tableau de comparaison photothérapie UVB et PUVAthérapie	72
Tableau XIII : Classification du Méthotrexate	75
Tableau XIV : Mises en garde et précaution d'emploi du Soriatane®	81
Tableau XV : Les différentes formes de Néoral®	84
Tableau XVI : Autres précautions à surveiller	85
Tableau XVII : Classification des Anti-TNF dans le traitement du psoriasis.....	91
Tableau XVIII : Délai d'obtention du PASI 75	93
Tableau XIX : Durée conservation de l'Étanercept, l'Adalimumab et l'Infliximab hors des 2°C-8°C	95
Tableau XX : Les anti-IL utilisés dans le traitement du psoriasis.....	96
Tableau XXI : Doses recommandées de STELARA®	98
Tableau XXII : Volumes d'injection de STELARA®	99
Tableau XXIII : Liste des médicaments biosimilaires mise à jour du 15/02/2019	117
Tableau XXIV : Statistique des courbes	127

Table des matières

Glossaire	1
Liste des figures	3
Liste des Tableaux	5
Introduction	10
Partie 1 : Généralités	12
1. Physiopathologie du psoriasis	12
1.1. Rappel physiologique de la peau	12
1.1.1. Le tissu cutané : épiderme	12
1.1.2. Les tissus sous-cutanés : derme, hypoderme	14
1.1.3. Les ongles	15
1.2. Phénomène de kératinisation	16
1.3. Facteurs génétiques	17
1.4. Facteurs environnementaux	20
1.4.1. Stress	20
1.4.2. Tabac et alcool	20
1.4.3. Médicaments	21
1.4.4. Causes infectieuses	21
1.5. Facteurs immunologiques	22
1.5.1. Réponse immunitaire physiologique dans le tissu cutané	23
1.5.1.1. Les cellules de l'immunité innée jouant un rôle dans la peau	23
a) Les kératinocytes	23
b) Les cellules dendritiques	24
c) Les macrophages	26
d) Les polynucléaires neutrophiles	26
e) Les mastocytes	27
1.5.1.2. Les cellules de l'immunité adaptative	27
a) Les lymphocytes T	27
1.5.2. La réponse immunitaire au cours du psoriasis	29
1.5.2.1. Phénomène d'initiation	29
1.5.2.2. Progression de la plaque de psoriasis	31
1.5.2.3. Implication des neutrophiles et des macrophages	32
1.5.2.4. Autres sites de dysfonctionnement	32
2. Épidémiologie du psoriasis	33
3. Diagnostic clinique du psoriasis	33
3.1. Histologie des lésions	33
3.2. Psoriasis en plaques	34
3.3. Psoriasis en gouttes	36
3.4. Psoriasis érythrodermique	37
3.5. Psoriasis inversé	38
3.6. Psoriasis de l'ongle	38
3.7. Particularités du psoriasis articulaire	39
4. Diagnostics différentiels, quelques exemples	41
4.1. Dermite atopique	41
4.2. Dermite séborrhéique	42
4.3. Pityriasis rosé de Gibert	43
4.4. Lichen plan	44
4.5. Mycosis fongoïde	45
5. Sévérité du psoriasis	46
5.1. BSA	47
5.2. PASI	47

5.3.	PGA	48
5.4.	DLQI.....	49
5.5.	Autres	49
6.	Comorbidités	50
7.	Évolution du psoriasis et complications.....	51
Partie 2 : Les traitements		52
1.	Les traitements locaux.....	52
1.1.	Les dermocorticoïdes.....	52
1.1.1.	Rappel sur l'origine des corticoïdes	53
1.1.2.	Mécanisme d'action des corticoïdes	53
1.1.3.	Pharmacodynamie des glucocorticoïdes	55
1.1.4.	Pharmacocinétique des glucocorticoïdes	56
1.1.5.	Classification des dermocorticoïdes.....	57
1.1.6.	Indications des dermocorticoïdes	59
1.1.7.	Les principaux effets indésirables de dermocorticoïdes	61
1.2.	Les dérivés de la vitamine D	62
1.2.1.	Rappel sur l'origine de la vitamine D et ses dérivés	62
1.2.2.	Mécanisme d'action de la vitamine D.....	64
1.2.3.	Indication des dérivés de la Vitamine D	65
1.2.4.	Les associations.....	65
1.2.5.	Principaux effets secondaires et précautions d'emploi	67
1.3.	Les rétinoïdes topiques	67
1.3.1.	Mécanisme d'action rétinoïdes et de ses dérivés	67
1.3.2.	Indication du Tazarotène	68
1.3.3.	Les contre-indications et précautions d'emploi	69
1.3.4.	Les associations.....	69
1.4.	Autres traitements locaux	69
2.	Les traitements systémiques	69
2.1.	Les photothérapies.....	70
2.2.	Traitements systémiques usuels	73
2.2.1.	Le Méthotrexate	73
2.2.1.1.	Indications	73
2.2.1.2.	Mécanisme d'action	73
2.2.1.3.	Posologie	73
2.2.1.4.	Effets indésirables	76
2.2.1.5.	Contre-indications	77
2.2.1.6.	Interactions médicamenteuses	77
2.2.1.7.	Les associations.....	77
2.2.2.	Acitrétinoïdes	78
2.2.2.1.	Indications	78
2.2.2.2.	Mécanisme d'action	78
2.2.2.3.	Posologie	78
2.2.2.4.	Effets indésirables	79
2.2.2.5.	Contre-indications	82
2.2.2.6.	Les associations.....	82
2.2.3.	Ciclosporine	82
2.2.3.1.	Indications	83
2.2.3.2.	Mécanisme d'action	83
2.2.3.3.	Posologie	83
2.2.3.4.	Mises en garde et précautions d'emploi	84
2.2.3.5.	Effets indésirables	86
2.2.3.6.	Contre-indications de la Ciclosporine	86
2.2.3.7.	Les associations.....	86
2.2.4.	Aprémilast	86

2.2.4.1.	Indications	86
2.2.4.2.	Mécanisme d'action	86
2.2.4.3.	Posologie	87
2.2.4.4.	Mises en garde et précautions	87
2.2.4.5.	Effets indésirables	88
2.2.4.6.	Contre-indications	88
2.2.5.	Autres traitements systémiques.....	88
3.	Biothérapies.....	89
3.1.	LES ANTI TNF utilisés dans le traitement psoriasis	91
3.1.1.	Indications.....	92
3.1.2.	Posologies et efficacité	92
3.1.3.	Effets indésirables	93
3.1.4.	Manipulation des produits	94
3.1.5.	Associations possibles	96
3.2.	Les ANTI-INTERLEUKINE IL utilisés dans le traitement du psoriasis	96
3.2.1.	L'Ustékinumab (STELARA®).....	97
3.2.2.	Le Secukinumab (COSENTYX®)	101
3.2.3.	Ixékizumab (TALZ®).....	104
3.2.4.	Le Brodalumab (KUNTHEUM®).....	106
3.2.5.	Guzelkumab (TREMIFYA®) JANSSEN-CILAG	108
3.2.6.	Tildrakizumab (ILUMETRI®)	111
4.	Les Biosimilaires	114
Partie 3 : Étude en vie réelle sur le Secukinumab (COSENTYX®) au sein du CHU de Rouen		119
1.	Introduction et contexte.....	119
2.	Objectif principal.....	120
3.	Matériel et méthode.....	120
3.1.	Population sélectionnée	120
3.2.	Échantillon étudié	121
4.	Résultats	122
4.1.	Résultats des caractéristiques démographiques de l'échantillon étudié	122
4.2.	Résultats des caractéristiques pathologiques de l'échantillon étudié	123
4.3.	Résultats des traitements utilisés antérieurement sur l'échantillon étudié	125
4.4.	Résultats de l'étude.....	125
5.	Discussion	131
6.	Conclusion.....	134
Partie 4 : La prise en charge à l'officine		135
1.	Éducation thérapeutique.....	135
2.	Conseils du Pharmacien	136
2.1.	Les traitements alternatifs.....	136
2.1.1.	Les cures thermales	136
2.1.2.	Homéopathie dans le psoriasis	138
2.1.2.1.	Rappels sur les formes galéniques homéopathiques	138
2.1.2.2.	Rappels des dilutions homéopathiques	138
2.1.2.3.	Les souches utilisées dans le traitement du psoriasis	139
2.1.3.	Phytothérapie dans le psoriasis	140
2.1.3.1.	Les plantes utilisées dans le traitement du psoriasis :	140
2.1.4.	Aromathérapie dans le traitement psoriasis	143
2.1.4.1.	Propriétés des huiles essentielles	144
2.1.4.2.	Huiles essentielles utilisées dans le traitement du psoriasis.....	145
2.1.4.3.	Les huiles végétales.....	150
2.2.	Médecines alternatives	151
2.3.	Conseils associés	151
2.3.1.	Les questions les plus fréquemment posées	151

2.3.2.	Apprendre à se connaître	152
2.3.3.	Le grattage	153
2.3.4.	La souffrance psychologique	153
2.3.5.	Les ateliers de maquillage	153
2.3.6.	Comment éviter les facteurs déclenchants	154
2.3.7.	Autres conseils pouvant être donnés par le pharmacien	154
2.4.	Orientation vers des associations.....	155
3.	Témoignages de patients et dernières études	158
Conclusion.....		160
Les annexes		161
Source des figures		173
Bibliographie.....		175
Serment de Galien		181

Introduction

Le psoriasis est une pathologie dont l'incidence augmente au fil des années et qui nécessite une étroite collaboration entre médecin traitant, dermatologue, psychologue, rhumatologue et pharmacien.

Il se caractérise par une dermatose érythémateuse squameuse étendue qui n'est ni allergique, ni contagieuse. (Di Meglio et al. 2014) Cette dermatose évolue par poussées avec des phases de rémission entre deux pour certaines personnes ; cela se définit par l'apparition de plaques cutanées rouges bien délimitées rondes, ovales ou polylobées, surmontées de squames blanches ou de croûtes de peau. Dans 30 % des cas, le psoriasis démange, ce qui provoque des lésions de grattage pouvant se surinfecter.

Psoriasis vient du grec « psora » qui signifie gratter ; c'est une maladie chronique inflammatoire de la peau qui affecte 2 à 3 % de la population française. (Dermato-info.fr 2017).

Cette pathologie apparaît encore comme étant mal connue ; ainsi en 2016 selon l'institut Opinion Way, 12 % des sondés pensaient que le psoriasis était contagieux ce qui entraîne alors une grande souffrance des patients psoriasiques, pouvant ainsi impacter leur relation et qualité de vie au quotidien. (France psoriasis 2016)

Nous aborderons les facteurs liés à cette pathologie tels qu'environnementaux, génétiques et immunologiques touchant tant les hommes que les femmes à tout âge, avec des lésions apparaissant la première fois vers l'adolescence ou chez le jeune adulte.

Nous rappellerons les différents diagnostics du psoriasis classés selon des formes de sévérité, forme légère, modérée ou sévère et les diagnostics différentiels.

Nous évoquerons les traitements usuels ainsi que les nouvelles biothérapies qui ne cessent de se développer. C'est au cours d'une étude réalisée au sein du service de dermatologie du CHU de Rouen que nous nous sommes intéressés à l'une de ces nouvelles biothérapies, le Secukinumab, commercialisé sous le nom de COSENTYX® récemment autorisé à la dispensation dans la pharmacie de ville.

Le pharmacien d'officine joue un rôle de relai entre le patient et les spécialistes tout au long de la prise en charge, étant l'un des acteurs de santé le plus facilement accessible. Plus le patient aura compris son traitement, meilleure sera l'observance.

Il faudra établir une stratégie thérapeutique au long cours et conduire le patient durant sa prise en charge, tant pour apprendre à gérer son psoriasis, que pour prévenir les éventuelles complications.

Le pharmacien pourra évoquer des traitements alternatifs tels que les cures thermales, l'homéopathie, la phytothérapie, les médecines alternatives.

C'est au moment de la délivrance de médicaments que le pharmacien peut compléter son intervention en prodiguant ses conseils pour limiter l'impact du psoriasis, en plus de ceux donnés pour faciliter l'adhésion à leur traitement.

Le pharmacien doit être en mesure de répondre aux questions les plus fréquemment posées ; il doit soutenir les personnes atteintes de psoriasis et les aider à mieux vivre.

Enfin, il pourra inviter ses patients à contacter les associations comme France-Psoriasis, dont le but est d'informer, soutenir, écouter, conseiller, sensibiliser le grand public et encourager la recherche médicale.

Partie 1 : Généralités

1. Physiopathologie du psoriasis

1.1. Rappel physiologique de la peau

La peau est le plus grand organe du corps humain, elle représente environ 2 m² et un poids proche de 5 kg.(Dermato-info.fr 2017)

La peau est un tissu : lisse, souple, résistant, extensible et imperméable.

C'est une enveloppe vitale qui a pour rôle principal de protéger l'organisme des attaques extérieures ; de plus elle permet les échanges de fluides et de gaz ainsi que le maintien de la température corporelle.

La peau possède son propre système immunitaire.

Composée de 3 couches et de 3 tissus de structures différentes :

- 1 couche externe :
 - Épiderme : composé de tissus cutanés
 - 2 couches internes :
 - Derme :
 - Hypoderme :
- } Composés de tissus sous-cutanés

1.1.1. Le tissu cutané : épiderme

L'épiderme :

Correspond à la couche la plus superficielle de la peau et est surplombé par la couche cornée.

L'épiderme est un épithélium de revêtement, c'est un tissu constitué de plusieurs strates qui ne contient aucune irrigation sanguine et qui est nourri par diffusion via la lame basale.

Il est formé par une juxtaposition dite familièrement « en briques » de cellules appelées les kératinocytes qui constituent la majeure partie de l'épiderme, soit environ 80 %.

L'épiderme est lui-même organisé en 4 couches de la plus profonde à la plus superficielle :

- Le stratum basale (couche basale qui est directement en contact avec la partie superficielle du derme on y retrouve ;
 - Le lieu de production des kératinocytes basaux.

- 3 % de cellules de Merkel qui permettent de capter les sensations.
- Environ 13 % de mélanocytes qui sont responsables de la pigmentation de la peau. Ces cellules synthétisent la mélanine qui absorbe les rayons UV.
- 4 % de cellules de Langerhans ou macrophages intra-épidermiques qui sont les cellules du système immunitaire.
- Le stratum spinosum (couche épineuse)
 - On y retrouve les cellules de Malpighi.
- Le stratum granulosum (couche granuleuse)
 - Les kératinocytes retrouvés dans cette couche sont de plus en plus tassés et perdent de leur kératine.
- Le stratum corneum en superficie (couche cornée)
 - Composé de cellules mortes.

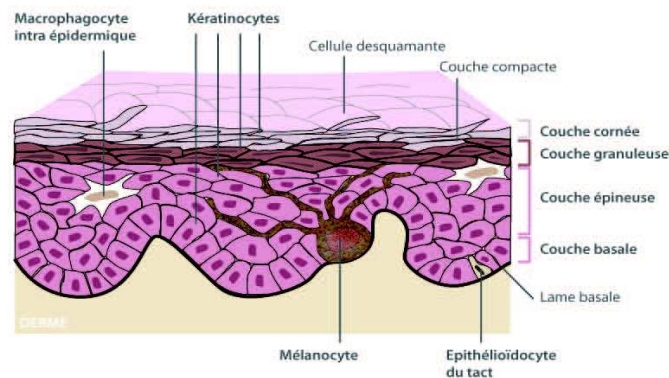


Figure 1 : Coupe de l'épiderme

Les kératinocytes basaux se multiplient et vont migrer continuellement vers le haut, afin de permettre un renouvellement cellulaire de la peau en 30 jours ; une fois arrivés au niveau de la couche cornée, ces derniers s'aplatissent et perdent leur noyau, on les appelle alors les cornéocytes (ou cellules mortes), formant ainsi une couche épaisse et résistante : la couche cornée.

Quand les cornéocytes se détachent, on parle de desquamation, phénomène accéléré dans le psoriasis. (Figure 1)

1.1.2. Les tissus sous-cutanés : derme, hypoderme

Le derme :

Le derme est un tissu conjonctif qui est séparé de la couche basale de l'épiderme par la lame basale ou jonction dermo-épidermique (JDE). (Figure 2)

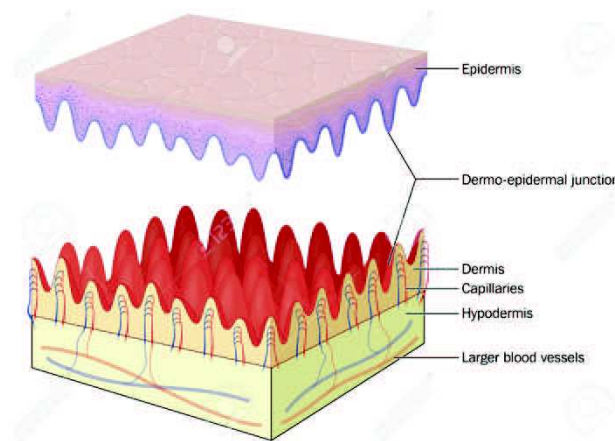


Figure 2 : Schéma d'une jonction dermo-épidermique

Le derme joue un rôle de support de l'épiderme, de filtre, de contact et de diffusion des nutriments entre le derme et l'épiderme.

Le derme correspond à la couche épaisse de la peau, les cellules qui le composent sont moins collées que dans l'épiderme et baignent dans un liquide interstitiel composé principalement d'eau, de minéraux, de sels, de vitamines, de protéines, et de macrophages jouant ainsi un rôle nourricier.

Contrairement à l'épiderme, il est irrigué par des vaisseaux sanguins, divisé en trois parties : derme papillaire, derme réticulaire et derme profond. (Figure 3)

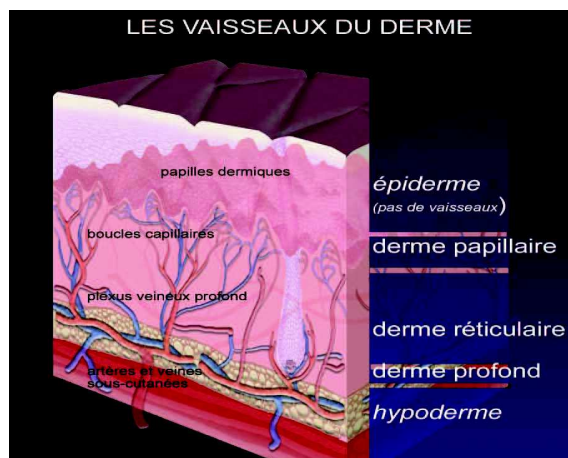


Figure 3 : Coupe du Derme

Il contient les annexes pilosébacées, le collagène, cellules de soutien de la peau, de l'élastine qui lui procure de la résistance et de l'élasticité ainsi que des récepteurs sensoriels et les cellules du système immunitaire.

On y retrouve des globules blancs, des macrophages et des lymphocytes respectivement capables de détruire les microbes et de fabriquer des anticorps (Ac) détruisant les agents étrangers.

Cela constitue une seconde ligne de défense après l'épiderme. (Dermato-info.fr 2017)

L'hypoderme :

L'hypoderme ou couche sous-cutanée est la couche la plus profonde de la peau, majoritairement composé d'adipocytes.

C'est également un tissu conjonctif reliant le derme aux organes plus profonds (muscles, os...)

Les adipocytes sont des cellules grasses jouant un rôle majeur dans la protection des organes, dans la thermorégulation et elles procurent un rôle métabolique à l'hypoderme. Elles permettent les échanges de lipides et constituent une réserve pouvant être mobilisée en cas d'effort physique ou jeûne. (Figure 4)

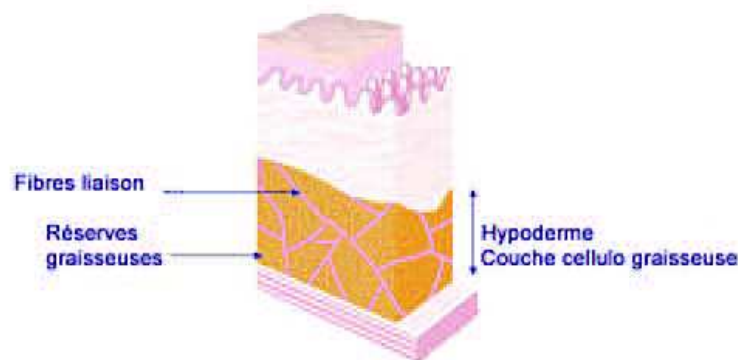


Figure 4 : Schéma d'un hypoderme

1.1.3. Les ongles

(Peretti et Maes 2010)

Les ongles forment avec les poils ce que l'on appelle les phanères.

Ce sont des modifications de l'épiderme qui constituent une protection par leur composition importante en kératinocytes qui recouvrent l'extrémité de la face dorsale des phalanges distales des doigts et des orteils.

Contrairement à l'épiderme où la kératine est molle, l'ongle contient de la kératine dure.

L'ongle est composé de 2 parties : le corps qui est visible et la racine (ou matrice) qui est non visible.

La matrice constitue la naissance de l'ongle et c'est une zone d'arrivage des nutriments et vitamines permettant la bonne croissance de l'ongle.

L'ongle repose sur une fine couche épidermique et est composé de l'éponychium, la lunule, le corps de l'ongle et le bord libre. (Figure 5)

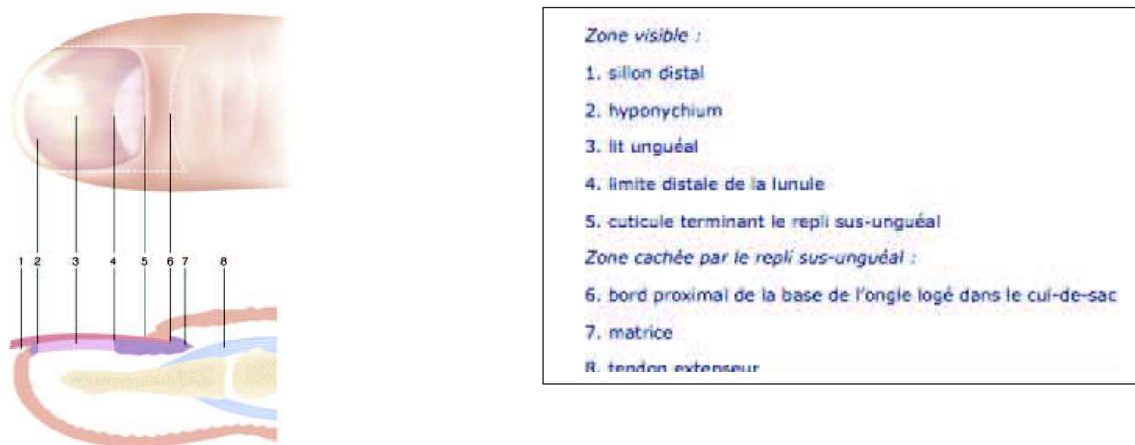


Figure 5 : Anatomie de l'ongle

1.2. Phénomène de kératinisation

La kératinisation est le processus de différenciation de toutes les cellules souches de l'épiderme qui vont devenir matures pour aller vers une mort cellulaire.

L'épiderme se renouvelle en permanence et doit faire appel à différentes composantes pour mener à bien son processus de kératinisation.

Les cellules de l'épiderme sont essentiellement composées de protéines du cytosquelette appartenant à la famille des filaments intermédiaires, appelées : Kératine.

On retrouve chez l'homme deux sous-familles de kératine : les kératines acides de type I (de K9 à K28) ainsi que les kératines basiques de type II (K1 à K8 et K71 à K80) que l'on retrouve en fonction des différentes couches de l'épiderme.

Lors de la maturation cellulaire, les paires de kératines K5 et K14 qui se trouvent au niveau de la couche basale, vont se transformer en K1 et K10 au moment de leur migration vers la couche épaisse. (Röcken et al. 2013)

En remontant vers la couche cornée, les kératinocytes vont s'aplatir, perdre leur noyau pour donner naissance aux cornéocytes qui assureront la fonction barrière de la peau.

On retrouve d'autres acteurs dans la kératinisation tels que les corps d'Odland ou kératinosomes qui libèrent des lipides de même que la profilaggrine synthétisée par les kératinocytes de la couche épineuse.

La profilaggrine est le précurseur de la filaggrine, protéine de structure de l'épiderme qui permet l'agrégation des filaments de kératines entre eux pour former des grains de kératohyaline de la couche granuleuse.

On retrouve également de l'involucrine liée par transglutaminase pour former l'enveloppe des cornéocytes. (Röcken et al. 2013)

Dans le psoriasis, ce phénomène de kératinisation peut se retrouver perturbé.

En effet l'épiderme peut se différencier de plusieurs façons, telles que :

- L'hyperkératose : qui correspond à une hyper prolifération des kératinocytes de l'épiderme se manifestant par un épaissement de la couche cornée. (Ammar et al. 2014)
- Une parakératose : qui correspond à une rétention des noyaux de kératinocytes et est liée à une maturation accélérée de l'épiderme dans le psoriasis. (Röcken et al. 2013)

1.3. Facteurs génétiques

Le psoriasis est une pathologie polygénique. On a pu identifier certains gènes de contrôle du système immunitaire, des gènes de la différenciation épidermique ainsi que des gènes intervenant dans l'inflammation et particulièrement le gène codant pour HLA-Cw*0602.

Cependant, même si on retrouve l'allèle HLA-Cw*0602 chez un individu sur dix de la population générale, ce seul fait ne justifie pas à lui seul de développer la maladie. (Ammar et al. 2014)

Il a été démontré que lorsque les deux parents sont atteints de psoriasis, il y a une chance sur deux qu'un psoriasis se développe, environ 16 % de chance si un seul parent est atteint et 8 % si aucun parent n'est atteint. (Saurat et al. 2017)

Différentes études ont pu montrer l'étendue de la diversité des gènes impliqués dans le psoriasis et pour tenter de visualiser au mieux ces gènes, on a distingué différentes régions chromosomiques appelées : PSORS (Psoriasis Susceptibility).

Ces PSORS sont tout simplement des loci de susceptibilité au psoriasis codant pour différentes protéines.

On a pu mettre en évidence une vingtaine de régions de susceptibilité contribuant chacune à la prédisposition de la maladie avec un effet majeur ou mineur.

Pour simplifier le détail de localisation des régions PSORS ainsi que leur rôle dans le psoriasis, on se référera au tableau 1 créé à l'aide de différents sources comme : (Ammar et al. 2014), (Saurat et al. 2017) et (Dereure 2013).

Tableau I : Localisation des régions PSOR

Nom du Locus	Chromosome	Gènes retrouvés sur le segment	Rôles	Mécanisme dans le psoriasis
PSORS 1	6p21	CMH	<u>Maladies auto-immunes :</u> Diabète Arthrite rhumatoïde Maladie de Crohn SLE	Dans le proriasis de type I : 50% des cas Restriction de la fonction CPA
		HLA-Cw*0206 (<i>Majoritaire</i>)	Présentation de l'antigène aux L _T -CD8	
		TNF- α		
		ERVK	Code pour le rétrovirus endogène K	
		HLA-C HLA-B		
		CCHCR1	Protéine exprimée par les kératinocytes	Surexpression de la protéine au niveau du noyau et dans le cytoplasme
		CDSN	Protéine exprimée par les kératinocytes terminaux différenciés assurant la cohésion intercellulaire des kératinocytes	Surexpression de la protéine au niveau des cornéocytes, induisant une forte desquamation
		ERAP-1		
PSORS 2	17q25	ZNF750	Gène codant pour la protéine CéH2 exprimé sur les kératinocytes	Implication directe non établie
		CARD14	Gène activateur de la voie NF κ B, permettant l'activation de plusieurs gènes impliqués dans l'inflammation et l'immunité	Suractivation de la voie NF κ B, aboutissant à un excès de transcription des gènes dans les kératinocytes
		SLC9A3R1	Gène codant pour des protéines de la régulation négative de l'activation des cellules immunitaires	Perte du site d'ancrage du facteur de transcription RUNX1, jouant un rôle dans le développement cellulaire hématopoïétique et la sélection thymique des cellules immunitaires
		NAT9	Idem	
		RAPTOR	En association de RAPTOR avec MTOR, pour l'inhiber	Surexpression au niveau de la peau psoriasique lésionnelle ou non
PSORS 3	4q34			
PSORS 4	1q21	EDC :Gènes du complexe de différenciation épidermique SPRR et LEP	Dans la différenciation épidermique Les protéines SPRR et LEP sont impliquées dans la formation de la barrière épidermique	
PSORS 5	3q21	SLC12A8	Gène codant pour les co-transporteurs couplés cation-chloride	
PSORS 6	19p13			
PSORS 7	1p	MASP-2	Gène codant pour une sérine protéase impliquée dans la voie de clivage de la molécule C4 du complément incriminée dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires	Le récepteur à l'EGF est surexprimé
		EPS15	Gène codant la protéine EPS15, substrat du récepteur à l'EGF	
PSORS 9	4q28	MGST2	Gène codant pour une protéine catalyseur de la conjugaison du leukotriène A4 et réduisant le glutathion pour produire le leukotriène C4 --> transformation de LC4 en LB4, ce dernier étant un indicateur de l'état inflammatoire	
		IL15	Impliqué dans la régulation négative de l'INF- γ	

1.4. Facteurs environnementaux

Indépendamment des facteurs génétiques et immunologiques mis en jeu dans la pathologie, le psoriasis a également des composantes environnementales non négligeables que sont le stress, le tabac, l'alcool, la prise de médicaments ainsi que certaines causes infectieuses. (Saurat et al. 2017)

1.4.1. Stress

Bien que nous sachions que le psoriasis ne soit pas une maladie psychosomatique, le stress peut être, soit à l'origine d'une première crise de psoriasis, soit entretenir et favoriser les poussées.

1.4.2. Tabac et alcool

La consommation de tabac a sans nul doute un impact néfaste sur le psoriasis.

En effet, le tabac en libérant des radicaux libres provoque un stress oxydatif qui, d'une part accélère le vieillissement cutané et d'autre part empêche le bon déroulement de la cicatrisation aggravant certaines pathologies dermatologiques inflammatoires comme le psoriasis. (Syndicatdermatos.org 2014)

Le tabac entraîne une anomalie des fonctions des polynucléaires neutrophiles (PNN), une accélération de la maturation des kératinocytes déjà augmentés en temps normal dans le psoriasis ; il augmente également la fabrication de certaines cytokines, qui vont elles-mêmes activer les lymphocytes T et perturber le cycle inflammatoire.

Il a également été affirmé que la cigarette augmentait l'expression des gènes mis en jeu dans le psoriasis dont HLA-Cw6*. (Armstrong et al. 2011) (Biver-Dalle et Humbert 2010)

On a constaté dans différentes études qu'il y a plus de jeunes femmes fumeuses (< 35ans) atteintes de psoriasis que d'hommes fumeurs atteints de psoriasis. Cependant il a également été démontré que l'aggravation ou la récurrence des poussées de psoriasis était favorisée par le tabac, que ce soit chez l'homme ou la femme. (Mahé et al. 2012)

Par ailleurs, si un patient atteint de psoriasis a des antécédents familiaux et est fumeur, il cumule les éléments déclencheurs de la maladie.

Une dépendance tabagique peut s'installer selon le contexte psychologique des patients, provoquant ainsi un cercle vicieux dans la maladie. En effet, un patient qui a un psoriasis handicapant va être plus facilement stressé ce qui entraînera une consommation de cigarettes et engendrera l'augmentation des poussées et ainsi de suite pour compenser la sensation de mal être.

Il est également reconnu que la consommation d'alcool favorise l'apparition des plaques de psoriasis mais peu d'études ont réellement établi un lien avec le psoriasis. (Richeux 2011)

Les observations cliniques montrent tout de même une augmentation des plaques et une aggravation du psoriasis chez les patients présentant une consommation excessive d'alcool. L'alcool provoque un assèchement de la peau déclenchant le prurit.

De plus, il est recommandé de ne pas prendre d'alcool si le patient est sous traitement, notamment le Méthotrexate® qui entraîne des interactions médicamenteuses risquant de provoquer des effets indésirables.

En arrêtant la consommation du tabac et de l'alcool, on a pu constater une diminution du nombre de plaques.

Tabac plus alcool sont donc des facteurs aggravants de la maladie qui augmentent le risque de comorbidité et qui peuvent provoquer une diminution de l'efficacité du traitement.

(Dermato-info.fr 2017)

Les professionnels de santé investis dans la prise en charge du patient psoriasique doivent donc inviter ce dernier à mettre en place un sevrage tabagique et alcoolique le plus tôt possible.

1.4.3. Médicaments

La prise de certains médicaments participe à l'apparition ou l'aggravation du psoriasis.

Les médicaments mis en causes sont les sels de lithium, les β -bloquants, les anti-tumor necrosis factors α (TNF- α), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antipaludéens de synthèse, les tétracyclines ainsi que certains traitements de l'hypertension comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II. (Saurat et al. 2017) (Pillon et Buxeraud 2015)

Malgré tout, ces médicaments ne nécessitent pas de contre-indication en cas d'atteintes psoriasiques.

1.4.4. Causes infectieuses

Certains phénomènes inflammatoires cutanés suite à une réaction immunologique lors d'infection ont été retrouvés, notamment chez les enfants suite à une infection à streptocoque.(Saurat et al. 2017)

1.5. Facteurs immunologiques

La peau en tant qu'organe en contact avec le milieu extérieur, a pour rôle principal de protéger des agressions de par ses propriétés immunologiques, elle possède un système de défense très développé.

Au cours de l'immunopathologie du psoriasis, c'est le système lymphocytaire T qui va principalement jouer un rôle par rapport au système lymphocytaire B.

Dans le psoriasis, différents types cellulaires sont impliqués, ainsi que les deux types d'immunité que sont l'immunité innée et adaptative.

Au niveau de l'immunité innée on retrouve : (Saurat et al. 2017) (Mélissopoulos et al. 2012)

- Les cellules protectrices : les kératinocytes, les cellules épithéliales
- Les cellules phagocytaires qui vont capter et préparer à la présentation antigénique : les PNN, les macrophages
- Les cellules présentatrices de l'antigène :
 - o Les cellules dendritiques :
 - Cellules dendritiques myéloïdes (CDM)
 - Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDP)
 - Et les cellules de Langerhans
- Les autres cellules : les mastocytes, ainsi que les cellules NK

L'immunité innée met en jeu une réponse non spécifique qui conduira par présentation d'antigène à une réponse spécifique qui sera l'immunité adaptative.

Lorsqu'un agent pathogène pénètre dans l'organisme, ces cellules le reconnaissent, s'activent ce qui donne lieu à la production de différentes cytokines pro-inflammatoires et chimiokines, créant ainsi l'inflammation locale.

Au niveau de l'immunité adaptative, on retrouve principalement les lymphocytes T dont les lymphocytes T CD4 (LTCD4) et les lymphocytes T CD8 (LTCD8) et les Lymphocytes B. (Saurat et al. 2017) (Mélissopoulos et al. 2012)

L'immunité adaptative est activée par les cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) pouvant ainsi stimuler les lymphocytes T naïfs (ce sont des lymphocytes non activés, non différenciés en cellule effectrice ou mémoire, qui n'ont pas encore rencontré l'Ag). (Ferenčík 2005)

On retrouve également un sous-type de lymphocytes T que sont les NK-t qui possèdent un phénotype proche des cellules NK.

L'immunité adaptative est complémentaire de l'immunité innée permettant ainsi de mieux cibler les différents agents pathogènes de l'environnement.

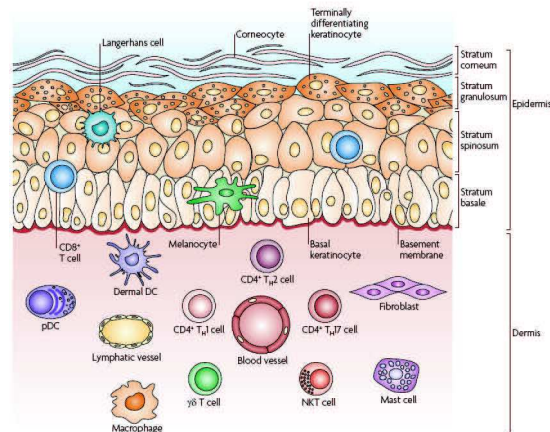


Figure 6 : Cellules de l'immunité retrouvées dans la peau
(Nestle et al. 2009)

1.5.1. Réponse immunitaire physiologique dans le tissu cutané

Chaque type cellulaire précédemment cité a un rôle spécifique dans la physiopathologie du psoriasis :

1.5.1.1. Les cellules de l'immunité innée jouant un rôle dans la peau

a) Les kératinocytes

Les kératinocytes font partie des cellules principalement mises en cause dans la ligne de défense immunitaire. On rappelle que les kératinocytes sont capables de se différencier et de fabriquer de la kératine (cf. phénomène de kératinisation, partie 1 : 1.2).

Ce sont des CPA non professionnelles c'est-à-dire qu'elles ont besoin d'être stimulées avant de pouvoir exprimer du CMH-II et de jouer à leur tour sur les LT4, contrairement aux CPA professionnelles qui expriment le CMH-I et II pouvant d'autorité stimuler les LT4.

Pour exprimer le CMH-II, les kératinocytes auront besoin de l'interféron- γ (IFN- γ).

Principalement retrouvés dans l'épiderme les kératinocytes jouent un rôle dans :

- Le déclenchement de la réponse inflammatoire.

- La libération de sécrétion de peptides antimicrobiens, notamment LL37, qui est reconnu comme l'un des auto-antigènes par les LTCD4 et TCD8 chez 2/3 des patients psoriasiques (Saurat et al. 2017) (Mélissopoulos et al. 2012) (Masson et al. 2016)
- La sécrétion, de cytokines pro-inflammatoires :
 - **TNF- α**
 - **IFN** qui après stimulation par un pathogène, par agressions des UV ou par agressions de toxines ou d'irritant.
 - **Interleukine-1 (IL-1)** qui attirent les lymphocytes T et stimulent leur activité. Il s'agit de la cytokine pro-inflammatoire par excellence, elle attire toutes les cellules de l'immunité et stimule la libération de cytokine pro-inflammatoires par les cellules de l'immunité innée. (Mélissopoulos et al. 2012)
 - **IL-6**
 - **IL-10**
- La sécrétion de chémokines (Dubertret 2009)
 - CCL20
 - CXCL9
- La modulation, la migration et la différenciation des cellules dendritiques. (Mélissopoulos et al. 2012)

Une fois stimulés par reconnaissance d'un pathogène, par l'agression des UV ou d'irritant, les kératinocytes vont être capables de produire des cytokines et des chémokines qui permettront d'attirer et d'activer les CPA (cellules dendritique et Langerhans) pour ensuite activer les LTCD4.

Une fois les CPA activées, ces dernières vont migrer dans les ganglions pour activer les LT naïfs et créer l'inflammation locale.

b) Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CD) sont des acteurs primordiaux du système immunitaire entre l'immunité innée et acquise jouant un rôle de CPA. (Mélissopoulos et al. 2012) (Ammar et al. 2014)

i. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques immatures, produites par la moelle osseuse (MO) provenant d'un précurseur commun avec les monocytes et les autres cellules dendritiques que sont les cellules souches hématopoïétiques CD34+.

Présentes au niveau de l'épiderme, ces cellules de défense ont une très forte activité.

Elles auraient à la fois un rôle de tolérance afin d'empêcher que le système immunitaire s'active contre les protéines de l'environnement ainsi qu'un rôle de reconnaissance des pathogènes.

Leur production est régulée par le TGF- β et elles ont pour principaux rôles : (Mélissopoulos et al. 2012)

- La phagocytose : ce sont comme des macrophages de l'épiderme.
- L'activation des LTCD4 et LTCD8.
- Elles réalisent le phénomène de cross-présentation.
- Production d'IL-1 α .
- Ce sont des CPA professionnelles : elles présentent les antigènes (Ag) aux LT dans les ganglions lymphatiques et par conséquent immunisent contre les Ag appliqués localement sur la peau.
- Elles stimulent les LT naïfs, provoquant alors une réponse immunitaire secondaire et la prolifération des LT mémoire.
 - La migration des cellules de Langerhans au niveau des ganglions lymphatiques est facilitée par le TNF- α .

Les cellules de Langerhans sont composées de différents marqueurs tels que : (Mélissopoulos et al. 2012)

- CD45 (comme les globules blancs) et CD1a (comme les CPA)
- CMH I et II (comme toutes les CPA)
- CD54, CD58, CD102
- Expriment aussi des molécules d'intégrines.
- Possèdent aussi de l'E-cadhérine pour adhérer aux kératinocytes.
- Possèdent aussi des récepteurs pour les cytokines et chimiokines.

ii. Les autres cellules dendritiques : CDM et CDP

Les cellules dendritiques sont les seules à initier la réponse des LT naïfs (Mélissopoulos et al. 2012) (Ammar et al. 2014)

Il en existe deux sous-populations de CD :

- **Les cellules dendritiques myéloïdes (CDM)** sont des CPA professionnelles retrouvées au niveau du derme. Elles vont recevoir les signaux d'activation provenant des kératinocytes, des cellules de Langerhans, des CDP, des fibroblastes, des NK-t, les stimulant ainsi de façon à pouvoir aller présenter l'antigène aux lymphocytes T dans les ganglions et les activer.

Elles expriment à leur surface les marqueurs : CD11c et produisent les cytokines IL-8 et IL-12.

- **Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDP)** sont des CPA professionnelles principalement retrouvées dans le sang et les organes lymphoïdes, ainsi que dans le derme dans une moindre mesure. (Masson et al. 2016)

Ces cellules sont des cellules productrices d'IFN- α (protéine qui stimule les cellules de l'immunité innée ayant un fort pouvoir antiviral) et sont plus faiblement CPA comparativement au CDM.

Les marqueurs retrouvés à leur surface sont : CD4+, HLA-DR+, CD11c-.

c) Les macrophages

Les macrophages constituent la deuxième ligne de défense et font également partie des CPA professionnelles au LTC qui cependant ne migrent pas dans les ganglions.

Il existe deux types de macrophages : les macrophages M1 qui sont pro-inflammatoires et les macrophages M2 qui sont anti-inflammatoires et nécessaire à la régénération tissulaire.

Les macrophages sont des cellules très mobiles qui ont la possibilité de s'infiltrer dans le site inflammatoire.

d) Les polynucléaires neutrophiles

(Dubertret 2009)

Ce sont les premières cellules inflammatoires étudiées dans le psoriasis jouant un rôle dans l'entretien de la maladie.

Retrouvés sous la couche cornée où ils sont attirés par des substances chimiotactiques, comme les chémokines, sécrétées par les kératinocytes et les LT ou les fractions du complément et facteurs de la coagulation ; les PNN, une fois activés, libèrent des enzymes lysosomiales qui vont entraîner une suite de réactions sous la couche cornée donnant lieu à une cicatrisation de l'épiderme interminable.

En inhibant les PNN, on entraîne donc une disparition des plaques de psoriasis.

e) Les mastocytes

(Mélissopoulos et al. 2012)

Les mastocytes proviennent de la MO et sont retrouvés dans le derme. Ils produisent en continue et stockent dans leurs granules de l'histamine, des tryptases et de l'héparine.

Les mastocytes présentent à leur surface des IgE, si elles reconnaissent à leur surface un Ag spécifique, il y aura alors dégranulation et libération de médiateurs et réactions allergiques.

Les mastocytes sont capables de synthétiser en réponse à une stimulation retardée, les :

- Cytokines comme TNF- α et de chimiokines tel que IL-8
- Prostaglandines
- Leucotriènes
- PAF
- Enzymes protéolytiques

induisant alors la réaction inflammatoire.

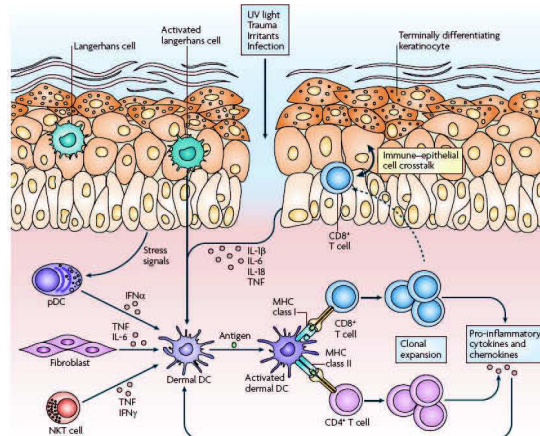


Figure 7 : Mécanisme inflammatoire.
(Nestle et al. 2009)

1.5.1.2. Les cellules de l'immunité adaptative

a) Les lymphocytes T

(Nestle et al. 2009) (Mélissopoulos et al. 2012) (Dubertret 2009)

Les lymphocytes T (LT) sont principalement présents au niveau des ganglions, de la circulation sanguine ; néanmoins on n'en retrouve pas moins de 2^{10} dans la peau.

Les LT déclenchent la cascade immunologique pour éliminer spécifiquement un Ag. Ils sont ensuite conservés sous forme de LT mémoire spécifique de l'Ag donnant lieu à une réaction immunologique plus rapidement.

Selon la localisation on retrouve différents types de lymphocytes T dans la peau :

○ **Au niveau de l'épiderme :**

Ce sont les LTCD8 mémoire aussi appelés lymphocytes cytotoxiques ou T killer qui jouent un rôle dans la genèse des lésions. Ces LTCD8 mémoire pourront s'activer ou se réactiver en cas de présentation de l'antigène afin d'agir plus rapidement en cas de nouveau contact avec un Ag. À la différence des LT naïfs qui, une fois activés quittent le ganglion, vont rejoindre la voie sanguine, pour ensuite revenir au tissu de départ, le LT mémoire lui est en attente dans le tissu qu'est la peau.

Une étude sur des souris immunodéficiences a permis de montrer l'apparition de lésions après une greffe de peau psoriasique, lésée ou non.

○ **Au niveau du derme :**

On retrouve des TCD8 et TCD4 mémoires aussi appelés lymphocytes auxiliaires ou T helper impliqués dans l'initiation des lésions. (Ammar et al. 2014)

Selon les cellules présentent (les NK-t, les fibroblastes, les CDP, les Langerhans, les kératinocytes) autour des cellules dendritiques, ces dernières vont produire des cytokines, permettant ainsi l'activation des LT. Les LTCD8 activés vont pouvoir jouer leur rôle.

Quant aux LTCD4, qui sont au départ des LT4 naïfs (Th0) retrouvés dans les ganglions et n'ayant jamais vu d'Ag, ils vont être activés par l'interaction entre les cellules dendritiques et vont produire des cytokines permettant ainsi leur différenciation en Th1, Th2, Th17.

Il se trouve que les Th17 jouent un rôle important dans la peau et en observant des souris qui n'expriment pas IL-17, les premières manifestations qui apparaissent sont des infections cutanées.

Dans le psoriasis, ce sont toutes les étapes qui mènent à la production d'IL-17 qui se trouvent perturbées, une plus grande quantité d'IL-17 se trouve produite par rapport à la normale, jouant ainsi un rôle dans l'entretien de la maladie.

La réponse se fait donc en trois temps selon que :

- Les LT mémoire soient résidants, ce qui entraîne alors leur activation immédiate.

- L'on ait un recrutement non spécifique de LT mémoire circulant, qui seront convoqués uniquement en cas d'inflammation, par chimiotactisme, attirant ainsi les cellules de l'immunité du sang vers le tissu inflammatoire.
- L'on ait des DC dermiques se dirigeant dans le ganglion, afin d'activer les LT naïfs, spécifiques, qui migreront de nouveau dans la peau.

On distingue ensuite les LT non conventionnels dont les NK-t font partie. Les NK-t possèdent un TCR qui reconnaît spécifiquement un Ag, contrairement à l'immunité innée où les récepteurs reconnaissent les Ag qui appartiennent à de nombreux pathogènes différents.

Les NK-t ont un rôle protecteur et antibactérien majeur. On peut néanmoins les retrouver dans certaines maladies inflammatoires de la peau dont le psoriasis.

Ils vont libérer des cytokines telles que TNF- α et IL-13 qui vont renforcer l'activation de la cellule dendritique dermique et donc la transformation des LT en Th17. (Ammar et al. 2014)

Chaque type cellulaire précédemment cité a un rôle spécifique dans le psoriasis. Le développement de thérapeutiques ciblant ces cellules a permis de confirmer leur mise en cause dans la maladie.

1.5.2. La réponse immunitaire au cours du psoriasis

1.5.2.1. Phénomène d'initiation

Tout commence par la phase d'initiation, liée à une agression par l'environnement (stress, micro-organisme, médicaments, traumatisme) sur les kératinocytes, entraînant une sécrétion d'IL-1.

De plus, le psoriasis est associé à un certain nombre de gènes de susceptibilité, on parle de fond génétique et non de transmission. Les gènes retrouvés sont ceux du HLA : les Ag de l'environnement vont pouvoir être plus facilement présentés en engendrant une inflammation plus rapide. On retrouve également les gènes autour des différentes cytokines.

Dans le psoriasis, les cellules de l'épiderme vont libérer l'ADN du soi, les kératinocytes et les cellules de Langerhans vont libérer les cytokines pro-inflammatoires et les CDP vont être activées par l'ADN du soi en s'associant à la molécule LL37.

Les CDM (ou les DC dermiques), étant moins sensibles à l'ADN, auront besoin des CDP qui une fois activés vont libérer de l'INF- α pour les stimuler. Après leur stimulation les CDM vont se diriger dans les ganglions lymphatiques, interagir avec les LT soit par production d'IL-12 permettant ainsi une orientation vers la voie Th1, soit par production d'IL-23 permettant ainsi une orientation vers la voie Th17.

La voie Th1 permet la production d'IFN- γ et de TNF- α tandis que la voie Th17 permettra la production de cytokines et chémokines pro-inflammatoires (IL-17, 23, 6 et du TNF- α), de peptides antimicrobiens, à quoi s'ajoutent le recrutement des PNN et la prolifération des kératinocytes. (Dubertret 2009) (Levavasseur 2016) (Ammar et al. 2014)

Tableau II : Les cytokines de la voie Th1

Cytokines	Voie Th1		Cible pharmacologique
	Rôles	Sécrétés par	
IFN- γ	Active les CPA	- Les TH1, - Les NK-T - Les TCD8	Imukin® (<i>non utilisé dans le pso</i>)
TNF- α	Amplification de la réponse inflammatoire. Activation des kératinocytes Induit la production de chémokines qui attirent les neutrophiles, les macrophages, les LT mémoire spécifiques dans l'épiderme.	- Les cellules dendritiques myéloïdes, - Les macrophages, - Les lymphocytes, - Les kératinocytes, - Les cellules endothéliales.	Humira® Enbrel®

(Saurat et al. 2017) (Ammar et al. 2014)

Tableau III : Les cytokines de la voie Th17

Cytokines	Voie Th17		Cible pharmacologique
	Rôles	Sécrétés par	
IL-17	Pro-inflammatoire. Agissent en synergie avec TNF- α et INF- γ pour induire une sécrétion par les kératinocytes du TNF- α , de l'IL6 et IL-8	Les TH17	Cosentyx®
IL-23	Dans le développement des lésions, favorise l'inflammation et la prolifération des kératinocytes	Les TH17	Stelara®
TNF- α	Idem voie Th1	Idem voie Th1	Idem voie Th1

Les LTCD4 et LTCD8 font partie des cellules principalement mises en cause dans le psoriasis et sont particulièrement retrouvés dans les lésions.

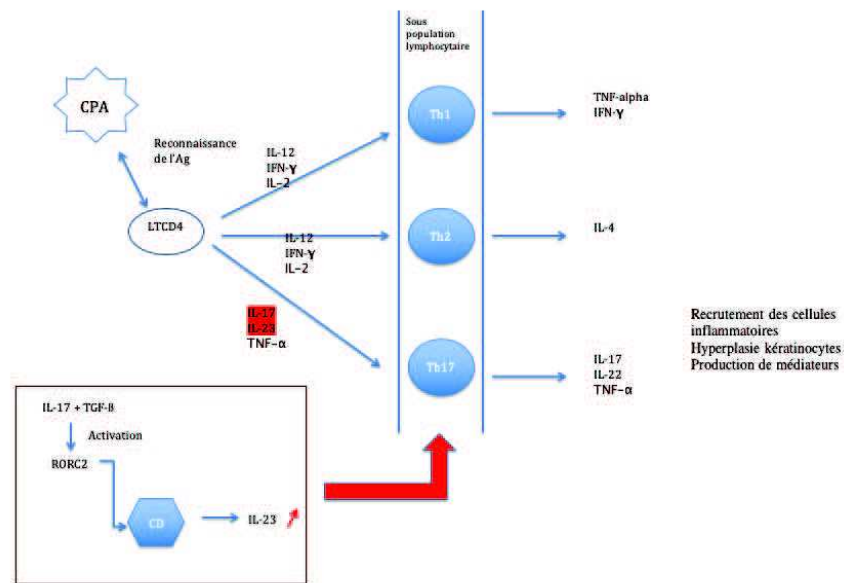


Figure 8 : Les différentes populations de LT Th1 et Th17

L'IL-17 et l'IL-23 sont très souvent retrouvées dans le derme de patients psoriasiques et participent à l'initiation et l'entretien de l'inflammation. L'inhibition de ces deux IL permet de bloquer la voie Th17 qui joue un rôle majeur dans le maintien de la réponse au cours du psoriasis.

Parmi les autres traitements utilisés dans le psoriasis, on retrouve la Ciclosporine qui a pour mécanisme d'inhiber les LT. (Masson et al. 2016) (Ammar et al. 2014) (Cf. Partie 2 les traitements).

1.5.2.2. Progression de la plaque de psoriasis

Les Th1 et Th17 présents dans les ganglions vont diffuser dans la peau pour pouvoir jouer leur rôle en laissant sur leur passage des LT mémoire qui pourront se réactiver plus vite lors d'un prochain contact avec l'Ag.

Une fois dans le derme, les LT vont être à nouveau stimulés par des IL et par les cellules dendritiques présentes, libérant ainsi des cytokines pro-inflammatoires qui vont modifier l'épiderme et faire apparaître la plaque de psoriasis.

1.5.2.3. Implication des neutrophiles et des macrophages

On se trouve face à une stimulation des neutrophiles intra-épidermiques ainsi qu'une stimulation des NK-t qui vont libérer des cytokines pro-inflammatoires faisant progresser les plaques de psoriasis.

Les TCD8 vont être stimulés, entraînant des lésions des cellules de l'épiderme et provoquant une réponse par les kératinocytes en libérant de l'EVGF. (Facteur de croissance endothélial Vasculaire)

L'EVGF augmente la vascularisation du tissu cutané entraînant une pénétration plus facile des cellules de l'immunité dans le tissu qui pourront à leur tour redonner de la réponse inflammatoire (cercle vicieux).

Enfin, les macrophages présents dans le tissu vont être orientés vers la voie M1 (plus que M2) favorisant ainsi l'inflammation et empêchant la régénération.

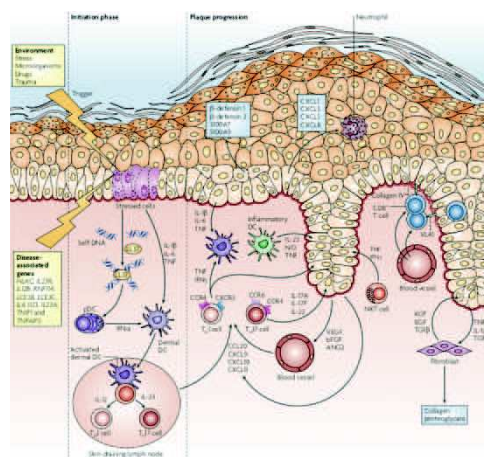


Figure 9 : Progression d'une plaque de psoriasis
(Nestle et al. 2009)

1.5.2.4. Autres sites de dysfonctionnement

- Au niveau des kératinocytes :

Les kératinocytes joueraient également un rôle dans l'activation des cellules immunitaires et dans l'inflammation. Les kératinocytes synthétisent de l'IL-1 β , des chimiokines, qui vont recruter les neutrophiles, les monocytes et les LT. Dans le psoriasis, on retrouve une hyperprolifération des kératinocytes, quatre fois plus rapide que la normale entraînant ainsi un épaississement.

Cette prolifération est influencée par de nombreuses cytokines : IL-1, IL-6, IL-17, IL-19, IL-20, TNF- α IFN- γ . (Saurat et al. 2017)

- Au niveau des fibroblastes :

On retrouve un défaut au niveau des fibroblastes psoriasiques. Ces derniers accélèrent la prolifération des kératinocytes et activent les LTCD4 retrouvés dans le derme lors d'agressions provoquant ainsi la libération de cytokines et une prolifération épidermique. (Dubertret 2009)

2. Épidémiologie du psoriasis

En 2017 le psoriasis est une pathologie touchant 2 % à 4 % de la population européenne. (Mahé et al. 2017)

On distingue 2 types de psoriasis :

Dans 75 % des cas, le psoriasis de type I apparaît avant l'âge de 40 ans avec un pic entre 16 et 22 ans ; il s'agit d'une forme familiale mettant en cause principalement l'allèle HLA-Cw*0602. Ce type I est le plus souvent sévère et récurrent.

Le psoriasis de type II apparaît plus tardivement, en général après 40 ans avec un pic à 57 ans. Cette forme est moins agressive et évolue par poussées intermittentes, ne mettant en jeu que rarement un contexte génétique et en cause que faiblement l'allèle HLA-Cw*0602. (Saurat et al. 2017)

3. Diagnostic clinique du psoriasis

3.1. Histologie des lésions

Le psoriasis est une pathologie dont l'histologie des plaques se caractérise par 6 aspects différents.

On y retrouve un épaissement de la couche cornée de l'épiderme : **hyperkératose** et un épaissement du corps muqueux de Malpighi dû à une forte prolifération des kératinocytes basaux : **acanthose**.

Les noyaux des kératinocytes s'accumulent dans la partie supérieure de la couche cornée, c'est ce que l'on appelle une : **parakératose**.

A contrario on a une diminution de l'épaisseur de la couche granuleuse de l'épiderme : **hypogranulose**.

Formation d'un amas de cellules épithéliales avec allongement des bourgeons interpapillaires : **papillomatose**, avec enfin une **hypervascularisation** accompagnée d'un infiltrat inflammatoire du derme. Et parfois, des PNN peuvent se retrouver présents dans l'épiderme de la couche cornée. (Masson et al. 2016)

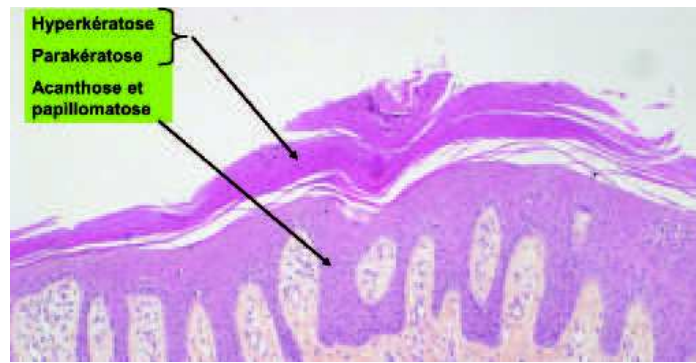


Figure 10 : Coupe histologique d'une plaque de psoriasis

Il faudra cependant pousser le diagnostic en cherchant les facteurs prédictifs tels que :

- Atteinte des ongles
- Atteinte du cuir chevelu
- Atteinte des régions lombo-sacrées
- Atteinte de l'ombilic

pour ne pas passer à côté d'une atteinte articulaire associée.

On retrouve très souvent des plaques de psoriasis au niveau des coudes et des genoux, ce n'est donc pas considéré comme un facteur prédictif d'atteinte articulaire.

On distingue différents types de manifestation cutanée détaillée ci-après.

3.2. Psoriasis en plaques

Quand on parle communément de psoriasis, il s'agit en fait du psoriasis en plaques ou psoriasis « vulgaire » car c'est la manifestation cutanée la plus courante de cette affection.

Elle concerne 80-90 % des patients (Saurat et al. 2017).



Figure 11 : Psoriasis en plaques

En règle générale, seul l'examen clinique suffit à diagnostiquer cette forme et quand les squames ne sont que faiblement visibles ou que l'on veut confirmer le diagnostic, on utilise la technique de grattage à l'aide d'une curette.

Cette technique permet de distinguer deux signes :

- « Le signe de la bougie » : les squames blanchâtres se détachent et partent comme des restes de bougie séchée.
- « Le signe de la rosée sanglante » : les petits vaisseaux sanguins se dilatent et laissent apparaître de fines gouttes hémorragiques en laissant place à une zone lisse, rouge et brillante.



Figure 12 : Plaque de psoriasis

Afin d'établir le diagnostic et de ne pas confondre avec d'autres pathologies, les plaques de psoriasis se caractérisent de la façon suivante : (Saurat et al. 2017) (Habif 2012) (Monfort 2011)

- Tailles variables : moins de 3 cm de diamètre pour les petites plaques et plus de 3 cm de diamètre pour les plus larges.
- Elles sont ovales ou irrégulières mais parfaitement délimitées, c'est-à-dire que la peau autour des plaques est saine.
- Les plaques sont rouges, squameuses et en relief du fait de l'épaississement de la couche épidermique.

On les retrouve principalement au niveau des zones convexes des coudes, des genoux ainsi qu'au niveau du cuir chevelu et des régions lombo-sacrées, plus rarement au niveau du visage, des paumes des mains et de la plante des pieds. (Habif 2012)

Dans 30 % des cas, cette forme de psoriasis démange.

On vérifiera au moment du diagnostic clinique l'absence ou la présence d'une atteinte au niveau du cuir chevelu et du conduit auditif pour éliminer un eczéma.

D'autres diagnostics différentiels sont à noter, caractérisés par des manifestations similaires telles que le pityriasis rubra, le pityriasis rosé de Gibert, le parapsoriasis en plaques, les

dermatophytoses et certaines formes de lupus érythémateux ou encore des éruptions liées à la prise de médicaments. Nous verrons plus tard dans la partie diagnostics différentiels comment les différencier. (Saurat et al. 2017)

L'évolution du psoriasis en plaques est principalement chronique et peut aussi voir apparaître le phénomène de Köbner : le Dr Heinrich Köbner a mis en évidence chez certains patients atteints de psoriasis, la présence de nouvelles lésions au niveau de zones précédemment saines mais qui avaient subi un traumatisme comme des lésions de grattage, plaies, coupures etc.... Après cicatrisation, il apparaissait au même endroit des nouvelles plaques de psoriasis. (Desruelles et al. 2008)

3.3. Psoriasis en gouttes

Il s'agit d'une forme de psoriasis plus rare, touchant principalement les enfants et les adolescents



Figure 13 : Psoriasis en gouttes

Le diagnostic se caractérise par une efflorescence de lésions papuleuses érythémateuses.

Ces lésions apparaissent secondairement à une angine à streptocoque du groupe A pour 2/3 des cas et suite à une affection virale ou à l'arrêt de traitement par corticoïdes pour le tiers restant. Ce phénomène dure environ 1 mois et est spontanément évolutif en moins de 6 mois. (Saurat et al. 2017)

Les lésions mesurent moins de 1 cm de diamètre et sont peu squameuses, chez le nourrisson on retrouve une atteinte de la langue très évocatrice : le napkin psoriasis (Monfort 2011).

Localisée au niveau du tronc et des racines des membres, cette forme de psoriasis sera à différencier du pityriasis lichénoïde, des syphilides secondaires, des psoriasis diffus en petites plaques ou du psoriasis folliculaire. Dans 1/3 des cas, les enfants ou les adolescents ayant eu du psoriasis en gouttes développeront plus tard un psoriasis en plaques.

De plus, on remarquera chez ces patients une forte association à HLA-Cw*0602. (Saurat et al. 2017)

3.4. Psoriasis érythrodermique

C'est une des formes de psoriasis la plus grave et rare. Le patient atteint aura besoin d'une prise en charge médicamenteuse rapide.



Figure 14 : Psoriasis érythrodermique

Il s'agit d'une inflammation diffuse très importante et persistante touchant plus de 90 – 95 % de la surface de la peau. (Röcken et al. 2013) (Monfort 2011)

Le psoriasis érythrodermique est essentiellement caractérisé par, une inflammation cutanée intense, un érythème étendu, des desquamations, une augmentation du flux sanguin avec dilatation des vaisseaux et des altérations de la barrière cutanée nécessitant la surveillance d'éventuelles complications graves comme, une pneumopathie infectieuse, septicémie, anomalie de la thermorégulation par perte de chaleur excessive, des troubles hydro-électrolytiques voire insuffisance cardiaque.

Il en existe deux formes :

- La forme sèche (ou chronique) :
 - Pour laquelle le pronostic est plutôt bon avec un état général conservé, peu de complications et une rémission après quelques semaines de traitement.
 - Au niveau clinique : les desquamations sont importantes avec des squames fines et quelques espaces de peau saine.
- La forme humide (ou instable) :

- Contrairement à la forme sèche, le pronostic vital peut être engagé, les rechutes sont fréquentes, le risque de complications est fréquemment présent, le patient peut se sentir fébrile.
- Au niveau clinique : les lésions sont prurigineuses, étendues à tout le corps sans peau saine visible. Rougeurs et œdèmes sont très prononcés.

Mycosis fongoïdes, eczéma, éruptions médicamenteuses ainsi que la gale norvégienne sont d'autres tableaux cliniques érythrodermique qui devront faire l'objet de diagnostic différentiel du psoriasis érythrodermique. (Cf. Partie 1 : 4. Diagnostics différentiels) (Saurat et al. 2017)

3.5. Psoriasis inversé

Le psoriasis inversé est une forme rare caractérisée par des plaques rouges et brillantes, bien délimitées voire peu squameuses, localisées au niveau des plis intertrigineux ainsi que des plis inguinaux et inter-fessiers, sous-mammaires et axillaires.

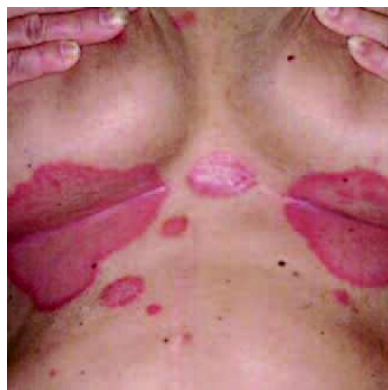


Figure 15 : Psoriasis inversé

Ces localisations sont souvent soumises à la macération pouvant ainsi favoriser le développement de mycoses surtout observées chez les patients diabétiques ou lors de l'utilisation de corticoïdes locaux.

De plus, quand il est isolé, le psoriasis inversé peut être confondu avec une mycose.

Il s'agit d'une forme extrêmement invalidante, pouvant avoir de fortes répercussions sur la vie sociale du patient.

Et il faudra manier les traitements avec prudence car ils peuvent s'avérer être irritants.

3.6. Psoriasis de l'ongle

On peut retrouver une atteinte unguéale chez 61 % de patients atteints de psoriasis et chez plus de 80 % de patients atteints de psoriasis articulaire. (Baran 2014)

Cette atteinte peut être liée à un psoriasis cutané ou non, mais souvent une atteinte des ongles permet de confirmer le diagnostic d'un psoriasis.

D'un point de vue clinique, l'ongle laisse apparaître des ponctuations dites « en dé à coudre » avec une perte de transparence au niveau de la tablette unguéale.



Figure 16 : Psoriasis de l'ongle

L'ongle est fortement composé de kératinocytes qui se retrouvent en augmentation dans le psoriasis ce qui donne lieu à une hyperkératose provoquant un épaississement de l'ongle.

L'atteinte du lit de l'ongle et de l'hyponychium provoque l'apparition de macules saumonées ou gouttes d'huile pouvant entraîner une onycholyse, c'est-à-dire un décollement et perte de l'ongle qui sera remplacé par un lit unguéal squamo-kératosique. (Saurat et al. 2017)

La perte de l'ongle peut s'avérer être très invalidante pour certains patients.

3.7. Particularités du psoriasis articulaire

Le psoriasis cutané peut être accompagné d'une inflammation des articulations appelée psoriasis articulaire (PA) ou arthrite psoriasique.

La prévalence du psoriasis articulaire est comprise entre 25 et 30 % des patients atteints de psoriasis et touche autant d'hommes que de femmes (sexe ratio = 1)

Les patients atteints de PA ont entre 30 et 55 ans. En effet, des études récentes ont montré que le nombre de cas de psoriasis articulaires augmentait avec l'âge. (Galezowski et al. 2017).

Dans 80 % des cas des lésions cutanées apparaissent une dizaine d'années avant les douleurs articulaires. Dans 15 % des cas, l'atteinte cutanée et articulaire est simultanée et dans 5 % des cas des lésions cutanées arrivent après l'atteinte articulaire. (Saurat et al. 2017)

Les phénotypes HLAB27 et HLAC06, sont les deux biomarqueurs mis en évidence dans le PA. (Alonso et al. 2017).

On retrouve également une composante génétique, la présence d'antécédents familiaux de psoriasis est l'un des facteurs de diagnostic du PA. (Monfort 2011).

La clinique du PA fait penser à la polyarthrite rhumatoïde, on retrouve une raideur matinale dans 52 % des cas, la présence de déformations et modifications sur les radiographies dans 40 %.

L'atteinte unguéale et interphalangienne avec un aspect dit « de doigt en saucisse » et l'inflammation des doigts (dactylite) sont aussi des éléments cliniques très fréquents.

Le psoriasis articulaire doit automatiquement être recherché chez un patient psoriasique ; pour ce faire, on peut utiliser un outil de sévérité le CASPAR. (*classification criteria for psoriatic Arthritis*) (Tableau IV).

La spécificité de ce test est de 98,7 % et la sensibilité de 91,4 % : Il faut le critère 1 et au moins 3 autres points pour le retenir. (Taylor et al. 2006)

On distingue trois types d'arthrite qui peuvent s'associer : la polyarthrite symétrique, l'oligoarticulaire asymétrique qui est celle que l'on retrouve le plus souvent et la monoarthrite articulaire.

Tableau IV : Score CASPAR

(Taylor et al. 2006)

Critères	Scores
1. Atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésitique)	
2. Présence explicite de psoriasis à l'examen ou dans les antécédents	
Lésion psoriasique cutanée ou du scalp diagnostiqué par un médecin à l'examen physique	2
Notion de psoriasis selon le patient ou un médecin	1
Antécédent familial de psoriasis au 1er ou 2nd degré	1
3. Atteinte unguéale	
Dystrophie unguéale psoriasique à l'examen clinique : onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose	1
4. Négativité du facteur rhumatoïde	
Absence de FR sérique (ELISA ou néphélométrie)	1
5. Présence ou antécédent de dactylite	
Dactylite actuelle diagnostiquée par un médecin	1
Antécédent de dactylite constatée par un médecin	1
6. Aspect radiologique de construction osseuse	
Présence de signes radiographiques de construction osseuse juxta-articulaire (radiographies des mains et des pieds)	1

4. Diagnostics différentiels, quelques exemples

4.1. Dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique est comme le psoriasis une pathologie cutanée auto-immune, chronique et inflammatoire.

C'est une pathologie qui débute tôt dans la vie et qui touche ainsi principalement les enfants : 20 % des moins de 16 ans. Elle peut parfois s'améliorer avec l'âge. (Radan 2017)

On y retrouve des éruptions érythémateuses et prurigineuses avec une forte desquamation, principalement localisées au niveau des plis chez l'adulte, visage et faces extérieures des membres chez l'enfant.

La DA est caractérisée par une sécheresse intense de la peau appelée xérose, de fortes démangeaisons et une d'inflammation.

Le diagnostic fait appel à une composante génétique non négligeable, selon les études 50 à 70 % des patients atteints de DA ont un parent du premier degré lui-même atteint. (Amélie.fr).

Les personnes touchées présentent un déficit en filaggrines (protéines impliquées dans la kératinisation) qui permettent en temps normal une meilleure pénétration des molécules de l'environnement entraînant ainsi une altération de la barrière épidermique. La peau étant très sèche, elle se retrouve plus facilement irritée.

On retrouve également un défaut de l'immunité innée et de la réponse des lymphocytes T induisant une baisse du seuil immunitaire ce qui pourrait par la suite entraîner des complications. La DA est souvent associée à un terrain atopique type asthme, allergies alimentaires par exemple.

Le diagnostic clinique de la DA est caractérisé par la présence d'éruptions eczémateuses sèches ou suintantes, rouges, symétriques, entraînant la formation de croûtes.

Les principales localisations sont :

- Chez le nourrisson de moins de 1 an : principalement au niveau des joues, du front, des bras et des jambes.
- Chez le jeune enfant et l'adolescent : les zones les plus touchées sont les plis (cou, pli du coude et creux poplité, dos, mains et pieds).

- Chez l'adulte : localisation préférentielle au niveau du tronc, du visage, du cou et des mains.

La DA peut donner lieu à des surinfections bactériennes à *staphylococcus aureus*, infection virale ou encore fongique au niveau des lésions de grattage.

La prise en charge médicamenteuse repose en période de crise sur la prise de corticoïdes forts en topique 1 fois/jour pendant 3 jours et moins forts pendant 1 semaine sur une peau légèrement humide après la toilette.

Et en période de rémission, il est recommandé d'utiliser un émollient pour éviter la sécheresse qui provoque les démangeaisons permettant ainsi de limiter les récives.

Cet eczéma évolue de façon chronique avec des périodes de rémission et d'exacerbation pouvant fortement altérer la qualité de vie du patient.

(Röcken et al. 2013) (Habif 2012) (Radan 2017)

4.2. Dermite séborrhéique

Chez l'adulte, la dermite séborrhéique (DS) est le principal diagnostic différentiel du psoriasis. Celle-ci touche 1 à 3 % de la population entre l'adolescence et l'âge adulte, et plus fréquemment entre 18 et 40 ans, avec une plus forte prédominance chez l'homme plutôt que chez la femme. Sa prévalence est augmentée au cours de certaines pathologies telles que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la maladie de Parkinson ou les syndromes dépressifs. (Quéreux 2005)

La DS est, comme le psoriasis, une dermatose inflammatoire chronique bénigne dont l'examen clinique à lui seul permet de diagnostiquer la maladie.

Les zones touchées dans la DS et dans le psoriasis sont parfois indissociables. Pour la DS, les zones principalement touchées sont riches en glandes sébacées : cuir chevelu, zone T du visage, sourcils, bases des cils, plis nasogéniens, conduit externe de l'oreille, mais peut également atteindre le corps entier dans certains cas.

En effet, la DS est due à la présence d'une levure du genre *Malassezia*, levure présente en permanence dans le corps humain, qui prolifère anormalement dans le cadre de cette pathologie surtout en présence de sébum, d'où le développement dans les zones riches en glandes sébacées.

La clinique repose sur des plaques erythémato-squameuses comme pour le psoriasis mais cette fois elles seront de couleur transparente à jaune, plutôt grasses et se retrouvent à l'intérieur de plaques rouges. Le caractère prurigineux à lui seul ne permet pas de les différencier les deux dermatoses.

Il est parfois difficile de distinguer les deux pathologies quand les lésions sont situées uniquement au niveau du cuir chevelu, mais en fonction de l'épaisseur des plaques et de l'infiltrat, on pourra identifier un psoriasis plutôt qu'une DS.

On retrouve au cours de cette pathologie, des phases de rémission entrecoupées de phases de poussées d'où le terme de chronicité comme dans le psoriasis.

Certains facteurs tels que le stress, les changements de climats et la fatigue peuvent favoriser les poussées.

La principale prise en charge thérapeutique de la DS sont les topiques antifongiques dans un premier temps : Kétoconazole gel moussant, Ciclopyroxolamine et parfois ajout de corticoïdes à utiliser dans les phases de poussées. (Röcken et al. 2013) (Habif 2012)(Quéreux 2005)

4.3. Pityriasis rosé de Gibert

Le pityriasis rosé de Gibert (PRG) constitue un autre diagnostic différentiel du psoriasis en gouttes.

Il s'agit d'une éruption papulo squameuse assez courante de cause non déterminée, non chronique avec parfois un caractère saisonnier, en principe asymptomatique dans la plupart des cas et dont plus de 75 % des patients touchés ont entre 10 et 35 ans.

Le diagnostic clinique est lié à l'apparition brutale d'une première lésion, souvent au niveau de la poitrine, de couleur rose-saumon, limitée par une collerette mince de squames à l'intérieur de la bordure : on parle de macule.

Il s'agit d'une plaque ovale d'environ 2 cm aussi appelée « médaillon héraldique » faisant suite la plupart du temps à une affection des voies respiratoires quelques mois auparavant.

Ensuite, apparaissent quelques jours à deux semaines plus tard, d'autres plaques plus petites qui se répartissent principalement dans le dos en aspect dit « d'arbre de Noël », les membres supérieurs, le cou et le visage.

La guérison spontanée de cette pathologie bénigne survient dans les 4 à 12 semaines, sans laisser de cicatrices, d'autant plus que le PRG ne provoque pas de démangeaisons.

On peut associer des corticoïdes topiques et des antihistaminiques oraux en cas de nécessité.

(Habif 2012) (Röcken et al. 2013) (Prigent 2002)



Figure 17 : Pityriasis rosé de Gibert

4.4. Lichen plan

Le lichen plan (LP) est une dermatose inflammatoire d'origine inconnue. Il s'agit d'une pathologie mettant en jeu un dysfonctionnement des lymphocytes T CD8+ cytotoxique dirigés contre les kératinocytes, que l'on retrouve dans le derme superficiel provoquant une hyperkératose et une hypergranulose.

L'incidence retrouvée est d'environ 0,25 à 1 % principalement chez l'adulte et plus rare chez les enfants avec une prédominance chez la femme.

Les manifestations cliniques sont répertoriées par la présence d'une papule aplatie brillante de 2 à 10 mm de diamètre, polygonale, violacée, bien limitée et par la présence d'un réseau blanchâtre sur les autres papules. Ce réseau blanc est très facilement repérable sur les lésions buccales. Le plus souvent, les papules sont placées au niveau de la face antérieure du poignet mais peuvent également toucher toutes les parties du corps entraînant de fortes démangeaisons. On retrouve souvent de nouvelles lésions au niveau de zones précédemment traumatisées par des lésions de grattage par exemple ou d'anciennes cicatrices, c'est le même phénomène dit de Köbner retrouvé dans le psoriasis.

Il existe différentes formes cliniques du LP qui sont : le lichen plan papuleux, hypertrophique, folliculaire ou muqueux.

La plupart du temps le LP est auto résolutif en 18 mois, mais il peut nécessiter un traitement par dermocorticoïdes ou parfois corticoïdes par voie systémique pour supprimer le facteur immunitaire, des anti-H1 afin de limiter le prurit.

La PUVA thérapie et les rétinoïdes systémiques sont également indiqués dans le LP.

(Lenormand et al. 2017) (Röcken et al. 2013) (Habif 2012).

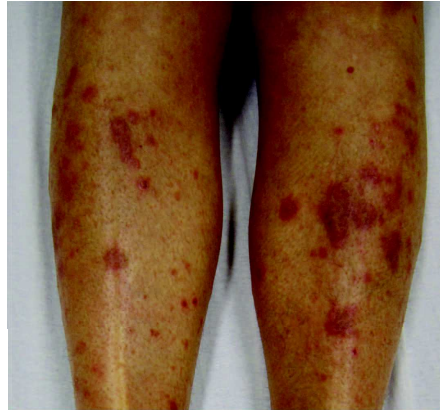


Figure 18 : Lichen plan

4.5. Mycosis fongoïde

Le mycosis fongoïdes (MF), bien qu'étant une prolifération maligne de cellules lymphoïdes, peut être considéré comme l'un des diagnostics différentiels du psoriasis.

Ce lymphome très fréquent, à l'origine inconnue, débute par un parapsoriasis en grandes plaques. Le diagnostic se fait par l'aspect histologique des plaques.

Le tableau clinique montre trois lésions distinctes :

- Des macules ovales souvent sur les fesses et le tronc correspondant à la phase asymptomatique et pouvant persister pendant plusieurs années.
- Ensuite les plaques deviennent plus épaisses, squameuses et se remplissent doucement par des cellules tumorales avec un infiltrat de cellules T atypiques, cette phase peut également durer plusieurs années
- Et enfin, les tumeurs caractérisées par des lésions nodulaires voire ulcérées, c'est là que le pronostic devient mauvais.

La prise en charge dépend du stade de la maladie, mais cela va de l'absence de traitement au premier stade à la PUVAthérapie, corticothérapie topique, rétinoïdes, interféron α , chimiothérapie pour les deux autres stades. (Wechsler 2004) (Röcken et al. 2013)



Figure 19 : Mycosis fongoïde

5. Sévérité du psoriasis

Comme vu précédemment, il existe différentes formes, différents stades et différents degrés de sévérité de la maladie.

Le psoriasis a un fort impact sur la vie des patients, que ce soit d'un point de vue physique ou psychosocial.

Le ressenti de la maladie varie en fonction de l'étendue de l'atteinte, de la perception personnelle du patient, de l'évaluation du praticien consulté.

Il a donc été proposé d'utiliser différents outils lors des consultations pour étudier la sévérité de la maladie.

Cependant ces derniers ne permettent pas de distinguer s'il s'agit d'un psoriasis léger, modéré ou sévère.

Par exemple, un patient « x » atteint de psoriasis sur le visage, avéré peu étendu avec les échelles utilisées, pourra être diagnostiqué comme psoriasis sévère car invalidant pour lui.

Ces échelles sont calculées à l'aide de scores permettant d'évaluer différents critères.

Ces outils sont entre autres utilisés dans la surveillance du bon fonctionnement des traitements, que ce soit des traitements locaux, systémiques ou pour prendre la décision d'instaurer un traitement par biothérapie. En effet la mise sur le marché des biothérapies prend en compte le retentissement de la maladie sur la vie des patients et ce sont ces différents outils qui nous aident à mieux les appréhender.

La diminution d'un score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) au cours d'un traitement peut entraîner le changement de ce dernier.

5.1. BSA

Le BSA ou Body Surface Area, permet d'évaluer l'étendue de l'atteinte.

Le psoriasis est classé selon les trois degrés de sévérité suivants : forme légère, modérée ou sévère.

C'est en fonction de la surface corporelle atteinte ainsi que de la sévérité des rougeurs, de l'épaisseur de la peau et de sa desquamation que l'on pourra déterminer le niveau de sévérité de la maladie.

Le calcul du BSA, prend en compte le fait qu'une paume de main plus les doigts corresponde à 1 % de surface du corps atteinte et que si plus de 10 % (soit 10 paumes de mains et doigts) de surface corporelle est atteinte, on parle alors de psoriasis modéré à sévère. (Psoriasis.com)

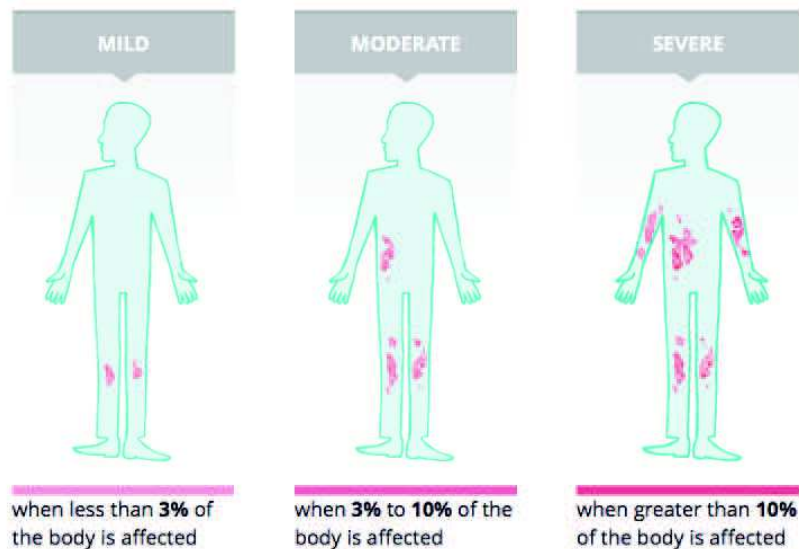


Figure 20 : BSA

5.2. PASI

Le score PASI ou Psoriasis Area and Severity Index permet d'évaluer la sévérité de l'activité clinique.

Il s'agit de la première échelle mise en place depuis plus de 20 ans par Fredriksson et Petersson pour évaluer l'effet thérapeutique d'un traitement à base de rétinoïde dans le psoriasis. C'est l'échelle de mesure quantitative la plus utilisée de nos jours dans les essais cliniques. (Humbert 2005)

Le calcul du PASI tient compte de la surface de peau atteinte et se calcule en fonction du degré des rougeurs, l'épaississement de la peau et de la desquamation. On obtient un chiffre

compris entre 0 et 72. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme étant sévère. A noter que le seul résultat donné par le PASI ne suffit pas pour évaluer la sévérité de la pathologie. Il faut avoir un PASI et un DLQI (Dermatology Life Quality Index) supérieur à 10 pour définir qu'un psoriasis est sévère et non pas l'un ou l'autre. (Mahé et al. 2017)

On retrouve cette formule en remplissant la feuille jointe en annexe 1 ; on peut également utiliser des supports photographiques ou bien des applications gratuites pour smartphone ainsi que des calculateurs mis en ligne sur internet : http://www.pasitraining.com/calculator/step_1.php *Psoriasis Area and Severity Index calculator*.

Quatre parties du corps atteintes seront à distinguer pour effectuer le calcul : la tête, le tronc, les bras et les jambes. La tête représente 10 % du corps, les bras 20 %, le tronc 30 % et les jambes 40 %.

Chaque partie du corps est divisée en trois signes cliniques : rougeurs, épaississement et desquamation, chacun de ces signes seront cotés selon une échelle de 0 à 4. L'addition par partie des trois paramètres est multipliée par le facteur associé à chaque région corporelle (0,1 pour la tête, 0,2 pour les bras, 0,3 pour le tronc et 0,4 pour les jambes) donnant un résultat B1, B2, B3, B4. Ensuite on estime en pourcentage remis sur un score de 0 à 6, la surface de région affectée : 0 = aucun, 1 = 1 à 9 %, 2 = 10 à 29 %, 3 = 30 à 49 %, 4 = 50 à 69 %, 5 = 70 à 89 %, 6 = 90 à 100 %. On multiplie chaque sous-total B1, B2, B3 ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle. Ce qui nous donne 4 résultats : C1, C2, C3, C4 qui seront additionnés pour donner le score final. (Annexe 1)

Il est parfois difficile de déterminer à vue d'œil, l'étendue de l'atteinte même si le PASI reste la méthode de référence d'évaluation de la gravité du psoriasis. Il est critiquable sur plusieurs aspects. En effet, il ne prend pas en compte l'impact sur la qualité de vie du patient et ne tient pas compte de localisations affichantes (mains...) ou du type de psoriasis. (Humbert 2005)

Le score PASI est le score de référence dans les essais cliniques, même s'il ne satisfait pas pleinement à tous les critères d'exigence. L'évaluation de la sévérité de l'atteinte clinique est évaluateur dépendant, d'où l'intérêt d'utiliser d'autres outils.

5.3. PGA

Le score PGA ou Physician Global Assessment comme le PASI est une autre échelle permettant d'évaluer l'activité clinique.

Ce score tient compte comme le BSA de l'état global du patient vu par le médecin.
Le PGA permet d'évaluer les lésions à un instant T (souvent lors d'une consultation).

Ces dernières sont classées selon la durée : ce qui limite un peu la méthode de calcul car il faut se souvenir ou noter le degré de sévérité observé à chaque consultation.

Les lésions sont également classées selon l'ampleur et la rougeur.

On distingue cinq niveaux de gravité pour calculer le score PGA :

0 = Blanchi ; 1= minimal ; 2 = léger ; 3 = moyen ; 4= sévère ; 5= très sévère. (Richard 2011)

5.4. DLQI

Enfin le DLQI ou Index de qualité de vie permet d'évaluer le retentissement de la maladie sur la qualité de vie du patient face à la maladie.

Il s'agit d'un questionnaire simple à remplir par le patient qui permet de réunir les symptômes présents pendant les sept derniers jours tant au niveau social, professionnel, loisirs, etc...

Le score est compris entre 0 et 30 :

Si le résultat est compris entre :

0 et 1 : aucun effet sur la vie du patient
2 et 5 : faible effet sur la vie du patient
6 et 10 : effet modéré sur la vie du patient
11 et 20 : effet important sur la vie du patient
21 et 30 : effet extrêmement important sur la vie du patient

Plus le score est élevé, plus l'effet délétère de la maladie sur le patient est important.

Des outils de calcul gratuits sont disponibles sur internet comme sur le site :
<http://medicalcul.free.fr/dlqi.html>

La plupart du temps, on remet le questionnaire papier au patient lors de la consultation.
(Annexe 2)

5.5. Autres

D'autres scores sont parfois utilisés pour compléter le PASI et en sont inspirés : Self Administered PASI (SAPASI), Lattice System Global Psoriasis (LS-GPS), Evaluation for Prognosis with Average PASI (EPAP), Salford Psoriasis Index (SPI), Static Investigator Global

Assessment scale (IGA), Psoriasis Area Severity score (PAS), Psoriasis Severity Index (PSI), Response to Treatment (RT).

Cependant, aucun de ces scores n'est consensuel aujourd'hui.

Les scores d'évaluation sont indispensables, même s'ils sont encore imparfaits. Le PASI reste aujourd'hui le score de référence.

L'évaluation de la gravité du psoriasis repose sur ce qu'évalue à la fois le médecin au vu du diagnostic clinique et sur ce que ressent le patient en plus d'autres paramètres.

6. Comorbidités

Les comorbidités associées aux patients psoriasiques sont de l'ordre métabolique et cardiovasculaire.

Plusieurs études ont montré un lien étroit entre : obésité, dyslipidémie, diabète, hypertriglycéridémie, et hypertension artérielle.

On retrouve également des phénomènes d'arthrite, de MICI : maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique, de dépressions ainsi que certains lymphomes et cancers. (Saurat et al. 2017)

Un lien avec le locus IBD3 et PSORS 1 a été mis en évidence comme pour le gène du récepteur à l'IL-23 du PSORS 7 retrouvé également dans la maladie Crohn et dans le psoriasis.

D'autres médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines pro-inflammatoires sont retrouvés en commun dans la maladie de Crohn et le psoriasis. (Delaporte 2012)

Le tabac est un facteur aggravant du risque cardiovasculaire, comme vu précédemment dans la partie facteurs environnementaux, il y a plus de patients psoriasiques fumeurs que non-fumeurs. Les patients psoriasiques sont plus sujets à des troubles de la tension, au diabète, aux dyslipidémies et sont plus obèses. (Richard et al. 2017)

D'après une étude menée sur la comparaison aux bases de données nationales sur les comorbidités métaboliques et hypertension artérielle dans le psoriasis en France :

- 32,5 % des patients étudiés fument, principalement des jeunes femmes
- 24,2 % sont obèses, surtout après 45 ans
- 26,1 % avaient de l'HTA

- 27,5 % ont des dyslipidémies
- 11 % ont du diabète, surtout après 35 ans

avec pour chacune de ces comorbidités, une sévérité du psoriasis augmenté (Phan et al. 2016)
Certains traitements peuvent également augmenter le risque cardiovasculaire.

7. Évolution du psoriasis et complications

Il faut bien comprendre que le psoriasis est une maladie chronique avec des phases de poussées et de rémissions.

Un patient atteint peut être en poussée permanente ce qui affecte de manière très négative sa vie sociale.

Retentissement psychosocial et érythrodermie majeur. (Monfort 2011)

On constatera cependant que la grossesse peut être bénéfique et diminue les phases de poussées cutanées et rhumatismales. (Mansia et Fuzier 2015)

Partie 2 : Les traitements

À ce jour il n'y a encore aucun traitement pouvant guérir de façon définitive le psoriasis.

Cependant, un large panel de médicaments pourra être utilisé dans la prise en charge de cette pathologie cutanée chronique afin de soulager les symptômes et la qualité de vie des patients.

Les médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis se présentent soit par voie systémique, soit par voie locale. Ce que nous allons détailler ci-après.

Le traitement du psoriasis repose dans un premier temps sur un traitement dit d'attaque permettant de diminuer voire de faire disparaître les principales lésions, ainsi que les lésions secondaires pour obtenir un blanchiment le plus complet possible.

Dans un deuxième temps il faudra se baser sur un traitement dit d'entretien, ce dernier permettant de prévenir et d'éviter les rechutes de la maladie.

Ce protocole est primordial pour une bonne prise en charge du psoriasis, il a pour but d'évaluer l'efficacité ainsi que la tolérance et la comorbidité des traitements choisis.

En effet, les rechutes sont principalement observées si l'on arrête le traitement à la fin de la période d'attaque, car les altérations au niveau de la microcirculation peuvent durer plusieurs mois après disparition des symptômes. Il n'a pas été démontré, par une étude clinique rigoureuse, qu'un patient sous traitement d'entretien pendant plus d'un an puisse espérer voir ses plaques de psoriasis disparaître de façon durable.

1. Les traitements locaux

De façon générale, les traitements locaux pourront être utilisés seuls ou en association les uns aux autres, ainsi qu'être associés aux traitements systémiques que nous détaillerons plus loin, le but étant de cibler au mieux toute partie du corps atteinte de plaques de psoriasis.

La plupart des traitements locaux seront utilisés en période de crise et sur une courte durée, sauf pour les traitements d'hydratation quotidienne.

1.1. Les dermocorticoïdes

La prise en charge du psoriasis repose sans conteste sur l'emploi de corticoïdes locaux.

Ils seront principalement utilisés dans le traitement d'attaque et de crise car ils ne peuvent pas l'être indéfiniment, notamment à cause de leurs effets indésirables (EI). Néanmoins ceux-ci

présentent moins d'effets indésirables que les corticoïdes par voie générale. Les corticoïdes étant peu coûteux, ils restent majoritairement consommés et sont souvent utilisés en comparaison avec les nouveaux traitements lors d'essais cliniques.

La corticothérapie par voie générale semble très peu usitée dans la prise en charge du psoriasis, car malgré une guérison rapide et sans rechute chez certains patients, il s'avère qu'une corticodépendance pourrait s'installer pour le plus grand nombre.

Le but est d'évaluer la réponse aux corticoïdes chez différents malades sujets aux effets indésirables et qui verraient réapparaître des poussées de psoriasis assez impressionnantes.

Cependant, on s'aperçoit que les personnes traitées par corticothérapie locale voient leur rémission prolongée, quand les posologies sont bien respectées mais cela n'empêchera pas les rechutes après un arrêt brutal du traitement et les résistances aux corticoïdes au long cours.

Les corticoïdes locaux devront donc être consommés de façon stratégique, à savoir une forte dose au départ puis une décroissance progressive. (Dubertret)

On constate également, que selon les zones traitées, les corticoïdes ne répondent pas de la même façon. En effet, au niveau des articulations comme les coudes ou les genoux, on pourra utiliser une forte corticothérapie ; a contrario les zones des plis et les zones pileuses étant plus sensibles, on pourra utiliser des corticoïdes moins puissants.

1.1.1. Rappel sur l'origine des corticoïdes

Les corticoïdes sont des hormones stéroïdes naturelles synthétisées par les glandes corticosurrénales, qui sécrètent également les hormones minéralocorticoïdes, les androgènes, la testostérone et les estrogènes.

C'est à partir du cortisol naturel que les dérivés de glucocorticoïdes ont été synthétisés ; c'est pourquoi ils auront la même activité que le cortisol.

1.1.2. Mécanisme d'action des corticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) se fixent sur des récepteurs ubiquitaires intraplasmiques qui appartiennent à la super famille des récepteurs aux stéroïdes. Le nombre de ces récepteurs change en fonction de la cellule où ils se trouvent et de la concentration en corticoïdes.

Les récepteurs aux glucocorticoïdes comprennent trois domaines fonctionnels : (Sorbonne Université)

- Un domaine d'activation du gène (impliqué dans la modulation de la transcription des gènes cibles).
- Un domaine de liaison à l'ADN.
- Et un domaine de liaison au ligand (site de fixation de l'hormone).

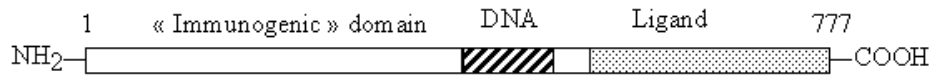


Figure 21 : Schéma d'un récepteur nucléaire

Le récepteur est retrouvé sous forme inactive dans le cytosol en se liant à une protéine de choc thermique la HSP90 et l'immunophiline. (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)

Une fois dans le noyau, le récepteur activé interagit avec l'ADN par reconnaissance de sites spécifiques afin d'activer ou d'inhiber l'expression de certains gènes. On distingue :

L'action transcriptionnelle directe qui peut avoir un effet positif ou négatif :

- Si l'interaction se fait sur le site appelé GRE (Glucocorticoïdes Responsive Elements), nous aurons alors une activation transcriptionnelle autrement dit une action positive, entraînant ainsi une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires IL- 1, TNF α , Leucotriènes, Protéine IkappaB, lipocortine1 (protéine inhibant la synthèse de l'acide arachidonique par inhibition de la phosphatase A2 dans l'inflammation)
- Si au contraire l'interaction se fait sur le site nGRE : nous aurons une inhibition de la transcription de certains gènes, autrement dit une action négative, induisant une diminution de la production de protéines ;

L'action transcriptionnelle indirecte :

Les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des GC ne sont pas spécialement liés aux actions directes décrites ci-dessus, mais par une action indirecte sur la transcription, via des facteurs de transcription tels que AP-1, NF-kB et NF-IL6.

Ces facteurs de transcription sont alors inhibés par les GC.

AP-1 active l'expression de multiples gènes comme les cytokines et les collagénases. C'est pourquoi en inhibant AP-1 par l'action des GC, la synthèse de cytokines et de collagène se trouve inhibée.

NF-kB régulent les gènes de l'infection, l'inflammation et du stress. Leur action se trouve inhibée par les GC, soit par activation de la transcription de IκB (protéines inhibitrices à laquelle NF-kB est couplé pour empêcher son entrée dans le noyau), soit par interaction directe entre le complexe GC-récepteur et sous unité NF-kB. (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)

Les GC peuvent également avoir des effets non génomiques passant notamment par des récepteurs membranaires, des actions post-transcriptionnelles sur les ARNm, des protéines. (Sorbonne Université)

En résumé, les GC diminuent la transcription des gènes qui codent pour les protéines régulatrices de la fonction immunitaire dont les IL-1,2 et 6, les INF-γ, le TNF-α font partie.

1.1.3. Pharmacodynamie des glucocorticoïdes

Les dermocorticoïdes par leur action modulatrice sur l'expression de certains gènes peuvent avoir une action :

- Anti-inflammatoire : via leurs effets de vasoconstriction, permettant ainsi de limiter rapidement l'œdème et les rougeurs.
- Immunosuppressive : en réduisant le nombre de cellules de Langerhans, ainsi qu'en perturbant la présentation de l'Ag des cellules de Langerhans aux LT et en modifiant l'activité cytotoxique et la prolifération des lymphocytes, les glucocorticoïdes modifient les fonctions immunitaires. L'un des principaux inconvénients au long cours étant d'entraîner des risques infectieux, il faudra donc réaliser régulièrement des contrôles biologiques.
- Antiproliférative à différents niveaux de la peau, responsables d'EI :
 - Au niveau de l'épiderme : les GC entraînent une atrophie réversible à l'arrêt.
 - Au niveau du derme : les GC entraînent une diminution de la synthèse de collagène et de protéoglycane, altèrent l'élasticité et favorisent la formation de vergetures définitives.
 - Au niveau des mélanocytes : Les GC entraînent une dépigmentation à long terme.

Les propriétés pharmacodynamiques des GC liées à leur action activatrice ou inhibitrice sur la transcription de gènes décrite plus haut jouent sur les gènes suivants selon que l'on :

- Les cytokines :
 - L'activation de la transcription de cytokines entraîne : TGF- β , cytokine immunosuppressive qui inhibent la production de cytokine pro-inflammatoire
 - Par inhibition de la transcription : cytokine pro-inflammatoire, IL-1,2,3,4,5,6,8,11,12,15,16, TNF- α , IFN γ , CSF, M-CSF, GM-CSF.
- Les médiateurs de l'inflammation :
 - Par activation de la transcription : Lipocortine-1
 - Par inhibition de la transcription : Phospholipase A2, Cyclo-oxygénase2
- Les molécules d'adhésion :
 - Par activation de la transcription : ICAM-A et ELAM-1

Autres propriétés : (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)

Les GC agissent au niveau cellulaire et de la lignée blanche sur les macrophages, les PNN, les PNE, les PNB, les mastocytes et les LT.

Au niveau cellulaire, les GC ont une action sur les cellules endothéliales et au niveau des fibroblastes.

Au niveau endothélial, les GC interviennent en diminuant la perméabilité vasculaire, en inhibant l'expression des Ag HLA classe II et des molécules d'adhésion. Les GC diminuent la sécrétion de la fraction C3 et du facteur B du complément et de la formation IL-1, diminution de l'acide arachidonique et diminution de cyclo-oxygénase2.

Au niveau des fibroblastes, les GC entraînent une diminution de la prolifération et de la production de protéines dont le collagène.

1.1.4. Pharmacocinétique des glucocorticoïdes

Absorption : l'état de la peau joue un rôle important ; plus elle est abîmée, plus elle est perméable. On parle de l'effet réservoir quand les dermocorticoïdes (DC) s'accumulent dans la couche cornée si celle-ci n'est pas altérée, l'effet réservoir étant réduit en cas de peau abîmée. Cela permet une diffusion plus régulière vers les couches profondes de l'épiderme et du derme. Paumes de main, plantes des pieds, coudes, genoux sont des zones où l'absorption est la moins bonne, contrairement au cou, cuir chevelu, visage où elle sera la meilleure.

L'absorption sera également déterminée par les excipients utilisés (exemple : l'ajout de polyéthylène glycol augmente la solubilité et favorise la pénétration du DC), ainsi que par l'ajout d'un kératolytique (acide salicylique) ou un hydratant de kératine (l'urée).

Enfin, l'occlusion augmente la pénétration des DC. (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)

1.1.5. Classification des dermocorticoïdes

Les DC sont classés selon une classification internationale à quatre niveaux de puissance :

- Activité anti-inflammatoire faible (force I)
- Activité anti-inflammatoire modérée (force II)
- Activité anti-inflammatoire forte (force III)
- Activité anti-inflammatoire très forte (force IV)

ATTENTION ! Dans la classification française le niveau de force est inversé, c'est-à-dire que la classe I devient la classe à activité anti-inflammatoire très forte, la classe II devient à activité anti-inflammatoire forte, la classe III à activité anti-inflammatoire modérée et la classe IV à activité anti-inflammatoire faible. (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)

Il est préférable d'utiliser des DC d'activité faible et modérée sur des zones sensibles comme le visage, les paupières, plis cutanés et lors de phases d'entretien, contrairement aux DC d'activité forte à très forte qui seront préférés sur peaux épaisses comme les coudes, genoux, paumes de mains et pieds ainsi qu'en traitement d'attaque. (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)

Les détails des spécialités utilisées comme dermocorticoïdes seront détaillés dans le tableau VI pour une meilleure compréhension : (Vidal)

Tableau V : Classification des corticoïdes locaux et leurs formes galéniques

Classes des Corticoïdes locaux	DCI	Nom commercial	Concentration (en %)	Grossesse et allaitement (Source Vidal)	Crème	Pommade	Pommade gras	Gel	Lotion	Mousse	Shampooing	Émulsion
Action très forte = Classe I	Bétaméthasone Dipropionate	Diprolène®	0,05	Deconseille 3 premiers mois	-	X	-	-	-	-	-	-
	Clobétasol	Dermoval®	0,05	OK	X	-	-	X	-	-	-	-
		Clobex®		NDPU	-	-	-	-	-	-	X	-
		Clarelux®	500µg/g	NDPU	X	-	-	-	-	X	-	-
Action forte = Classe II	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	0,05	OK	X	X	-	-	X	-	-	-
	Bétaméthasone Valérate	Bétésil®		OK si besoin	-							-
	Bétaméthasone valérate	Betneval®	0,1	OK	X	X	-	-	X	-	-	-
	Désonide	Locatop®	0,1	Déconseillé	X	-	-	-	-	-	-	-
	Difflocortolone	Nérisone®		OK si besoin	X	X	X	-	-	-	-	-
	Diffuprednate	Epitopic®	0,05	NR	X	-	-	-	-	-	-	-
	Fluticasone	Flixovate®	0,005	OK si besoin	-	X	-	-	-	-	-	-
		Flixovate®	0,05	OK si besoin	X	-	-	-	-	-	-	-
	Hydrocortisone	Efficort®/® Hydrophile	0,127	OK si besoin	X	-	-	-	-	-	-	-
		Efficort Lipophile		OK si besoin	X	-	-	-	-	-	-	-
Action modérée = Classe III	Désonide	Locapred®	0,1	Déconseillé	X	-	-	-	-	-	-	-
		Tridesonit®	0,05	Déconseillé	X	-	-	-	-	-	-	-
Action faible = Classe I (non utilisée dans le psoriasis)	Hydrocortisone	Hydracort®			X	-	-	-	-	-	-	-
Association possible de dermocorticoïdes locaux	Ac salicylique + Bétaméthasone	Diprosalic®		Ok	-	X	-	-	X	-	-	-
	Ac salicylique + Triamcinolone acétonide	Localone®		Ok	-	-	-	-	X	-	-	-

1.1.6. Indications des dermocorticoïdes

Les DC sont très largement utilisés en dermatologie du fait de leur effet anti-inflammatoire, antiprolifératif, avec une indication dans les dermatoses inflammatoires tel que le psoriasis. Si les effets indésirables systémiques sont plus rares, leurs effets secondaires cutanés sont souvent surestimés.

Les DC sont souvent utilisés dans les différentes pathologies dermatologiques et ce en fonction de leur classe.

Par comparaison, la dermatite atopique, l'eczéma de contact allergique, le lichen plan, la dyshidrose, le prurigo nodulaire, le lupus cutané, par exemple, seront traités par des DC d'activité forte et modérée. Il en est de même pour les cicatrices hypertrophiques, chéloïdes, la pemphigoïde bulleuse, la sclérodermie en plaques, la pelade ; mais leur utilisation sera brève, sur une surface bien délimitée et sur les lésions persistantes.

C'est donc plus en traitement d'entretien que les DC à activité faible seront utiles ou dans l'eczéma des paupières ou encore la dermatite séborrhéique.

Les DC seront contre-indiqués dans les infections virales comme l'herpès, la varicelle, ainsi que dans l'acné, la rosacée, l'érythème fessier... de peur de faire flamber la maladie et d'aggraver ces pathologies.

L'utilisation des DC dans le psoriasis au long cours peut entraîner une baisse de l'efficacité des traitements et peut également provoquer des EI.

Les DC de classe II, III et IV sont retrouvés dans l'indication du psoriasis vulgaire.

Il est recommandé de les utiliser en traitement d'attaque, ce qui permet ainsi de palier à des situations d'urgence dans lesquelles le patient cherche un blanchiment rapide et ensuite, poursuivre avec sur un traitement d'entretien.

Les DC de classe III et IV ont fait l'objet d'une étude comparative qui a permis d'établir une réelle efficacité de ces derniers lors d'un traitement d'attaque. Il a également été démontré que les chances de rester en rémission sont multipliées par trois après l'utilisation d'un traitement d'entretien à 3 applications/semaine de DC à forte activité. (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)
Le tableau suivant regroupe les différentes DC utilisés dans le psoriasis avec leurs indications et les contre-indications de ces derniers liés à l'âge.

Tableau VI : Indications, contre-indication des DC utilisés dans le psoriasis

Classes des corticoïdes locaux	DCI	Nom commercial	Posologie usuelles	Indications	CI (d'âge)
Action très forte = Classe I	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	2 fois / jour	Plaques limitées et résistantes de psoriasis, particulièrement dans leurs localisations palmo-plantaires, de lichénifications (névrodermites), de lupus érythémateux discoïde, de lichens.	
	Clobétasol	Dermoval®	1 à 2 fois / jour	Plaques limitées et résistantes de psoriasis particulièrement dans leurs localisations palmo-plantaires	Déconseillé avant 12 ans
		Clobex®	1 fois/ jour pdt 4 semaines puis espacer	Traitement topique du psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte.	CI moins de 2 ans
		Clarelux®	1 à 2 fois / jour	(Crème) psoriasis, particulièrement dans leurs localisations palmoplantaires // (mousse) Clarelux est indiqué en traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins forts.	CI mois de 2 ans et déconseillé moins de 12 ans
Action forte = Classe II	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	1 à 2 fois / jour	Psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues)	
	Bétaméthasone valérate	Bétésil®	1 emplâtre / 24h max 6/j	Du fait de sa forme pharmaceutique particulière, Betesil est adapté au traitement du psoriasis chronique en plaques, localisé aux endroits difficiles à traiter (genoux, coudes et face antérieure du tibia, sur une surface ne dépassant pas 5 % de la surface corporelle).	CI avant 18 ans
	Bétaméthasone valérate	Betneval®	1 à 2 fois / jour	Psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues),	
	Désonide	Locatop®	1 à 2 fois / jour	Psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues),	
	Diflucortolone	Nérisone®	1 à 2 fois / jour	Psoriasis	
	Difluprednate	Epitopic®		Psoriasis	
	Fluticasone	Flixovate®	à partir de 3 mois : 1 fois/Jour // à partir d'un an : 2 fois/jour	Psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues)	Pas avant 3 mois
	Hydrocortisone	Efficort Hydrophile®	Nourrisson et enfants : 1 fois / jour // Adulte : 2 fois / jour	Psoriasis	
		Efficort Lipophile®	Nourrisson et enfants : 1 fois / jour // Adulte : 2 fois / jour	Psoriasis	
	Hydrocortisone 17-butyrate	Locoïd®	2 fois / jour	Psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues)	
Action modéré = Classe III	Désonide	Locapred®	1 à 2 fois / jour	Psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues)	
		Tridesonit®	1 à 2 fois / jour	Traitement de relais dans les plis ou chez l'enfant	
Association possible de dermocorticoïde locaux	Ac salicylique + Bétaméthasone	Diprosalic®	Les applications seront limitées à 2 par jour pendant une à deux semaines ; en traitement d'entretien, une seule application journalière pourra être suffisante.	Psoriasis	
	Ac salicylique + triamcinolone acétonide	Localone®	1 à 2 applications par jour de la valeur d'un compte-gouttes (2,5 ml) sur les lésions à traiter, suivies d'un massage jusqu'à totale absorption.	Traitement symptomatique des dermatoses corticosensibles à composante kératosique ou squameuse siégeant plus particulièrement au niveau du cuir chevelu, dans les régions pileuses et les plis.	

1.1.7. Les principaux effets indésirables de dermocorticoïdes

Les EI dépendent de différents facteurs tels que :

- L'âge : les enfants seront plus sujets aux EI systémiques du fait du rapport surface corporelle/poids contrairement à un adulte. Quant aux personnes âgées qui ont une peau plus fine, elles seront également plus sujettes aux EI.
- La durée du traitement : plus il est long, plus les EI risquent d'être importants.
- La localisation : les zones plus sensibles sont les zones les plus fines, humides et tempérées.
- La surface : plus elle sera grande, plus le risque est élevé.
- La puissance du DC : plus l'activité sera forte, plus les EI apparaîtront rapidement et intensément.
- La forme galénique : la pommade donne un aspect occlusif, contrairement à la crème ou la lotion, ce qui augmente les EI.

En effet, l'utilisation de DC en occlusif peut provoquer des EI comme la rétention hydrosodée, l'hypertension artérielle, l'hypoglycémie, l'hypokaliémie, le syndrome de cushing, l'insomnie, l'excitation, le glaucome, le retard de croissance chez l'enfant... de la même manière que s'ils étaient utilisés par voie générale. (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)

Les EI systémiques ne sont que très peu observés malgré le faible passage dans le sang en topique local.

Les EI locaux les plus rencontrés lors de l'utilisation de DC sont l'atrophie cutanée réversible (la plus fréquente), les dermites rosacéiformes sur le visage voire aggravation d'une rosacée déjà présente, l'eczéma de contact, les vergetures, les télangiectasies (dilatation des petits vaisseaux sanguins), la dépigmentation (attention au risque d'utilisation détournée). Leurs effets immunosuppresseurs peuvent entraîner des infections bactériennes ou virales, des mycoses, ainsi que des troubles oculaires (si utilisation sur les paupières). Le phénomène de rebond à l'arrêt du traitement et de dépendance au traitement peut être observé.

Il est donc important pour réduire le risque d'EI des DC de les utiliser et de les prescrire à bon escient : forme, doses, durée doivent être choisies en fonction de la pathologie, de même que selon l'âge, l'étendue et la zone à traiter. (Lebrun-Vignes et Chosidow 2011)

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans l'éducation thérapeutique du patient traité par DC, en lui rappelant les bonnes pratiques d'utilisation.

Il est préconisé d'appliquer les DC 1 à 2 fois / jour.

Il est également intéressant de commencer, selon les cas, par un DC d'activité forte et de diminuer progressivement.

En règle générale, on parle d'unité phalangienne : une unité phalangienne correspond à recouvrir la surface de deux paumes soit 0,5g.

Le pharmacien pourra également rassurer le patient sur ce que l'on appelle la corticophobie qui est la preuve d'une incompréhension, d'un manque de connaissance et de discours contradictoires. (Zenklusen et Feldmeyer 2014) (cf. partie 4 : 2. 2.3 Conseils associés). De plus le pharmacien est en première ligne pour repérer une sous ou surconsommation en fonction de l'historique des quantités délivrées.

Il est conseillé d'appliquer les DC au moment le plus propice pour le patient, matin ou soir, de préférence après la douche, lorsque la peau est encore un peu humide pour une meilleure pénétration du produit. La durée de traitement doit être courte et l'arrêt progressif dans les dermatoses chroniques comme le psoriasis pour éviter l'effet rebond (Schéma des posologies prescrites en général : 1 fois/jour pendant 1 mois, puis 1 jour/2 pendant 2 mois, puis 1 jour /3, pendant 3 mois, puis 1 fois/semaine pendant 1 an). Si la prescription spécifie d'utiliser un émollient ou que le pharmacien le conseille, il faudra préciser d'appliquer le DC en premier. (Dubertret 2009)

Tableau VII : Rappel d'utilisations des topiques externes

Topiques	Utilisations
Crèmes	Lésions suintantes
Pommades	Lésions sèches et lichénifiées
Gels	Régions pileuses, plaies et muqueuses
Lotions, mousses, shampooings, solutions	Lésions non suintantes
Poudres	Asséchant

1.2. Les dérivés de la vitamine D

1.2.1. Rappel sur l'origine de la vitamine D et ses dérivés

La vitamine D est une substance lipophile appartenant à la famille des stéroïdes d'origine endogène ou exogène qui se lie à des récepteurs spécifiques.

D'abord utilisée dans les années 30'S pour le psoriasis, elle provoquait des toxicités calciques importantes, d'où la découverte et l'utilisation de ses analogues dans les années 80'S.

Sa principale source est endogène, c'est à partir du cholestérol et sous l'action des UV-B qu'il y aura synthèse d'une provitamine D cutanée (17-déhydrocholéstérol) pour aboutir ensuite à la synthèse d'une pré-vitamine D3 donnant ainsi le cholécalciférol ou vitamine D3 (ergocalciférol) ; 15-30 min par jour d'exposition au soleil suffisent pour synthétiser de la vitamine D3.

La vitamine D3 subit ensuite deux hydroxylations, une dans le foie et une dans les reins pour aboutir à la forme active le calcitriol.

Les kératinocytes, les monocytes, les macrophages ont le matériel enzymatique nécessaire pour réaliser ces hydroxylations, d'où le fait que cela se passe également dans les tissus comme l'épiderme. (Aubin et al. 2005) (Tissandié et al. 2006)

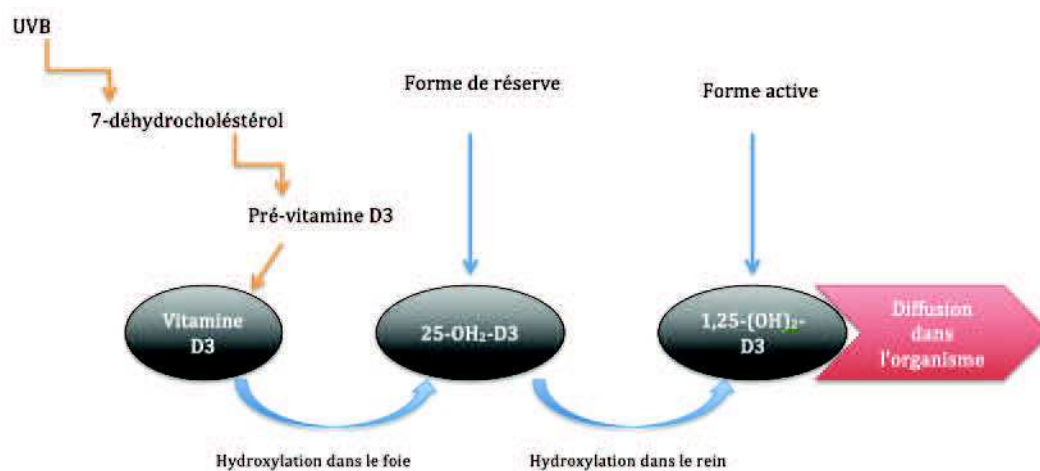


Figure 22 : Schéma simplifié de la synthèse de la vitamine D

Sa source exogène provient de l'alimentation par les végétaux (vitamine D2) et par l'animal (vitamine D3).

Bon à savoir : plus la concentration de mélanine est importante (peau hyper pigmentée) et plus il y aura de compétition avec la pro-vitamine D3 présente dans la peau. C'est pourquoi pour une dose égale d'exposition au soleil les peaux hyper pigmentées produiront moins de vitamine D. (Aubin et al. 2005)

1.2.2. Mécanisme d'action de la vitamine D

Il s'agit d'un mécanisme assez complexe : le calcitriol se fixe à des récepteurs appelés VDR (vitamine D receptor) retrouvés dans différentes cellules comme les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules de Langerhans, les monocytes, les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les cellules du système immunitaire.

Ces récepteurs appartiennent à la super famille des récepteurs nucléaires.

Une fois le calcitriol fixé aux récepteurs, il y aura liaison à la séquence d'ADN du gène cible. D'autres récepteurs de la vitamine D seraient localisés au niveau extracellulaire en donnant des réponses plus rapides comme la production de prostaglandines, l'activation de la PKC et la modification du flux calcique. (Aubin et al. 2005)

Au niveau cellulaire on retrouve différents effets énoncés dans le tableau ci-après :

Tableau VIII : Effets antiprolifératifs des cellules touchées

Cellules touchées	Les kératinocytes	Effet antiprolifératif
	Les cellules immunitaires	Effet immunosuppresseur niveau des LT et cellules de Langerhans Le nombre de cellules de Langerhans diminue et change de morphologie La fonction de CPA des cellules de Langerhans est perturbée Diminution de la prolifération des LTa Diminution de cytokines : IL-9, IL-2, IL-12, IF- γ , GM-CSF Augmentation des IL-10
	Les fibroblastes	Inhibition de la prolifération de fibroblaste Inhibition du dépôt de collagène Augmente l'activité de la collagénase
	Les cellules tumorales (encore hypothétique)	Inhibition de la prolifération des cellules tumorales humaines en culture Une inhibition de la carcinogenèse expérimentale chez l'animal.
	La barrière cutanée	Altération de la perméabilité épidermique par augmentation de la perte d'eau. Accélération d'une kératinisation prématurée. Modulation de l'expression du gène codant l'involucrine.

1.2.3. Indication des dérivés de la Vitamine D

Les dérivés de la vitamine D sont utilisés dans le traitement du psoriasis en plaques avec < ou = 40 % de la surface corporelle atteinte et également dans celui du cuir chevelu (émulsion et lotion).

Ils peuvent être également employés dans les troubles de kératinisation, dans les lymphomes cutanés ainsi que dans la sclérodermie localisée ; il s'agit alors d'une utilisation hors AMM. (Aubin et al. 2005)

1.2.4. Les associations

On retrouve régulièrement une association de calcipotriol (dérivé de la vitamine D) et de DC comme le Dipropionate de Bétaméthasone (DAIVOBET®, XAMIOL®), il s'agit d'un traitement de référence du psoriasis en plaques.

Les dérivés de la vitamine D peuvent aussi être associés à la photothérapie (2 heures avant ou après), aux rétinoïdes systémiques ainsi qu'au Méthotrexate. (Aubin et al. 2005)

Tableau IX : Classification des dérivés de la vitamine D locaux et leurs formes galéniques

DCI	Nom commercial	Concentration	Posologies usuelles	Grossesse et allaitement (source Vidal)	Crème	Pommade	Pommade gras	Gel	Lotion	Mousse	Shampooing	Émulsion
Calcipotriol	DAIVONEX®	0,01%	Daivonex doit être appliqué sur les lésions une à deux fois par jour. La quantité maximale utilisée par un adulte pendant une semaine ne doit pas dépasser 100 g (équivalent à 5 mg de calcipotriol).	NON <i>Sauf si nécessaire</i>	X	X	-	-	-	-	-	-
Calcipotriol + Dipropionate de Bétaméthasone	DAIVOBET®	50 µg/0,5 mg/g	1 fois / jour sur les lésions pdt 4 semaines et sur le cuir chevelu. 8 semaines pour le reste "Le traitement peut être poursuivi sur avis médical Dose max journalière ne doit pas dépasser 15g et de 1 à 4g pour le cuir chevelu (4g = 4cac)"	NON <i>sauf si nécessaire</i>	-	X	-	X	-	-	-	-
Calcipotriol + Dipropionate de Bétaméthasone	ENSTILAR®	50 µg/0,5 mg/g	1 fois / jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines. Dose max journalière ne doit pas dépasser 15 g (1 flacon de 60g= 4 jours). 15 g = quantité délivrée par le flacon si on appuie en continu sur le bec diffuseur pendant environ 1 minute. Une application de deux secondes délivre approximativement 0,5 g. Pour information, 0,5 g de mousse doit couvrir une surface de peau correspondant à peu près à la main d'un adulte.	NON <i>Sauf si nécessaire</i>	-	-	-	-	-	X	-	-
Calcipotriol + Dipropionate de Bétaméthasone	XAMIOL®	50 µg/0,5 mg/g	1 fois / jour sur les lésions pdt 4 semaines sur le cuir chevelu 8 semaines pour le reste "Le traitement peut être poursuivi sur avis médicale Dose max journalière ne doit pas dépasser 15g et de 1 à 4g pour le cuir chevelu (4g = 4cac)"	NON sauf si nécessaire	-	-	-	X	-	-	-	-
Calcitriol	SILKIS®	3 µg	1 application 2 fois / jour Durée 6 semaines à adapter selon le rapport bénéfice/risque Dose max : 30g de produit/ jour	NON <i>Sauf si nécessaire</i>	-	X	-	-	-	-	-	-

1.2.5. Principaux effets secondaires et précautions d'emploi

- Irritation
- Érythème
- Brûlures
- Réaction eczématiforme
- Dermite faciale
- Hypercalcémie réversible à l'arrêt du traitement

Ne provoquant pas d'effet « rebond » comme les DC, les dérivés de la vitamine D sont utilisés comme alternative, malgré des résultats un peu plus retardés.

Les dérivés de la vitamine D sont contre-indiqués chez la femme enceinte et allaitante par manque de données.

Ils sont également contre-indiqués sur le visage et les plis ainsi qu'en cas d'hypercalcémie, d'IR et IH.

1.3. Les rétinoïdes topiques

1.3.1. Mécanisme d'action rétinoïdes et de ses dérivés

Les rétinoïdes, également appelés dérivés de la vitamine A, sont naturels ou de synthèse, leur but est de réguler la croissance, la prolifération et l'apoptose cellulaire.

Les rétinoïdes naturels (Acide rétinoïque et acide 9-cis-rétinoïque) se distinguent des rétinoïdes de synthèse (Isotrétinoïde, Acitrétine, Tazarotène, Adapalène).

Ces rétinoïdes agissent en se fixant à des séquences spécifiques de l'ADN via des récepteurs.

En effet, on distingue deux types de récepteurs à l'acide rétinoïque appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires : les récepteurs RAR et RXR. Ces récepteurs se composent de 6 parties (A à F). (Saiag et funck-Berentano 2012)

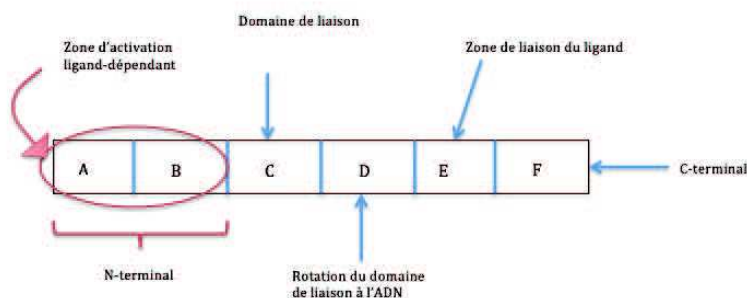


Figure 23 : Schéma simplifié d'un récepteur RAR ou RXR

Tableau X : Répartition des récepteurs en fonction de localisation et de leurs ligands

Récepteurs	Lieux d'expression	Ligands	
RAR	La peau	Rétinoïde naturel	- Acide rétinoïque
		Rétinoïde de synthèse	- Isotrétinoïde - Acitrétine - Tazarotène - Adapalène
RXR	Les kératinocytes Mélanocytes Fibroblastes Cellules de Langerhans Cellules du follicule pileux <i>Autres : foie, rate, rein, placenta, épiderme</i>	Rétinoïde naturel	- 9-cis-rétinoïque
		Rétinoïde de synthèse	- Bexarotène

Le chef de file des rétinoïdes topiques dans la prise en charge du psoriasis est le Tazarotène (ZORAC®).

Le Tazarotène est un traitement très peu utilisé dans le psoriasis du fait des irritations qu'il peut provoquer, risquant d'entraîner un phénomène de Koebner. (Cf. partie 1)

Il s'agit d'un dérivé de la vitamine A ou rétinoïde de synthèse sous forme de gel dosé à 0,05g ou 0,1g. Il est souvent associé à des DC entraînant une synergie d'action puisque le Tazarotène supprime l'effet rebond des DC et les DC diminuent le phénomène d'irritation.

Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, il s'agirait d'une pro-droge convertie en sa forme acide active et libre par dissociation de l'ester au niveau de la peau. (Leven 2018)

Il est recommandé d'utiliser le Tazarotène 1 fois /semaine au début et d'augmenter progressivement à 1 fois/jour si bien toléré.

Il sera préférable de commencer par la forme à 0,05 g puis ensuite passer à 0,1 g.

1.3.2. Indication du Tazarotène

Psoriasis en plaques atteignant 10 % maximum de la surface corporelle.(Vidal 2018)

1.3.3. Les contre-indications et précautions d'emploi

Le Tazarotène est CI chez la femme enceinte ou en désir de grossesse ainsi que la femme allaitante. Une contraception efficace devra être instaurée ou poursuivie pendant la durée du traitement.

Ce médicament est également CI au niveau des plis et du visage.

De manière générale, les rétinoïdes topiques peuvent provoquer des érythèmes, des sécheresses cutanées, sensations de brûlures et sont photosensibilisants.

1.3.4. Les associations

DC + Tazarotène : bénéfique

Dérivé de la vitamine D + Tazarotène : déconseillés car irritant tous les deux.

1.4. Autres traitements locaux

Les hydratants cutanés, les goudrons, les préparations au Dioxyanthranol, l'acide salicylique, sont d'autres traitements possibles dans la prise en charge du psoriasis.

- L'hydratation cutanée permet de calmer les démangeaisons, d'apaiser et d'assouplir la peau. On utilisera des crèmes grasses comme de la vaseline ou des bains à l'amidon de blé. Les crèmes ou pommades hydratantes seront de préférence appliquées sur une peau humide pour une meilleure pénétration.
- Les goudrons sont une alternative naturelle qui permet de limiter le renouvellement cutané. En France on utilise encore l'huile de cade et l'ichtyol.
- En France, il n'existe pas de spécialité à base de Dioxyanthanol mais certaines préparations peuvent se faire. Cependant, elles sont peu utilisées car elles entraîneraient une diminution de l'énergie disponible notamment des kératinocytes psoriasiques. (Dubertret 2009)

2. Les traitements systémiques

Les traitements généraux trouvent leur intérêt lorsque la qualité de vie d'un patient psoriasique est altérée et /ou quand les traitements locaux deviennent inefficaces, trop contraignants ou lorsque la zone est trop étendue notamment dans les formes sévères de psoriasis.

Comme indiqué précédemment, ces traitements systémiques peuvent être associés aux traitements locaux

Nous distinguerons les traitements classiques (dont les photothérapies font partie) des nouvelles thérapies.

2.1. Les photothérapies

(Beani 2012) (Mélissopoulos et al. 2012) (Dubertret 2009)

Il est clair que le rôle bénéfique du soleil sur les plaques de psoriasis est prouvé depuis de multiples décennies.

Il existe différents types de photothérapies, selon :

- La longueur d'onde utilisée : UVB // UVA (tableau ci-après)
- Que les UV sont combinés au psoralène = PUVAthérapie

La photothérapie UVB et la PUVAthérapie sont utilisées dans le traitement du psoriasis en gouttes palmo-plantaires et le psoriasis invalidant c'est-à-dire (supérieur à 30 % de surface corporelle) et agissent respectivement par modification directe de la cible biologique d'un côté et sur l'association UV plus psoralène de l'autre.

Tableau XI : Les photothérapies classiques

UVA	UVB
Longueurs d'ondes	
315 à 400 nm	280 à 315 nm
Pénétration des rayonnements solaires dans la peau	
Épiderme Derme	Épiderme Derme
Mécanismes	
Les UVA entraînent des cassures, une oxydation ou la formation de photoproduits dans la molécule d'ADN.	Les UVB entraînent des réactions photochimiques au niveau des bases azotées de l'ADN, provoquant ainsi des photoproduits.

La PUVAthérapie ou chimiothérapie photoactive :

C'est une technique thérapeutique qui permet d'apporter un effet immunosuppresseur et de diminuer le risque de brûlures en associant des UV à des psoralènes.

Les psoralènes appartiennent à la famille des furocoumarines, il s'agit d'une substance chimique naturelle végétale issue de la bergamote, du céleri, de la figue, du citron, du persil, ayant une action photosensibilisante.

Sous l'action des UVA, le psoralène va transférer l'énergie directement sur l'ADN, provoquer une photo-inactivation des protéines ainsi qu'une immunosuppression. (Beani 2012)

De plus, le psoralène peut s'intercaler dans l'ADN et bloquer la multiplication des kératinocytes.

Il faut savoir que les UVA seuls n'ont pas d'activité sur le psoriasis.

Le psoralène utilisé dans le traitement du psoriasis est la 8-méthoxypsoralène (Méladinine 10®) qui existe sous forme orale ou locale ; il est recommandé de le prendre deux heures avant la séance et 30 minutes à 1 heure pour la forme locale à appliquer sur les lésions.

Cependant, il ne faut pas négliger le risque de cancer de type mélanome qui peut survenir.

Par voie locale :

La balnéothérapie est une technique répandue dans le nord de l'Europe permettant ainsi de diminuer les EI de la PUVAthérapie et de diminuer les risques ophtalmologiques, hépatiques et digestifs. Le risque carcinogène lui est cependant conservé.

Cela consiste à se baigner dans une eau à 37°C contenant du 8-méthoxypsoralène pendant 10 minutes au lieu de prendre ce traitement par voie orale.

Les 10 minutes écoulées, la concentration en psoralène de l'eau et au niveau de l'épiderme est à l'identique, le patient pourra alors recevoir une irradiation par UVA immédiatement à la sortie du bain. (Beani 2012)

Photothérapie par laser :

Cette technique est proposée surtout pour les plaques limitées. Des études doivent encore être poursuivies pour démontrer la réelle efficacité de ces techniques.

On utilise à ce jour deux types de rayonnement : le laser Excimer Xénon à une longueur d'onde de 308nm et le laser colorant pulsé qui cible la microcirculation des plaques de psoriasis. Les résultats observés, avec ce dernier type de rayonnement, semblent intéressants dans la prise en charge des plaques fixes. Il a été démontré, par cette technique, l'importance du rôle de la microcirculation dans le psoriasis. (Beani 2012)

Tableau XII : Tableau de comparaison photothérapie UVB et PUVAthérapie

Photothérapie par UVB	PUVAthérapie
Indications	
- Utilise les rayonnements solaires et est réalisée par deux types de lampes : • Lampes à larges spectres classiques • Lampes TL01 Philips® à spectre étroit - Améliore dans 70 % des cas - Utilisé en traitement d'attaque et d'entretien : 3 à 5 séances /semaine - La dose dépend du phototype et des capacités à bronzer	- UVA associé à • La méladinine : 0,7mg/kg 2 heures avant l'exposition de préférence en mangeant • Psoraderm V : 1,2mg/kg 3 heures avant <i>Penser à porter des lunettes solaires dès la prise de ces produits</i> - Améliore dans 80 % des cas - Utilisé uniquement en traitement d'attaque : 3 séances /semaine pendant 2 mois puis 1 séance/ semaine pendant 1 à 2 mois.
Avantages et inconvénients	
Avantage : moins photomutagène que la PUVA Inconvénient : on ignore encore s'il y a une dose cumulative	Inconvénients : doses cumulatives à ne pas dépasser - Peau de type 1 ou 2 : max 1000 joules - Peau de type 3 : max 1500 joules - Peau de type 4 ou 5 : max 2000 joules
Associations possibles	
- Avec les dérivés de Vitamine D - Rétinoïdes topiques <i>A appliquer le soir après la photothérapie</i>	- Rétinoïdes par voie orale à commencer 15 jours avant la PUVA - Dérivé de la vitamine D - Rétinoïdes locaux
Les Effets indésirables	
Aiguës : - Identiques aux coups de soleil - Effet carcinogène faible	Aiguës : - Accidents phototoxiques - Altération des plexus nerveux Chroniques : - Vieillesse cutané accéléré - Cancer spinocellulaire - Carcinome spinocellulaire
Précautions d'emploi et contre-indications	
Éviter chez : Les patients de phototype 1 et 2 Les patients immunodéprimés Les patients ayant eu un carcinome cutané ou mélanome Et doute sur les patients ayant atteint les doses cumulatives de la PUVAthérapie ?	CI : antécédents de mélanome, carcinome, nævus Traitement antérieur par arsénique Lupus érythémateux systémique HTA, IC, insuffisant hépatique ou rénal Femme enceinte ou allaitante Enfants Association à d'autres produits photosensibilisants

2.2. Traitements systémiques usuels

2.2.1. Le Méthotrexate

(Bournias 2014) (Vidal 2018) (Dubertret 2009)

Le Méthotrexate (MTX) est le plus ancien traitement immunosuppresseur et anti-inflammatoire par voie systémique utilisé en dermatologie. C'est le traitement de référence du psoriasis sévère. Il est également employé lorsque le psoriasis est associé à des atteintes articulaires. Le MTX a l'avantage d'être peu coûteux et bien toléré.

2.2.1.1. Indications

Forme sévère de psoriasis résistant aux photothérapies, à la PUVAthérapie, aux rétinoïdes. Ainsi qu'à l'érythrodermie psoriasique, les rhumatismes psoriasiques et le psoriasis pustuleux généralisé.

Le MTX est un agent qui, utilisé à faible dose, possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives ; a contrario, lorsqu'il est utilisé à forte dose, il a une action antiproliférative empêchant la multiplication des cellules, il est alors utilisé dans le traitement des cancers.

2.2.1.2. Mécanisme d'action

Analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Pour rappel, les folates sont essentiels à la synthèse des bases puriques et thymidines, elles-mêmes essentielles à la synthèse de l'ADN et à la division cellulaire.

Les folates sont réduits en tétrahydrofolate par la dihydrofolate réductase (DHR).

Le MTX étant un analogue des folates qui présente une affinité supérieure pour la DHR, conduisant ainsi à l'interruption de la synthèse d'ADN.

Le MTX agit alors comme :

- Inhibiteur des cytokines : IL-1, IL-6, TNF- α
- Inhibiteur de la production de LTB₄, PGE₂, PAF, histamine
- Inhibiteur de l'adhésion et de la migration intra-tissulaire des macrophages des polynucléaires neutrophiles
- Il met en apoptose les cellules en phase S et inactive les LT activés

2.2.1.3. Posologie

Le MTX est utilisé par voie orale ou en IM-SC-IV, sachant que la forme sous-cutanée est la

plus utilisée.

La dose varie de 7,5 mg à 15 mg à jour fixe, une fois par semaine. Il est possible de l'augmenter jusqu'à 25 mg puis de redescendre à la dose efficace.

Le rôle du pharmacien est primordial quant à la prévention et l'éducation de la prise de ce traitement **hebdomadaire**.

En effet, de nombreux cas sont déclarés par ANSM, dans lesquels le MTX est souvent pris par erreur quotidiennement, pouvant alors entraîner des effets indésirables graves voire fatals dans certains cas.

Il est préférable de commencer le traitement par la forme IM ou SC afin de prendre l'habitude d'une prise une fois par semaine. De plus, pour certains patients, la forme sous-cutanée est mieux tolérée que la forme orale ; c'est pourquoi il est parfois recommandé de fractionner les doses orales à 12 heures d'intervalle notamment si elle est supérieure à 10 mg. (Beylot-Barry et Le Maitre 2011)

Il sera aussi également important de vérifier l'adaptation posologique lorsque l'on passe de la voie orale à la voie injectable car la variabilité de la biodisponibilité du MTX après administration orale n'est pas négligeable.

Le MTX étant un agent anti-folique, il faudra ajouter de l'acide folique 5 mg (SPECIAFOLDINE®) le lendemain ou 48 heures après la prise de MTX afin de diminuer la fréquence des effets indésirables.

Noms commerciaux retrouvés pour le Méthotrexate :

Tableau XIII : Classification du Méthotrexate

	COMPRIMÉ	SOLUTION Injection SERINGUE préremplie	STYLO Injection prérempli
IMETH®	2,5mg 10mg	10 mg/0,4 ml 12,5 mg/0,5 ml 15 mg/0,6 ml 17,5 mg/0,7 ml 20 mg/0,8 ml 22,5 mg/0,9 ml 25 mg/ml 7,5 mg/0,3 ml	
MÉTHOTREXAT®	2,5 mg	2,5 mg/ml	
MÉTHOTREXATE BELLON®	2,5 mg		
MÉTHOTREXATE BIODIM®		25 mg/1 ml 5 mg/2 ml	
METOJECT®		10 mg/0,2 ml 15 mg/0,3 ml 20 mg/0,4 ml 25 mg/0,5 ml 7,5 mg/0,15 ml	10 mg/0,20 ml 12,5 mg/0,25 ml 15 mg/0,30 ml 17,5 mg/0,35 ml 20 mg/0,40 ml 22,5 mg/0,45 ml 25 mg/0,50 ml 27,5 mg/0,55 ml 30 mg/0,60 ml 7,5 mg/0,15 ml
NORDIMET ®			10 mg 12,5 mg 15 mg 17,5 mg 20 mg 22,5 mg 25 mg 7,5 mg
NOVATREX	2,5 mg		

2.2.1.4. Effets indésirables

Effets Indésirables du MTX <i>(Les plus courants)</i>
- Nausées, vomissements - Malaises, fatigue - Leucopénie - Hépatotoxicité avec élévation des transaminases - Troubles digestifs - Stomatite ulcéreuse - Complications infectieuses - Baisse de la libido - Tératogène

Il est nécessaire de mettre en place, pour les patients sous MTX, un suivi clinique général et biologique avant et pendant le traitement.

Le bilan hépatique et hématologique se fera toutes les semaines le premier mois, puis tous les mois les 3 mois suivants et trimestriel par la suite.

Le bilan initial reprend :	Le bilan de surveillance :
- NFS, plaquettes - Transaminases, γ GT - Phosphatase alcaline - Albuminémie - Urée, créatinémie - Sérologie (Hépatite B/C/VIH) - βHCG - Radiographie pulmonaire	- NFS, plaquettes - Transaminases, γ GT - Urée, créatinémie - Procollagène et acide hyaluronique → Fibro scan

2.2.1.5. Contre-indications

Contre-indications du MTX (Les plus courantes)
- Insuffisance hépatique - Insuffisance rénale sévère, - Leucopénie, - Thrombopénie, - Alcoolisme, - Femmes enceintes ou allaitantes, - Femmes en âge de procréer sans contraception. <i>Il est important de rappeler à la femme en âge de procréer qu'elle doit être sous contraception efficace pendant le traitement et pendant trois mois après l'arrêt de celui-ci.</i> <i>Pour l'homme, il faudra continuer une contraception également pendant le traitement et pendant cinq mois après.</i>

2.2.1.6. Interactions médicamenteuses

IM contre-indiquées	- Vaccin antimalarique - Salicylé - Triméthoprine seul ou associé à un sulfamide, le cotrimoxazole (BACTRIM®) - Phénytoïne - Probénécide
IM déconseillées	- Autres vaccins vivants atténués - AINS

2.2.1.7. Les associations

MTX + tous les traitements locaux

MTX + photothérapie : mais il faut s'assurer de prendre le MTX le vendredi soir après la dernière séance, pour que le MTX ait le temps d'être éliminé avant la séance suivante.

MTX+ rétinoïdes

MTX + TNF- α

(Dubertret 2009)

2.2.2. Acitrétinoïdes

(Dubertret 2009) (Vidal 2018)

Le mécanisme des rétinoïdes a déjà été détaillé précédemment dans le chapitre « Rétinoïdes topiques ». Nous savons qu'ils sont capables de modifier la différenciation terminale de l'épiderme avec, à forte dose, une altération de la barrière cutanée.

Ils sont également dotés d'une forte activité anti-inflammatoire, ils inhibent la migration des polynucléaires neutrophiles dans le derme jusqu'à l'épiderme. De plus ils sont capables d'inhiber la présentation d'antigène en agissant sur les cellules de Langerhans et les lymphocytes T. Ils possèdent également une activité immunosuppressive.

L'Acitrétine (SORIATANE®) est le seul rétinoïde par voie orale utilisé en France, c'est un analogue aromatique de la synthèse de l'acide rétinoïque, qui permet la normalisation de la prolifération cellulaire de la différenciation et kératinisation de l'épiderme.

L'Acitrétine est le métabolite de l'étrétinate qui s'accumule petit à petit dans les tissus adipeux.

2.2.2.1. Indications

- Forme sévère de psoriasis en monothérapie ou associée à la PUVAthérapie.
- Dermatose liée à des troubles sévères de la kératinisation.
- Forme sévère de lichen plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

L'Acitrétine est un médicament à prescription initiale annuelle réservé aux spécialistes en dermatologie. Le renouvellement par tout médecin est possible dans un délai d'un an.

Avant l'instauration du traitement, il faudra effectuer quelques bilans biologiques : NFS, bilan lipidique et hépatique.

2.2.2.2. Mécanisme d'action

Encore mal connu à ce jour, l'Acitrétine a une action symptomatique. Ce traitement normalise les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme.

L'efficacité et la tolérance des rétinoïdes dépendent de la dose.

2.2.2.3. Posologie

Il est recommandé d'instaurer ce traitement en commençant par de faibles doses et d'augmenter progressivement.

Le Soriatane® existe en 10 ou 20 mg sous forme de gélules, pour une meilleure absorption il doit être pris au milieu d'un repas.

La dose recommandée de 20 à 30 mg par jour pendant 2 à 4 semaines donne lieu à de bons résultats et pendant 6 à 8 semaines on obtient des résultats optimums.

Au bout de deux semaines de bonne tolérance, on peut augmenter par palier de 10 mg par semaine, en adaptant selon le bénéfice et les effets indésirables.

Les doses ont déjà été augmentées jusqu'à 75 mg par jour dans certains cas. (HAS 2017)

En cas de prescription chez l'enfant après échec d'autres alternatives thérapeutiques, la dose est de 0,5 mg/kg/jour pouvant aller jusqu'à 1 mg/kg/jour sur une courte période sans dépasser 35 mg par jour. (HAS 2017)

Un plan de posologie pour les dosages à 15 mg par exemple peut être proposé en prenant 10 mg les jours pairs et 20 mg les jours impairs.

L'ajustement posologique se fera de 5 mg en 5 mg.

Les taux de blanchiment atteignent 25 % quand la dose est d'environ 1 mg/kg/jour en attaque, tandis qu'ils atteignent 40 % lorsque l'on augmente les doses progressivement.

2.2.2.4. Effets indésirables

Les effets indésirables provoqués par l'Acitrétine peuvent apparaître dans les 15 premiers jours de traitement et disparaître 15 jours après adaptation posologique ; sachant que la dose maximale tolérée est extrêmement variable d'un patient à l'autre.

Il s'agit d'un médicament ayant des effets tératogènes, entraînant « un programme de surveillance et de prévention de la grossesse » depuis mars 2012 et ce jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement. (HAS 2017)

En effet, l'Acitrétine, est strictement contre-indiquée chez la femme enceinte ou la femme en âge de procréer sans contraception efficace. L'homme devra également utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement et pendant 3 ans.

Plan De Gestion Des Risques Avec Programme De Prévention De La Grossesse (recommandation HAS, mise à jour Octobre 2016) :

- **Programme de prévention des grossesses :**

La prescription de SORIATANE chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire que dans le cadre d'un Programme de Prévention des Grossesses (PPG) en place depuis le 2 octobre 2012 et modifié le 11 février 2014 puis le 27 octobre 2016.

Dans la dernière révision du Plan de prévention des grossesses, la période de contraception nécessaire après l'arrêt d'un traitement par SORIATANE a été étendue à 3 ans (initialement fixée à 2 ans). Cette modification fait suite à la décision de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui a été prise au regard du risque d'accumulation dans les graisses, et donc de relargage, d'un métabolite tératogène de l'acitrétine, dont la formation est favorisée par la prise d'alcool¹.

De la même manière, afin de sécuriser le risque tératogène, les patients (hommes et femmes) traités par SORIATANE ne doivent pas donner leur sang pendant le traitement et au cours des 3 ans suivant l'arrêt du traitement.

La prescription chez la femme en âge de procréer est une contre-indication absolue au traitement par SORIATANE sauf lorsque toutes les conditions suivantes, énoncées dans le « Programme de Prévention de la Grossesse »² sont réunies :

- Conditions de prescription :

- La prescription limitée à 1 mois non renouvelable
- Les patientes sont informées par le prescripteur sur le traitement et méthodes de contraception efficaces et doivent signer un accord de soin et de contraception
- Une contraception efficace doit être en place depuis au moins un mois avec un test de grossesse négatif dans les 3 jours précédant la prescription ; cette contraception devra être poursuivie pendant toute la durée du traitement et au moins 3 ans après l'arrêt du traitement (les tests de grossesse doivent être négatifs avant, pendant et 3 ans après la fin du traitement).
- Le prescripteur doit compléter et remettre à la patiente un « carnet-patient »

- Conditions de délivrance :

- La délivrance se fait au plus tard dans les 7 jours suivant la prescription
- Le pharmacien ne peut délivrer le traitement qu'après vérification du carnet patiente par le pharmacien (test de grossesse, ...) et du niveau de compréhension du traitement par la patiente

La documentation transmise aux professionnels de santé dans le cadre du PPG comprend :

- Brochure d'information patiente
- Carnet patiente
- Formulaire de consentement de la patiente
- Guide prescripteur
- Guide pharmacien
- Lettre dermatologue pour le généraliste
- Lettre dermatologue pour le gynécologue

(HAS 2017)

Tableau XIV : Mises en garde et précaution d'emploi du Soriatane®

Troubles	Précautions
Troubles hépatobiliaires	Surveillance régulière des transaminases - Avant traitement, - Tous les quinze jours les deux premiers mois - Puis tous les trois mois. <i>En cas de résultats supérieurs à la normale, un contrôle hebdomadaire sera réalisé. Si la fonction hépatique ne revient pas à la normale, le traitement devra être suspendu. Dans ce cas il est souhaitable de réaliser un bilan étiologique et de surveiller la fonction hépatique pendant au moins 3 mois.</i>
Troubles du métabolisme lipidique	Surveillance régulière du cholestérol total et des triglycérides sériques : - Avant de débiter le traitement, - Un mois après le début du traitement - Puis tous les 3 mois.
Troubles glucidiques	Chez les diabétiques, les rétinoïdes peuvent améliorer ou aggraver la tolérance au glucose. Par mesure de prudence, surveiller la glycémie en début de traitement
Troubles oculaires	Si on observe une diminution de la vision nocturne : - Orientation spécialisée en ophtalmologie. En cas de sécheresse : - Les lentilles de contact sont moins bien tolérées
Hypertension intracrânienne bénigne	L'hypertension intracrânienne bénigne se manifeste par : - Des céphalées sévères, - Des nausées, - Des vomissements, - Des troubles visuels. L'interruption immédiate de l'Acitrétine s'impose. Orientation vers une consultation spécialisée en neurologie.
Troubles de l'ossification	En particulier chez la personne âgée pour laquelle une recherche périodique de troubles de l'ossification sera effectuée. Si de tels troubles apparaissent : - Évaluer la balance bénéfice/risque Des troubles osseux ont été rapportés chez l'enfant : - Des soudures prématurées des cartilages épiphysaires, - Hyperostoses squelettiques, - Et des calcifications extra-osseuses L'évolution de la croissance et le développement osseux doivent être surveillés.
Rayons UV	Amplification des rayons UV. - Éviter l'exposition intense au soleil et l'utilisation non contrôlée de lampes à rayons UV. - Utiliser une protection solaire à haut indice de protection
Troubles psychologiques	Ont été rapportés : - Des cas de dépression, - De dépression aggravée, - D'anxiété - De changements de l'humeur ATTENTION chez les patients ayant des antécédents de dépression.
Troubles cutanés	Très fréquents : Chéilite, prurit, alopecie, desquamation cutanée (sur tout le corps, et en particulier, paume des mains et plantes des pieds) Fréquents : Fragilité cutanée, peau moite, dermatite, anomalies de la texture des cheveux, fragilité des ongles, paronychie, érythème

2.2.2.5. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou autres rétinoïdes.
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Femme en âge de procréer sauf si toutes les conditions requises par le programme de prévention de grossesse sont remplies.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Hypervitaminose A.
- Hyperlipidémie.
- Association avec des tétracyclines : risque d'hypertension intracrânienne.
- Association avec le MTX : risque de majoration de l'hépatotoxicité du Méthotrexate.
- Association avec de la vitamine A.
- Boissons alcoolisées chez la femme en âge de procréer pendant toute la durée du traitement et pendant les deux mois qui suivent son arrêt. En effet, la transformation d'Acitrétine en étrétinate, également tératogène et dont la demi-vie d'élimination est d'environ 120 jours, est favorisée par l'ingestion d'alcool.

2.2.2.6. Les associations

- Les associations possibles sont :

Acitrétine + PUVAthérapie ou UVB : blanchiment plus fréquent et plus vite.

Acitrétine + autres traitements locaux : mais majoration du caractère irritant de certains comme les dérivés de la vitamine D et les rétinoïdes locaux.

Acitrétine + MTX : risque de majoration de l'hépatotoxicité du MTX donc contrôler la fonction hépatique hebdomadaire ou bimensuelle.

- Les associations déconseillées et contre-indiquées sont :

Acitrétine + tétracycline : risque d'hypertension intracrânienne.

Acitrétine+ contraceptifs progestatifs microdosés, privilégier les oestroprogestatifs.

Acitrétine + vitamine A est déconseillé car risque d'hypervitaminose.

2.2.3. Ciclosporine

(Vidal 2018) (Paul et Konstantinou 2016) (Dubertret 2009)

2.2.3.1. Indications

La Ciclosporine, est initialement indiquée dans les greffes d'organes solides et de moelle osseuse. Cependant, on lui trouve un intérêt dans la prise en charge du psoriasis étendu et sévère pour les patients réfractaires aux traitements conventionnels, inappropriés ou inefficaces.

La Ciclosporine n'est pas le traitement de première intention du psoriasis ; on lui confère une action rapide et efficace, mais sur le long terme du fait de l'HTA et des problèmes rénaux qu'elle peut entraîner, on limite son utilisation.

La surveillance de la néphrotoxicité est obligatoire avec le suivi clinique et biologique au niveau rénal et au niveau de l'hypertension artérielle. La Ciclosporine nécessite une prescription initiale hospitalière de 6 mois.

2.2.3.2. Mécanisme d'action

La Ciclosporine tire son origine d'un champignon, qui devait être utilisé comme nouvel antibiotique. Mais les recherches qui continuent ont permis de lui trouver un intérêt pour ses propriétés immunosuppressives.

Il s'agit d'un immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine.

La Ciclosporine est un polypeptide qui inhibe la réaction immunitaire à médiation cellulaire de façon sélective et réversible. La production d'anticorps dépend des LT et au niveau cellulaire, elle inhibe la production et la libération des lymphokines (dont IL2).

C'est après sa fixation sur un récepteur appelé cyclophiline à l'intérieur du cytoplasme, que la Ciclosporine va bloquer la voie d'activation de la calcineurine.

La calcineurine est une enzyme qui permet d'activer un facteur de transcription des LT, entraînant la production d'IL-2. L'IL-2 étant l'un des facteurs majeur d'activation des LT, en étant bloqué, cela confère à la Ciclosporine son rôle immunosuppresseur et anti-inflammatoire.

2.2.3.3. Posologie

À l'initiation du traitement la posologie recommandée est de 2,5 à 5 mg/kg/jour, la dose maximale étant de 5 mg/kg/jour. Il est possible d'augmenter les posologies jusqu'à cette quantité en l'absence d'amélioration après un mois de traitement.

L'initiation de traitement à 5 mg/kg/jour n'est justifiée que chez les patients dont l'état nécessite une amélioration rapide.

Si dans un délai de six semaines à fortes doses, les lésions n'ont pas suffisamment diminué, le traitement devra être arrêté.

Une fois la réponse aux traitements obtenue, la Ciclosporine devra être stoppée et reprise en cas de rechute. Dans certains cas, on pourra également l'utiliser en traitement d'entretien en adaptant les doses minimales efficaces.

La Ciclosporine (NEORAL®) se prend quotidiennement, en deux prises par jour, de façon régulière et de préférence au moment d'un repas.

La forme en solution buvable, ne doit pas être prise pure, mais pourra être diluée dans du jus d'orange, du jus de pomme ou d'autres boissons sans alcool, sachant qu'il est préférable d'éviter le jus de pamplemousse du fait de son interaction avec les cytochromes P450.

Tableau XV : Les différentes formes de Néoral®

	Capsule molle	Solution buvable
NEORAL®	10 mg 25 mg 50 mg 100 mg	100 mg/ml

2.2.3.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Avant toute instauration et pendant le traitement, un bilan et un examen clinique complet doivent être réalisés.

Le bilan biologique comprend :

- NFS et CRP.
- Dosage de la créatinine mis en place trois jours de suite.
- Bilan lipidique : possible induction dans les premiers mois d'une hypertriglycéridémie.
- Bilan gynécologique : pour éviter l'aggravation d'un papillomavirus déjà présent.
- Examen dentaire : pour vérifier l'absence de para-odontopathie.
- Sérologie : hépatite C, B, VIH.
- Vérifier que le patient n'a pas eu de fortes doses de puvathérapie.

Suivi pendant le traitement :

- Dosage de la créatininémie : tous les mois.
 - Si augmentation de plus de 30 % par rapport à la valeur de base du patient, il faudra baisser les doses.
- Mesure de la tension artérielle : tous les mois.
- Bilan lipidique : tous les mois pendant les trois premiers mois de traitement.
- Examen gynécologique : un par an.
- Exploration de la fonction rénale, avec mesure de la filtration glomérulaire au bout d'un an de doses cumulatives de Ciclosporine atteint.

Tableau XVI : Autres précautions à surveiller

	Conduite à tenir
Lymphomes et autres cancers :	Augmentation du risque de développer des lymphomes et d'autres cancers (comme tout IS), en particulier des cancers cutanés. L'augmentation du risque semble liée au degré et à la durée du traitement.
Infections :	Expose les patients au risque de développer diverses infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales, souvent dues à des agents pathogènes opportunistes.
Néphrotoxicité :	Une augmentation de la créatinine et de l'urée sérique, complication fréquente et potentiellement grave, peut se produire → dose-dépendante, initialement réversible et répond généralement à une réduction de la dose.
Hépatotoxicité :	Peut aussi entraîner des augmentations dose-dépendantes et réversibles de la bilirubinémie et des enzymes hépatiques Des cas d'hépatotoxicité et de lésions hépatiques, incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, ont fait l'objet de rapports.
Sujets âgés (65 ans et plus) :	La fonction rénale doit être particulièrement surveillée.
Hypertension artérielle :	Une surveillance régulière de la pression artérielle est nécessaire pendant le traitement. Si une hypertension artérielle apparaît, un traitement antihypertenseur adapté doit être instauré.
Hyperkaliémie :	La Ciclosporine augmente le risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal.
Hypomagnésémie :	Peut entraîner une hypomagnésémie symptomatique.
Hyperuricémie :	La prudence chez les patients présentant une hyperuricémie.
Vaccins vivants atténués :	Les vaccins vivants atténués doivent être évités.
Précautions d'emploi supplémentaires dans le psoriasis :	Les patients traités par Néoral® ne doivent pas recevoir en même temps une irradiation par UVB ou une PUVAthérapie.

2.2.3.5. Effets indésirables

La plupart des EI provoquant l'arrêt du traitement sont prévisibles puisqu'ils sont plus fréquents s'il s'agit d'une personne âgée, d'une personne diabétique, d'une personne souffrant d'HTA ou pour qui la créatininémie serait élevée.

2.2.3.6. Contre-indications de la Ciclosporine

- Hypersensibilité à la substance active ou alors des excipients.
- Association avec du millepertuis.
- Association avec des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P.

2.2.3.7. Les associations

Possible :

Ciclosporine + traitements locaux dont les dérivés de la vitamine A.

Ciclosporine + rétinoïdes : intérêt pas validé à ce jour.

Ciclosporine + Méthotrexate à faible dose.

Contre-indiqué :

Ciclosporine plus photothérapie.

2.2.4. Aprémilast

(Vidal 2018) (Medicaments.gouv 2015)

2.2.4.1. Indications

Aprémilast (OTEZLA®) est un médicament relativement récent (octobre 2016) utilisé dans :

- Le rhumatisme psoriasique (RP) chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur ; il s'utilise seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal.
- Le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère, chez les patients adultes en cas d'échec ou de contre-indication.

L'Aprémilast se présente sous forme de comprimés dosés à 10mg, 20mg ou 30 mg

2.2.4.2. Mécanisme d'action

Otezla® appartient à la classe des immunosuppresseurs sélectifs. C'est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4.

De manière générale dans les cellules inflammatoires, on retrouve cette phosphodiesterase qui est spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), qui une fois inhibée, est

capable d'augmenter le taux d'AMPc de la cellule, en induisant une diminution de la réponse inflammatoire.

Cette réponse est modulée par TNF- α , IL- 23, IL- 17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMPc régule aussi une IL-10 (cytokines anti-inflammatoires) qui est également impliquée dans les rhumatismes psoriasiques et le psoriasis.

2.2.4.3. Posologie

Ce traitement doit être initié par des spécialistes en dermatologie ou en rhumatologie avec un schéma d'initiation spécifique :

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		Jour 6	
Matin	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Ensuite la posologie se maintient à 30 mg 2 fois / jour à 12 heures d'intervalle. L'alimentation n'influe pas particulièrement sur la molécule.

C'est durant les 6 premiers mois d'utilisation que l'on a pu observer la meilleure amélioration. Si aucune amélioration n'est observée pendant cette période, il est nécessaire de réévaluer le traitement et de proposer autre chose.

En effet, des études à 4 mois de traitement ont montré que dans 70 % des cas les démangeaisons et les lésions palmo-plantaires se trouvaient améliorées, que dans la quasi moitié des cas les lésions psoriasiques au niveau du cuir chevelu se corrigeaient.

2.2.4.4. Mises en garde et précautions

Les précautions d'emploi de ce médicament font suite à la constatation de cas sévères de diarrhées, de nausées et de vomissements observés pendant l'utilisation d'Aprémilast.

Dans la mesure où certains patients ont été hospitalisés, il faudra surveiller les patients âgés de 65 ans et plus qui font partie des personnes à risque de complications. Dans certains cas le traitement pourra être arrêté.

Les patients ayant des antécédents de dépression sont également à surveiller car l'Aprémilast peut augmenter le risque de troubles psychiatriques, telles que l'insomnie et la dépression. On a pu observer la survenue d'idées ou de comportements suicidaires. Les professionnels de santé devront mettre en garde leurs patients sous Aprémilast à l'initiation du traitement. C'est pourquoi l'Aprémilast fait partie depuis 2016 des médicaments sous surveillance renforcée au

niveau européen. (ANSM 2016) (Annexe 3)

Pour les patients qui souffrent d'insuffisance rénale sévère, la dose d'Aprémilast sera ramenée à 30 mg une fois par jour.

Enfin l'Aprémilast est également responsable d'une perte de poids non négligeable ; c'est pourquoi il devra y avoir un suivi régulier pour certains patients.

2.2.4.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont :

- Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées)
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Céphalées
- Insomnies
- Dépression
- Perte d'appétit
- Toux

2.2.4.6. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de la composition.
- Vaccins vivants atténués.
- Intolérance au galactose.
- Syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
- Femmes enceintes : les données étant encore limitées, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
- Allaitement : les études ont fait apparaître la présence d'Aprémilast dans le lait de souris, il est donc préférable de ne pas utiliser l'Aprémilast pendant l'allaitement.
- Des interactions pharmacocinétiques ont été retrouvées avec les inducteurs puissants du CYP3A4.

2.2.5. Autres traitements systémiques

Les esters d'acide fumarique, l'azathioprine (IMUREL®), le mycophénolate (CELLECEPT®), l'hydroxyurée (HYDREA®) sont parfois utilisés dans le traitement du psoriasis.

3. Biothérapies

Les biothérapies utilisées dans le traitement du psoriasis sont issues de protéines synthétisées par génigénétique.

Les biothérapies agissent de manière générale sur le système immunitaire et sont fabriquées par biotechnologie à partir de cellules ou organismes vivants.

Dans la prise en charge du psoriasis, les biothérapies sont indiquées en cas d'échec aux traitements vus précédemment (au moins deux échecs).

Les biothérapies utilisées sont :

- Les anti-TNF : Infliximab (REMIDACDE®), Étanercept (ENBREL®), Adalimumab (HUMIRA®)
- Les Anti-IL12/23 : Ustékinumab (STELARA®)
- Les Anti-IL17 : Secukinumab (COSENTYX®), Ixékizumab (TALZ®)

Les biothérapies ont en commun leur prix (assez onéreux), des effets indésirables au long cours (encore un peu mal connus) ; ils modifient tous les systèmes immunitaires, (c'est pourquoi il faut vérifier le statut immunologique du patient) et une batterie d'examens devra être mise en place avant l'instauration du traitement.

Par précaution, ces traitements ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse ou l'allaitement. Une contraception efficace devra être mise en place.

Leur utilisation n'est également pas recommandée pour les patients ayant des antécédents de cancer et avant toute intervention chirurgicale ou lors d'infection, ces biothérapies devront être suspendues et reprises qu'une fois la phase de cicatrisation ou de guérison obtenue.

Par comparaison :

- En cas de chirurgie programmée : arrêt du traitement pendant la chirurgie et reprise ultérieure.
- En cas de chirurgie non programmée : prévoir une antibioprophylaxie.
- Si examens dentaires types : soins de caries, détartrage, pause d'implant pendant le traitement, inutile d'arrêter : le chirurgien-dentiste estimera le bénéfice risque et de mettre le patient sous antibioprophylaxie ou non.
- Les vaccins vivants atténués sont également contre-indiqués pendant les traitements (BCG, ROR, varicelle, fièvre jaune).

- En cas de suspicion d'infection bactérienne ou opportuniste : arrêt de la biothérapie et une consultation médicale s'impose. On reprendra le traitement 8-10 jours après arrêt des antibiotiques.

Le bilan pré-biothérapie :

Au niveau biologique

- NFS
- CRP
- ASAT, ALAT
- Électrophorèse des protéines sériques
- Sérologies : hépatite B, C, VIH
- Recherche d'Ac anti-nucléaires
- Antécédent ou contact avec la tuberculose : vérification via le Quantiferon® ou Tubertest® et radio pulmonaire

Examens cliniques

- Fièvre
- Infection en cours, chronique ou récidivante
- Adénopathie
- Antécédent d'insuffisance cardiaque
- Antécédent de cancer (y compris cutané)
- Autres maladies auto-immunes
- Affection démyélinisante
- Signe broncho-pulmonaire

Examens complémentaires

- Vérifier l'absence de cancers cutanés et autres
- Grossesse, désir de grossesse et allaitement
- Examen dentaire
- Si plus de 50 ans mammographie pour la femme, PSA pour l'homme
- Vérifier la mise à jour des vaccins, il sera également proposé le vaccin anti pneumocoque si pas déjà fait dans les 3 à 5 ans précédents ainsi que le vaccin antigrippe à chaque saison. (Mariette et al.)

3.1. LES ANTI TNF utilisés dans le traitement psoriasis

(Vidal 2018)

Tableau XVII : Classification des Anti-TNF dans le traitement du psoriasis

		Formes			
DCI	Nom commercial	Seringue	Stylo	Poudre	Solution à diluer pour perfusion
Étanercept	ENBREL®	25 mg	25 mg	10 mg	
		50 mg	50 mg	50 mg	
Adalimumab	HUMIRA®	20 mg	40 mg		
		40 mg	80 mg		
		80mg			
Infliximab	REMICADE®				100 mg

Adalimumab et Infliximab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF- α tandis que l'Étanercept intervient au niveau des récepteurs ; il s'agit de protéine de fusion du récepteur p75 du TNF- α couplé à un fragment d'IgG humaine, se liant au TNF- α afin de l'empêcher d'atteindre ses récepteurs membranaires.

Le TNF- α participe à la prolifération des kératinocytes.

3.1.1. Indications

DCI	Indications
Étanercept	- Polyarthrite rhumatoïde - Arthrite juvénile - Spondyloarthrite - Rhumatisme psoriasique - Psoriasis en plaques, modéré à sévère, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication des traitements systémiques
Adalimumab	- Polyarthrite rhumatoïde - Arthrite juvénile - Spondyloarthrite - Rhumatisme psoriasique - Psoriasis en plaques, modéré à sévère, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications des traitements systémiques - Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn - Maladie de Verneuil
Infliximab	- Polyarthrite rhumatoïde - Arthrite juvénile - Spondyloarthrite - Rhumatisme psoriasique - Psoriasis en plaques, modéré à sévère, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications des traitements systémiques - Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn - Maladie de Verneuil

3.1.2. Posologies et efficacité

Le tableau ci-dessous représente le délai d'obtention d'un PASI 75 (amélioration de 75 % des plaques de psoriasis).

Ex : à la 12^{ème} semaine de traitement sous Étanercept, 34 % des patients traités à la dose de 25mg 2 fois/semaine, atteignent un PASI 75.

3.1.2.1. Posologies pédiatriques

Il faut savoir que l'Étanercept peut être prescrit chez les enfants à partir de 8 ans à la dose recommandée de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines.

L'Adalimumab peut être prescrit chez des enfants de plus de 4 ans aux doses suivantes :

- Si enfant entre 15kg et <30kg : dose initiale de 20 mg puis 20 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale.

- Si enfant $\geq 30\text{kg}$: dose initiale de 40 mg puis 40 mg toutes les deux semaines en commençant une semaine après l'administration de la dose initiale.
- Les doses recommandées d'Adalimumab sont limitées à un maximum de 40 mg par dose.

La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être reconsidérée chez les patients n'ayant pas répondu à l'Adalimumab et 12 semaines pour l'Étanercept.

3.1.3. Effets indésirables

Le principal effet secondaire retrouvé pour les 3 molécules est la réaction au point d'injection ou de perfusion, pour l'Infliximab. Afin de palier à cet effet, il est conseillé de légèrement chauffer la seringue notamment pour l'Adalimumab.

Le risque d'infection est fréquent sous Infliximab et Adalimumab particulièrement la tuberculose. D'autres infections bactériennes ou virales sont à redouter, d'où la vérification de la couverture vaccinale avant d'initier le traitement.

Tableau XVIII : Délai d'obtention du PASI 75

Posologies :	10 ^{ème} semaine	12 ^{ème} semaine	16 ^{ème} semaine	24 ^{ème} semaine
Étanercept				
25mg x 2fois/semaine		34 %		49 %
50mg x 2fois/semaine		49 %		50 %
Adalimumab				
1 ^{ère} injection : 80mg Semaine suivante : 40mg Puis : 40mg x tous les 15 jours			71 % (Dont 20 % ont un PASI 90)	
Infliximab				
Perfusions IV en 2 heures 3à5mg/Kg/perf à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines	87 %			

3.1.4. Manipulation des produits

Étanercept seringue ou stylo pré-rempli :

- Sortir la seringue ou le stylo du réfrigérateur environ 15 à 30 minutes avant l'injection pour atteindre la température ambiante.
- Ne pas retirer le protège aiguille avant que la seringue ait atteint la température.
- La solution doit être limpide voire opale, incolore ou virant du jaune pâle au brun pâle.
- Et peut contenir des petites particules.

Étanercept en poudre pour usage pédiatrique ou pour solution à 25mg :

- Reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables.
- La solution doit être limpide voire opale, incolore ou virant du jaune pâle au brun pâle.
- La solution ne doit pas présenter de flocons ou particules visibles. (Si la poudre n'est pas dissoute en 10 minutes utiliser un autre flacon)

Adalimumab

- Sortir la seringue ou le stylo du réfrigérateur environ 15 à 30 minutes avant l'injection pour atteindre la température ambiante.

Infliximab :

- Calculer la dose et le nombre de flacons de Remicade nécessaires. (1 flacon=100 mg d'Infliximab).
- Calculer le volume total de solution reconstituée de Remicade nécessaire.
- Reconstituer chaque flacon de d'Infliximab avec 10 ml d'eau pour préparations injectables sans secouer.
- Laisser reposer la solution pendant 5 minutes.
- La solution doit être limpide voire opale, incolore ou virant du jaune pâle au brun pâle.
- La solution peut contenir quelques particules fines. Ne pas utiliser en cas de jaunissement ou de présence de particules opaques ou étrangères)
- Diluer le volume total de solution reconstituée jusqu'à 250 ml avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Mélanger doucement.
- Laisser la solution pour perfusion à température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant 3 heures.

- Administrer la solution pour perfusion sur 2 heures.

L’Infliximab est une solution pour perfusion IV qui se réalise uniquement en milieu hospitalier durant deux heures, à répéter 2 semaines plus tard, puis 6 semaines plus tard, puis toutes les 8 semaines. Le traitement par Infliximab a montré une amélioration des plaques de psoriasis dans environ 80 % des cas en 3-4 mois. Il peut être utilisé au long cours si le bénéfice est maintenu et qu’il est bien supporté, mais si après 14 semaines la réponse attendue n’est pas favorable, il faudra envisager l’arrêt du traitement.

Contrairement à l’Infliximab, l’Étanercept et l’Adalimumab sont des injections en SC pouvant être réalisées chez le patient. Une formation à la technique d’auto-injection sous-cutanée sera alors proposée aux patients.

Tableau XIX : Durée conservation de l’Étanercept, l’Adalimumab et l’Infliximab hors des 2°C-8°C

DCI	Durée de conservation hors du réfrigérateur (pas plus de 25°C)
Étanercept	4 semaines 6 h pour les poudres après reconstitution
Adalimumab	14 jours
Infliximab	Avant reconstitution : 6 mois Après reconstitution : - 28 jours entre 2°C et 8°C - 24 h à 25°C

Modalités de manipulation pour injection :

- Se laver soigneusement les mains
- Choisir un site d’injection
- Désinfecter le site d’injection avec de l’alcool à 70°C
- Ne pas secouer les stylos ou seringues
- Positionner le stylo ou la seringue à 90° par rapport à la peau
- Maintenir une pression durant 10 secondes sur la peau sans bouger
- Retirer le stylo ou aiguille et jeter dans un collecteur spécifique type Dasri.

Zones corporelles pour les injections :

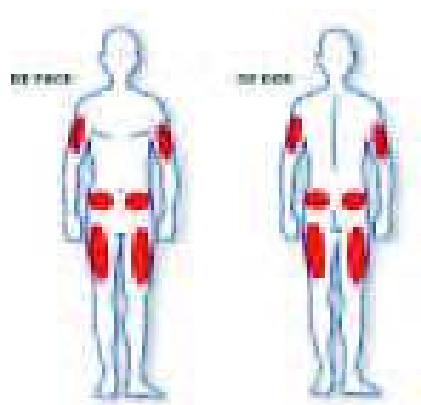


Figure 24 : Les différents types de sites d'injections

3.1.5. Associations possibles

Adalimumab + MTX

Infliximab + MTX

3.2. Les ANTI-INTERLEUKINE IL utilisés dans le traitement du psoriasis

D'autres biothérapies ciblant les IL sont aujourd'hui utilisées dans le psoriasis.

Les Inhibiteurs d'IL se lient de façon spécifique aux récepteurs des IL pro-inflammatoires.

Ces IL pro-inflammatoires, interviennent dans la médiation de la réponse cellulaire immunitaire et dans les syndromes inflammatoires.

Jusqu'à présent on se contentait d'un PASI 75 ; aujourd'hui les nouvelles thérapies utilisées peuvent aller jusqu'à 80 % voire 100 % de blanchiment des plaques de psoriasis.

Voici les molécules utilisées :

Tableau XX : Les anti-IL utilisés dans le traitement du psoriasis

		Formes		
DCI	Nom commercial	Seringue	Stylo	Solution
Ustékinumab	STELARA®	45 mg 90 mg		45 mg
Secukinumab	COSENTYX®	150 mg	150 mg	
Ixékizumab	TALZ®	80 mg	80 mg	

3.2.1. L'Ustékinumab (STELARA®)

3.2.1.1. Indications

(Vidal 2018)

L'Ustékinumab (STELARA® Laboratoire : Janssen®) est un bio médicament (action ciblée sur des substances ou des cellules impliquées dans le dérèglement des défenses et de l'inflammation) qui est indiqué et qui bénéficie d'une prise en charge dans :

- Le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le Méthotrexate (MTX), lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non biologique (DMARD) a été inadéquate.
- Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adolescent à partir de 12 ans, défini par un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, ainsi que pour les formes étendues et/ou ayant un retentissement psychosocial important.

Autre indication :

- Traitement de la maladie de Crohn, active modérée à sévère, chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements (depuis septembre 2017)

(Mariette et al.) (Meddispar 2013)

3.2.1.2. Présentation et réglementation

Le STELARA® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière réservé à certains spécialistes : Dermatologues, médecine interne et rhumatologues.

Le STELARA® se décline en :

Formes		
Solution injectable	Solution injectable en seringue préremplie	Solution à diluer pour perfusion
45 mg	45 mg 90 mg	130 mg

L'Ustékinumab 130 mg doit être exclusivement délivré en IV, pendant au moins 1 heure.

L'Ustékinumab 45 mg et 90 mg en seringues pré-remplies sont exclusivement injectées en SC.

Ces formes pharmaceutiques sont à conserver à une température comprise en 2°C et 8°C.

La solution est limpide à légèrement opale, incolore à jaune clair et peut contenir quelques particules protéiques translucides ou blanches.

Il convient de laisser l’Ustékinumab à température ambiante pendant 30 minutes avant l’injection.

3.2.1.3. Mécanisme d’action

L’Ustékinumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ humanisé qui se lie à la sous-unité protéique P40 que l’on retrouve sur les cytokines comme IL-22 et IL-23.

Les macrophages et les cellules dendritiques une fois activées sont des cellules présentatrices d’antigène qui sécrètent les cytokines IL-12 et IL-23. Ces cytokines participent aux fonctions immunitaires : IL-12 va agir en stimulant les NK et entraîne la différenciation des LTCD4+ vers Th1 ; IL-23 quant à lui, entraîne la différenciation en LT helper 17.

On retrouve à la surface des cellules immunitaires un récepteur protéique appelé IR-12R β 1 et l’Ustékinumab empêche la sous-unité P40 de se lier à ce récepteur.

Si les IL-12 et IL-23 sont déjà fixés à leur récepteur, l’Ustékinumab ne pourra pas agir.

3.2.1.4. Posologie

Dans le psoriasis en plaques (PP), la posologie de l’Ustékinumab recommandée est de : 45 mg en initiation, suivie d’une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis une dose toutes les 12 semaines. La dose sera augmentée à 90 mg en suivant le même schéma thérapeutique pour les patients de plus de 100 kg.

L’arrêt du traitement est à envisager si aucune réponse n’est observée en 28 semaines.

Dans le psoriasis en plaques de la population pédiatrique (12 ans et plus), la posologie de l’Ustékinumab recommandée est en fonction du poids corporel.

Tableau XXI : Doses recommandées de STELARA®

Poids au moment de l’administration	Dose recommandée
<60 kg	0,75 mg/kg
≥60-≤100 kg	45 mg
>100 kg	90 mg

Tableau XXII : Volumes d'injection de STELARA®

Pour les adolescents atteints de psoriasis pesant <60 kg

Poids au moment de l'administration (kg)	Dose (mg)	Volume d'injection (mL)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,43
52	39,0	0,44
53	39,8	0,45
54	40,5	0,46
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Dans le rhumatisme psoriasique (RP), la posologie de l'Ustékinumab recommandée est de 45 mg en initiation, suivie d'une dose de 45mg 4 semaines plus tard, puis une dose toutes les 12 semaines. La dose sera augmentée à 90 mg en suivant le même schéma thérapeutique pour les patients de plus de 100 kg.

L'arrêt du traitement est à envisager si aucune réponse n'est observée en 28 semaines.

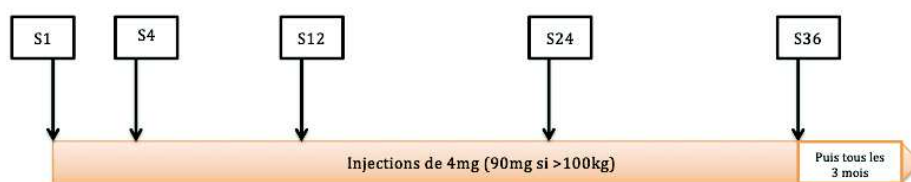


Figure 25 : Schéma posologique pour le PP et le PR

3.2.1.5. Conseils d'utilisation et contre-indications :

L'Ustékinumab ne contient pas de conservateur, le flacon ou la seringue ne doivent donc pas être réutilisés.

Les injections doivent être réalisées le moins possible sur les zones de la peau où l'on retrouve des plaques de psoriasis.

L'Ustékinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections (bactériennes, virales, fongiques) ou réactiver des infections latentes.

De façon générale, les immunosuppresseurs comme l'Ustékinumab peuvent augmenter le risque de tumeurs malignes cutanées ou non.

Des cas de réaction d'hypersensibilité ont été observés type anaphylaxies ou angioedèmes, notamment chez les patients allergiques au latex puisque le protège aiguille en contient.

Ne pas administrer de vaccins vivants atténués type BCG. Un délai de 15 semaines doit être respecté avant de faire un vaccin vivant viral ou bactérien chez un patient déjà sous Ustékinumab et il ne devra reprendre son traitement que deux semaines après la vaccination.

La femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 15 semaines après l'arrêt du traitement.

Le manque de données concernant l'utilisation de l'Ustékinumab chez la femme enceinte empêche son utilisation pendant la grossesse. De plus il est préférable de ne pas utiliser l'Ustékinumab pendant l'allaitement ne sachant pas si la molécule passe dans le lait maternel. Afin d'éviter d'éventuels effets indésirables au nourrisson allaité, il faudra prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la femme avant d'instaurer l'allaitement.

3.2.1.6. Les effets indésirables fréquents

- Rhinopharyngite et céphalées dans plus 5 % des cas, sans pour autant nécessiter un arrêt de traitement

- Réaction d'hypersensibilité
- Diarrhée, nausées, vomissements
- Prurit
- Fatigue
- Érythème au site d'injection
- Douleur au point d'injection
- Dorsalgie, myalgie, arthralgie

3.2.1.7. Association possible

Ustékinumab + MTX

3.2.2. Le Secukinumab (COSENTYX®)

3.2.2.1. Indications

(Vidal 2018)

Le Secukinumab (COSENTYX®, Laboratoire Novartis®) est un traitement indiqué dans

- Psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le Méthotrexate, l'Acitrétine, la Ciclosporine et la photothérapie.
- Traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association au Méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate.
- Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

3.2.2.2. Présentation et réglementation

Le Cosentyx® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière réservée à certains spécialistes : dermatologue, médecine interne et rhumatologue.

Le Cosentyx® se décline en :

Formes	
Solution injectable en stylo prérempli	Solution injectable en seringue préremplie
150 mg	150 mg

Ces formes pharmaceutiques sont à conserver à une température comprise en 2°C et 8°C.

La solution est limpide à légèrement opale, incolore à jaune clair et peut contenir quelques particules protéiques translucides ou blanches.

Il convient de laisser le Secukinumab à température ambiante pendant 20 minutes avant l'injection.

Ne pas secouer avant utilisation.

3.2.2.3. Mécanisme d'action

Le Secukinumab est un anticorps monoclonal IgG1/ κ humanisé qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A).

IL-17A est une cytokine pro-inflammatoire naturelle qui joue un rôle dans les réponses inflammatoires et immunitaires. On la retrouve en quantité suffisante dans la peau lésée contrairement à une peau saine.

Le Secukinumab inhibe l'interaction de l'IL-17A avec son récepteur qui est exprimé à la surface de diverses cellules, notamment les kératinocytes. La libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires se trouve alors empêchée, réduisant les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Des taux cliniquement significatifs de Secukinumab atteignent la peau et permettent ainsi de réduire les marqueurs locaux de l'inflammation. Par conséquent le Secukinumab permet d'atténuer l'érythème, l'induration et les desquamations observées dans les lésions du psoriasis en plaques.

3.2.2.4. Posologie

Dans le psoriasis en plaques (PP) la posologie du Secukinumab recommandée est de :

En initiation 300 mg (2x150 mg) en SC aux semaines 0,1,2,3,4 puis tous les mois en entretien.

Dans le rhumatisme psoriasique (RP) on retrouve le même schéma posologique la posologie pour les patients ne répondant pas bien aux anti-TNF- α et pour les autres patients la dose est abaissée à 150 mg aux semaines 0,1,2,3,4 puis tous les mois en entretien.

De manière générale, une réponse clinique favorable est obtenue en 16 semaines de traitement ; il faudra envisager une interruption du traitement au-delà de ce délai.

Aucune donnée n'est encore disponible à ce jour quant à l'utilisation du Secukinumab chez les enfants de moins de 18 ans.

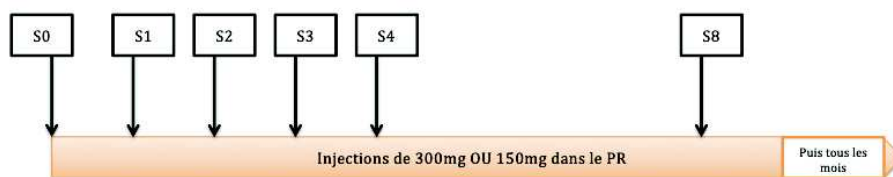


Figure 26 : Schéma posologique pour le PP et le PR

3.2.2.5. Conseils d'utilisation

Les injections doivent être réalisées le moins possible sur les zones de la peau où on retrouve des plaques de psoriasis.

Le Secukinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections (bactériennes, virales, fongiques) ou réactiver des infections latentes.

De façon générale, les immunosuppresseurs, comme le Secukinumab, peuvent augmenter le risque de tumeurs malignes cutanées ou non.

Des cas de réaction d'hypersensibilité ont été observés type anaphylaxies ou angioédèmes, notamment chez les patients allergiques au latex puisque le protège aiguille en contient.

Ne pas administrer de vaccins vivants atténués type BCG. Un délai de 15 semaines doit être respecté avant de faire un vaccin vivant viral ou bactérien chez un patient déjà sous Ustékinumab et il ne pourra reprendre son traitement que deux semaines après la vaccination.

La femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 15 semaines après l'arrêt du traitement.

Le manque de données concernant l'utilisation de Secukinumab chez la femme enceinte empêche son utilisation pendant la grossesse. De plus, il est préférable de ne pas utiliser le Secukinumab pendant l'allaitement ne sachant pas si la molécule passe dans le lait maternel. Afin d'éviter d'éventuels effets indésirables au nourrisson allaité, il faudra prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la femme avant d'instaurer l'allaitement.

3.2.2.6. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Infections évolutives ou infections sévères
- Tuberculose
- Vaccins vivants atténués

- Grossesse (à éviter) et allaitement
- Moins de 17 ans

3.2.2.7. Association possible

Cosentyx® + MTX

3.2.3. Ixékizumab (TALZ®)

3.2.3.1. Indications

(Vidal 2018)

L'Ixekizumab (TALTZ® du laboratoire Lilly) est un traitement indiqué dans

- Psoriasis en plaques : Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- Rhumatisme psoriasique : Taltz®, seul ou en association avec le Méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond. (DMARDs)

3.2.3.2. Présentation et réglementation

Formes	
Solution injectable en stylo prérempli	Solution injectable en seringue préremplie
80 mg	80 mg

Ces formes pharmaceutiques sont à conserver à une température comprise en 2°C et 8°C et peuvent être conservées en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30 °C.

3.2.3.3. Mécanisme d'action

L'Ixekizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie de façon spécifique à l'interleukine 17-A et IL-17A/F.

La fonction des IL-17 a été détaillée dans le paragraphe : mécanisme d'action du Secukinumab. IL-17-1 et IL-17A/F favorisent la prolifération et l'activation des kératinocytes dans le psoriasis, ainsi qu'à la pathogenèse du rhumatisme psoriasique.

L'Ixekizumab inhibe l'IL-17A et IL-17A/F empêche l'activation des kératinocytes.

L'Ixekizumab ne se lie pas aux ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.

3.2.3.4. Posologie

Dans le psoriasis en plaques (PP) la posologie de l'Ixekizumab recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (2 fois 80 mg) à la semaine 0, puis une injection de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis une dose de 80 mg toutes les 4 semaines en entretien.

Dans le rhumatisme psoriasique (RP) la posologie de l'Ixekizumab recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (2 fois 80 mg) à la semaine 0, suivie d'une injection de 80 mg toutes les 4 semaines en entretien.

Pour les patients atteints de PP et de RP la posologie sera identique à celle du PP.

De manière générale, une réponse clinique favorable est obtenue en 16 à 20 semaines de traitement, il faudra envisager une interruption du traitement dans le cas où ce délai ne serait pas respecté.

Aucune donnée n'est encore disponible à ce jour quant à l'utilisation de l'Ixekizumab chez les enfants de moins de 18 ans.

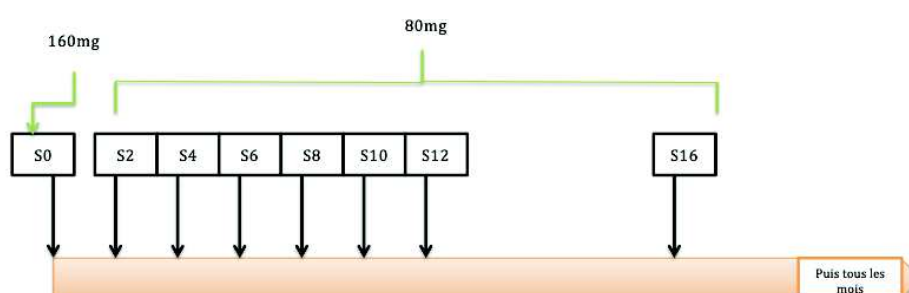


Figure 27 : Schéma posologique pour le PP

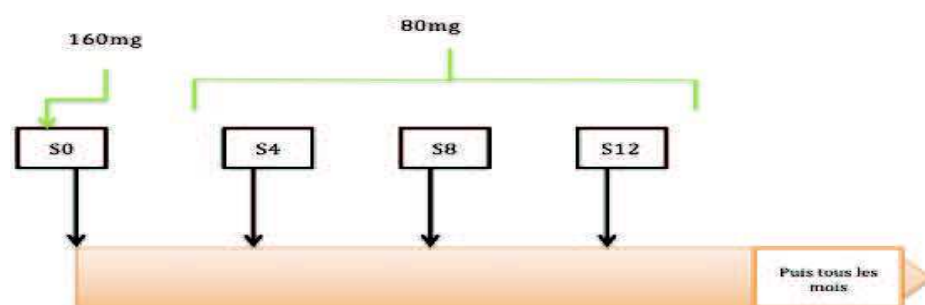


Figure 28 : Schéma posologique pour le PR

3.2.3.5. Conseils d'utilisation

Les injections doivent le moins possible être réalisées sur les zones de la peau où on retrouve des plaques de psoriasis.

L'Ixekizumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections des voies respiratoires supérieures, ainsi que des candidoses buccales, de la conjonctivite et des infections fongiques à dermatophytes.

Des cas de réaction d'hypersensibilité ont été observés types anaphylaxies ou angioédèmes, urticaires et quelques hypersensibilités retardées de 10 à 14 jours.

Il a également été observé de nouveaux cas ou d'aggravation de la maladie de Crohn et de rectocolites hémorragiques.

3.2.3.6. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Infections évolutives ou infections sévères
- Tuberculose
- Vaccins vivants atténués
- Grossesse (à éviter) et allaitement
- Moins 17 ans

3.2.3.7. Association possible

Talz® + MTX

3.2.4. Le Brodalumab (KUNTHEUM®)

3.2.4.1. Indications

(Vidal 2018)

Le Brodalumab, (KUNTHEUM® laboratoire Léo pharma®) est un nouvel immunosuppresseur indiqué dans le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique, retrouvé en ville et en pharmacie hospitalière. (HAS 2018)

Ce nouveau médicament est pris en charge dans cette pathologie après échec d'au moins deux traitements systémiques non biologiques et la photothérapie.

3.2.4.2. Présentation et réglementation

Forme
Solution injectable en seringue préremplie
210 mg

Cette forme pharmaceutique est à conserver à une température comprise en 2°C et 8°C.

Le Brodalumab peut être conservé à température ambiante jusqu'à 25°C pendant 14 jours.

Ne pas secouer avant utilisation. Il convient de laisser le Brodalumab à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection.

3.2.4.3. Mécanisme d'action

Le Brodalumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant humanisé qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A). Le Brodalumab inhibe l'interaction de l'IL-17A avec son récepteur (IL-17RA), qui est exprimé à la surface de diverses cellules, notamment les kératinocytes, bloquant ainsi l'activité des cytokines pro-inflammatoires IL-17A, IL-17F et IL-25. Par conséquent, le Brodalumab permet d'atténuer l'érythème, l'inflammation, l'induration et les desquamations observées dans les lésions du psoriasis en plaques.

3.2.4.4. Posologie

Dans le psoriasis en plaques (PP), la posologie du Brodalumab recommandée est de :

En initiation 210 mg en SC aux semaines 0,1 et 2 puis 210 mg toutes les deux semaines en entretien.

De manière générale, une réponse clinique favorable est obtenue en 12 à 16 semaines de traitement, il faudra envisager une interruption du traitement dans le cas où ce délai ne serait pas respecté.

Aucune donnée n'est encore disponible à ce jour quant à l'utilisation du Brodalumab chez les enfants de moins de 18 ans.

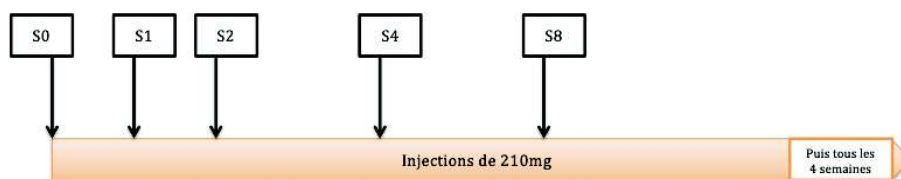


Figure 29 : Schéma posologique pour le PP

3.2.4.5. Conseils d'utilisation

Les injections doivent le moins possible être réalisées sur les zones de la peau où se trouvent des plaques de psoriasis.

La femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Le manque de données concernant l'utilisation de Brodalumab chez la femme enceinte empêche son utilisation pendant la grossesse. De plus, il est préférable de ne pas utiliser le Brodalumab pendant l'allaitement ne sachant pas si la molécule passe dans le lait maternel. Afin d'éviter d'éventuels effets indésirables au nourrisson allaité, il faudra prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la femme avant d'instaurer l'allaitement. Le Brodalumab peut augmenter le risque d'infections fongiques, notamment des candidoses cutanées et des muqueuses.

3.2.4.6. Contre-indications

- Maladie de Crohn active
- Infections évolutives et cliniquement significatives (ex. tuberculose)

3.2.5. Guzelkumab (TREMIFYA®) JANSSEN-CILAG

(Vidal 2018) (EMA 2017)

Depuis le 10 novembre 2017, le Guzelkumab dispose d'une AMM et a fait l'objet d'un avis favorable sur le SMR par la commission de transparence le 3 octobre 2018.

3.2.5.1. Indications

Le Guzelkumab (TREMIFYA® laboratoire Janssen-Cilag®) a obtenu l'AMM pour la ville et l'hôpital dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez l'adulte défini par un

échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie avec une forme étendue et/ou avec un retentissement psychosocial important.

Le Guzelkumab a été comparé à l'Adalimumab lors d'une étude randomisée en double aveugle. La supériorité du Guzelkumab a été montrée par une amélioration de l'IGA de 0 ou 1 et d'une amélioration du score d'au moins 2 points du score entre les semaines 28 et 40 chez des patients ayant une réponse insuffisante à l'Ustékinumab après un traitement de 16 semaines par Ustékinumab. Néanmoins, cette étude n'est pas pertinente car selon la stratégie thérapeutique, après échec de l'Ustékinumab, un autre traitement biologique aurait dû être mis en place par anti-TNF α ou un autre inhibiteur d'interleukine.

3.2.5.2. Présentation et réglementation

Le Guzelkumab se décline en une solution injectable en seringue préremplie de 1ml à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Avant utilisation, sortir la boîte du réfrigérateur, laisser la seringue préremplie à l'intérieur de la boîte et attendre 30 minutes afin qu'elle atteigne la température ambiante.

Il s'agit d'un médicament d'exception soumis à prescription médicale restreinte.

3.2.5.3. Mécanisme d'action

Le Guzelkumab est un nouvel immunosuppresseur, il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1 λ) qui inhibe spécifiquement l'interleukine IL-23, l'activation et la cascade de production des cytokines (IL-22, IL-17A, IL-17F) qui participent à la prolifération des kératinocytes et qui sont à l'origine du psoriasis.

3.2.5.4. Posologie

La dose recommandée de TREMFYA® est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. En l'absence de réponse au bout de 16 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé.

L'efficacité et la sécurité de l'utilisation de Guzelkumab pour les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'a pas encore été établie. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez cette population de patients.

Concernant la femme enceinte et allaitante, les mêmes recommandations que pour le Brodalumab s'impose.

3.2.5.5. Conseils d'utilisation

La première injection sous-cutanée du Guzelkumab doit être réalisée au sein d'une structure de soins adaptée compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité au moment de l'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients pourront s'injecter Guzelkumab après autorisation du médecin s'il estime cela approprié.

Les mêmes recommandations que pour les autres traitements immunosuppresseurs s'imposent sur :

- La traçabilité du produit
- Le risque d'infection
- Le dépistage de la tuberculose avant traitement
- L'hypersensibilité
- La mise à jour des vaccinations

Pour rappel le traitement par Tremfya® doit être suspendu pendant au moins 12 semaines avant toute vaccination par un vaccin vivant viral ou bactérien et peut être repris que 2 semaines après la vaccination.

3.2.5.6. Contre-indications et effets indésirables

CI :

- L'hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients
- Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active)

EI :

- Infections des voies respiratoires supérieures
- Gastro-entérites
- Infections à herpès simplex
- Dermatophytoses
- Céphalées
- Diarrhées
- Urticaire
- Arthralgies
- Érythèmes au site d'injection

(HAS 2018)

Deux autres produits ciblant spécifiquement l'IL-23 sont en développement, le Tildrakizumab pour lequel les données de RCP sont très claires, mais qui n'a pas encore reçu l'AMM et le Risankizumab encore en développement par Abbvie, en collaboration avec Boehringer Ingelheim, prévu pour être un anticorps monoclonal qui inhibe l'IL-23, en se liant à sa sous-unité p19.

3.2.6. Tildrakizumab (ILUMETRI®)

3.2.6.1. Indications

(EMA 2018)

Le Tildrakizumab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

3.2.6.2. Présentation et réglementation

Ilumetri® 100 mg, est proposé en solution injectable en seringue préremplie. À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), sans congélation.

La seringue préremplie non ouverte d'Ilumetri® peut être sortie du réfrigérateur et conservée jusqu'à 25°C, pendant une période unique de 30 jours au maximum.

3.2.6.3. Mécanisme d'action

Le Tildrakizumab est un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1/k produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant, se liant de manière spécifique à la sous-unité protéique p19 de la cytokine interleukine-23 (IL-23), sans se lier à l'IL-12, et inhibant son interaction avec le récepteur de l'IL-23.

(L'IL-23 cytokine naturellement produite, impliquée dans les réponses inflammatoires et immunitaires).

Le Tildrakizumab inhibe la libération des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines.

3.2.6.4. Posologie

La dose recommandée de Tildrakizumab est de 100 mg par injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

Chez des patients présentant certaines caractéristiques (par exemple une charge de morbidité élevée, un poids corporel ≥ 90 kg), 200 mg d'Ilumetri® peuvent apporter une plus grande efficacité.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement. Certains patients, présentant une réponse partielle en début de traitement, peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 28 semaines.

L'efficacité et la sécurité de l'utilisation de Guzelkumab pour les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez cette population de patients.

N'existant pas encore de données sur l'utilisation du Guzelkumab chez la femme enceinte et/ou allaitante, il est préférable de ne pas l'utiliser pendant la grossesse par mesure de précaution, même si aucune anomalie n'a été retrouvée lors des études.

Il est également préférable d'utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement pour la femme en âge de procréer et pendant 17 semaines après arrêt du traitement.

3.2.6.5. Conseils d'utilisation

Les mêmes recommandations que pour les autres traitements immunosuppresseurs s'imposent sur :

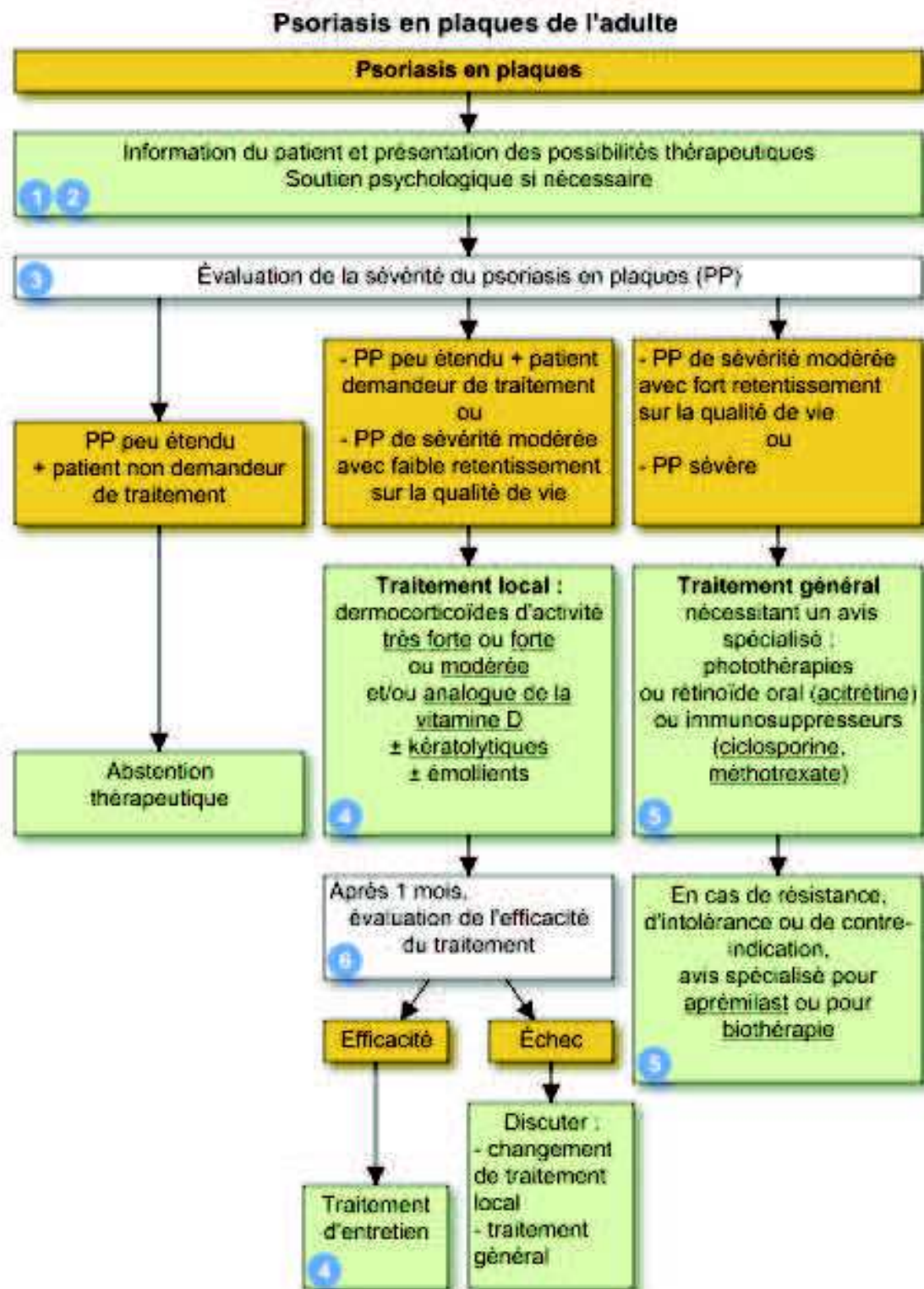
- La traçabilité du produit, le risque d'infections
- Le dépistage de la tuberculose avant traitement
- L'hypersensibilité
- La mise à jour des vaccinations

Pour rappel : les patients traités par Tildrakizumab ne doivent pas recevoir de vaccins vivants durant le traitement et pendant au moins 17 semaines après le traitement.

3.2.6.6. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Infection évolutive et cliniquement grave, par exemple, tuberculose active

Bilan de la PEC du psoriasis



(Vidal Recos 2009)

4. Les Biosimilaires

(ANSM 2016)

Comme l'indique son étymologie, un médicament biosimilaire est issu du vivant (bio) et est équivalent (similaire) à un médicament biologique d'origine qui a déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM). (pfizer)

Le patient ne perçoit pas toujours de différence dans sa prise en charge avec un médicament biosimilaire par rapport à ce qu'il connaissait avec son médicament biologique de référence : les doses, la voie et la fréquence d'administration sont les mêmes. L'efficacité et la tolérance des substances actives sont également comparables.

En revanche, le rôle du pharmacien est primordial lorsqu'un médecin prescrit pour la première fois un biosimilaire à un patient qui était déjà traité avec le biologique de référence. Même si ce patient ne devrait voir aucune différence entre le fait d'être traité avec le médicament biologique de référence ou le biosimilaire, ce patient doit être prévenu et les raisons du changement doivent lui être expliquées. Cette interchangeabilité doit remplir certaines conditions comme informer le patient et recueillir son accord, assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement, assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient).

Le médicament générique : (ANSM 2017)

« Un médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité) ».

Le médicament biosimilaire : (ANSM 2017)

« Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biologiques ou biomédicaments, sont obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une source biologique (protéines, cellules...). Les médicaments biosimilaires qui sont faussement comparés et considérés comme des génériques de médicaments biologiques présentent des différences fondamentales » :

- Les matières premières utilisées, les procédés de production, les modes d'action, les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont différents.
- Les réactions biologiques aboutissent à des produits qui doivent être étroitement contrôlés pour garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence.

En effet, lorsque les brevets des médicaments chimiques expirent et que l'on autorise les laboratoires à produire et commercialiser des génériques similaires aux princeps, des études de biodisponibilité permettant de montrer la bio-équivalence avec le médicament de référence sont requises. Les données cliniques et non cliniques sont reprises depuis le médicament de référence. Cependant, du fait de la complexité de fabrication, de la variabilité des sources biologiques utilisées pour fabriquer un biomédicament, on ne peut pas octroyer la même réglementation à un médicament biosimilaire qu'à un générique. Si on s'arrêtait à l'étude de bioéquivalence pour les médicaments biosimilaires, on risquerait d'avoir une trop grosse variabilité par rapport à la molécule de référence.

Le laboratoire fabricant et souhaitant commercialiser un biosimilaire devra fournir à l'EMA (*European Medicines Agency*) des données supplémentaires de qualité, de sécurité et d'efficacité afin d'obtenir son autorisation de mise sur le marché. Les médicaments biologiques sont composés de substances actives issues des biotechnologies à partir d'une source biologique comme des cellules, des bactéries, des levures ou des dérivés.

Comparons les caractéristiques des médicaments biologiques et médicaments chimiques :

- La structure est plus complexe pour un médicament biologique, tandis qu'elle est simple pour un médicament chimique.
- La taille d'un médicament biologique est plus grande avec un haut poids moléculaire tandis qu'elle est petite et de bas poids moléculaire pour le médicament chimique.
- La caractérisation du médicament biologique est complète et difficile tandis qu'elle est facilement caractérisée pour le médicament chimique.
- La fabrication est complexe puisqu'elle implique des systèmes vivants pour le médicament biologique tandis qu'elle est simple, prédictible, contrôlée du fait de réactions chimiques organiques connues.

On notera que la voie d'administration d'un médicament biologique ne pourra se faire que sous forme injectée ou perfusée car ce sont des protéines qui se retrouvent dégradées au niveau du

système digestif. Les médicaments biologiques se retrouvent principalement sous forme de vaccins, d'anticorps monoclonaux, de facteurs de croissance, d'hormones, de cytokines, de protéines de fusion, de protéines plasmatiques, ou d'enzymes.

En 2014, 173 médicaments biologiques ou biomédicaments étaient commercialisés en France appartenant à différents secteurs thérapeutiques dont 2 % de ces médicaments appartenaient au secteur de la dermatologie.

Le biomédicament est le médicament de référence du biosimilaire, même s'il apparaît de légères différences, sa fabrication est tout aussi complexe qu'un médicament biologique. Les biosimilaires doivent être approuvés par l'Union Européenne.

Depuis le 1er janvier 2014, date d'entrée en vigueur de l'article 47 de la loi du 23 décembre 2013 de financement de la Sécurité Sociale, la France autorise explicitement la substitution sous certaines conditions précises. (Tableau XXIII)

Tableau XXIII : Liste des médicaments biosimilaires mise à jour du 15/02/2019

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab (Traitement Psoriasis)	HUMIRA®	AMGEVITA CYLTEZO HALIMATOZ HYMIROZ HEFIYA IMRALDI SOLYMBIC
Bevacizumab	AVASTIN®	MVASI
Énoxaparine	LOVENOX®	ÉNOXAPARINE BECAT ÉNOXAPARINE CRUSIA ÉNOXAPARINE SANOFI INHIXA THORINANA
Époétéine	ÉPREX®	ABSEAMED BINOCRIT ÉPOETINE ALFA HAXAL RETACRIT SILAPO
Étanercept (Traitement Psoriasis)	ENBREL®	BENEPALI ÉRELZI LIFMIOR
Filgrastim	NEUPOGEM®	ACCOFIL FILGRASTIM HEXAL GRASTOFIL NIVESTIM RATIOGRASTIM TEVAGRASTIM ZARZIO
Follitropine alfa	GONAL-f®	BEMFOLA OVALEAP
Infliximab (Traitement Psoriasis)	REMICADE®	FLIXABI INFLECTRA REMSIMA ZESSLY
Insuline Glargine	LANTUS® 100 unités/ml	ABASAGLAR 100 unités/ml LUSDUNA 100 unités/ml SEMGLEE
Insuline Lispro	HUMALOG®	INSULIN LISPRO SANOFI
Rituximab	MABTHERA® – Les spécialités MABTHERA 1400mg ET 1600mg, solution pour injection sous-cutanée, n'ont pas de médicament biosimilaire associé.	BLITZIMA RITEMVIA RITUZENA RIXATHON RIXIMYO TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM®	OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO®	MOVYMIA TERROSA
Trastumab	HERCEPTIN® – la spécialité HERCEPTIN 600 mg, <i>solution injectable en flacon pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologie similaire associé.</i>	HERZUMA KANJINTI ONTRUZANT TRAZIMERA

(ANSM 2017)

Selon l'article L.5125-23-3 du Code de la Santé Publique, *"le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies :*

- *Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire [...]*
- *La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire.*
- *Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution [...]"*

Si le médicament prescrit figure sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L.162-17 du code de la Sécurité Sociale, cette substitution s'effectue dans les conditions prévues à l'article L.162-16 du même code.

Lorsqu'il initie un traitement par un médicament biologique, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance du patient et sous forme manuscrite, *"en initiation de traitement"*. Le pharmacien devra alors écrire sur l'ordonnance le nom du médicament délivré et informer le prescripteur de la substitution. Lors du renouvellement du traitement, le même traitement est prescrit sauf dans l'intérêt du patient, le prescripteur mentionne alors de la même façon *"non substituable, en continuité de traitement"*. Le pharmacien délivrera le même médicament qu'à l'initiation. Par ailleurs, dans le but d'assurer la traçabilité des traitements reçus par le patient et de faciliter l'identification du produit en cause en cas d'effet indésirable, l'EMA précise que le biosimilaire doit être identifiable par le nom de marque et non pas par la DCI (Dénomination Commune Internationale).

On s'attend à avoir une augmentation du marché des biomédicaments liés en partie au fait que de nombreux brevets de biomédicaments vont tomber dans le domaine public d'ici 2020.

Enfin l'assurance-maladie voulant maîtriser les dépenses de santé incite à la commercialisation des biosimilaires. Le dernier journal officiel datant du 15 février 2019, incite les hôpitaux à prescrire les médicaments biosimilaires délivrés en ville. (Legifrance, 2019)

Cependant les laboratoires pharmaceutiques commencent à anticiper l'arrivée des biosimilaires et se mettent à développer des médicaments biologiques de deuxième génération qui sont tout simplement des versions nouvelles du médicament de référence qu'ils avaient produites. Enfin les biosimilaires pourraient permettre de soigner à moindre coût les patients dépourvus de couverture sociale pour lesquels l'accès aux soins est difficile.

Partie 3 : Étude en vie réelle sur le Secukinumab (COSENTYX®) au sein du CHU de Rouen

La recherche clinique est une étape fondamentale permettant d'établir certaines données avant la mise en circulation d'un médicament sur le marché.

Par exemple une étude peut définir si un médicament peut traiter ou non une maladie, sous quel délai, par quels mécanismes d'action, la tolérance de celui-ci ou encore si un médicament déjà sur le marché peut être utilisé pour traiter une autre maladie.

1. Introduction et contexte

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique affectant 2 à 3 % de la population en France. Il peut altérer considérablement la qualité de vie d'une personne atteinte et il est important de ne pas en négliger les conséquences. Actuellement, toutes les formes de psoriasis légères à sévères peuvent bénéficier d'un arsenal thérapeutique adapté.

C'est pourquoi, lors d'un stage hospitalier dans le service de dermatologie du CHU de Rouen, avec l'accord du Chef de service, le Professeur Pascal Joly et du Dr Anne-Bénédicte Duval-Modeste, une étude en vie réelle, dont l'objectif était de démontrer en combien de temps les patients atteints de psoriasis traités par Secukinumab (COSENTYX®) seraient blanchis, a été mise en place.

Le Secukinumab dispose d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) en date du 15 janvier 2015 et d'une autorisation de délivrance en pharmacie de ville du 16 août 2016 pour la présentation d'une seringue et 8 juillet 2016 pour la présentation de 2 seringues.

Le médicament à l'étude possède des indications thérapeutiques dans :

- Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- Le rhumatisme psoriasique, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux antérieurs a été inadéquate.
- Le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

Pour rappel le Secukinumab est un anticorps monoclonal humain de haute affinité de classe IgG1κ anti-interleukine-17A qui supprime sélectivement la cascade inflammatoire induite par

la cytokine IL-17A. Le Secukinumab a démontré son efficacité et sa tolérance dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère (Langley et al 2014 ; Paul et al 2014).

2. Objectif principal

L'objectif de cette étude est d'évaluer le délai nécessaire à l'obtention d'un blanchiment pour les patients atteints de psoriasis nouvellement traités par anti-IL17 tel que le Secukinumab (COSENTYX®).

3. Matériel et méthode

L'étude s'est déroulée sur une période de plusieurs mois d'avril 2017 à début octobre 2017 au sein du service de dermatologie, date à laquelle une liste de noms de patients éligibles a été récupérée.

C'est dans un deuxième temps que les dossiers patients ont pu être récupérés et analysés ; l'enregistrement de cette sélection a eu lieu en avril 2018.

Ces informations seront uniquement utilisées pour déterminer la date d'instauration du traitement et la date où le blanchiment obtenu pour chaque patient. Une moyenne sera alors établie. Certaines contraintes devront être prises en compte au moment de l'analyse des résultats telles que l'interruption du traitement durant cette période, ou encore le fait que les patients ne reviennent pas aux dates souhaitées pour faire le bilan.

Pour analyser les courbes, nous allons nous intéresser à la « p valeur », sachant que si p est inférieur à 5 % : c'est qu'il y a une différence entre les deux courbes étudiées et si p est supérieur à 5 % : c'est qu'il n'y a pas de différence entre les deux courbes du fait du petit échantillonnage et ce n'est donc pas significatif.

3.1. Population sélectionnée

Les sujets éligibles, pour être inclus dans cette étude, doivent respecter les critères d'inclusion suivants :

- Homme ou femme de plus de 18 ans au moment de la sélection
- Homme ou femme atteint de psoriasis modéré à sévère défini à la visite avec un PASI > 10 %
- Homme ou femme ayant été traités par d'autres thérapies ou non

Aucun critère de « non inclusion » n'a été appliqué pour cette étude afin de faciliter la sélection des patients lors des consultations.

L'identité des patients ne sera en aucun cas citée dans l'étude. Ces derniers seront représentés par des numéros fictifs : 01-02-03 etc. Les numéros ne se suivent pas car parmi les dossiers récupérés ont été exclus les patients, sélectionnés au départ, pour :

- Lesquels nous n'avions pas assez d'informations.
- Ceux qui ne répondaient plus aux critères (notamment pour ceux ayant changé d'immunosuppresseur en cours d'étude).
- Ceux qui n'ont pas été revus après leur dernière visite.
- Ceux qui n'ont toujours pas été blanchis.
- Ceux qui ont cessé de venir avant la fin de l'étude.

3.2. Échantillon étudié

Lors de ce travail, il a été demandé aux médecins, internes, infirmières du service de dermatologie, avec l'aide d'un tableau préalablement préparé et diffusé dans le service d'annoter les noms, prénoms et dates de naissance des patients ou de coller simplement l'étiquette. (Annexe 4)

Une fois ces informations collectées, 42 dossiers ont pu être récupérés et analysés mais seulement 37 patients ont été définitivement sélectionnés.

Sur les 5 patients non retenus, 3 d'entre eux n'étaient finalement pas traités par le Secukinumab mais par d'autres immunosuppresseurs et les 2 derniers n'avaient pas commencé le traitement et ne sont pas revenus en consultation, ce pourquoi ils ont été rejetés de l'étude.

Les patients retenus ont suivi le schéma posologique recommandé dans le RCP du médicament étudié à savoir : 300 mg de Secukinumab en SC aux semaines : 0,1,2,3 et 4 puis tous les 3 mois.

Les caractéristiques patients répertoriées sont les suivantes :

- Les données démographiques et cliniques : sexe, date de naissance, âge en avril 2018 (date de fin de l'étude), poids, taille, IMC.
- Caractéristiques pathologiques : date de survenue du psoriasis, PASI, DLQI, atteintes articulaires.
- Comorbidités : antécédents familiaux, antécédents cardio-vasculaires troubles psychologiques.

- Tabagisme : actif ou sevré.
- Alcoolisme : actif ou sevré.
- Traitements antérieurs.
- Données sur le traitement étudié : date de première visite, date de première injection, date de blanchiment, éventuelle date de rechute, dernière nouvelle.

Les tableaux suivants sont des tableaux statistiques descriptifs, les tableaux bruts ayant servi à l'étude sont retrouvés en annexes 5, 6, 7, 8.

4. Résultats

4.1. Résultats des caractéristiques démographiques de l'échantillon étudié

L'échantillon analysé est de 37 patients qui correspondent à notre 100 %.

La répartition hommes / femmes de l'échantillon est de 14 femmes pour 23 hommes. Soit environ 37,5 % de femmes pour 62,5 % d'hommes ce qui laisse à présumer qu'une plus grande proportion d'hommes est atteinte de psoriasis.

Au sein de l'échantillon étudié l'âge minimum est de 25 ans et l'âge maximum de 73 ans avec un âge moyen de patients atteints de psoriasis de 47,1 ans sachant que l'écart-type vaut 13,65. On constate que chaque tranche d'âge de 25 à 73 ans est représentée, avec 35 % de patients atteints de psoriasis entre 35 et 44 ans.

Comparativement à l'étude ERASURE menée par le laboratoire, les caractéristiques patients ont une moyenne d'âge comprise entre 44,7 et 45,9 ans, la répartition hommes/femmes allait en faveur des hommes entre 66,1 et 69% et l'âge moyen de survenue du psoriasis était entre 17,4 et 20,5ans. (HAS 2016)

	Effectif	%	Âge moyen	Âge min	Âge max	Écart-type
Femmes	14	37,5	46,9	32	73	12,0
Hommes	23	62,5	47,3	25	72	14,8

La répartition des tranches d'âge s'observe de la façon suivante :

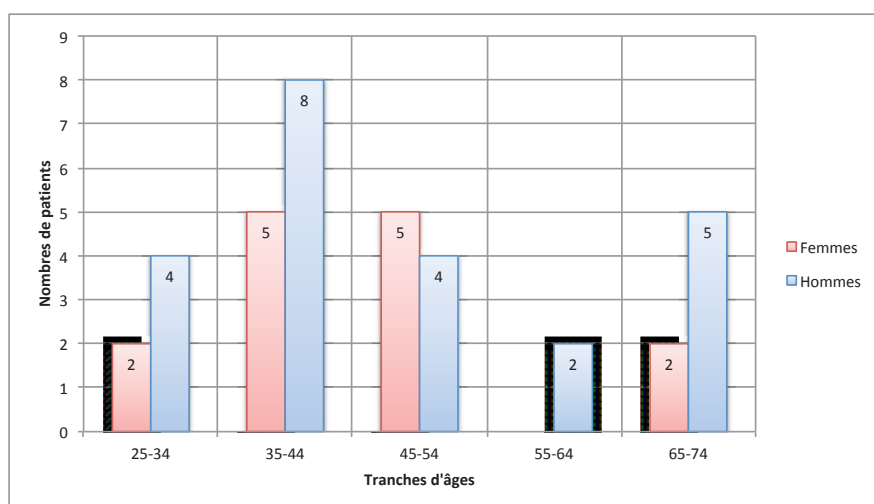


Figure 30 : Tranches d'âges observées

Enfin, un peu moins de 46 % des patients présents dans l'échantillon sont dits en surpoids avec un IMC supérieur à 25, valeur de référence selon l'OMS. Pour 12 patients soit le poids, soit la taille n'avait pas été renseigné dans les dossiers, par conséquent le calcul de l'IMC n'a pas été réalisé.

4.2. Résultats des caractéristiques pathologiques de l'échantillon étudié

En ce qui concerne l'âge moyen de survenue de psoriasis, le résultat est obtenu sur la base de 33 patients retenus, l'échantillon observé a été tronqué pour 4 patients car les données n'étaient pas renseignées.

L'âge moyen de survenue du psoriasis est de 28,3 ans + ou - 14,71 ans, avec un âge minimum à 2 ans de survenue du psoriasis et un âge maximum de 61 ans. Le psoriasis apparaît le plus souvent entre 12-21ans.

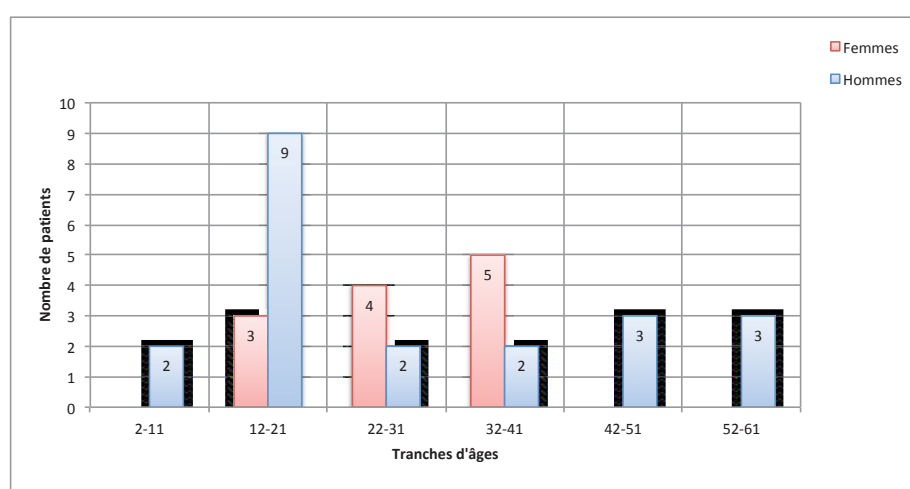


Figure 31 : Age de survenue du psoriasis

Nous avons regardé si la majorité des patients étudiés avait des antécédents familiaux de psoriasis. Ceci nous a permis de constater que sur les 37 patients étudiés, 19 répondaient positivement à la présence d'antécédents familiaux contre 12 qui n'en avaient pas. Pour les 6 autres nous n'avions pas d'information.

Tous les patients soumis à l'étude ont, soit un PASI supérieur à 10, sauf pour les patients 10-34-39-41 pour lesquels les informations n'étaient pas communiquées dans les dossiers ou un PASI qui correspond à celui en milieu d'étude et non celui de la première consultation.

Pour les 4 patients précédemment cités on retrouvait dans les dossiers soit un PASI qui correspondait à celui en milieu d'étude et non celui de la 1^{ère} consultation, soit il n'était pas du tout renseigné.

Dans la plupart des cas, la notion de DLQI n'est que très peu référencée.

Sur cet échantillon de patients, nous avons également regardé les différents facteurs de risques dans la survenue du psoriasis :

- Les troubles psychologiques qui apparaissent dans 19 % des cas, sont répertoriés comme suit : la dépression, les patients sous benzodiazépine (BZD), les troubles du comportement alimentaire, la découverte d'un psoriasis suite à un choc (accident de voiture, deuil, séparation, perte d'un emploi).
- Les troubles cardio-vasculaires qui représentent 35 % des cas regroupent les personnes, avec une hypercholestérolémie, traitées par statines ou autres hypocholestérolémiants. On retrouve également les patients diabétiques de type II ou I traités par antidiabétiques oraux ou insuline, ainsi que ceux présentant une hypertension artérielle.
- Les atteintes articulaires sont retrouvées dans 24 % des cas.
- Concernant les addictions (alcool et tabac confondus) sevrées ou non sevrées : 38 % des patients de l'étude sont dits non sevrés d'un alcoolisme et ou d'un tabagisme actif, contre 19 % d'entre eux qui arrêtent après la découverte d'un psoriasis ou de la mise en place d'un traitement.

Il y a donc encore un gros travail dans la mise en place d'un sevrage alcoolique ou tabagique, pour lequel le pharmacien d'officine aura un rôle clé. (Cf. partie 4 : 2.3 les conseils associés du pharmacien).

Avant que le Secukinumab ne soit autorisé à la distribution en officine de ville, les patients suivis dans le service de dermatologie ont pu entrer dans un protocole.

L'étude s'est donc déroulée entre la période où les patients étaient encore sous protocole au sein du service et la période de mise à disposition dans les officines de ville du traitement. Ainsi nous avons pu répertorier les patients en 2 groupes :

- groupe de 20 patients inclus dans mon étude pendant qu'ils étaient encore sous protocole,
- groupe de 12 personnes, qui sont arrivées une fois que le médicament a été autorisé en ville, sachant que pour 5 d'entre elles, nous n'avions pas le renseignement de savoir si elles avaient été sous protocole ou pas.

4.3. Résultats des traitements utilisés antérieurement sur l'échantillon étudié

Nous avons regardé les traitements qui avaient été mis en place avant le COSENTYX®, parmi lesquels on retrouve les dermocorticoïdes, le Soriatane®, le MTX, la PUVAthérapie, la photothérapie, l'Humira® Adalimumab, le Remicade® Infliximab, l'Enbrel® Étanercept, le Stelara® Ustékinumab, un anti L17, et le Talz® Ixékinumab

On constate qu'en moyenne les patients avaient eu 3 lignes de traitements différents avant de passer sous COSENTYX®. Les 3 principaux traitements rentrés dans la majeure partie des cas étaient le Méthotrexate, les dermocorticoïdes et la PUVAthérapie. On retrouve ainsi en première ligne les traitements de référence développés dans la partie 2 : Les traitements.

Sur les 37 patients étudiés, 3 n'avaient pas d'éléments fournis sur leur traitement précédent dans leur dossier.

4.4. Résultats de l'étude

Après avoir étudié brièvement l'échantillon, l'objectif de ce travail était de montrer en combien de temps après la première injection de Secukinumab, les patients de l'échantillon étaient blanchis. L'étude s'est déroulée avec des premières injections de Secukinumab sur ces patients en 2012 pour certains, jusqu'en avril 2018 pour d'autres.

Pour étudier la durée jusqu'à blanchiment sans exclure de l'analyse les individus pour lesquels la dernière information était l'absence de blanchiment à une date « t » donnée, les durées jusqu'à blanchiment ont été analysées grâce à des courbes de Kaplan-Meier via le logiciel package R survival. Cet estimateur fournit une estimation de la proportion de sujets non encore blanchis après une durée « t » de traitement, pour une durée « t » allant de 0 au temps maximum de suivi. Il inclut dans l'estimation tous les sujets disponibles jusqu'à leur blanchiment ou la dernière date à laquelle leur statut blanchi/non blanchi était connu. Cet estimateur peut ainsi tenir compte de données avec des temps de suivi qui ne sont pas identiques.

En effet, tous les patients suivis ne vont pas nécessairement présenter de blanchiment pendant la période de l'étude ou peuvent être perdus de vue au cours de l'étude. Quand la période d'observation a pu être interrompue par de multiples facteurs avant même que le blanchiment ne survienne, on parle alors de « temps censuré ». Par exemple, un patient recruté 2 mois avant la fin de l'étude ne pourra pas forcément être guéri avant la fin de celle-ci et on ne pourra pas prouver si oui ou non il a guéri après la fin de l'étude. En revanche, l'information selon laquelle après deux mois de traitement il n'était toujours pas blanchi reste d'intérêt et sera prise en compte dans l'estimation.

Dans notre étude, cet estimateur va permettre d'évaluer le délai d'apparition de blanchiment des plaques de psoriasis, chez les patients sous Secukinumab, tout en gardant dans l'étude les patients censurés/non blanchis sur la période observée. Sur les graphiques représentant les courbes de survie, les patients censurés sont représentés par des petits traits verticaux.

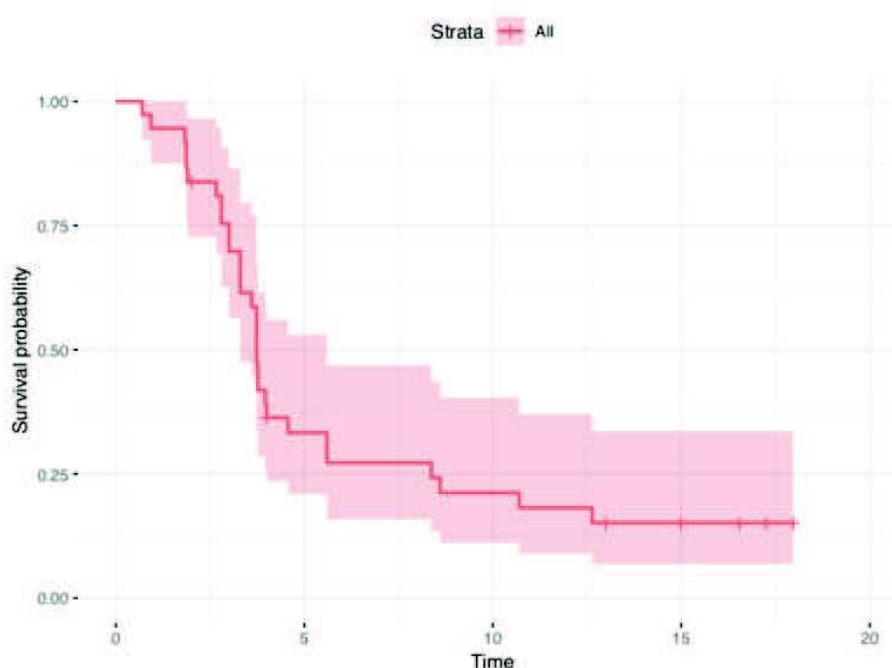


Figure 32 : Courbe de survie de l'échantillon étudié

En abscisse : temps de blanchiment

En ordonnée : échantillon de patients étudiés

Tableau XXIV : Statistique des courbes

Time	n.risk	n.event	Survival	Std.err	Lower 95 % CI	Upper 95 % CI
0.700	37	1	0.973	0.0267	0.9221	1.000
0.933	36	1	0.946	0.0372	0.8758	1.000
1.833	35	1	0.919	0.0449	0.8350	1.000
1.867	34	2	0.865	0.0562	0.7614	0.982
1.900	32	1	0.838	0.0606	0.7271	0.965
2.667	30	1	0.810	0.0647	0.6925	0.947
2.800	29	2	0.754	0.0713	0.6265	0.908
3.000	27	2	0.698	0.0762	0.5638	0.865
3.300	25	3	0.614	0.0809	0.4746	0.795
3.600	22	1	0.586	0.0819	0.4460	0.771
3.733	21	4	0.475	0.0832	0.3367	0.669
3.767	17	2	0.419	0.0823	0.2851	0.616
3.967	15	1	0.391	0.0814	0.2600	0.588
4.000	14	1	0.363	0.0802	0.2355	0.560
4.567	12	1	0.333	0.0790	0.2090	0.530
5.600	11	2	0.272	0.0754	0.1583	0.468
8.367	9	1	0.242	0.0728	0.1342	0.436
8.600	8	1	0.212	0.0697	0.1111	0.404
10.700	7	1	0.182	0.0660	0.0890	0.370
12.633	6	1	0.151	0.0615	0.0682	0.336

Légendes du tableau :

- *Times : durée en mois*
- *n.risk : correspond au nombre de patients en attente de guérison et exclus ceux rejetés parce qu'ils ne sont pas guéris. Cela est lié au phénomène de censure expliqué plus haut.*
- *n.event : nombre de sujets blanchis à la durée considérée*
- *Survival : pourcentage de patients restant à guérir (pour l'obtenir on fait $1 - [...]$)*
- *Lower 95% CI / Upper 95% CI : correspond à l'intervalle de confiance minimum et maximum.*

Lecture du tableau : si nous regardons le n-event on constate qu'à $t = 0,7$ mois, on a 37 patients, (ceux du départ) et 1/37 qui se trouve blanchi à cette date.

À $t = 0,933$ il reste 36 patients ($37 - 1 = 36$) il y a de nouveau 1 patient de soigné.

À $t = 1,833$ ($36 - 1 = 35$) 35 patients de soignés, ainsi de suite.

On remarque qu'à $t = 2,667$ mois, on passe de 32 patients qui sont en attente de guérison à 30, alors qu'on devrait avoir 31 patients.

Ce résultat s'explique par le fait que dans l'étude, à cet instant t , un patient n'a plus été pris en compte sans pour autant savoir s'il a été blanchi ou non.

Ce patient sortant permet de dire qu'à 2 mois : nous savons qu'il n'est pas guéri sans pour autant savoir ce qui va se passer au-delà des 2 mois. Nous n'avons pas assez de recul sur le patient, c'est le phénomène de la censure.

Il faut donc prendre en compte les patients tronqués pour lesquels nous n'avons pas encore de résultat en fin d'étude dont la réponse attendue n'a pas pu être démontrée.

L'étude menée au sein du CHU de ROUEN a permis d'analyser un échantillon de 37 patients pour lesquels on observe une durée médiane de guérison ainsi qu'une inflexion de la courbe à environ 3 mois, avec un pourcentage de patients blanchis égal à 30,2 %, soit 69,8 % de l'échantillon restant à guérir. Ce résultat reporté à la population selon l'intervalle de confiance permettant compris entre [13,5 % - 43,62 %].

Au regard de cet échantillon, la courbe de survie en S inversée obtenue, avec une durée de guérison médiane de 3,7 mois montre que 25 % des sujets guérissent en moins de 3 mois $IC_{95\%}$ [13,5 % – 43,62 %], 25 % des sujets guérissent ensuite entre 3 et 3,7 mois $IC_{95\%}$ [33,1 % – 66,33 %], période présentant un pic de guérison, les 25 % suivant mettent entre 3,7 et 8,4 mois à guérir $IC_{95\%}$ [56,4 % – 86,58 %], et on remarque finalement qu'au terme de 12 mois de suivi, 15 % restent non guéris $IC_{95\%}$ [93,18 % – 93,85 %]. Plusieurs courbes de durées de guérison de plusieurs sous-populations ont été comparées, mais étant donné le manque de puissance statistique résultant de la faible taille de l'échantillon, aucun des résultats ne s'est avéré significatif.

On constate en comparant le sexe que les hommes guérissent sensiblement plus vite que les femmes. On aimerait pouvoir savoir si cette différence est purement mécanique puisque la quantité hommes/femmes a été définie de façon aléatoire ou au contraire si une telle différence n'est pas le résultat d'un échantillon réellement significatif.

La p valeur = 0,65 est supérieure à 5 % il n'y a donc pas de différence significative entre les hommes et les femmes dans la population même si dans l'échantillon la différence entre les hommes fait ressortir une réelle différence.

On notera tout de même que deux des comparaisons présentent une p-valeur plus faible que les autres et montrent des courbes de guérison non chevauchantes sur toute la durée de suivi. Cela pourrait mériter une attention particulière lors d'une étude de cohorte de plus grande taille ; la présence d'antécédents (Figure 30A) avec une guérison plus rapide en cas d'antécédents, en particulier après passage de la durée médiane de guérison, la présence de troubles cardiovasculaires (Figure 30C), qui ne joue quasiment pas sur la première moitié de l'échantillon blanchi.

C'est essentiellement pour la seconde moitié que l'on peut observer une légère différence. Les patients présentant des troubles cardiovasculaires mettraient plus de temps à blanchir.

Concernant les douleurs articulaires (Figure 30D) et les troubles psychologiques (Figure 30B) c'est le même constat. Il est difficile d'analyser ces résultats car il ne reste qu'un seul patient à partir de 5 mois qui a encore des douleurs articulaires le résultat n'est pas très significatif.

Dans les études menées lors des essais cliniques, les taux de réponse PASI75 chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique étaient similaires entre l'échantillon étudié et la population atteinte de psoriasis en plaques. (EMA 2018)

Quant aux addictions, l'étude présente un résultat surprenant qui confirme qu'une étude plus significative pourrait être menée. En effet, les patients non sevrés et sevrés à l'annonce de la maladie guériraient plus vite que les patients sans addictions. (Figure 30E-Figure 30F)

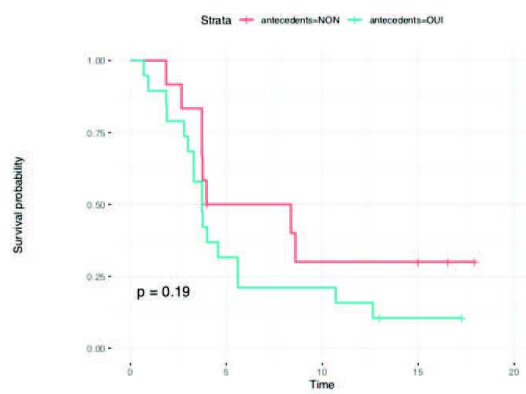


Figure 30A

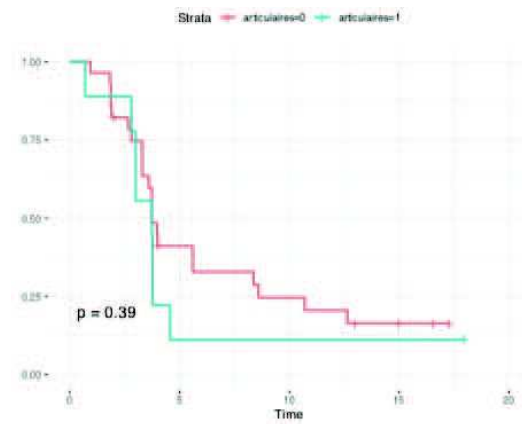


Figure 30D

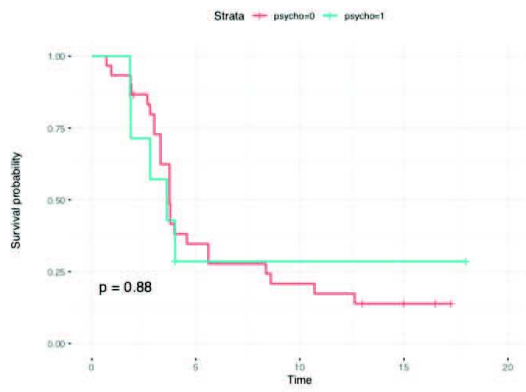


Figure 30B

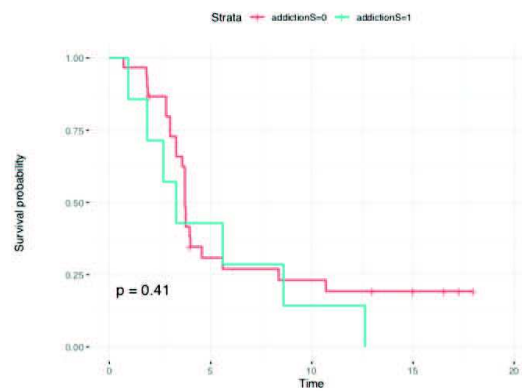


Figure 30E

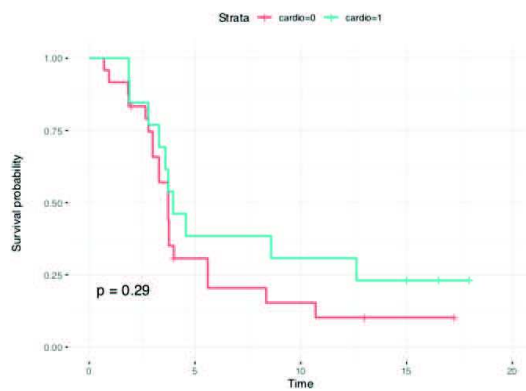


Figure 30C

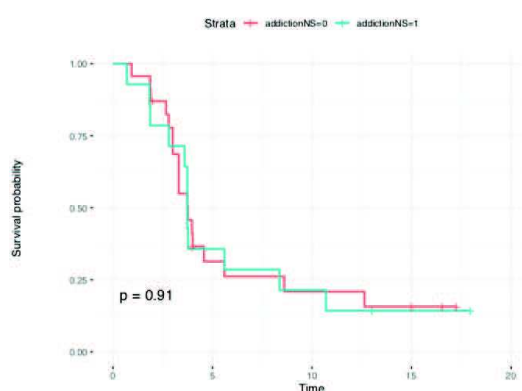


Figure 30F

Figure 33 : Courbes de survies de l'échantillon

Enfin les effets indésirables répertoriés lors de cette étude sont :

- Douleurs aux points d'injection
- Douleurs articulaires
- Myalgies
- Sensation de malaise général
- Alternance réapparition de plaques/ blanchiment
- Céphalées
- Asthénie le jour de l'injection
- Hypotension
- Conjonctivite

5. Discussion

L'objectif de ce travail était d'évaluer en combien de temps les patients traités sous COSENTYX® étaient blanchis tout en convenant de prendre certains biais de l'étude menée. La taille de l'échantillon étudiée étant assez restreinte (37 patients), avec une répartition hommes/ femmes déséquilibrée bien que la sélection ait été faite de façon aléatoire. On peut décrire ce qui se passe dans l'échantillon sans pouvoir l'extrapoler de manière significative à la population générale.

Le pic de guérison est observé autour de 3 mois quels que soient les facteurs étudiés avec une guérison médiane à 3,7 mois, il aurait été intéressant de mener une étude versus un autre anti-IL17 avec un échantillon similaire pour comparer les traitements.

D'autre part, nous pourrions nous interroger sur les raisons de la différence observée entre les patients présentant des antécédents familiaux de psoriasis et ceux n'en présentant pas : les patients avec antécédents familiaux sauraient-ils mieux utiliser le traitement ? Ou seraient-ils peut-être plus observants ?

Ces observations sont hypothétiques, l'échantillon étant trop petit pour y répondre.

La p valeur = 0,19 est donc supérieur à 5 %, l'observation est non significative, il serait intéressant d'avoir un échantillon plus grand pour savoir si oui ou non le fait d'avoir des antécédents familiaux joue sur l'efficacité du traitement.

Quel que soit le temps d'observation de la courbe il y a toujours plus de patients sans antécédent qui restent. Les premiers 50 % avec antécédents guérissent à peu près à la même vitesse alors que les patients sans antécédents mettent plus de temps.

De même pour les patients représentés sur la courbe montrant la présence ou l'absence de trouble cardio-vasculaire, cela ne joue quasiment pas sur la première moitié de l'échantillon blanchi. C'est essentiellement pour la seconde moitié que l'on peut observer une légère différence, Les patients présentant des troubles cardiovasculaires mettraient plus de temps à blanchir.

Dans la littérature, 4 études ont retenu notre attention, ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE faisant état de l'efficacité du Secukinumab en essai de phase III.

Ces travaux avaient pour but de démontrer la supériorité du Secukinumab à 12 semaines (ERASURE et FIXTURE), ainsi que d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la facilité d'utilisation du Secukinumab en auto-administration à l'aide d'une seringue pré-remplie (FEATURE) ou un stylo auto-injectable (JUNCTURE).

Chaque étude a permis d'évaluer 738, 1306, 170, 182 patients respectivement, ce qui a mis en évidence les résultats suivants sur deux critères d'évaluation :

La proportion de patients qui obtiennent un PASI75 et une réponse IGA à 0= blanchi ou IGA à 1= presque blanchi à la semaine 12.

Étude ERASURE :

- Matériel : injection d'une solution de poudre de Secukinumab reconstitué
- 248 patients ont reçu le placebo, 245 patients ont reçu une dose de 150 mg et 245 une dose de 300 mg à S0,1,2,3,4 puis toutes les 4 semaines.
- Le PASI75 à la semaine 12 a été atteint par 81,6 % et 71,6 % des patients recevant 300 mg et 150 mg de Secukinumab, respectivement, et 4,5 % des patients du groupe placebo.
- IGA : à la 12ème semaine était de 65,3 %, 51,2 % et 2,4 % chez les patients ayant reçu du Secukinumab à 300 mg, 150 mg et au placebo, respectivement.

Étude FIXTURE :

- Matériel : injection d'une solution de poudre de Secukinumab reconstitué.
- 326 patients ont reçu le placebo, 326 patients ont reçu de l'Étanercept, 327 ont reçu une dose de 150 mg et 245 une dose de 300mg à S0,1,2,3,4 puis toutes les 4 semaines. En

revanche les injections d'Étanercept ont été administrées deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis une fois par semaine.

- PASI75 : 77,1 % des patients recevant 300 mg de Secukinumab, 67 % de ceux recevant 150 mg de Secukinumab, 44 % des patients traités par l'Étanercept et seulement 4,9 % des patients recevant le placebo ont atteint un PASI75 à la 12ème semaine.
- IGA : les taux étaient de 62,5 % avec 300 mg de Secukinumab, 51,1 % avec 150 mg de Secukinumab, 27,2 % avec l'Étanercept et 2,8 % avec le placebo.

Étude FEATURE :

- Matériel : injection de Secukinumab via une seringue pré-remplie.
- 56 patients ont reçu le placebo, 58 ont reçu une dose de 150 mg et 56 une dose de 300 mg à S0,1,2,3,4 puis à S8.
- PASI75 : 75,9 % des patients recevant 300 mg de Secukinumab, 69,5 % de ceux recevant 150 mg de Secukinumab, 0 % des patients recevant le placebo ont atteint un PASI75 à la 12ème semaine.
- IGA : les taux étaient de 69 % avec 300 mg de Secukinumab, 52,5 % avec 150 mg de Secukinumab, et 0 % avec le placebo.

Étude JUNCTURE :

- Matériel : injection de Secukinumab via un stylo auto-injectable.
- 61 patients ont reçu le placebo, 61 ont reçu une dose de 150mg et 60 une dose de 300 mg à S0,1,2,3,4 puis à S8.
- PASI75 : 86,7 % des patients recevant 300 mg de Secukinumab, 71,7 % de ceux recevant 150 mg de Secukinumab, 3,3 % des patients recevant le placebo ont atteint un PASI75 à la 12ème semaine.
- IGA : les taux étaient de 73,3 % avec 300 mg de Secukinumab, 53,3 % avec 150 mg de Secukinumab, et 0 % avec le placebo.

Enfin, comparativement à l'étude menée au CHU de Rouen, concernant les effets-indésirables lors de l'étude ERASURE, les EI plus fréquents sont retrouvés dans le groupe Secukinumab avec : des rhinopharyngites, des maux de tête et des infections des voies respiratoires supérieures.

Dans l'étude FIXTURE, l'incidence des effets indésirables étaient similaires chez les patients sous Secukinumab et ceux sous Étanercept. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite, les maux de tête et la diarrhée.

(HAS 2016)

6. Conclusion

Malgré les biais observés, les résultats obtenus au cours de ce travail ont permis de mettre en évidence un blanchiment de 30 patients sur 37 sous Secukinumab, à environ 3 mois après la première injection.

La première moitié de patients blanchis, quels que soient les facteurs de risques analysés (H/F, avec ou sans troubles cardiovasculaires, avec ou sans antécédents familiaux, avec ou sans addictions) sont blanchis en 3 mois environ.

A partir de 3 mois, on peut avancer que plus il y aura de facteurs de risques, plus la guérison sera longue.

Cependant nous devons rester prudents pour cette conclusion car les valeurs sont peu significatives du fait du faible échantillonnage.

Nous ne pouvons pas dire si le résultat obtenu est propre à l'échantillon étudié ou s'il peut être étendu à la population. Pour l'étendre à la population, au vu de $IC_{95\%}$, il y a peu de chance que le taux de guérison à 3 mois soit supérieur à 43,62 % et inférieur à 13,5 %.

Le pourcentage restant à guérir à 3 mois est de 69,8 % compris dans un intervalle entre 56 % et 86 %.

47 % restaient à soigner donc 52,5 % blanchis à 3,7 mois.

A 3,7 mois il reste 21 patients à soigner et parmi eux 4 sont blanchis.

En conclusion, sans affirmer, ni extrapoler à la population générale, l'étude personnelle réalisée au CHU de Rouen pour ce travail de thèse, on retrouve une légère concordance des résultats par rapport aux études d'envergure déjà publiées. Nous avons pris le jour de la consultation où les patients disaient être guéris ; or il est possible que la guérison ait été plus précoce, puisque finalement à 3,7 mois donc 15 semaines ont atteint déjà 50 %.

Partie 4 : La prise en charge à l'officine

1. Éducation thérapeutique

Le psoriasis étant une maladie chronique, l'éducation thérapeutique des patients est par conséquent primordiale. Il est important que le patient soit acteur et non passif dans la prise en charge afin de mieux accepter sa maladie et d'améliorer sa qualité de vie. En outre il sera conseillé aux proches de participer afin de mieux comprendre la pathologie.

Selon l'OMS, « *l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, de même que les comportements de santé et de maladie du patient. Ce processus vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie* ». (HAS 2007)

Selon les recommandations HAS/INEP 2007 il y a 4 étapes pour réaliser l'éducation thérapeutique :

- Élaborer un diagnostic éducatif (connaître le patient, ses besoins, ses attentes).
- Définir un programme personnalisé d'ETP avec priorités d'apprentissage (formuler avec le patient les compétences à acquérir).
- Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelle ou collective, ou en alternance (proposer des séances, des méthodes et des techniques).
- Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme (faire le bilan de ce qui a été réalisé, compris et appliqué).

Les séances se déroulent en règle générale au sein d'un établissement hospitalier, en individuel ou en groupe et permettent ainsi aux patients de mieux appréhender la maladie, de mieux la comprendre et de mieux la combattre.

Le pharmacien peut être impliqué dans cette éducation thérapeutique, notamment au moment de la délivrance des traitements.

Il devra clairement expliquer les modalités de prise aux patients pour les traitements locaux et systémiques par exemple. Le pharmacien pourra être amené à mimer la façon d'utiliser tel ou tel produit. La satisfaction de l'observance d'un traitement, sous différentes formes pharmaceutiques (seringues, injections, comprimés), est un facteur important associé à l'adhésion au traitement dans les maladies chroniques. (Lacour et al. 2017)

2. Conseils du Pharmacien

Une fois le contact entre les spécialistes et le patient établi, les bilans cliniques et biologiques effectués, la prescription du traitement mise en place, l'éducation thérapeutique du patient proposée et réalisée, le patient se dirige alors vers le pharmacien.

En effet, le pharmacien d'officine joue un rôle de relai entre le patient et les spécialistes tout au long de la prise en charge, étant l'acteur de santé le plus accessible. Plus le patient aura compris son traitement et mieux le traitement sera accepté.

Pour cela le pharmacien devra prendre le relais et expliquer comment fonctionnent les médicaments prescrits aux patients (traitement de crise, traitement de fond), comment les utiliser tous les jours (crèmes, solutions, mousses, seringues, stylo etc.) En apportant une bonne information aux patients, certains effets indésirables pourront être évités si le traitement est bien suivi et contrôlé (prise de sang, test de grossesse pour les rétinoïdes, prise de contraception efficace chez la femme en âge de procréer par exemple).

Le pharmacien devra rassurer et répondre aux questions posées par les patients et leur entourage.

2.1. Les traitements alternatifs

2.1.1. Les cures thermales

(Psoriasis 2016)(Dermato-info.fr 2017)

Il s'agit d'une approche thérapeutique très intéressante, bien que les cures thermales ne guérissent pas de façon définitive le psoriasis, elles jouent un rôle majeur dans l'amélioration des symptômes.

Les cures thermales ne remplacent pas les traitements vus précédemment mais peuvent apporter un réel bénéfice si les deux sont associés.

De ce fait si l'établissement est agréé et qu'une convention est établie entre la Sécurité Sociale et le centre, alors une prise en charge peut être accordée aux patients atteints de psoriasis. En France, la prise en charge est valable pour les sites suivants : La Roche Posay, Avène, Saint-

Gervais, Uriage, Rochefort-sur-mer, Neyrac-les-Bains, Molitg-les-Bains, Allègre-les-Fumades, la Bourboule.



Figure 34 : Localisation géographique des cures thermale en France

Il existe d'autres cures thermales non prises en charge : la Mer Morte en Israël et en Jordanie, en Tunisie, en Algérie et au Maroc, Islande, Roumanie, Hongrie, Turquie...

Il faut savoir que les propriétés de l'eau varient en fonction du lieu de cure ; c'est pourquoi les bénéfices ne sont pas toujours les mêmes d'un patient à l'autre.

Il faut en général 3 semaines de cure d'1h30 de soins par jour/semaine. C'est lors de la première consultation avec le médecin thermal que sont prescrits les soins.

Ces soins sont de 3 types :

- **Soins de base** : bains simples, aérobains, hydromassants, douches et pulvérisations généralisées, cures de boisson d'eau thermale.
- **Soins complémentaires** : massages sous eau, pulvérisation locale, douche filiforme.
- **Soins spécifiques** : ils font appel aux émollients à base d'eau thermale.

L'objectif de ces cures est de prodiguer aux patients une meilleure information sur la pathologie au quotidien, apprendre à vivre avec le psoriasis, rencontrer d'autres patients atteints et de partager ses expériences. Cette période permet également aux patients de se ressourcer, ce qui tend à diminuer le stress dont le rôle est non négligeable dans cette pathologie.

2.1.2. Homéopathie dans le psoriasis

L'homéopathie vient du grec *ὅμοιος* HOMOIOS qui signifie « semblable » et du grec *πάθος* PATHOS qui signifie maladie.

Hippocrate au IV^{ème} siècle Av J.C. dit « *La maladie est produite par des semblables et par les semblables que l'on fait prendre, le malade revient de la maladie à la santé* ». Plus clairement : Les choses qui ont causé le mal peuvent le guérir (les semblables sont soignés par les semblables).

C'est en 1790, que Docteur Christian Friedrich Samuel HAHNEMANN fait naître le principe de similitude, l'un des principes fondateurs de l'homéopathie. (Palluel 2017)

Les 3 grands principes de l'homéopathie sont basés sur le principe de similitude, la loi posologique et infinitésimale, et la notion d'unité globale fonctionnelle.

2.1.2.1. Rappels sur les formes galéniques homéopathiques

1. Granules : 3 à 5 granules par prise
 - Ne pas les toucher avec les doigts
 - Les prendre sans eau en voie sublinguale
 - Idéalement loin des repas : 10 minutes avant
 - Possibilité de prise de plusieurs souches en même temps
2. Doses globules : en une seule fois
 - Voie sublinguale
 - Loin des repas matin à jeun ou soir au coucher
 - Soit en aiguë une dose d'un coup
 - Soit en chronique : une dose tous les 15 jours ou une dose par mois
3. Gouttes : 10 gouttes ou plus selon prescription 15 minutes avant les repas
4. Comprimés (formules composées) : à sucer

2.1.2.2. Rappels des dilutions homéopathiques

- Faible dilution = 4-5 CH
 - Utilisé pour les traitements en crise aiguë
- Moyenne dilution = 7-9 CH

- Utilisé en entretien
- Haute dilution = 12-30 CH
 - Utilisé pour les troubles généraux ou psychologiques

Certaines souches homéopathiques ont trouvé leurs indications pour améliorer le confort des patients atteints de psoriasis, mais il reste néanmoins indispensable d'associer un traitement de fond à un traitement homéopathique.

(Palluel 2017)

2.1.2.3. Les souches utilisées dans le traitement du psoriasis

(Boulet 2007) (Chemouny et Poulain 2001)

- Arsenicum album :
 - Origine : anhydride arsénieux
 - Indication (dans le psoriasis) : peau sèche avec tendance à la desquamation
- Arsenicum iodatum :
 - Origine : triiodure d'arsenic
 - Indication (dans le psoriasis) : existence de placards de peaux sèches, peu inflammatoires recouvertes d'une fine couche de squames
- Berberis vulgaris
 - Origine : épine vinette
 - Indication (dans le psoriasis) : démangeaisons avec desquamations
- Kalium arsenicosum
 - Origine : arsénite de potassium
 - Indication (dans le psoriasis) : éruption sèche et squameuse, prurit aggravé par la chaleur et amélioré par le froid
- Luesinum
 - Origine : humaine. Sérosité du chancre syphilitique (source Dr Voisin, matière médicale du praticien homéopathe)
 - Indication (dans le psoriasis) : peau sèche et fissurée, douleurs articulaires (on pourrait supposer une efficacité dans le rhumatisme psoriasique)
- Sepia officinalis :
 - Origine : encre de seiche
 - Indication (dans le psoriasis) : inflammation cutanée située principalement au niveau de la bouche et des plis.

Autres souches intervenant dans les émotions pouvant être utilisées pour les canaliser et limiter l'apparition de psoriasis :

- Ignatia amara :
 - Origine : fève de saint-Ignace
 - Indication (dans le psoriasis) : trac, anxiété
- Gelsemium :
 - Origine : jasmin jaune (jasmin de Caroline)
 - Indication (dans le psoriasis) : trac, anxiété

La phytothérapie et l'aromathérapie sont des méthodes ancestrales utilisées il y a plus de 7000 ans au Moyen-Orient, en Inde, en Egypte, en Afrique et en Europe.

2.1.3. Phytothérapie dans le psoriasis

La phytothérapie vient du grec « phytos » qui veut dire plante et du grec therapeuo qui veut dire soigner.

La phytothérapie se caractérise par l'utilisation de différents types d'extraits :

- Poudre de plantes entières séchées
- Poudre d'extraits de plantes
- Teinture mère de plantes
- Macérât glycéринé
- Bourgeons de plantes

(Yu et al. 2003)

2.1.3.1. Les plantes utilisées dans le traitement du psoriasis :

(Pesoni 2018) (Yu et al. 2003)

- L'aloe vera, *aloe barbadensis* est une plante de la famille des Aloeaceae composée de feuilles charnues, épineuses poussant en touffes à fleurs jaunes.

Le principal producteur d'aloe vera est l'Espagne notamment avec les Canaries.

Il ne faut pas confondre le suc de l'aloe et le gel.

Le suc jaunâtre qui s'écoule lorsque qu'on coupe la feuille en deux, contient des dérivés anthracéniques à propriétés laxatives par voie orale. Tandis que le gel est transparent et possède des propriétés nutritives adoucissantes, cicatrisantes, antiprurigineuses et apaisantes ; d'où son intérêt de l'utiliser pur ou pour diluer les HE.



Figure 35 : Aloe vera

- La bardane, *Arctium lappa* L. est une plante de la famille des Asteraceae pour laquelle on utilise ses racines.

C'est une plante de référence dans la prise en charge de maladies de peaux.

La bardane possède des propriétés antibactériennes, antifongiques et dépuratives.



Figure 36 : Bardane

- Le Curcuma, *Curcuma longa* appartient à la famille des Zingiberaceae.

Le curcuma présente des propriétés médicinales et de plus en plus en cours de développement sans oublier son utilité à des fins alimentaires.

On utilise le rhizome. Dans le traitement du psoriasis le curcuma joue un rôle anti-inflammatoire, antalgique et cicatrisant.



Figure 37 : Curcuma

- La pensée sauvage, *viola tricolor* appartient à la famille des Violaceae et est utilisée dans le psoriasis pour ses propriétés astringentes et dépuratives.

On utilisera les parties aériennes fleuries de la plante.

La pensée sauvage contient des tanins qui lui confèrent ses propriétés astringentes et des mucilages qui lui confèrent des propriétés laxatives, d'où la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation prolongée.

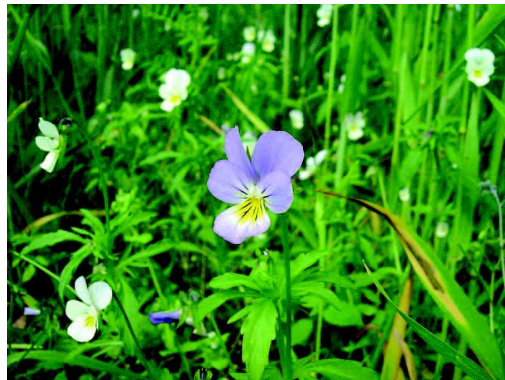


Figure 38 : Pensée sauvage

- La prêle, *Equisetum arvense* fait partie de la famille des Equisetaceae.

Les parties de la plante utilisées sont les parties aériennes, riches en silicium qui permettent alors une stimulation du collagène.



Figure 39 : Prêle

- La reine-des-prés, *Filipendula ulmaria* appartient à la famille des Rosaceae.

La partie de la plante utilisée est la fleur.

On lui connaît des propriétés anti-inflammatoires d'où son utilisation dans l'arthrose, les rhumatismes notamment.

De ce fait on peut prétendre à une utilisation pour soulager dans le rhumatisme psoriasique.

La reine-des-prés possède des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques dues à la présence de flavonoïdes et de dérivés salicylés.



Figure 40 : Reine-des-prés

Il est possible de réaliser des tisanes à base de reine-des-prés, prêle, curcuma, pensée sauvage, bardane.

2.1.4. Aromathérapie dans le traitement psoriasis

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie.

L'aromathérapie consiste à utiliser des huiles essentielles (HE), qui sont des composés aromatiques issus de plantes à visées thérapeutiques. Ces plantes aromatiques sécrètent des essences qui, après distillation par vapeur d'eau dans un alambic, permettent d'obtenir un

hydrolat et l'huile essentielle au-dessus, contrairement aux essences qui sont obtenues par pression à froid à partir de zestes d'agrumes.

L'huile essentielle est extraite des plantes par un procédé bien défini par la pharmacopée européenne et l'Afnor (Association française de normalisation) : « *Ce sont des produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage* »

Les prémices de l'aromathérapie sont ancestrales, des traces de son utilisation ont été retrouvées au Moyen-Orient, en Inde, en Chine, en Égypte, en Afrique et en Europe.

C'est au XX^{ème} siècle que René-Maurice Gattefossé (1881-1950), père fondateur de l'aromathérapie, s'est intéressé au pouvoir thérapeutique des HE notamment en dermatologie. En effet, après s'être appliqué de l'huile essentielle (HE) de lavande sur ses plaies infectées, il obtint un résultat étonnamment bénéfique. (Renoul 2014)

2.1.4.1. Propriétés des huiles essentielles

(Pesoni 2018)

Les HE sont :

- Volatiles de faibles poids moléculaires
- Odeurs plus ou moins aromatiques
- Liquide à température ambiante
- Rarement colorées
- Elles sont lipophiles c'est-à-dire qu'elles passent dans le cerveau, le lait maternel, l'organisme embryo-fœtal.
- Densité : moindre que l'eau
- Solubilité :
 - Soluble dans :
 - L'alcool
 - Les solvants organiques apolaires
 - Les huiles fixes
- Très peu solubles dans l'eau

Rappel des différentes caractéristiques des familles biochimiques des HE en annexe 9.

Les HE sont à manier avec précaution si ce n'est autant, voire plus, que des médicaments classiques.

- Elles sont contre-indiquées chez :

- La femme enceinte ou allaitante.
 - Les enfants de moins de 30 mois selon la pharmacopée.
 - Les enfants de moins de 7 ans par précaution (moins de 3 ans pour l'HE de lavande officinale).
 - Les personnes épileptiques, asthmatiques ou allergiques, pour la plupart de ces HE.
- Les inhalations sont contre-indiquées avant 12 ans.

Les différentes voies d'administration des HE sont détaillées en annexe 10.

2.1.4.2. Huiles essentielles utilisées dans le traitement du psoriasis

(Pesoni 2018)

La lavande fine, *Lavandula officinalis* ou *Lavandula angustifolia* est utilisée dans le traitement du psoriasis pour son action réparatrice de la peau et des muqueuses. De plus cette huile essentielle a des propriétés relaxantes en jouant sur l'anxiété, le stress etc. Ce qui lui confère une action bénéfique dans la prise en charge du psoriasis, qui est une pathologie liée au stress. Originaire du bassin méditerranéen, la lavande est cultivée en France et en Europe elle appartient à la famille des Lamiaceae ; on utilise les fleurs mauves ou violettes déposées en épis pour obtenir l'HE.

Il s'agit de l'HE la plus vendue en France.



Figure 41 : Lavande officinale

L'HE de lavande fine peut s'utiliser :

- A partir de 30 mois car ne contient pas de camphre
- Par voie cutanée diluée dans une huile végétale (HV) et par diffusion à partir de 30 mois
- Par voie orale à partir de 7 ans

La lavande aspic, *lavandula spica* ou *lavandula latifolia* est utilisée dans le traitement du psoriasis pour ses propriétés antiprurigineuses, antalgiques. De plus, la lavande aspic est l'huile essentielle de référence utilisée sur les brûlures, rougeurs, échauffements type coup de soleil. Elle pourra donc être utilisée après les séances de photothérapie.

Originnaire d'Espagne, la lavande aspic appartient à la famille des Lamiaceae, on utilise les sommités fleuries mauves ou violettes déposées en épis pour obtenir l'HE.

La lavande aspic pousse principalement dans les zones montagneuses à l'état sauvage à environ 600 mètres d'altitude du côté du bassin méditerranéen, ainsi que dans les Pyrénées ; elle se présente sous forme d'arbrisseau.



Figure 42 : Lavande aspic

L'HE de lavande aspic peut s'utiliser :

- A partir de 7 ans car elle contient du camphre, du 1,8 cinéol
- Par voie orale et par voie cutanée diluée dans une HV

Elle ne doit pas être utilisée en diffusion.

La camomille romaine, *Chamaemelum nobile* est utilisée dans le traitement du psoriasis pour ses propriétés apaisantes cutanées. Elle joue également un rôle d'anxiolytique comme la lavande fine.

On retrouve la camomille romaine dans les régions tempérée d'Europe et de France, elle appartient à la famille des Asteraceae, on utilise ses parties aériennes fleuries.

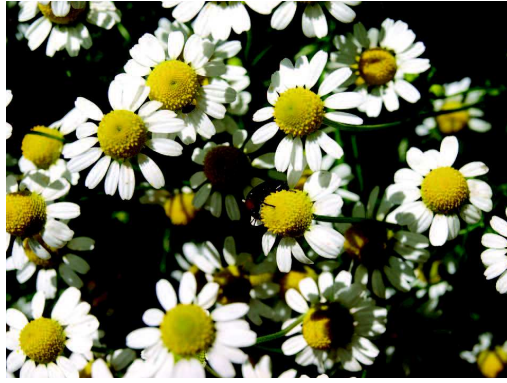


Figure 43 : Camomille romaine

L'HE de camomille romaine peut s'utiliser :

- À partir de 7 ans
- Par voie orale et par voie cutanée diluée dans une HV et par diffusion

La matricaire ou camomille allemande, *Chamomilla recutita* est utilisée dans le traitement du psoriasis, de l'eczéma, pour l'urticaire, pour ses propriétés anti-inflammatoires et antiallergiques.

Elle appartient à la famille des Asteraceae, on utilise ses parties aériennes fleuries.

Elle ne doit pas être confondue avec la camomille romaine citée plus haut.

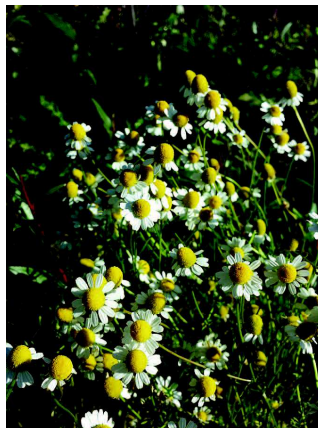


Figure 44 : Matricaire

L'HE de matricaire, peut s'utiliser :

- A partir de 7 ans
- Par voie orale et par voie cutanée diluée dans une HV
- Ne doit pas être utilisée en diffusion

En pratique, on peut diluer 3 gouttes d'HE de matricaire + 3 gouttes d'HE de lavande fine + 3 gouttes de lavande aspic dans 10 pressions d'HV de calophylle sur les plaques de psoriasis 3 à 4 fois / jour.

Le curcuma, *curcuma longa* est utilisé dans le traitement du psoriasis pour ses propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et cicatrisantes...

Elle appartient à la famille des Zingiberaceae, on utilise son rhizome.

Originaire d'Inde et de Malaisie c'est un ingrédient fondamental en cuisine indienne.

On retrouve de la curcumine dans la poudre de curcuma avec des propriétés protectrices de l'organisme voire anticancéreuses, ce qui n'est pas le cas de l'HE dans laquelle on retrouve des tumérones qui ont une action anti-inflammatoire, cicatrisante et antalgique.



Figure 45 : Curcuma

L'HE de curcuma peut s'utiliser :

- À partir de 15 ans en VO et 7 ans en VC
- Par voie orale et par voie cutanée diluée dans une HV

Ne doit pas être utilisée en diffusion.

Le patchouli, *pogostemon cablin* est utilisé dans le traitement du psoriasis pour son action anti-inflammatoire.

Le patchouli est une plante aromatique herbacée d'environ 1 mètre de hauteur, originaire d'Indonésie. On utilise ses feuilles pour obtenir l'HE.

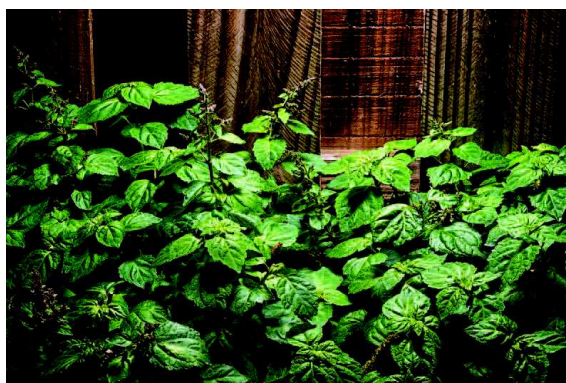


Figure 46 : Patchouli

L'HE de patchouli peut s'utiliser :

- À partir de 30 mois en voie cutanée car ne contient pas de camphre
- Par voie cutanée diluée dans une huile végétale (HV) et par diffusion à partir de 30 mois
- Par voie orale à partir de 7 ans

En pratique on peut diluer 3 gouttes d'HE de patchouli + 3 gouttes d'HE de lavande aspic + 3 gouttes de curcuma dans 10 pressions d'HV de calophylle sur les plaques de psoriasis 2 à 3 fois/jour.

L'ylang-ylang, *Cananga odorata* est utilisé dans le psoriasis pour son action anti-inflammatoire puissante et prolongée, ainsi que pour son action sur le cuir chevelu.

L'ylang-ylang est une plante que l'on retrouve principalement dans l'Océan Indien, à Madagascar, à la Réunion et dans les Comores. Il s'agit d'un arbre de petite taille appartenant à la famille des Annonaceae, ce sont ses fleurs qui sont utilisées pour obtenir l'HE.

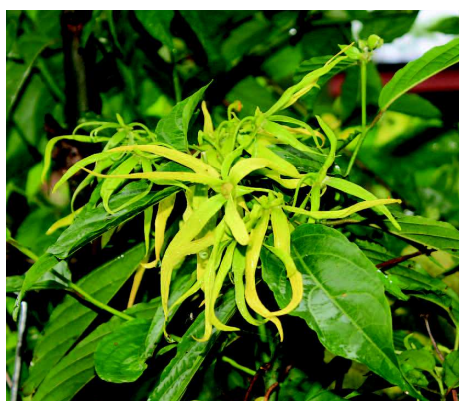


Figure 47 : Ylang-ylang

L'HE d'ylang-ylang peut s'utiliser :

- Par voie cutanée diluée dans une HV et par diffusion à partir de 30 mois
- Et par voie orale à partir de 7 ans.

2.1.4.3. Les huiles végétales

Les HV sont obtenues par pression à froid et sont composées de plus de 95 % de triglycérides, des vitamines A et E principalement.

L'amande douce, *prunus amygdalus* est une HV riche en acides gras insaturés et en vitamines. Elle possède des propriétés protectrices, filmogènes, nutritives intenses, émollientes, apaisantes, adoucissantes.

On obtient cette HV par pression à froid des amandes issues des fruits de l'amandier arbre de la famille des Rosaceae.

La Californie est le plus gros producteur d'amandes.



Figure 48 : Amande douce

La calophylle, *Calophyllum inophyllum* est une HV obtenue par pression à froid des graines séchées de calophylle.

La calophylle est un arbre de la famille des Clusiaceae.

Originaire de Tahiti, de Madagascar, du Vietnam et du Brésil.

Elle possède des propriétés anti-inflammatoires, cicatrisantes et antiseptiques.



Figure 49 : Calophylle

2.2. Médecines alternatives

L'acupuncture, le yoga, la sophrologie peuvent être utilisés afin d'aider à diminuer le facteur stress impliqué dans le psoriasis, mais aucune étude n'a montré une réelle efficacité.

2.3. Conseils associés

2.3.1. Les questions les plus fréquemment posées

(France psoriasis 2016)

- Le psoriasis se soigne-t-il ?

Malheureusement, le psoriasis n'est pas une maladie dont on guérit, il s'agit d'une pathologie chronique pour laquelle de nombreux traitements existent et beaucoup d'autres sont encore à l'étude ; cependant ces traitements permettront de soulager les symptômes et non de guérir la maladie.

- Le Méthotrexate va-t-il me faire perdre mes cheveux ?

L'alopécie est parfois retrouvée dans les effets indésirables du MTX, cependant cette idée vient du fait que ce médicament est utilisé à fortes doses dans le traitement des cancers.

(Cf. Partie 2 : 2.2.1 MTX).

- Y a-t-il un produit pour calmer les démangeaisons ?

L'hydratation de la peau avec des crèmes émollientes est un bon moyen de soulager les démangeaisons. Un atelier de grattage a été mis en place. Cf. ci-après.

- Je suis sous biothérapie, vais-je développer un cancer ?

Le risque existe, d'où le fait que leur utilisation n'est pas recommandée s'il y a des antécédents de cancer, cutanés ou non, mais un cancer ne se développera pas forcément.

- Faut-il appréhender les corticoïdes ?

Encore très présente de nos jours, la corticophobie est la crainte d'utiliser des corticoïdes de manière générale ou locale. Lorsque le patient arrive à la pharmacie avec une ordonnance sur

laquelle des corticoïdes sont prescrits, le rôle du pharmacien est de savoir rassurer son patient lorsque celui-ci évoque quelques réticences. Les effets secondaires des corticoïdes ont été décrits dans la partie précédente et nous avons pu constater que les corticoïdes locaux, contrairement à la corticothérapie générale, ont moins d'effets systémiques et par conséquent moins d'effets secondaires. Une corticothérapie locale bien réalisée permet une rémission prolongée. La corticophobie risque d'entraîner une mauvaise observance du traitement et provoquer de ce fait une moins bonne rémission ou un effet rebond.

Le pharmacien devra alors rassurer ses patients quant à l'utilisation des corticoïdes locaux et devra énoncer les bénéfices sans négliger les quelques effets indésirables.

- **Quelle peuvent être les causes ? psychologiques, manque de volonté, déficit d'hygiène ?**

Aucun lien entre mauvaise hygiène et psoriasis n'a été démontré. Il s'agit d'une pathologie pouvant se déclencher à tout âge, hommes et femmes peuvent être affectés. Les plaques ne disparaîtront pas après la toilette. Il est d'ailleurs préférable de prendre des douches pas trop chaudes plutôt que des bains réguliers. Il est très important pour ces personnes atteintes de psoriasis, lequel dans certain cas peut-être très invalidant, de pouvoir en parler avec son médecin, son pharmacien et ses proches.

2.3.2. Apprendre à se connaître

Il est conseillé de bien préparer sa 1ère consultation et les suivantes afin de ne rien oublier. En effet, en moyenne une consultation dure 10 minutes, le patient n'a ni le temps d'instaurer un réel climat de confiance avec son médecin, ni de poser toutes ses questions. C'est pourquoi il va peut-être plus facilement se diriger vers son pharmacien qui pourra l'aider à préparer cette consultation en lui conseillant de :

- Noter ses précédents traitements.
- Noter où sont localisées les plaques et s'il y a des douleurs articulaires.
- Identifier les craintes du patient, traitement, regard des autres.

Ce n'est pas toujours facile de ne pas se décourager après l'échec d'un ou plusieurs traitements, il faut parfois en essayer plusieurs avant de pouvoir contrôler la maladie. C'est pourquoi le patient doit apprendre à se connaître pour manipuler au mieux ses traitements : quels facteurs déclenchent la crise (stress, fatigue, infections, médicaments) ? Ces facteurs peuvent-ils être évités et comment ?

2.3.3. Le grattage

(Psoriasis 2016)

Enfin le soin quotidien de la peau est primordial ; le corps médical devra mettre en garde les patients sur le phénomène de grattage que le psoriasis peut provoquer. Les lésions de grattage peuvent être la porte d'entrée à de nouvelles infections, une mauvaise cicatrisation et peuvent entraîner de nouvelles plaques. On entre ainsi dans un cercle vicieux.

Il est conseillé en cas de démangeaisons d'appliquer une crème hydratante au même titre qu'en prévention, une peau bien hydratée au quotidien limite ce phénomène. Les laboratoires Avène® ont mis en place « un atelier de grattage » en 2010 proposant ainsi différents conseils aux patients. Il vaut mieux limiter les bains et préférer les douches à l'eau pas trop chaude et se sécher sans frotter, comme dans beaucoup de pathologies chroniques dermatologiques, les bains sont beaucoup plus asséchants que la douche.

Préférer des vêtements en coton, lin et amples plutôt que des vêtements synthétiques qui favorisent transpiration et macération.

2.3.4. La souffrance psychologique

Comme dans toutes les maladies chroniques, le psoriasis peut provoquer des troubles psychologiques tels que la dépression, une appréhension face aux regards des autres, un mal-être global, l'isolement etc. Un encadrement des patients en détresse devrait être mis en place par une collaboration entre dermatologue, psychothérapeute et pharmacien. Le regard d'autrui dans notre société d'aujourd'hui, où le paraître est énormément présent, tend à dire que vivre avec un psoriasis c'est vivre avec le regard des autres. L'implication des proches, la famille, les amis, est essentielle pour mieux appréhender la maladie. Ils comprendront mieux les réactions et le patient, ainsi soutenu, vivra mieux. En plus de l'entourage proche ou pour les personnes seules face à la maladie, il existe des associations comme France psoriasis® pour les soutenir et les aider à mieux vivre, il existe également des accompagnements psychologiques et des techniques alternatives comme la sophrologie, la kinésithérapie (pour le rhumatisme psoriasique), l'hypnose.

2.3.5. Les ateliers de maquillage

Comment apprendre à camoufler ses plaques de psoriasis ? Le maquillage médical permet de masquer les imperfections des zones exposées au public comme le visage et parfois le corps. Ce sont des techniques pouvant être utilisées par les hommes et par les femmes. Il faudra cependant faire bien attention aux produits utilisés, ils doivent être hypoallergéniques, non

comédogènes. Il y aura des étapes indispensables, la base qui permet au maquillage de tenir et de préparer la peau, le choix de la couleur, le stick correcteur de couleur vert qui neutralise les plaques rouges.

Conseil : préférer un maquillage léger et utiliser de petites quantités de maquillage pour éviter l'effet placard. (Psoriasis 2010)

2.3.6. Comment éviter les facteurs déclenchants

Alcool : le pharmacien devra expliquer aux patients souffrant d'une dépendance alcoolique, que le psoriasis, dont il souffre, ne pourra pas être soigné si un sevrage alcoolique n'est pas préalablement réalisé.

En effet, il faut rappeler que pharmacologiquement parlant, l'alcool modifie la cinétique de certains médicaments, diminue leur efficacité et augmente le risque d'effets secondaires.

On a pu constater qu'avec l'arrêt de toute boisson alcoolisée, une baisse significative des lésions pouvait être observée. Le pharmacien pourra, dans ce cas, orienter le patient vers son médecin traitant ou un spécialiste en addictologie avant d'entreprendre un traitement pour le psoriasis.

Tabac : le pharmacien peut proposer un sevrage tabagique aux patients souffrant de psoriasis. En effet, nous avons vu dans la première partie de cette thèse que tabac, alcool et stress pouvaient être des facteurs aggravants de la maladie.

Le remboursement de certains substituts nicotiniques a commencé le 22 mars 2018. Depuis le 1^{er} janvier 2019, le remboursement des traitements de substitution a été simplifié. Il n'est plus soumis à un plafonnement annuel de 150 €. De plus, les pharmacies peuvent désormais pratiquer la dispense d'avance de frais pour ces produits sur présentation d'une prescription médicale et ce, grâce au plan « Priorité prévention » d'une part et du Programme national de lutte contre le tabagisme d'autre part. (Amélie.fr 2018)

Le pharmacien jouera alors son rôle dans la prévention en rappelant aux patients qu'une consommation de tabac pouvait avoir un réel impact sur le développement et l'apparition du psoriasis.

2.3.7. Autres conseils pouvant être donnés par le pharmacien

(Psoriasis 2016)

C'est au moment de la délivrance de médicaments que le pharmacien peut compléter ou prodiguer ses recommandations pour limiter l'impact du psoriasis, en plus de ceux donnés pour faciliter l'observance de leur traitement.

L'hydratation est l'un des points essentiels à ne pas négliger lorsque l'on souffre de psoriasis.

Celle-ci permet d'éviter les irritations, de limiter les tiraillements provoqués par une peau trop sèche ainsi que les démangeaisons et permet également d'obtenir une protection contre les agressions extérieures. Enfin, ce qui n'est pas négligeable, elle redonne une certaine souplesse et élasticité à la peau. Une application quotidienne est recommandée surtout lorsque l'on est sous traitement type rétinoïdes ou photothérapie.

Différents types de crèmes hydratantes pourront être proposés :

- Les crèmes ou les laits permettent le maintien du film et pénètrent plus rapidement.
- Les baumes, souvent riches en huile ou en beurre (de Karité pour certains = Baume Lipikar® de La Roche Posay), seront utilisés pour les peaux très sèches. Ils sont de consistance plus grasse et plus épaisse que les crèmes ou les laits.

On peut donc conseiller d'utiliser le baume le soir pour qu'il ait le temps de pénétrer et ne pas avoir l'inconvénient de coller aux vêtements ; et on préférera les crèmes ou le lait le matin. Il est également conseillé d'appliquer ces hydratants sur peau encore humide après la toilette afin de garantir une meilleure pénétration du produit. Enfin, même si les plaques de psoriasis se voient moins du fait d'une amélioration due au soleil, il est fortement conseillé d'utiliser une protection solaire en cas d'exposition.

En cas de psoriasis du cuir chevelu, il existe des traitements qui ne s'utilisent qu'un jour sur deux, deux fois par semaine ou encore uniquement le week-end. Difficile de s'y retrouver pour les patients et de pratiquer une bonne observance. Le pharmacien pourra conseiller un calendrier dans la salle de bain afin d'identifier les jours de traitements. Entre ces phases de crises, il leur sera recommandé d'utiliser un shampoing doux.

Enfin une bonne hygiène de vie sera toujours recommandée : pratiquer une activité physique régulière, manger sainement, éviter tabac, alcool, avoir une quantité suffisante d'heures de sommeil.

Les conseils avisés du pharmacien sont essentiels et contribueront non seulement à améliorer le bien-être des patients mais les aideront assurément dans leur combat.

2.4. Orientation vers des associations

Resopso :

<https://www.resopso.fr>

Resopso est un réseau national de dermatologues spécialisés dans la prise en charge du psoriasis créé en juin 2009.

Ses principales missions sont :

- D'améliorer le parcours des soins.
- De développer la recherche en dermatologie GEM (Groupe d'Études Multicentriques créé en mai 2011).
- De favoriser le partage d'expériences en diffusant le savoir.
- De sensibiliser en brisant les préjugés trop souvent véhiculés.

Ses principales actions sont :

- La formation
- La recherche
- La sensibilisation en participant aux campagnes menées par leurs partenaires.

France Psoriasis :

www.psoriasis-international.org

<https://francepsoriasis.org>

France Psoriasis est une association de patients créée en 1983, patients bénévoles qui agissent avec le soutien et les conseils d'un comité scientifique composé de dermatologues et rhumatologues permettant à l'association d'évoluer.

Le but de cette association est d'informer, soutenir, écouter, conseiller, sensibiliser le grand public et encourager la recherche médicale.

Trois fois par an, France Psoriasis édite la revue « Pso mag » afin de faire le point sur l'actualité médicale, sociale et culturelle du psoriasis et du rhumatisme psoriasique.



Figure 50 : Couverture magazine PSomag n°127 Avril 2017

L'association France Psoriasis propose aussi des petits fascicules gratuits de la collection « aPSOLu » créée à partir des problématiques et des témoignages des membres de l'association pour aider et soutenir les personnes qui se posent des questions similaires.



Figure 51 : Fascicules aPSOLu

Théo et les psorianautes :

Théo et les psorianautes, à destination des enfants de 6 ans à 11 ans, est un jeu éducatif sous forme de contes, qui permet aux enfants, en plus de contribuer à l'éveil et au développement, d'en savoir plus sur leur maladie. Des conseils, des explications sont donnés afin de mieux gérer la maladie et d'avoir les bons réflexes dès le plus jeune âge.

Ce jeu éducatif est disponible gratuitement sur www.theoetlespsorianautes.fr.



Figure 52 : Théo et les psorianautes

Psolidaire

www.psolidaires.fr

Il s'agit du 1^{er} réseau social pour toutes les personnes atteintes de psoriasis ou de RP.

Psolidaire permet les échanges entre patients ainsi qu'entre professionnels, c'est anonyme et gratuit.

Scènes d'un pso

www.scenesdunpso.fr

Soirées d'information sous forme de mise en scène théâtrale ouverte à tous.

Les scènes du quotidien y sont mises en œuvre de façon humoristique afin de rompre les idées reçues sur cette pathologie.

3. Témoignages de patients et dernières études

« J'ai vu l'horreur de mon psoriasis dans le regard de ma mère ; j'avais 15 ans... »

Jeune femme, 25 ans

« Souvent, les gens s'écartent quand ils me voient. Autour de moi, il y a toujours de la place ! L'autre jour dans un café, j'étais seule à une table de quatre. Trois hommes qui cherchaient à s'asseoir ont préféré boire leur bière debout plutôt que de s'installer à côté de moi... »

Jeune femme, Toulouse 37 ans

« Un jour, alors que j'étais à la piscine, juste pour le plaisir, j'entends au haut-parleur (dont le son est très fort) : « La jeune fille avec le maillot vert et les grosses plaques rouges est priée de sortir de l'eau immédiatement ». La plus grosse honte de ma vie ! Quand je suis sortie de la piscine, les yeux étaient tous tournés vers moi. Aujourd'hui, sous traitement, je n'ai plus de plaques. Retourner à la piscine ? C'est compliqué.

Jeune femme, Grenoble, 32 ans

« La douche, non merci les gars, je suis attendu, je vais rentrer ! Stupéfaction de me voir, badigeonné de boue me diriger vers la sortie du stade. Honte de mon côté. Le psoriasis a encore gagné. Arrive un traitement, efficace cette fois. Le bonheur, je peux me doucher le samedi midi. Et puis l'hiver, la rechute. Les problèmes recommencent, mais différemment. Cette fois j'en ai parlé aux garçons : Ton psoriasis, qu'est-ce qu'on s'en fiche ! Ne te prive pas de douche ou d'entraînement pour ça ! »....

Finalement, le plus dur, c'est de se convaincre que l'on n'est pas si repoussant que ça.

(Aubert 2017)

Les dernières études

Selon une enquête d'opinion menée par Opinion Way en 2016 au sujet de la perception du psoriasis par les français, 9 Français sur 10 déclarent savoir ce qu'est le psoriasis ou en avoir entendu parler.

1/3 des français refuseraient d'être en contact avec des patients atteints de psoriasis (pour dire bonjour en faisant la bise par exemple) et 27 % éviteraient tout contact.

Les idées reçues sont toujours prédominantes, 38 % des français pensent que le psoriasis est d'origine psychologique, 12 % pensent que c'est contagieux et 6 % pensent au manque d'hygiène.

Du point de vue des patients, un autre sondage a été réalisé sur 611 personnes adhérentes à France Psoriasis en 2016 et les résultats ont montré que 20 % cachaient leur maladie en société, 6 % disent que c'est une autre maladie, un peu plus de la moitié souffrent des idées reçues.

1/3 disent souffrir du fait qu'autrui pense que c'est contagieux et 1/4 pour le manque d'hygiène.

Une récente opération a été menée sur 3600 pharmacies ce qui a permis de dépister environ 20000 personnes et de les soigner. (Aubert 2017)

Conclusion

Le psoriasis est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 à 3 % de la population générale en France.

C'est le psoriasis en plaques que l'on retrouve le plus souvent. Il se caractérise par des plaques de tailles variables, rouges, squameuses pouvant entraîner parfois des démangeaisons. Les répercussions négatives sur la qualité de vie des patients atteints peuvent, dans certains cas, les mener à se replier sur soi, à déprimer, à s'isoler. Il est donc important d'agir pour mieux faire connaître cette pathologie encore méconnue par beaucoup de personnes.

On n'en guérit malheureusement pas, mais l'arsenal thérapeutique proposé à ce jour, qui comprend les traitements locaux pour le traitement des formes légères, les traitements systémiques pour les formes modérées à sévères et les biothérapies en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance, pourront être conseillés pour soulager les patients.

La recherche sur les biothérapies est en plein essor, de nombreux nouveaux traitements vont encore arriver sur le marché. C'est pourquoi, il est important pour le pharmacien de se tenir informé afin de garder un rôle central dans la prise en charge de la pathologie.

Cette thèse aura permis de détailler, les différents traitements utilisés dans la prise en charge du psoriasis, afin de palier au mieux à l'inconfort des malades. Le travail personnel entrepris lors de l'étude menée au sein du CHU de Rouen à aider à vérifier l'efficacité du Sécukinumab (COSENTYX®), un anti-IL17, dans le blanchiment de patients sélectionnés au hasard.

Le pharmacien est l'un des acteurs de santé le plus facilement accessible, de par sa proximité il est un interlocuteur privilégié. En fidélisant sa patientèle, par ses conseils avisés, il est garant de sa confiance.

De plus en plus, le pharmacien aura de nouvelles attributions dans le domaine de l'éducation thérapeutique permettant ainsi une meilleure observance des nouveaux traitements.

Les annexes

Annexe 1 : Score PASI



Psoriasis

Formulaire de calcul de score PASI

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
Erythème	0 = aucun				
Induration	1 = léger				
Desquamation	2 = modéré				
	3 = sévère				
	4 = très sévère				
Sous-totaux		A1 =	A2 =	A3 =	A4 =
<i>Multiplier chaque sous-total par le facteur associé à chaque région corporelle</i>					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1 =	B2 =	B3 =	B4 =
Score d'atteinte (%) pour chaque région corporelle (score pour chaque région de 0 à 6)	0 = aucun 1 = 1 à 9% 2 = 10 à 29% 3 = 30 à 49% 4 = 50 à 69% 5 = 70 à 89% 6 = 90 à 100%				
<i>Multiplier chaque sous-total B1, B2, B3 ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle</i>					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1 =	C2 =	C3 =	C4 =
Le score PASI du patient est la somme de C1 + C2 + C3 + C4				PASI =	

PASI : Psoriasis Area and Severity Index – 0 à 72

Annexe 2



DLQI

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout 0 ☐ Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout 0 ☐ Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout 0 ☐ Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout 0 ☐ Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
3 ☐ Oui 0 ☐ Non 0 ☐ Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout 0 ☐ Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout 0 ☐ Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout 0 ☐ Non concerné(e)
10. 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 ?
3 ☐ Enormément 2 ☐ Beaucoup 1 ☐ Un peu 0 ☐ Pas du tout 0 ☐ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 3 : Lettre aux professionnels de santé



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé



Novembre 2016

▼ Otezla® (aprémilast) : nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires

Information destinée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.

Madame, Monsieur, cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Celgene souhaite vous communiquer les informations suivantes.

Résumé

- Des cas d'idées et de comportements suicidaires (avec ou sans antécédents de dépression) ont été rapportés lors des études cliniques, et après commercialisation du produit, avec une fréquence comprise entre 1/1000 et 1/100 soit « peu fréquente », tandis que des cas de suicides ont été notifiés depuis la commercialisation chez des patients traités par l'aprémilast.
- Le rapport bénéfice/risque du traitement par l'aprémilast doit être évalué soigneusement chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou chez les patients traités par des médicaments susceptibles de provoquer des symptômes psychiatriques.
- En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes psychiatriques, ou si des idées ou comportements suicidaires sont identifiés, il est recommandé d'arrêter le traitement par aprémilast.
- Les patients et le personnel soignant doivent être informés qu'ils doivent signaler au médecin tout changement de comportement ou d'humeur ou tout signe d'idées suicidaires.

Informations générales sur le signal

Otezla® (aprémilast), seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARDs), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. Il est également indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Bien que les comportements suicidaires et la dépression soient plus fréquents chez les patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique que dans la population générale, les données issues des études cliniques et depuis la commercialisation du produit semblent indiquer un lien de causalité entre les idées et comportements suicidaires et l'utilisation de l'aprémilast. Cette conclusion est fondée sur une analyse approfondie de ce signal, évaluée par les Autorités de santé.

En ce qui concerne les idées et comportements suicidaires :

- Les données post-commercialisation allant jusqu'au 20 mars 2016 ont identifié 65 cas : 5 suicides, 4 tentatives de suicide, 50 cas d'idées suicidaires, 5 cas de dépression suicidaire et 1 cas de comportement suicidaire. Dans les 32 cas sur 65 pour lesquels des informations étaient disponibles, les patients mentionnaient une amélioration après l'arrêt du traitement.
Depuis la commercialisation jusqu'au 20 mars 2016, environ 105 000 patients ont été exposés à l'aprémilast.
- Dans les études cliniques contrôlées, il a été observé que l'incidence d'idées et de comportements suicidaires était légèrement plus importante chez les patients traités par l'aprémilast par rapport au placebo.

En ce qui concerne la dépression, un certain nombre de cas, dont certains graves, ont été notifiés depuis la commercialisation. Dans les études cliniques, un déséquilibre dans le nombre de cas de dépression chez les patients traités par aprémilast a été identifié par rapport aux patients sous placebo.

Sur la base de ces données, il est recommandé d'évaluer soigneusement les bénéfices et les risques de l'instauration ou de la poursuite du traitement par l'aprémilast chez les patients présentant ou ayant présenté antérieurement des symptômes psychiatriques ou lorsqu'un traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables psychiatriques est utilisé ou envisagé. De plus, il est recommandé d'arrêter le traitement par aprémilast en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes psychiatriques ou si des idées ou tentatives de suicide sont identifiées.

Les informations sur Otezla® (RCP et notice) sont en cours d'actualisation afin d'ajouter une mise en garde relative à la dépression et aux idées et comportements suicidaires.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, notre département d'information médicale se tient à votre disposition au numéro vert suivant : 0800 88 13 28.



Dr Jérôme GARNIER
Directeur Médical



Sophie BOURJAC
Pharmacien Responsable

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Annexe 4 : Tableau distribué dans le service de dermatologie à remplir pour l'étude

COSENTYX®

Étude en vie réelle : patients sous COSENTYX® merci de bien vouloir remplir ce tableau à chaque nouvelle prescription de COSENTYX® (Aide pour la thèse d'Amanda externe en pharmacie)

Date du jour	Nom, prénom, date de naissance ou étiquette patient	Commentaires (Pour Amanda)	Date du jour	Nom, prénom, date de naissance ou étiquette patient	Commentaires (Pour Amanda)

Annexe 5 : Caractéristiques des patients

N° patient	Initiales	Sexe	DDN	Âge	Poids	Taille	IMC
1	FD	Homme	21/03/82	36	90	1,82	27,2
2	BF	Homme	09/07/79	39	90	1,86	26,0
3	PL	Homme	08/05/75	43	80	1,75	26,1
4	LV	Femme	15/05/66	52	51	1,68	18,1
5	VD	Homme	04/10/59	59	114	1,8	35,2
6	BS	Femme	05/05/76	42	80	1,76	25,8
7	SM	Homme	05/02/81	38	75	1,58	30,0
8	BA	Homme	27/06/92	26	NR	NR	NR
10	BL	Homme	02/11/46	72	77	1,61	29,7
11	PL	Femme	18/07/72	46	NR	NR	NR
12	DG	Homme	15/01/82	37	85	1,84	25,1
13	HP	Homme	23/04/50	68	NR	NR	NR
15	LC	Homme	08/05/51	67	102	1,78	32,2
17	PG	Homme	20/06/82	36	73	1,79	22,8
18	LV	Femme	14/05/66	52	48,5	1,68	17,2
19	TB	Homme	12/07/93	25	71	1,82	21,4
20	BS	Homme	02/12/71	47	77	1,63	29,0
21	LD	Homme	29/04/50	68	138	1,82	41,7
22	MB	Homme	18/07/90	28	71	1,85	20,7
23	BL	Femme	22/09/86	32	73	1,56	30,0
24	AA	Femme	30/01/82	37	59	1,69	20,7
25	CY	Homme	10/09/58	60	74	1,79	23,1
26	JL	Homme	01/01/76	43	99	1,7	34,3
27	VS	Homme	03/07/67	51	77	1,83	23,0
28	MM	Homme	08/08/51	67	74	1,72	25,0
29	BN	Femme	10/01/69	50	51	NR	NR
30	RV	Femme	06/11/76	42	121	1,55	50,4
31	GL	Femme	10/08/85	33	64	1,59	25,3
32	GN	Femme	25/02/50	69	89	1,63	33,5
34	BS	Femme	19/03/80	38	NR	NR	NR
35	BR	Homme	28/04/89	29	NR	NR	NR
37	DV	Femme	19/09/72	46	59	NR	NR
38	DV	Homme	07/06/66	52	NR	NR	NR
39	G MT	Femme	11/08/74	44	NR	NR	NR
40	LD T	Homme	25/08/74	44	NR	NR	NR
41	SD	Homme	17/01/67	52	NR	NR	NR
42	YM	Femme	18/07/45	73	75	NR	NR

Annexe 6 : Traitements précédents

N° patient	Date du 1er Traitement	DC	Soriatane	MTX	PUVAthérapie	Photothérapie	Humira®	Remicade®	Enbrel®	Stélara®	Anti-IL17	Otezla®	Nombre de ligne de traitements
1	2002	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	2
2	Enfance	X	X	X	-	-	X	X	-	-	-	-	5
3	2013	-	-	X	X	-	X	-	-	-	-	-	3
4	2006	X	-	-	X	-	-	-	-	-	X	-	3
5		-	X	X	X	-	-	X	X	-	-	-	5
6	2009	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	2
7	2013	X	-	X	X	-	-	X	-	X	-	-	5
8	2009	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	2
10		-	-	X	-	-	-	X	-	-	-	-	2
11	NR	-	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	3
12		X	X	X	-	-	X	-	-	-	-	-	4
13		-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	1
15		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0
17		X	-	X	-	X	X	-	-	-	-	-	4
18		X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	3
19		-	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	2
20		-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	2
21		X	-	-	X	-	-	X	-	X	-	-	4
22		X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
23	2012	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
24		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0
25	2001	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	2
26		X	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	3
27	2011	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
28		X	X	X	-	X	-	-	-	-	-	-	4
32	2003	-	X	X	-	-	-	X	X	X	-	-	5
34		X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	X	5
35		X	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	3
37		X	-	X	-	X	-	-	-	-	-	-	3
38		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0
39		-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	2
40		-	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	3
41		-	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	3
42		-	X	X	X	-	X	-	X	-	-	-	5

Annexe 7 : Pathologies

N° patient	Sexe	Année de naissance	Année de survenue	Âge de survenue	Antécédents familiaux	PASI	DLQI	Tb psychologique	Tb CV	Atteintes articulaires	Addictions non sevrés	Addictions sevrés
1	Homme	1982	2002	20	OUI	16,8	23	-	-	-	-	-
2	Homme	1979	1981	2	OUI	10,8	20	-	X	-	-	X
3	Homme	1975	1995	20	NON	7,2	19	X	-	-	-	-
4	Femme	1966	2005	39	OUI	13,5	9	X	X	-	X	-
5	Homme	1959	1994	35	OUI	11,9	9	-	X	-	X	-
6	Femme	1976	2009	33	OUI	15	20	-	-	-	X	-
7	Homme	1981	2009	28	NON	10	NR	-	X	-	-	-
8	Homme	1992	2009	17	OUI	11,5	7	-	-	-	X	-
10	Homme	1946	2007	61	OUI	4	NR	-	X	X	-	-
11	Femme	1972	ENFANCE	NR	OUI	19,2	25	-	-	-	-	-
12	Homme	1982	1994	12	NR	10,5	3	-	-	X	-	-
13	Homme	1950	1996	46	NON	18,2	1	-	X	-	-	-
15	Homme	1951	2007	56	NON	22	3	-	X	-	-	X
17	Homme	1982	1985	3	OUI	17,4	BSA>10	-	-	-	-	-
18	Femme	1966	2005	39	OUI	13,8	12	X	X	-	X	-
19	Homme	1993	2009	16	OUI	30,6	BSA 45%	-	-	X	X	-
20	Homme	1971	1988	17	OUI	40,8	18	-	-	X	X	-
21	Homme	1950	2003	53	NR	31,4	11	-	X	-	-	X
22	Homme	1990	2008	18	OUI	20,6	NR	-	-	-	-	X
23	Femme	1986	2017	31	NON	21	NR	-	-	-	-	X
24	Femme	1982	2004	22	OUI	12	NR	-	-	-	-	-
25	Homme	1958	2004	46	NON	28,9	NR	-	-	-	X	-
26	Homme	1976	1996	20	OUI	24,3	12	-	-	-	-	X
27	Homme	1967	2011	44	OUI	27,8	19	-	-	-	X	-
28	Homme	1951	NR	NR	NON	20,6	9	-	-	-	-	X
29	Femme	1969	1989	20	NR	28,6	22	X	-	-	X	-
30	Femme	1976	2000	24	NON	41,4	23	X	X	X	X	-
31	Femme	1985	1998	13	NON	52,8	NR	-	-	-	X	-
32	Femme	1950	1990	40	NON	21	NR	-	X	-	-	-
34	Femme	1980	2003	23	OUI	19,2	NR	-	-	X	-	-
35	Homme	1989	2016	27	NON	NR	NR	-	-	X	-	-
37	Femme	1972	1990	18	NON	13,5	NR	-	-	X	X	-
38	Homme	1966	NR	NR	NR	18	NR	-	-	-	-	-
39	Femme	1974	2013	39	OUI	NR	NR	X	-	-	-	-
40	Homme	1974	1989	15	NR	19,4	NR	-	-	X	-	-
41	Homme	1967	2003	36	NR	9,3	NR	X	X	-	X	-
42	Femme	1945	ENFANCE	NR	OUI	28,3	NR	-	X	-	-	-

Annexe 8 : Données sur le traitement

N° patient	Date de la 1ère injection	Date de blanchiment	Délai de guérison	Blanchi	Date de rechute	Protocole	Dernières nouvelles
1	24/06/16	14/10/16	4	OUI	03/03/17	OUI	28/03/18
2	22/06/16	06/07/17	13	OUI		OUI	03/01/18
3	26/04/18	ECHEC	0	NON		NR	02/05/18
4	17/02/12	13/04/12	2	OUI	10/08/12	OUI	29/03/18
5	24/08/15	14/12/15	4	OUI		OUI	02/01/18
6	09/03/17	NON BLANCHI	0	NON		NON	28/03/18
7	05/12/16	NON BLANCHI	0	NON		NON	22/02/18
8	03/05/17	20/03/18	11	OUI		NON	20/03/18
10	21/07/17	05/12/17	5	OUI		NR	05/12/17
11	21/03/17	28/06/17	3	OUI		NR	24/10/17
12	30/11/16	22/02/17	3	OUI		NR	13/09/17
13	22/11/16	21/03/17	4	OUI		OUI	21/03/17
15	16/01/17	01/10/17	9	OUI		NON	01/10/17
17	18/10/16	25/01/17	3	OUI		NON	14/11/17
18	17/02/12	11/05/12	3	OUI		OUI	03/04/18
19	13/06/16	04/07/16	1	OUI		OUI	11/01/18
20	25/08/15	16/12/15	4	OUI		OUI	19/09/17
21	02/01/17	11/04/17	3	OUI		OUI	13/02/18
22	14/06/16	12/07/16	1	OUI		OUI	14/11/17
23	28/06/16	16/09/16	3	OUI	13/12/16	OUI	03/07/17
24	09/06/16	NON BLANCHI	0	NON		OUI	09/11/17
25	20/07/16	28/03/17	8	OUI	19/06/17	OUI	28/07/17
26	16/06/16	01/12/16	6	OUI		OUI	10/10/17
27	21/06/16	06/12/16	6	OUI		OUI	20/06/17
28	31/08/15	26/10/15	2	OUI	21/11/17	OUI	21/11/17
29	15/07/16	08/09/16	2	OUI		OUI	13/07/17
30	02/06/16	NON BLANCHI	0	NON		OUI	23/11/17
31	14/06/16	04/10/16	4	OUI		OUI	05/09/17
32	17/06/16	NON BLANCHI	0	NON		OUI	26/10/17
34	30/04/18	16/07/18	3	OUI		NON	16/07/18
35	05/12/17	28/03/18	4	OUI		NON	28/03/18
37	07/12/17	29/03/18	4	OUI		NON	29/03/18
38	01/12/17	NON BLANCHI	0	NON		NON	20/02/18
39	29/03/18	18/07/18	4	OUI		NON	18/07/18
40	12/03/18	27/06/18	3	OUI		NON	27/06/18
41	18/12/17	05/04/18	4	OUI		NR	05/04/18
42	15/11/17	11/01/18	2	OUI		NON	02/05/18

Annexe 9 : Rappel des différentes caractéristiques des familles biochimiques des HE

Familles	Propriétés	Ex d'huiles essentielles
Aldéhydes	Anti-inflammatoire par inhibition de la COX, entraînant la diminution des PG, sans l'inconvénient des troubles gastriques.	HE avec le Suffixe (-al) :
	HE réversives (irritant pour la peau) elles doivent toujours être diluées	- Citronellal (Eucalyptus citronné)
Cétones	Contre-indiqué avant 30 mois	- Géraniol (Lemon-Grass)
		HE contenant du camphre ou Menthol
		- Menthe poivrée
		- Lavande aspic
Esters	Calmants	- Romarin ABV
	Anxiolytiques	- Romarin 1,8
	Antispasmodiques	HE avec suffixe (-ate-de-yle)
		- Acétate de linalyle (Lavande officinalis, lavandin abrial, petit grain bigaradier, camomille romaine)
		- Sulfate de méthyle
	CI de l'HE de Gaulthérie :	(Gaulthérie)
	Allergies croisées à l'aspirine	
Éthers	Hémophilies	
	Patients sous AVK	
Lactones		- HE de basilic
Monoterpènes (X4 molécules)		- HE de Laurier
	<u>α-Pinène et β-pinène</u>	- Cyprès
	Action : stimulation des fibroblastes	- Pin sylvestre
	Cicatrisants	
	Tonique veineux	
	<u>Delta3-carène</u> action :	
	Antitussif	
Monoterpénols	<u>Limonène</u> action : anti-nausées, tonique hépatique	- Citron Jaune
	Anti-infectieux polyvalents	HE avec le Suffixe (-ol)
		- Linalol (Thym à linalol)
	Attention menthol CI<7ans et en cas d'épilepsie	- Géraniol (palma-rosa)
		- Terpinéol (tea-tree)
Oxydes		- Menthol
	Stimulant et anti-inflammatoire.	HE contenant 1,8 cinéol = eucalyptol
	Fluidifiant	- Romarin 1,8
	Tonique	- Eucalyptus Radié
		- Eucalyptus Globulus
Phénols	HE contre-indiquée en cas d'épilepsie, d'antécédents de convulsions, patients sous chimio.	- Ravintsara
		- Niaouli
	Anti-infectieux polyvalents	HE avec le Suffixe (-ol)
	CI :	- Carvacrol (sarriette)
	En cas de trouble gastro-œsophagien	- Thymol (thym à thymol)
	Hépatite	- Eugénol (Giroflier)
Sesquiterpénols	Épilepsie	
	Toujours associer avec une HE hépato-tonique ou une essence.	
Sesquiterpène		- Patchouli
		- Carotte
	Anti-inflammatoire à effet prolongé par inhibition de la 5- α -lipoxigénase qui permet la synthèse de leucotriènes, IL et TNF- α	

Annexe 10 : Les différentes voies d'administrations des HE

Voies		Précautions	Posologies
Orales		A partir de 6 ans	2 gouttes 3x / jour, on peut monter dans certain cas à 2 gouttes 4x / jour voire 2 gouttes toutes les 4 heures.
Cutanées		Attention au risque d'irritation. Certaines HE peuvent être photosensibilisantes.	Jusqu'à 10 gouttes / application 3x / jour
Diffusion			Pas plus de 10 minutes par ½ heure
Inhalation	Sèche	A partir de 12 ans	2 gouttes sur un mouchoir
	Humide		2 gouttes dans un inhalateur contenant de l'eau chaude

Source des figures

Figure 1

<https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>

Figure 2 : https://fr.123rf.com/photo_39086938_peau-montrant-la-jonction-dermo-épidermique-les-capillaires-et-les-vasseaux-sanguins-plus-profonds-cr.html

Figure 3 : http://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction

Figure 4 : <https://blogbeautebyalyssa.jimdo.com/2018/03/27/l-hypoderme-une-réserve-d-énergie-et-une-source-de-complexes/>

Figure 5 : <https://www.em-consulte.com/en/article/195581>

Figure 6: (Nestle et al. 2009)

Figure 7 : (Nestle et al. 2009)

Figure 8 : Milliard Amanda

Figure 9 : (Nestle et al. 2009)

Figure 10 : <http://b.21-bal.com/pravo/1438/index.html>

Figure 11 : <https://slideplayer.fr/slide/519698/>

Figure 12 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015002657?via%3Dihub>

Figure 13 : <http://psoriasis-solution.fr/differents-types-de-psoriasis/>

Figure 14 : http://dermato-info.fr/article/Le_psoriasis

Figure 15 : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriasis/multimedia/inverse-psoriasis/img-20007732>

Figure 16 : <https://www.resopso.fr/2018/03/05/psoriasis-ongles/>

Figure 17 :

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pytriasis_rose_a_new_photo_for_the_shape_of_pytriasis_rose_a.jpg

Figure 18 : [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lichen_Planus_\(2\).JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lichen_Planus_(2).JPG)

Figure 19 : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mycosis_fungoides_knee.JPG

Figure 20 : autorisation du laboratoire AbbVie

Figure 21 : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>

Figure 22 : Milliard Amanda

Figure 23 : Milliard Amanda

Figure 24 : <http://www.auvergne-diabete.com/1046/les-aiguilles-pour-stylo-injectable-vers-la-fin-des-aiguilles-longues-2/>

Figure 25 -26 - 27 - 28 - 29 - 30 - 31 - 32 - 33 - 34 : Milliard Amanda

Figure 35 : <https://pixabay.com/fr/photos/aloe-vera-plantas-alo%C3%A8s-vera-3739793/>

Figure 36 : <https://pixabay.com/fr/photos/grande-bardane-bardane-arctium-lappa-3560745/>

Figure 37 : <https://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantas-medicinales-curcuma.48619.8.html>
<http://www.montraitementmonchoix.fr/2016/10/08/la-consommation-de-curcuma-et-la-sante/>

Figure 38 : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wild-pansy.jpg>

Figure 39 : <https://pixabay.com/fr/photos/pr%C3%A0le-equisetum-riesenschachtelhalm-2513722/>

Figure 40 : https://www.plantearomatique.com/nos-plantas/298-reine-des-pres-3.html?content_only=1

Figure 41 : <https://pixabay.com/fr/photos/culture-de-lavande-champ-lavande-2138398/>

Figure 42 : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Lavandula_latifolia_\(Vaucluse\)_\(1\).jpg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Lavandula_latifolia_(Vaucluse)_(1).jpg)

Figure 43 : <https://pixabay.com/fr/photos/camomille-fleur-de-camomille-fleurs-3693075/>

Figure 44 : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Matricaria_chamomilla_sl3.jpg

Figure 45 : <https://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantas-medicinales-curcuma.48619.8.html>

Figure 46 : <https://www.medisite.fr/dictionnaire-des-plantas-medicinales-patchouli.1616375.8.html>

Figure 47 : <https://pixabay.com/fr/photos/ylang-ylang-odeur-jaune-1118057/>

Figure 48 : <https://pixabay.com/fr/photos/amande-fruits-coquille-culture-1632238/>

Figure 49 : <https://pixabay.com/fr/photos/feuille-de-beut%C3%A9-621072/>

Figure 50 : Milliard Amanda

Figure 51 : Milliard Amanda

Figure 52 : <http://www.interaction-games.com/actualites/theo-et-les-psorianautes-le-serious-game-pour-apprendre-aux-enfants-a-bien-vivre-leur-psoriasis/>

Bibliographie

- Alonso S, Tejón P, Sarasqueta C, Coto P, Alperi M, Queiro R. L'âge à l'apparition du rhumatisme psoriasique pourrait faciliter la caractérisation de son phénotype. *Rev Rhum*. 1 juill 2017;84(4):326-330.
- Amélie.fr. Le remboursement des substituts nicotiniques évolue [Internet]. 2018 [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/le-remboursement-des-substituts-nicotiniques-evolue?fbclid=IwAR3z81IHv7Gl0dEhA04yjp0zU0FEhPi4FGleeGuoV_Lkkce3YMaruV79ITo
- Amélie.fr. Comment survient un eczéma atopique ? [Internet]. [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: <https://ameli-cmd-front.damdy.com/player-preview-59edb783c8e00babf6808d522a0cea60.html>
- Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathol Biol*. févr 2014;62(1):10-23.
- ANSM. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. 2016 [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf
- ANSM. Lettre aux professionnels de santé - Otezla [Internet]. 2016 [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/OTEZLA-aprelimast-nouvelles-recommandations-importantes-concernant-les-idees-et-comportements-suicidaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- ANSM. Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
- ANSM. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
- ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SORIATANE 25 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2018 [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64225999&typedoc=R>
- Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*. déc 2011;165(6):1162-1168.
- Aubert R. Revue du praticien - france psoriasis. 2017.
- Aubin F, Bressieux J-M, Roger M, Degouy A. Vitamine D et ses analogues - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. 2005 [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1404#paragraphe-2>
- Baran R. Comment reconnaître et traiter un psoriasis unguéal. *Presse Médicale*. 1 nov 2014;43(11):1251-1259.
- Beani J-C. Photothérapie UVB et Puvathérapie - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. 2012 [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1384&lang=fr>
- Beylot-Barry M, Le Maitre M. Méthotrexate. *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2011;138(12):833-835.
- Biver-Dalle C, Humbert P. Tabac et peau. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 août 2010;137(8):568-572.
- Boulet J. *Dictionnaire de l'homéopathie*. Toulouse: Privat; 2007.
- Bournias I. Méthotrexate- thérapeutique dermatologique [Internet]. 2014 [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1375&lang=fr>

- Chemouny B, Poulain F. *Le guide de l'homéopathie*. Paris: O. Jacob; 2001.
- Delaporte E. Psoriasis et maladies inflammatoires du tube digestif. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 avr 2012;139(Supplément 2):S46-52.
- Dereure O. Identification moléculaire du locus PSORS2 : mutations et polymorphismes du gène CARD 14. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2013;140(1):65-66.
- Dermato-info.fr C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie [Internet]. 2017 [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/Le_psoriasis
- Dermato-info.fr C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie: Un organe multifonction [Internet]. 2017 [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction
- Desruelles F, Castanet J, Botcazou V, Lacour J, Ortonne J. Phénomène de Koebner et Morphées multiples. */data/revues/01519638/01250009/604/*. 28 avr 2008;125(9):604.
- Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. août 2014;4(8):1-30.
- Dubertret L. *Le psoriasis: de la clinique au traitement*. Paris, France: Ed. Med'Com; 2009.
- Dubertret L. Psoriasis - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283#ss-paragraphe-6-5>
- EMA. RCP, Guzelkumab [Internet]. 2017 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139063/anx_139063_fr.pdf
- EMA. RCP, Sécukinumab [Internet]. 2018. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181023142670/anx_142670_fr.pdf
- EMA. RCP, Tidarizumab [Internet]. 2018 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_fr.pdf
- Ferenčík M. *Dictionnaire d'immunologie*. Paris: Elsevier; 2005.
- France psoriasis. Journée Mondiale du psoriasis octobre 2016. In France; 2016.
- Galezowski A, Maccari F, Hadj-Rabia S, Sigal M-L, Phan A, Lahfa M, et al. Rhumatisme psoriasique en France, du nourrisson à la personne âgée : données de deux études transversales multicentriques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 13 nov 2017;13-20.
- Habif TP. *Maladies cutanées: diagnostic et traitement*. Lorette G, éditeur. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2012.
- HAS. Education thérapeutique du patient, définition, finalités et organisation [Internet]. 2007 [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
- HAS. Commission de la transparence, Sécukinumab [Internet]. oct 5, 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14295_COSENTYX_PIC_INS_Avis3_CT14295.pdf
- HAS. Commission de la transparence, Acitréine [Internet]. déc 13, 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16126_SORIATANE_PIS_RI_Avis2_CT16126.pdf
- HAS. Commission de la transparence, Brodalumab [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/kyntheum_synthese_ct16707.pdf
- HAS. Commission de la transparence, Guselkumab [Internet]. juill 11, 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16892_TREMFYA_INS_PIS_avis3_CT16892.pdf
- Humbert P. Les critères de sévérité du psoriasis. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 sept 2005;132(8, Part 2):4-5.
- Lacour J-P, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mai 2017;31(5):847-856.
- Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. *EMC - Dermatol*. janv 2011;6(1):1-12.

- Legifrance J. Arrêté du 12 février 2019 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville [Internet]. févr 12, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038129827&dateTexte=&categorieLien=id>
- Lenormand C, Lipsker D, Saurat J-H. 10-9 - Lichen plan et dermatoses lichénoïdes. In: *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles* (6e édition) [Internet]. Paris: Content Repository Only!; 2017 [cité 21 nov 2017]. p. 503-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229474649900060X>
- Levavasseur M. Psoriasis et comorbidités métaboliques : mécanismes physiopathologiques communs [Th D Pharm]. Lille 2 Droit et santé; 2016.
- Leven C. Rétinoïdes [Internet]. 2018 [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/retinoïdes>
- Mahé E, Lahfa M, Reguiä Z, Beauchet A, Barthelemy H, Maccari F, et al. Tabagisme et psoriasis en France. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2012;139(12, Supplément):B53-54.
- Mahé E, Maccari F, Beauchet A, Quiles-Tsimaratos N, Beneton N, Parier J, et al. Patients atteints de psoriasis : analyse de la population insatisfaite de sa prise en charge. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 août 2017;144(8):497-507.
- Mansia C, Fuzier V. Psoriasis: Psoriasis. In: *Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 22 nov 2017]. p. 603-606. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294747649001710>
- Mariette X, Pham T, Sibia J. Fiches pratiques du CRI Anti-TNF α et suivi de tolérance [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/traitements-anti-tnf-alpha-et-suivi-de-tolerance>
- Masson A, Bouaziz J-D, Battistella M, Bagot M, Bensussan A. [Immunopathology of psoriasis: from bench to bedside]. *Med Sci MS*. mars 2016;32(3):253-259.
- Meddispar. Meddispar - 3400937484893 - STELARA [Internet]. 2013 [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-45-B-1/\(type\)/name/\(value\)/stelara/\(cip\)/3400937484893](http://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-45-B-1/(type)/name/(value)/stelara/(cip)/3400937484893)
- Medicaments.gouv. Fiche info - OTEZLA 10 mg, comprimé pelliculé, OTEZLA 20 mg, comprimé pelliculé, OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé, - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2015 [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60418716#>
- Mélissopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R. *La peau: structure et physiologie*. Paris, France: Éd. Tec & Doc : Lavoisier; 2012.
- Monfort J-B. *Dermatologie*. Paris, France: Vernazobres-Grego; 2011.
- Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*. oct 2009;9(10):679-691.
- Palluel P. Hypothèse quantique de mécanismes d'action des hautes dilutions homéopathiques [Internet] [Th D Pharm]. [Rouen]; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01647161/document>
- Paul C, Konstantinou M. Ciclosporine - thérapeutique dermatologique [Internet]. 2016 [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1351&lang=fr>
- Peretti F de, Maes B. *Manuel d'anatomie générale: avec notions de morphogénèse et d'anatomie comparée : introduction à la clinique*. Paris, France: Ellipses; 2010.
- Pesoni D. Huiles essentielles le mag'. terres d'essences. Vol. 1. Terres d'essences; 2018.
- pfizer. Les biosimilaires en 10 questions [Internet]. [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: https://www.pfizer.fr/sites/default/files/content_types/les_biosimilaires_en_10_questions.pdf

- Phan C, Sigal M-L, Lhafa M, Barthélémy H, Maccari F, Estève E, et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 avr 2016;143(4):264-274.
- Pillon F, Buxeraud J. Le psoriasis, une maladie chronique invalidante. *Actual Pharm*. sept 2015;54(548):18-20.
- Prigent F. Pityriasis rosé de Gibert. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 juin 2002;15(4):244-245.
- Psoriasis AF. Apprendre à cacher ses plaques de psoriasis [Internet]. Association France Psoriasis. 2010 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/vivre-avec-psoriasis/apprendre-a-cacher-ses-plaques-de-psoriasis/>
- Psoriasis AF. Les cures thermales [Internet]. Association France Psoriasis. 2016 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/soigner/le-psoriasis/cures-thermales/>
- Psoriasis AF. L'hydratation [Internet]. Association France Psoriasis. 2016 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/soigner/le-psoriasis/lhydratation/>
- Psoriasis.com. Psoriasis Severity | Psoriasis.com [Internet]. [cité 16 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.psoriasis.com/psoriasis-severity>
- Quéreau G. Dermate séborrhéique. *EMC - Dermatol-Cosmétologie*. 1 août 2005;2(3):147-159.
- Radan C. Dermate atopique et psoriasis, deux pathologies cutanées auto-immunes. *Actual Pharm*. 1 oct 2017;56(569):44-47.
- Renoul H-A. Le Docteur Valnet, le soin par la nature. Approche historique d'une démarche thérapeutique [Ph D Pharm]. [Nantes]: Nantes; 2014.
- Richard M-A. Psoriasis : bilan préthérapeutique pratique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2011;138(12):813-820.
- Richard M-A, Corgibet F, Dupin N, Beylot-Barry M, Chaussade V, Abadie S, et al. Prévalence des comorbidités au cours du psoriasis et de la dermite atopique. Analyse à partir de l'étude Objectifs Peau. *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2017;144(12, Supplément):S55.
- Richeux V. Alcool et tabac : le risque de l'engrenage [Internet]. 2011. Disponible sur: https://francepsoriasis.org/photos-soins-psoriasis/Alcool-et-tabac_le-risque-de-l-engrenage.pdf
- Röcken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W, Wirth J. *Atlas de poche de dermatologie*. Cribier B, éditeur. Paris, France: Lavoisier : Médecine sciences publications, impr. 2013; 2013.
- Saiag P, Funck-Berentano E. Rétinoïdes topiques- Thérapeutique Dermatologique [Internet]. 2012 [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1393&lang=fr#start>
- Saurat JH, Lipsker DM, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2017.
- Sorbonne Université. Pharmacologie - Niveau DCEM1 - Chapitre14 Les corticostéroïdes [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>
- Syndicatdermatos.org. Peau et tabac [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénéréologues. 2014 [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.syndicatdermatos.org/notre-actualite/peau-et-tabac/>
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. août 2006;54(8):2665-2673.
- Tissandier E, Guéguen Y, Alobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*. déc 2006;22(12):1095-1100.
- Vidal. - ZORAC 0,05 % gel - Indications [Internet]. 2018 [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/zorac-18170-indications.htm>
- Vidal. 2018: le dictionnaire. - 94e édition. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal; 2018.

- Vidal. - Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/atc/>
- Vidal Recos. - Psoriasis en plaques de l'adulte - Prise en charge [Internet]. 2009 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis_en_plaques_de_l_adulte/prise_en_charge/
- Wechsler J. Mycosis fongoïde. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 août 2004;131(8):849-852.
- Yu A, Bieberstein N, Bradfield N, Tonov S, Rakoskerti, Lunardi S, et al. *Précis de phytothérapie*. Monaco, Monaco: Alpen Editions; 2003.
- Zenklusen C, Feldmeyer L. The dermocorticoids, irreplaceable and feared. *Rev Med Suisse*. 9 avr 2014;10(425):821-826.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

