



HAL
open science

Le point en 1992 sur les traitements du psoriasis

Catherine Piotelat

► **To cite this version:**

Catherine Piotelat. Le point en 1992 sur les traitements du psoriasis. Sciences pharmaceutiques. 1992. dumas-03249338

HAL Id: dumas-03249338

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03249338>

Submitted on 4 Jun 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1^{er} exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I -

Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1992

N° D'ORDRE : 7055

TITRE DE LA THESE

LE POINT EN 1992, SUR LES TRAITEMENTS DU PSORIASIS.

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par Melle : PIOTELAT Catherine

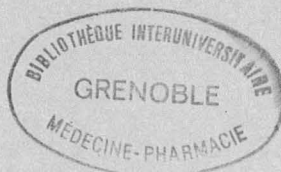
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 14 Décembre 1992
à 17 heures.

Devant M. le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury
et

M. JL REYMOND, Praticien hospitalier

Mme M BOITARD, Maître de conférence



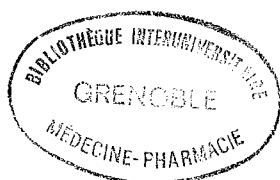
115 011047 1

A Monsieur le Professeur ROCHAT,

Président du Jury,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence
de ce jury de thèse.

Veillez trouver, ici, l'expression de ma gratitude.



A Monsieur REYMOND

Vous avez accepté avec bienveillance de juger ce travail.

Le stage effectué dans votre unité m'a permis de mieux connaître le vaste domaine de la dermatologie.

Je suis heureuse de votre présence dans ce jury.

A Madame BOITARD

Directeur de thèse,

Vous avez accepté avec gentillesse de me conseiller dans mon travail.

En hommage à la qualité de votre enseignement, veuillez trouver, ici, le témoignage de ma très grande reconnaissance.

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

PLAN

INTRODUCTION	P. 8
I - <u>Aspects histologiques</u>	P. 9
1 - La peau normale	P. 9
1.1. L'épiderme	
1.2. Le derme	
1.3. L'hypoderme	
2 - Les anomalies de la peau psoriasique	P.10
2.1. Niveau de l'épiderme	
2.2. Niveau du derme	
II - <u>Aspects cliniques</u>	P.13
1 - La forme classique : le Psoriasis vulgaire	P.13
2 - Formes atypiques	P.14
III - <u>Etiologie</u>	P.16
1 - Facteurs génétiques	P.16
2 - Les facteurs de l'environnement	P.17
2.1. Les infections	
2.2. Les traumatismes	
2.3. Les facteurs psychologiques	
3 - Facteurs médicamenteux	P.19
IV - <u>Physiopathologie</u>	P.20
1 - Immunité locale	P.20
2 - Immunité générale	P.21
3 - Anomalies cellulaires	P.24
3.1. Les fibroblastes	
3.2. Les cellules de Langerhans	
3.3. Les polynucléaires	
3.4. Les cellules endothéliales	
4 - Modifications biochimiques	P.25
4.1. Le système des nucléotides cycliques	
4.2. Le métabolisme du phosphatidyl inositol	
4.3. Le métabolisme de l'acide arachidonique	
4.4. Les facteurs de croissance	
4.5. Les neuropeptides	
4.6. Les perturbations métaboliques générales	

V - <u>Les traitements</u>	P.27
1 - Les traitements locaux	P.27
1.1. Les kératolytiques	P.27
1.2. La chlorméthine	P.27
1.3. Les goudrons	P.28
1.3.1. - Activité	
1.3.2. - Indication	
1.3.3. - Utilisation	
1.4. Le Dithranol	P.30
1.4.1. - Activité	
1.4.2. - Indication	
1.4.3. - Modalité du traitement	
1.4.4. - Les effets indésirables	
1.4.5. - Les conseils du pharmacien	
1.5. La corticothérapie locale	P.32
1.5.1. - Activité	
1.5.2. - Indication	
1.5.3. - Schéma thérapeutique	
1.5.4. - Les effets indésirables	
1.5.5. - Les conseils du pharmacien	
1.6. La vitamine D3 et ses dérivés	P.35
2 - Les traitements généraux	P.37
2.1. La ciclosporine	P.37
2.1.1. - Structure chimique	
2.1.2. - Activité	
2.1.3. - Indication	
2.1.4. - Schéma thérapeutique	
2.1.5. - Les effets indésirables	
2.1.6. - Interactions médicamenteuses	
2.1.7. - Contre-indications	
2.1.8. - la surveillance	
2.2. Les rétinoïdes	P.47
2.2.1. - Structure chimique de l'acitrétine	
2.2.2. - Activité	
2.2.3. - Indication	
2.2.4. - Schéma thérapeutique	
2.2.5. - Les effets indésirables	
2.2.6. - Contre-indications	
2.2.7. - La surveillance	
2.2.8. - Les conseils du pharmacien	

2.3. La PUVAthérapie	P.54
2.3.1. - Les Psoralènes	
2.3.2. - Les ultra-violets type A	
2.3.3. - Mode d'action de la Puvathérapie	
2.3.4. - Indication	
2.3.5. - Modalité du traitement	
2.3.6. - Les effets indésirables	
2.3.7. - Contre-indications	
2.3.8. - Les conseils du pharmacien	
2.4. La Ré PUVA	P.60
2.5. Le Méthotrérate	P.60
2.5.1. - Structure	
2.5.2. - Activité	
2.5.3. - Indication	
2.5.4. - Schéma thérapeutique	
2.5.5. - Les effets indésirables	
2.5.6. - Contre-indications	
2.5.7. - La surveillance	
2.6. Perspectives	P.65
VI - <u>Le rôle du pharmacien</u>	P.66
CONCLUSION	P.70

INTRODUCTION

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse réputée pour sa ténacité. Très fréquente, cette maladie touche environ 1,5 % de la population mondiale.

Le psoriasis est une affection chronique, qui alterne des poussées et des améliorations de plus ou moins longue durée.

C'est une maladie le plus souvent bénigne mais qui peut avoir des répercussions sur la qualité de vie des psoriasiques.

Ce travail a pour objet l'étude du psoriasis et des principaux traitements disponibles en 1992.

I - ASPECTS HISTOLOGIQUES

1. LA PEAU NORMALE (21.40)

Elle est constituée de 3 étages bien distincts. De la superficie à la profondeur, on trouve l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

1.1. L'épiderme

C'est un épithélium pluristratifié et kératinisé. Il repose sur le derme par l'intermédiaire de la membrane basale. Puis différentes couches cellulaires se succèdent :

- la couche basale.

Elle correspond à l'assise germinative constituée d'une seule rangée de cellules, les kératinocytes basaux.

- le corps muqueux de Malpighi.

Les Kératinocytes qui le composent sont des cellules disposées en mosaïque. Ces cellules sont réunies entre elles par des desmosomes.

- la couche granuleuse.

Les cellules s'aplatissent, le noyau devient plus petit. Dans le cytoplasme, il apparaît de grosses granulations formées de kératohyaline précurseur de la Kératine.

- la couche cornée.

Les cellules sont sous forme de lamelles, sans noyau et contiennent de la kératine. A la surface de la peau, les cellules cornées perdent leur cohérence et desquament continuellement.



1.2. Le derme

De nature conjonctive, il est constitué :

- de fibres de collagène, de fibres élastiques.
- de fibroblastes, cellules intervenant dans la formation du tissu conjonctif.
- de substance fondamentale enrobant fibres et cellules dermiques.

C'est un tissu richement vascularisé et innervé contenant les glandes sébacées et sudoripares.

1.3. L'hypoderme

Il contient des lobules graisseux aux travers desquels passent les vaisseaux qui irriguent le derme.

2. LES ANOMALIES DE LA PEAU PSORIASIQUE. (6.16.23.24.34)

La peau du sujet psoriasique est le siège d'anomalies à la fois épidermiques et dermiques.

2.1. Niveau de l'épiderme

- la couche cornée est épaissie et les cellules présentes ont conservé leur noyau (parakératose) et leur cohérence ce qui provoque leur accumulation.
- la couche granuleuse est fortement amincie voire même absente.
- le corps muqueux de Malpighi est épaissi entre les papilles dermiques alors qu'il est aminci au-dessus des crêtes épidermiques.

2.2. Niveau du derme

Les papilles dermiques sont plus importantes en hauteur et contiennent des capillaires dilatés et tortueux près desquels on trouve des infiltrats inflammatoires comportant des lymphocytes T et des polynucléaires.

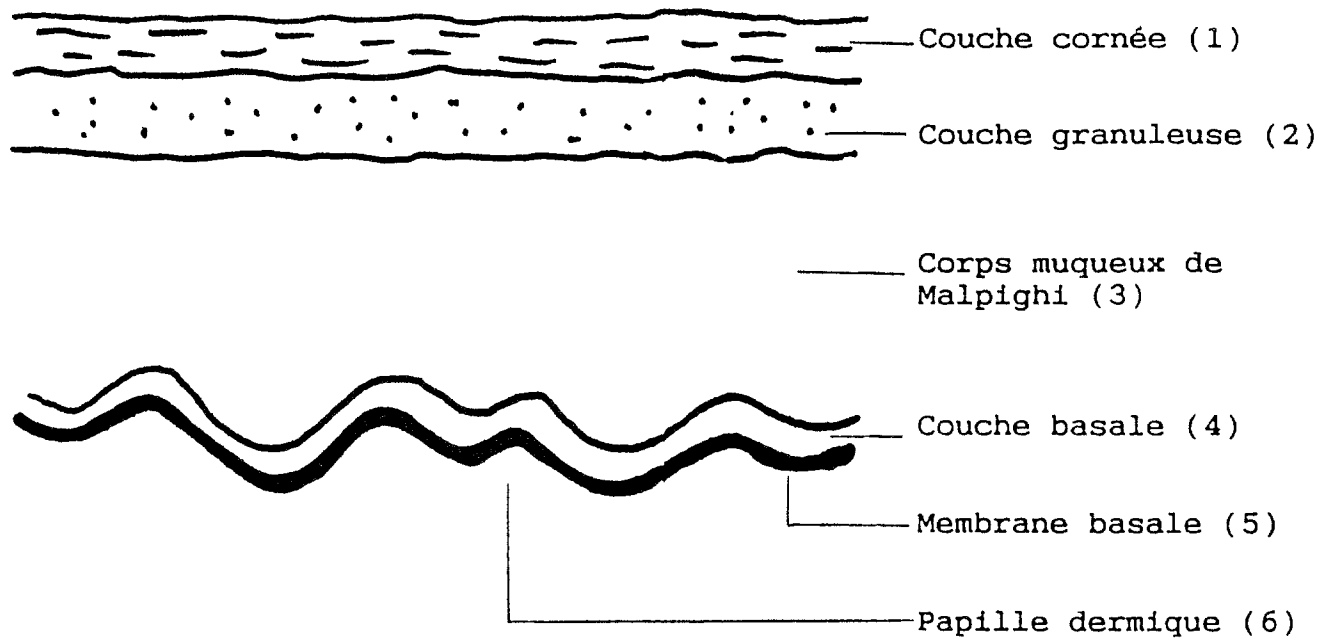
La migration de ces polynucléaires va être à l'origine de la formation de micro abcès de Munro-Sabouraud.

Ces microabcès sont localisés au niveau corné ou sous-corné et sont toujours amicrobiens.

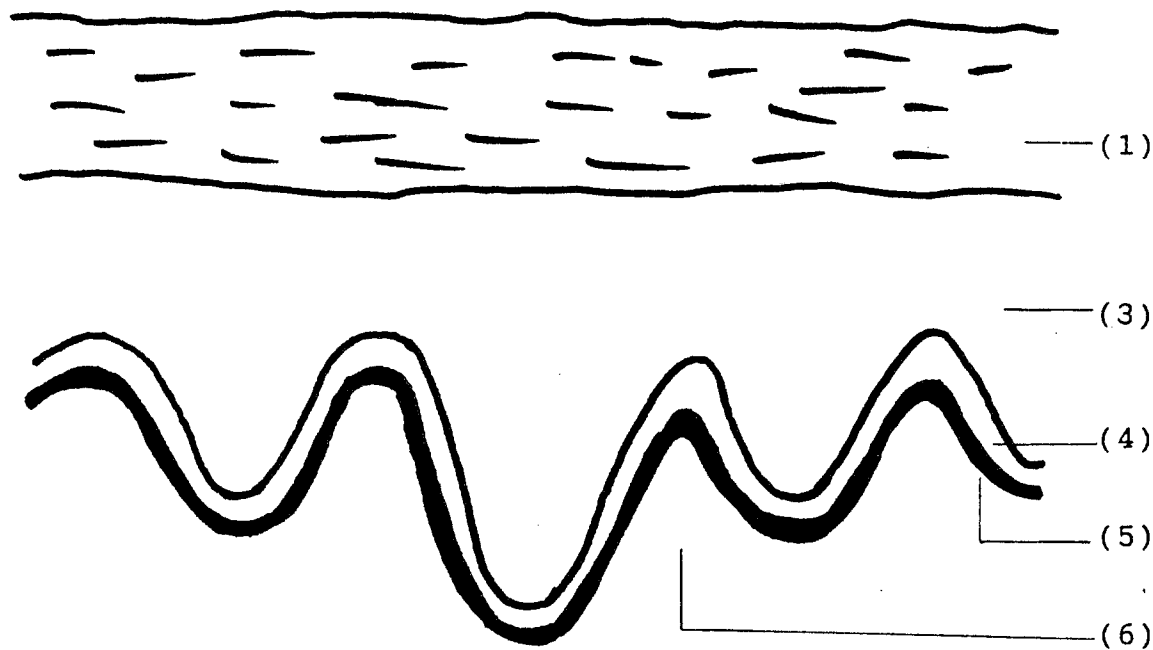
Les échanges entre l'épiderme et le derme sont augmentés et la perméabilité vasculaire est plus importante.

La lésion psoriasique est donc caractérisée par :

- une hyperprolifération de l'épiderme. Le nombre de mitoses est augmenté de 9 à 12 fois. De ce fait, le temps de transit des cellules entre la couche basale et la couche cornée est 7 fois plus bref que dans la peau normale.
- une accumulation de cellules de l'inflammation :
lymphocytes T, monocytes et polynucléaires.
- des perturbations au niveau de la différenciation des Kératinocytes (à l'origine de la parakératose). De plus, le cycle des kératinocytes serait plus court que dans la cellule normale. Il passerait de 152 heures à 37,5 heures chez le psoriasique.
- des capillaires du derme superficiel dilatés et tortueux.



PEAU NORMALE



PEAU PSORIASIQUE

II - ASPECTS CLINIQUES (22.23)

Le psoriasis est une affection très hétérogène par la nature et la topographie des lésions.

1. LA FORME CLASSIQUE : le psoriasis vulgaire

La lésion se présente sous la forme d'une tâche érythémato-squameuse légèrement en relief par rapport à la peau voisine.

- la couche squameuse superficielle est blanchâtre formée de squames sèches pluristratifiées.
- la tâche érythémateuse située en-dessous est bien limitée, de couleur rosée à rouge.

On distingue différents types de psoriasis en fonction de la dimension des tâches :

- psoriasis en points ou en gouttes fréquent chez les enfants.
- psoriasis nummulaires où les lésions ont la taille d'une pièce de monnaie.
- psoriasis en plaques ou en nappes.

Les lésions qui peuvent être grossièrement symétriques, siègent principalement au niveau des coudes, des genoux, de la région lombo sacrée, du cuir chevelu et des ongles. Mais des lésions peuvent survenir en dehors de ces zones. Cf tableau.

Localisations fréquentes	Coudes, bords cubitaux des avants-bras Genoux et régions pré-tibiales Cuir chevelu Région lombo sacrée Ongles
Localisations plus rares	Plis Visage Muqueuses Palmo-plantaire

Psoriasis vulgaire : les différentes localisations

2. FORMES ATYPIQUES

- Psoriasis universalis qui est la généralisation d'un psoriasis vulgaire.
- Psoriasis érythrodermique caractérisé par un érythème et un oedème généralisés sans intervalle de peau saine. L'état général est altéré et il y a risque de complications mortelles.
- Psoriasis pustuleux caractérisé par des éruptions pustuleuses amicrobiennes qui peuvent être à l'origine

d'handicaps fonctionnels lorsqu'il est localisé mais pouvant être mortel lorsqu'il est généralisé.

- Psoriasis arthropathique

Rhumatismes pouvant accompagner, précéder ou suivre un psoriasis.

III - ETIOLOGIE

A l'heure actuelle, l'étiologie du psoriasis reste encore inconnue. Cependant, les voies de recherche sont nombreuses. Plusieurs facteurs étiologiques peuvent être proposés.

1. FACTEURS GENETIQUES (6.10.23.24)

Le caractère familial du psoriasis est connu de longue date. Des antécédents familiaux précis existent dans 30 % des cas.

Par exemple : les enfants de psoriatiques sont atteints
dans 4,5 % des cas,
les frères et soeurs dans 9 % des cas
les parents dans 13 % des cas.

Des études sur des jumeaux montrent que la concordance du psoriasis est de 72 % chez les jumeaux monozygotes et de 23 % chez les dizygotes.

La transmission est autosomique dominante à pénétrance réduite et variable.

D'autre part, l'étude des antigènes d'histocompatibilité a montré de fortes associations entre les psoriasis et les antigènes HLA de classe 1 :

- HLA B13, B17, B37 et CW 6.

La corrélation la plus fréquente est celle existant avec le locus CW6.

Henseler et Christopher ont proposé deux formes de psoriasis :

- le type I : de caractère héréditaire, d'âge d'apparition entre 10 et 20 ans.
- le type II : plus sporadique, avec un pic d'incidence après 60 ans.

Relation HLA et type de psoriasis :

	Cw6	HLA B13	HLA B27	Nombre de poussées > à 2 par an
TYPE I	75 %	44 %		75 %
TYPE II	31 %	Absent	Fréquent	53 %

Ainsi, existent-ils des facteurs génétiques prédisposant au psoriasis mais aucun gène n'a encore été découvert.

2. LES FACTEURS DE L'ENVIRONNEMENT

Ce sont des facteurs déclenchants chez des personnes prédisposées. En effet, pour que le trouble cutané se manifeste, il faut que la peau soit soumise à une stimulation, un stress, qui va alors être responsable non pas de la maladie psoriasique mais du déclenchement des poussées.

2.1. Les infections (6.10.23.24.32)

Le rôle des infections dans le psoriasis n'est pas encore clairement établi.

Néanmoins, on note :

- que 30 à 50 % des psoriasis de l'enfant débutent à la suite d'une rhinopharyngite.

Le streptocoque A serait le plus fréquemment incriminé.

- une relation étroite entre dermite séborrhéique et psoriasis.

- que certains virus et plus particulièrement les rétrovirus pourraient être en cause.

Un exemple : l'association psoriasis - SIDA.

Le virus HIV pourrait intervenir au niveau du système immunitaire ou bien directement sur la prolifération épidermique. L'efficacité de la Zidovudine (AZT) chez les psoriasiques atteints du SIDA renforce cette hypothèse.

2.2. Les traumatismes (15.16)

Les traumatismes définissant le phénomène de KOEBNER se retrouvent dans 20 à 50 % des cas.

Après une agression épidermique, l'accélération du renouvellement épidermique, caractéristique de la cicatrisation, se poursuit anormalement longtemps chez les psoriasiques pouvant aboutir à l'anomalie de la différenciation terminale et à l'inflammation épidermique caractéristique du psoriasis : le phénomène de KOEBNER.

2.3. Les facteurs psychologiques (11.23.24)

Le rôle des chocs émotifs dans le déclenchement de la maladie ou dans la survenue des poussées pourrait être retrouvé chez 70 % des psoriasiques.

Il peut s'agir :

- * de chocs affectifs brutaux tels que, séparation, deuil, accident, rupture sentimentale.
- * d'évènements d'ordre matériel ou professionnel.

Ces stress psychologiques pourraient être à l'origine :

- d'une sécrétion accrue de neuropeptides dans la peau.
- d'une sécrétion d'adrénaline révélant les défauts latents des récepteurs des kératinocytes.

A ceci, s'ajoute l'activité indéniable du stress sur les réponses immunitaires.

Enfin, divers auteurs ont tenté de mettre en évidence un profil de personnalité des patients psoriasiques. Mais toutes ces études restent discutables.

3. FACTEURS MEDICAMENTEUX (24.46)

Les traitements par bêta-bloquants ou sels de lithium peuvent aggraver ou induire un psoriasis.

Des observations similaires ont été rapportées de manière occasionnelle lors de l'utilisation d'AINS, de digoxine, clonidine, anti-paludéens de synthèse et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

IV - PHYSIOPATHOLOGIE

1. IMMUNITÉ LOCALE (6.10.16.20.23.24)

La lésion psoriasique est le siège de nombreuses anomalies immunitaires. cf tableau p.22.

Plus récemment, l'intervention de différentes cytokines a été avancée.

- * la présence d'IL1 a été mise en évidence au niveau des lésions. Les récepteurs à cette cytokine pourraient présenter des anomalies.
- * l'IL6 est produite en grande quantité par les kératinocytes psoriasiques. Elle pourrait être responsable des phénomènes inflammatoires et de la prolifération cellulaire.
- * l'IL8 présente seulement dans l'épiderme psoriasique, est un puissant chimioattractant pour les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T.

L'IL1 et l'IL8 peuvent également réguler la production de leucotriènes B4 et du PAF (Platelet activating factor), des chimioattractants spécifiques des polynucléaires neutrophiles.

- * l'interferon gamma présent dans l'épiderme psoriasique induirait, par l'intermédiaire du kératinocyte, une synthèse accrue :
 - de molécules d'adhésion (ICAM 1)
 - d'antigènes d'histocompatibilité de classe 2.

De plus, une administration intradermique d'interferon gamma provoque une hyperkératose, une parakératose et une

accumulation de lymphocytes dans l'épiderme.

En outre, la présence dans le derme de cellules impliquées dans la réaction immunitaire en particulier les lymphocytes T CD 4 activés permet d'émettre plusieurs hypothèses permettant d'expliquer ces phénomènes immunitaires locaux :

- réaction à complexes immuns avec fixation du complément et attraction des polynucléaires conduisant aux dommages épidermiques.
- rôle des anticorps anti-stratum cornéum fixés et responsables d'un dysfonctionnement membranaire.
- rôle des anticorps antinucléaires qui pourraient être dirigés contre les protéines régulatrices de l'activité génique.
- production de cytokines à activité promitotique par les lymphocytes T CD4.

Ainsi donc, les interactions entre les lymphocytes et les cellules épidermiques par l'intermédiaire d'une production de cytokines et/ou d'adhésions intercellulaires ont sans aucun doute un rôle majeur dans l'instauration et l'entretien de la lésion psoriasique.

2. IMMUNITE GENERALE (24)

A ce niveau, on peut noter :

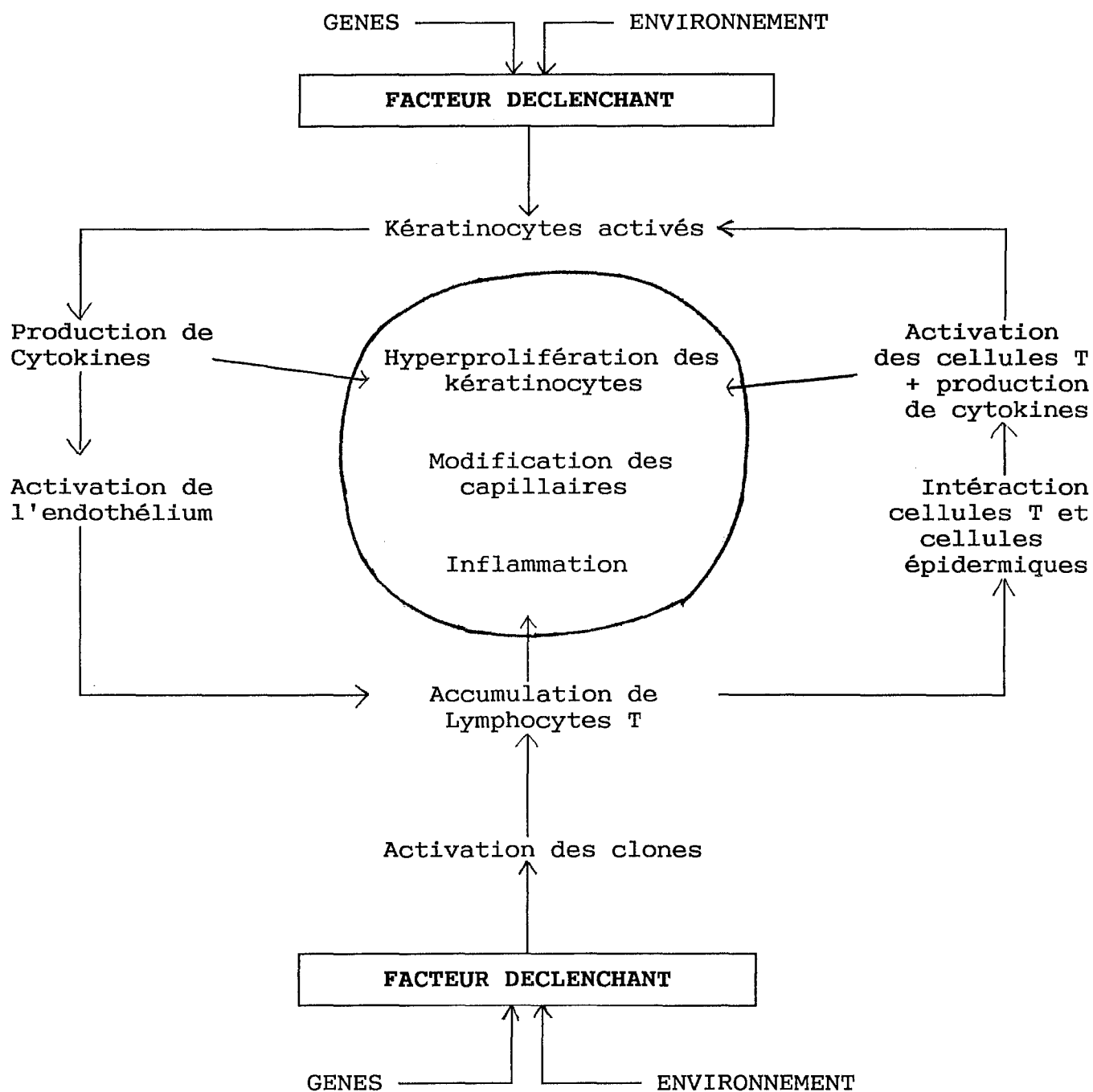
- une augmentation de l'immunité humorale (augmentation des IgA des IgE, présence de facteurs rhumatoïdes de type IgG)
- déficit modéré de l'immunité cellulaire (diminution du nombre de lymphocyte T et des réponses non spécifiques aux mitogènes)

Le rôle d'anomalies de certaines sous populations de lymphocytes T supresseurs a été évoqué et permettrait le développement de réactions de type auto-immunitaire.

Anomalies immunitaires dans le psoriasis :

Epiderme	<ul style="list-style-type: none">- Anticorps anti stratum corneum- Anticorps anti nucléaires- Facteurs rhumatoïdes (IgG)- Fraction du complément- Complexes immuns
Derme	<ul style="list-style-type: none">- Lymphocytes T activés (DR+)
Serum	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation IgA IgE- Complexes immuns- Facteurs rhumatoides (IgG)
Immunité cellulaire	<ul style="list-style-type: none">- Diminution du pourcentage de LT- Diminution de la réponse aux mitogènes- Augmentation des fonctions des polynucléaires

Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le psoriasis.



Extrait de The Lancet, 1991, 338, p.229.

3. ANOMALIES CELLULAIRES (23.24.)

Ces anomalies se retrouveraient à plusieurs niveaux :

3.1. Les fibroblastes

Ils seraient susceptibles de délivrer un signal anormal de prolifération au niveau des kératinocytes

3.2. Les cellules de Langerhans

Elles sont situées dans les couches moyennes de l'épiderme. Elles sont absentes du stratum cornéum et très rares dans la couche basale.

Ce sont des cellules qui interviennent dans les phénomènes immunitaires locaux mais également au niveau de la prolifération et de la différenciation épidermique. Or, dans l'épiderme psoriasique, leur distribution est irrégulière et leur nombre paraît diminué.

3.3. Les polynucléaires

Après avoir été attirés dans l'épiderme par des facteurs chimiotactiques, les polynucléaires secrètent des protéases ayant une activité promitotique.

3.4. Les cellules endothéliales

Ces cellules sont capables d'exprimer des molécules d'adhésion, c'est pourquoi elles jouent un rôle primordial dans la migration des lymphocytes T vers la lésion psoriasique. Ces lymphocytes jouent un rôle dans l'inflammation et pourraient être responsables de la

secrétion de facteurs de croissance impliqués dans l'hyperplasie épidermique.

Ces différentes cellules sont donc capables de libérer de nombreux facteurs qui pourraient intervenir plus ou moins directement sur les kératinocytes en stimulant leur prolifération.

4 - MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES (10.15.21)

De nombreuses études ont mis en évidence des anomalies des systèmes de transmission des informations situés dans les membranes du kératinocyte.

4.1. Le système des nucléotides cycliques

Ils ont un rôle important dans la prolifération et la maturation cellulaire.

On note : - une diminution du rapport AMPc/GMPc, par augmentation du GMPc, qui pourrait expliquer le nombre de mitoses élevé.

4.2. Le métabolisme du phosphatidyl inositol

Il est accru avec, de ce fait, une accumulation de diacylglycérol et d'inositol triphosphate qui interviennent dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

4.3. Le métabolisme de l'acide arachidonique

On constate :

- une libération d'acide arachidonique plus importante

- les voies des 5 et 12 lipoxigénases sont prépondérantes.
Ces modifications aboutissent à la libération de composés pro-inflammatoires, chimioattractants et pro-mitotiques :

- le leucotriène B4
- le 12 HETE

4.4. Les facteurs de croissance

Les récepteurs du facteur épidermique (EgF) sont retrouvés en quantités anormalement élevées dans l'épiderme psoriasique.

4.5. Les neuropeptides

Des études récentes laissent penser que les neuropeptides pourraient intervenir au cours du psoriasis.

- * Le VIP (Vaso Intestinal Peptide) augmenté dans la lésion interviendrait dans les anomalies vasculaires locales.
Il stimule, in vitro, la prolifération des kératinocytes de façon dose-dépendante.
- * La substance P serait libérée dans la peau à partir des terminaisons nerveuses et pourrait être à l'origine du passage transcapillaire des leucocytes.

4.6. Les perturbations métaboliques générales

On peut parfois retrouver un diabète sucré, une hyperlipidémie de type IV, une hyperuricémie, une hypocalcémie avec hyposidémie.

V - LES TRAITEMENTS

1. LES TRAITEMENTS LOCAUX

Ils permettent à la plupart des malades atteints de plaques de psoriasis localisées de contrôler eux-mêmes leur maladie à domicile.

1.1. Les kératolytiques (22.)

Ils assurent le décapage des squames, étape la plus souvent indispensable à la poursuite d'un traitement local ou général.

C'est principalement l'acide salicylique qui est employé. Il est mélangé avec de la vaseline ou un autre corps gras pour des applications cutanées ou présenté sous forme de lotion pour une utilisation sur le cuir chevelu.

Les concentrations en acide salicylique sont variables en fonction :

- de l'âge
- de l'intensité de l'hyperkératose
- de la surface des lésions

Le plus souvent, elles se situent entre 3 et 20 %.

1.2. La chlorméthine (22)

La chlorméthine est un antimétabolite qui n'est que rarement employé du fait de ces effets indésirables multiples, entre autres mutagènes.

Commercialisée sous le nom de CARYOLYSINE *, la chlorméthine est utilisée en solution aqueuse à 0,2 % sous forme de badigeons.

1.3. Les goudrons (14.16.23.32)

Ils sont d'usage très anciens, mais ils conservent leur place dans le traitement local du psoriasis même s'ils ne sont pas toujours très efficaces.

1.3.1. Activité

Leur activité n'est pas très bien connue. Ils réduisent le nombre de mitoses au niveau cutané et ils interviendraient au niveau des phénomènes d'oxydoréduction.

1.3.2. Indication

Leur indication de choix est le psoriasis vulgaire, mais ils donnent de bons résultats sur les psoriasis du cuir chevelu en traitement d'entretien.

1.3.3. Utilisation

Il faut distinguer les goudrons de houille (coaltar) et les goudrons d'origine végétale tels que l'huile de Cade. L'ichtyol n'est plus que rarement utilisé.

Leur odeur désagréable est plus ou moins bien acceptée par les malades.

La pommade de Brocq, bien qu'efficace, reste réservée à l'usage hospitalier.

Les spécialités sont présentées sous formes variées, ce qui permet une large utilisation. Cf tableau.

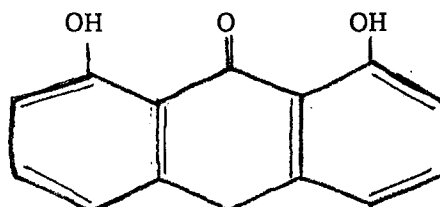
Le plus souvent employés après l'action de Kératolytiques, ils s'utilisent seuls ou en association avec des UVB délivrés à doses subérythémateuses (méthode de Goeckerman).

	SPECIALITES	FORMES				
		SHAMPOOINGS	BAINS	LOTIONS	POMMADES/CREMES	SAVONS
HUILE DE CADE	Caditar *		●	●		
	Laccoderme Huile de Cade *				●	
	Savon liquide Ramet *					●
GOUDRON DE HOUILLE	T Gel Shampooing *	●				
	Coalgel *	●				
	Gelictar *	●				
	S Coaltar *	●		●		
	Phytocoaltar *	●				
	Carbodome *				●	
	Alphosyl *				●	
	Laccoderme goudron *				●	
	Carbocort* (hydrocortisone)				●	
	Psocortène* (+flumétasone)				●	
ASSOCIATION	Polytar *	●	●			
	S Coaltar *		●			●

Les différentes formes contenant des goudrons.

1.4. Le Dithranol (ou Anthraline) (1.16.41)

C'est un dérivé de l'anthracène, dont la structure chimique est la suivante :



1.4.1. Activité

Le dithranol agit en bloquant la réplication de l'ADN, il a donc un effet freinateur sur l'évolution des lésions. Actuellement, le dithranol est principalement utilisé dans le cadre de la "Short Contact Therapy". Cette technique utilise la capacité de pénétration accrue du principe actif dans la peau lésée. Le temps de contact faible diminue le risque de pénétration du produit dans la peau saine.

1.4.2. Indication

Son indication majeure est le psoriasis en plaque.

1.4.3. Modalité du traitement

L'application de dithranol est quotidienne, elle est en général inférieure à 30 minutes. Les concentrations en dithranol peuvent être progressivement croissantes de 0,3 à 3 %; si elles sont fixes, c'est le temps de contact qui est progressivement augmenté de 10 à 30 minutes.

Le dithranol est enlevé lorsque le temps de pose est écoulé. A ce moment-là, la peau doit être parfaitement rincée et nettoyée de préférence avec une base lavante acide (type Lactacid* ou Dermacid*).

Le blanchiment est obtenu en 1 mois en moyenne mais le traitement ne doit pas être arrêté brutalement. Il doit être continué de façon prolongée avec des applications progressivement espacées jusqu'à une ou deux applications par semaine.

Le Dithranol est commercialisé en France sous forme de pommades :

- ANAXERYL *
- DITHRASIS * 0,3 %, 1 % et 3 %
- ANTHRANOL * 2 %

1.4.4. Les effets indésirables

Le plus souvent, il s'agit d'une irritation locale avec parfois une coloration de la peau.

1.4.5. Conseils du pharmacien

Pour que ce traitement soit efficace et bien toléré, il est indispensable que le malade respecte scrupuleusement la prescription médicale. Le pharmacien doit donc insister sur certains points lors de la délivrance du produit :

- nécessité de respecter les temps de contact et les concentrations prescrites.
- le dithranol est un produit très salissant qui devra donc être manipulé avec précaution, notamment vis-à-vis des

vêtements et des sanitaires.

- l'utilisation d'un émollient après sèchage de la peau est vivement conseillé. (Vaseline, Cold Cream, Lacticare *).

1.5. La Corticothérapie locale (16.32.33.)

L'efficacité de la corticothérapie locale est souvent moyenne et passagère mais cette thérapeutique est encore très utilisée car inodore et non irritante.

1.5.1. Activité

Les dermocorticoïdes agissent par les mécanismes suivants :

- action anti-inflammatoire par inhibition des leucotriènes et des prostaglandines.
- action cytostatique sur les cellules épidermiques et sur les fibroblastes.
- action immunosuppressive sur les cellules de Langerhans, les lymphocytes activés et les polynucléaires présents dans les lésions.

1.5.2. Indications

Il est conseillé de n'utiliser les dermocorticoïdes que sur des surfaces localisées. Ils sont en général réservés aux lésions du cuir chevelu, du visage, des plis et aux plaques de psoriasis vulgaire limitées.

	PRINCIPE ACTIF	NOM DE SPÉCIALITÉ	FORME GALÉNIQUE	(p. cent)	
Classe I (très forts)	Bétaméthasone (dipropionate dans du propylène glycol)	Diprolène®	Pommade	0,05	
	Clobétasol (propionate)	Dermoval®	Crème, gel	0,05	
Classe II (forts)	Amcinonide	Penticort®	Pommade, crème	0,10	
	Bétaméthasone (dipropionate)	Diprosone®	Pommade, crème, lotion	0,05	
	Bétaméthasone (valérate)	Betneval®, Célestoderm®	Pommade, crème, lotion	0,10	
	Désoximétasone	Topicorte®	Pommade, crème	0,25	
	Diflucortolone (valérate)	Nérisone®	Pommade, crème	0,10	
		Nérisone® gras	Pommade		
		Difluprednate	Épitopic®	Crème, gel	0,05
			Épitopic® gras	Pommade	
		Flucinolone (acétonide)	Synalar® crème	Crème	0,025
			Synalar® gras	Pommade	
		Fluocinonide	Topsyne®	Crème, pommade	0,05
		Fluclorolone (acétonide)	Topilar®	Crème, pommade	0,025
	Halcinonide	Halog®	Crème	0,10	
	Hydrocortisone (butyrate)	Locoid®	Pommade, crème, lotion	0,10	
Classe III (modérés)	Aclométasone	Aclosone®	Crème, pommade	0,05	
	Bétaméthasone (valérate)	Célestoderm® relais	Crème	0,05	
	Désonide	Locapred®	Crème	0,1	
		Tridésoneit 0,05®	Crème	0,05	
		Difluprednate	Épitopic 002®	Crème	0,02
		Fluocinolone (acétonide)	Synalar® gamma	Crème	0,01
			Synalar® propylène glycol	Lotion	0,01
		Fluocinonide	Topsyne 0,01®	Pommade	0,01
			Topsyne® capillaire	Lotion	0,01
	Fluocortolone (base + caproate)	Ultralan®	Pommade	0,25	
	Triamcinolone (acétonide)	Kénacort A®	Pommade	0,1	
	Triamcinolone (bénétonide)	Tibicorten®	Crème	0,075	
Classe IV (faibles)	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème	0,05	
	Méthylprednisolone (acétate)	Vériderm Médrol® 0,25 %	Crème	0,25	

CLASSIFICATION DES CORTICOÏDES LOCAUX DISPONIBLES EN FRANCE (SAUF ASSOCIATION)

EXTRAIT DE THERAPEUTIQUE DERMATOLOGIQUE, L. DUBERTRET
ED. FLAMMARION MEDECINE SCIENCES, 1991, p 741.

1.5.3. Schéma thérapeutique

Dans un premier temps, il est instauré un traitement d'attaque quotidien à l'aide de dermocorticoïdes d'intensité d'activités variable selon la localisation des lésions.

Ce sont les dermocorticoïdes de classe 2 et 3 qui sont le plus couramment employés ou éventuellement ceux de la classe 1 notamment dans les localisations palmoplantaires. Ces produits sont utilisés à raison d'1 à 2 applications par jour.

Lorsque le blanchiment est obtenu, le traitement d'entretien permet d'arrêter progressivement la corticothérapie en employant des produits d'activité décroissante et en espaçant les applications de manière à éviter tout phénomène de rebond.

Il est important d'utiliser la forme galénique adaptée à la localisation de la lésion.

1.5.4. Les effets indésirables

Ils sont d'autant plus fréquents que le dermocorticoïde employé a une activité puissante.

Ces effets secondaires peuvent être locaux avec notamment le risque d'atrophie cutanée, de vergetures. Des effets systémiques peuvent être observés lors de traitements prolongés sur de grandes surfaces ou chez les enfants.

1.5.5. Les conseils du pharmacien

Le pharmacien doit insister sur les précautions d'emploi liées à l'utilisation de dermocorticoïdes.

* Les différentes formes galéniques ont des indications précises.

- ainsi les pommades ont un effet occlusif qui permet une meilleure pénétration des corticoïdes dans la couche cornée. Elles sont très utiles dans les psoriasis palmoplantaires.

- les lotions et les gels sont pratiques dans les localisations pileuses comme le cuir chevelu.

- les crèmes sont indiquées dans les plis.

* Un tartinage en couche épaisse est inutile.

La concentration du corticoïde dans la peau ne peut être augmentée par l'application de quantités plus importantes sur la même surface.

Une à deux applications par jour en couche mince sont suffisantes.

* Il est important d'insister sur la nécessité d'un arrêt progressif des corticoïdes en espaçant les applications. Si le sevrage est trop rapide, il risque de favoriser une poussée de psoriasis érythrodermique ou pustuleux.

1.6. La vitamine D3 et ses dérivés (3.13.27.42)

Le calcitriol ou 1.25 (OH)₂ vitamine D3 est un métabolite actif de la vitamine D3.

Il inhibe la prolifération cellulaire et favorise la différenciation des kératinocytes.

Il possède également une action immunomodulatrice.

Un traitement par voie locale paraît plus sûr qu'un traitement oral où le risque de trouble du métabolisme calcique n'est pas négligeable (insuffisance rénale, hypercalcémie).

Récemment, le calcipotriol, un analogue synthétique du calcitriol est apparu comme étant efficace, bien toléré et sans effets secondaires systémiques.

Bien que conservant son action sur la prolifération et sur la différenciation terminale, il présente beaucoup moins d'affinité pour le métabolisme phosphocalcique que le calcitriol.

Une étude comparant calcipotriol (50 $\mu\text{g/g}$) et valérate de bétaméthasone (0,1 %) a démontré que la calcipotriol est sensiblement plus efficace que les corticostéroïdes locaux. Lors d'une étude portant sur 15 malades atteints de plaques de psoriasis vulgaire, Kragballe (27) a mis en évidence l'efficacité et la bonne tolérance locale et systémique du calcipotriol utilisé sous forme de pommade à 50 $\mu\text{g/g}$ pendant une période de 6 mois. Si ces résultats sont confirmés par des études sur une plus grande échelle, le calcipotriol pourrait être considéré comme un traitement de choix dans le traitement local du psoriasis.

Enfin, l'association calcipotriol et PUVA ou ciclosporine est actuellement à l'étude.

2. LES TRAITEMENTS GENERAUX

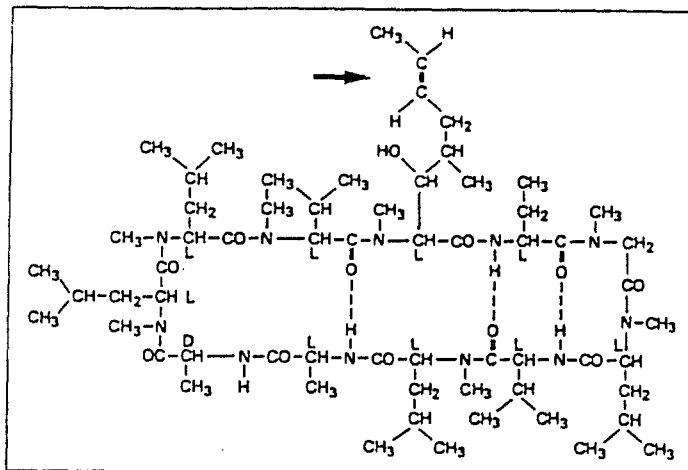
2.1. La ciclosporine

La ciclosporine, molécule issue d'un champignon, a initialement été utilisée dans la prévention du rejet de greffes. Désormais, elle a fait preuve de son efficacité dans le traitement du psoriasis.

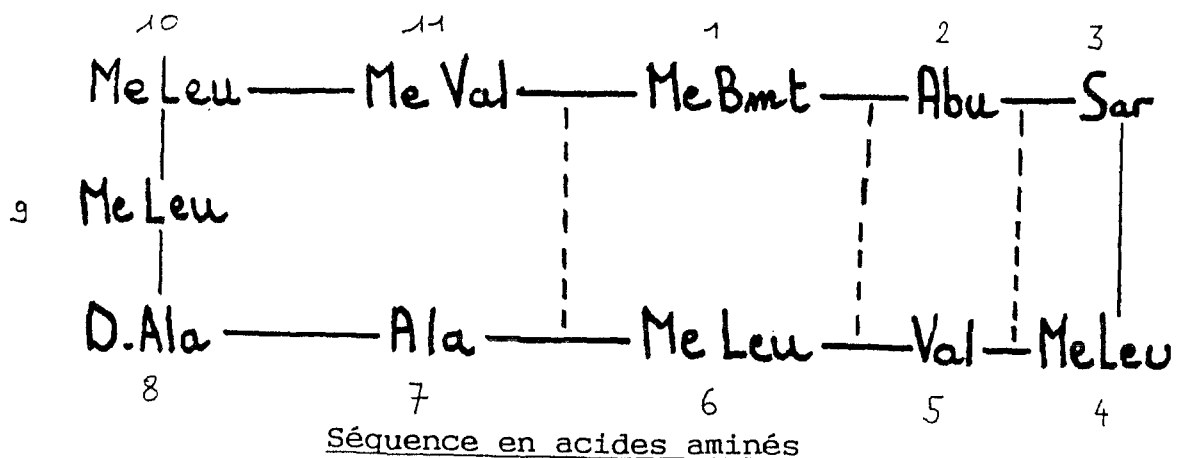
2.1.1. Structure chimique (8.25.43.)

La ciclosporine est un polypeptide cyclique constitué de onze acides aminés.

L'un d'entre eux, le Me Bmt (Butenyl - méthyl - thréonine) possédant une liaison insaturée serait étroitement impliqué dans l'activité biologique de la molécule. cf schéma.



Formule développée



2.1.2. Activité (12.17.22.26)

Les mécanismes d'action de la ciclosporine ne sont pas encore totalement établis. Elle agirait sur les cellules T, les cellules de Langerhans, les cellules endothéliales et les kératinocytes.

- Les cellules T :

Inhibition de l'activation des lymphocytes T auxiliaires (CD4 ou Helper) en bloquant leur production d'interleukine 2.

De ce fait, l'induction des lymphocytes T cytotoxiques est inhibée.

- Les cellules de Langerhans :

Inhibition de la fonction de présentation d'antigènes par les cellules de Langerhans.

Ces deux activités pourraient aboutir à une diminution de la production d'interféron gamma et d'autres cytokines par les lymphocytes.

- Les cellules endothéliales :

Inhibition de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.

- Les kératinocytes :

Blocage du cycle cellulaire des kératinocytes expliquant l'efficacité de la ciclosporine dans les hyperproliférations épidermiques.

2.1.3. Indication

La ciclosporine est réservée aux formes de psoriasis sévères, c'est-à-dire nécessitant un traitement systémique, mais résistants aux thérapeutiques classiques que sont la photochimiothérapie, les rétinoïdes et le Méthotrexate.

2.1.4. Schéma thérapeutique (2.17.18.22.30.31.38)

L'utilisation de doses modérées de ciclosporine de l'ordre de 2,5 à 5 mg/kg/j entraînent une bonne efficacité clinique.

En effet, elles permettent de maîtriser les effets secondaires qui sont dose-dépendants et encore réversibles à l'arrêt du traitement.

Deux stratégies thérapeutiques sont possibles :

a) Le traitement est commencé d'emblée à la dose de 5 mg/kg/j. L'amélioration est rapide, en général en moins d'un mois puis la posologie est diminuée jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.

L'inconvénient majeur réside dans le fait qu'une diminution des doses peut provoquer des récives non contrôlées par la reprise des doses antérieures.

Une dose initiale de 5 mg/kg/j doit donc être réservée aux malades pour lesquels une amélioration rapide est une nécessité.

b) Il est recommandé, de prescrire la ciclosporine à 1 dose initiale de 2,5 mg/kg/j avec possibilité d'augmenter

progressivement la posologie après 1 à 2 mois de traitement si les résultats sont insuffisants sans toutefois dépasser 5 mg/kg/j. Les lésions disparaissent en 1 à 2 mois.

La dose minimale efficace peut être poursuivie de nombreux mois à condition de surveiller très attentivement l'apparition d'effets indésirables. Malheureusement, les rechutes sont fréquentes dans les 2 semaines à 2 mois qui suivent l'arrêt de la ciclosporine.

Ce deuxième schéma thérapeutique ne cherche pas à obtenir un blanchiment complet et rapide mais seulement une amélioration très importante des lésions cutanées, de l'ordre de 80 à 90 %, en 2 ou 3 mois.

La qualité de vie des malades est alors meilleure car ils ne sont plus angoissés par la crainte d'une rechute précoce.

Il est à noter que pour le Pr DUBERTRET, il ne semble pas nécessaire de prescrire la ciclosporine à des doses variables en fonction du poids.

Selon lui, le traitement doit être débuté à 200 mg/j puis la posologie augmentée, si besoin, par paliers de 25 mg tous les mois jusqu'à amélioration sans dépasser 400 mg/j

Lorsqu'il persiste de petites surfaces atteintes de psoriasis, les corticoïdes locaux et les émoullients

peuvent être employés en tant qu'adjuvants. Ceci évite l'augmentation des doses de ciclosporine et limite donc le risque d'effets secondaires.

En France, la ciclosporine est commercialisée sous le nom de SANDIMMUM*.

Elle se présente sous forme de :

- gélules dosées à 25,50 et 100 mg
- soluté buvable
- soluté pour perfusion intraveineuse.

Réservée à l'usage hospitalier.

Seules les formes orales sont indiquées dans le traitement du psoriasis.

La dose quotidienne est administrée en 2 prises, 1 le matin et 1 le soir.

2.1.5. Les effets indésirables (2.18.22.31.)

Aux posologies utilisées dans le traitement du psoriasis, les principaux effets secondaires sont :

- la néphrotoxicité. Elle est réversible à la diminution ou à l'arrêt du traitement dans la mesure où 5 mg/kg/j n'est pas dépassée.
- l'hypertension artérielle qui apparaît dans 10 % des cas. cf tableau.

Effets indésirables de la ciclosporine

<p>EFFETS CLINIQUES</p>	<div data-bbox="647 454 1312 584" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"><p>NEPHROPATHIE HYPERTENSION ARTERIELLE MODEREE</p></div> <p>Douleurs musculaires et articulaires</p> <p>Céphalées Tremblements des extrémités Paresthésies</p> <p>Hypertrichose modérée Hypertrophie gingivale</p> <p>Nausées Vomissements Diarrhées</p> <p>Cancers cutanés</p> <div data-bbox="1019 1128 1397 1258" style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-left: 10px;"><p>Carcinomes spino cellulaires et baso cellulaires</p></div> <p>Lymphome</p>
<p>EFFETS BIOLOGIQUES</p>	<p>Augmentation des triglycérides</p> <p>Augmentation de la bilirubine et des enzymes hépatiques</p>

2.1.6. Interactions médicamenteuses (17.22.30.)

Elles concernent essentiellement les médicaments qui risquent d'amplifier les effets secondaires :

- association à des médicaments néphrotoxiques. cf tableau.
- association à des médicaments augmentant la ciclosporine cf. tableau.
- association à un traitement immuno-suppresseur (Méthotrexate, ...)

**INTERACTIONS ENTRAINANT
DES ADDITIONS D'EFFETS
INDESIRABLES OU TOXIQUES**

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE	EFFETS INDESIRABLES	
C	gentamicine, tobramycine et autres aminosides	antibiotiques	toxicité rénale	
C	triméthopime (cotrimoxazole)	anti-infectieux		
C	amphotéricine B	anti-fongique		
C	melphalan	anti-mitotique		
S	disopyramide	antiarythmique		
S	AINS (diclofenac, indométacine, etc)	anti-inflammatoires		
S	digoxine	digitalique		
S	furosemide	diurétique		
S	ceftazidime, latamoxel	antibiotiques (céphalosporines)		
S	doxorubicine	antimitotique		
S	aciclovir, ganciclovir	anti-viraux		
C	globulines anti-lymphocytaires	immunosuppresseurs		lymphomes, infections
C	vaccins vivants atténués	vaccins		infections graves
S	nitédipine	inhibiteur calcique	hypertrophie gingivale	
S	inhibiteurs de l'HMG.coA-réductase (lovastatine, simvastatine)	hypocholestérolémiants	myopathie (myalgie, élévation des CPK)	

C : Interactions confirmées (cf. Résumé des caractéristiques du produit/ Dictionnaire Vidal)

S : Suspectées (cf. Cockburn I.T, Krupp P., Transpl. Proc.21(5), 3845-3850, 1989)

DCI : Dénomination Commune Internationale

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE
C S	kétoconazole itraconazole	antifongiques
C C C C C S S S	érythromycine josamycine doxycycline roxithromycine pristinamycine norfloxacine ticarcilline imipenem	antibiotiques
C C S	thiazidiques furosémide acétazolamide	diurétiques
C C C	nicardipine diltiazem vérapamil	inhibiteurs calciques
S S S S	contraceptifs oraux norethistérone danazol levonorgestrel	contraceptifs oraux et stéroïdes à potentiel androgénique
C	prednisone, méthylprednisolone et corticoïdes apparentés	corticostéroïdes
S S	coumarine warfarine	anticoagulants
S S S S	métoclopramide éthanol pentazocine tamoxifène	anti-émétique alcool (éthylrique) analgésique central (type morphinique) anti-oestrogène (anti-cancéreux)
C S	cimétidine ranitidine	anti-ulcéreux gastriques (antagonistes H2)
S	docusate sodique	laxatif

INTERACTIONS ENTRAINANT OU POUVANT ENTRAINER UNE AUGMENTATION DE LA CICLOSPORINEMIE

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE
C	rifampicine	anti-tuberculeux
C C C S S	carbamazépine phénobarbital et autres barbituriques. phénytoïne acide valproïque primidone	anti-convulsivants (anti-comiliaux)
S	nafcilline	antibiotique
C	cotrimoxazole I.V. (sulphadimidine, triméthoprime)	anti-infectieux
S	métoprolol	bêta-bloquant
S	octéotride	agent somatostatinerigique
S	sulfapyrazone	uricosurique
S	omeprazole	antiulcéreux

INTERACTIONS ENTRAINANT OU POUVANT ENTRAINER UNE DIMINUTION DE LA CICLOSPORINEMIE

2.1.7. Contre-indications (17.)

Elles sont représentées par : l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle non contrôlée, les insuffisances hépatiques, des antécédents d'affection maligne et la grossesse (par mesure de prudence).

Un bilan préthérapeutique est donc nécessaire afin d'écartier toute contre-indication. Il comporte des examens physiques, biologiques et dermatologiques.

Les résultats serviront de référence lors de la surveillance.

2.1.8. La surveillance (17.38.)

Elle doit être régulière de manière à pouvoir détecter précocement toute anomalie et diminuer la posologie ou arrêter le traitement.

* Sur le plan clinique, il sera recherché :

- la survenue d'une éventuelle hypertension artérielle.
- la prise de poids.
- l'apparition de tumeurs cutanées.

* La surveillance biologique repose essentiellement sur le dosage de la créatinine sérique qui reflète assez bien la fonction rénale.

Toute élévation de la créatininémie de plus de 30 % par rapport aux valeurs initiales impose une diminution de posologie de 25 à 50 %.

D'autres paramètres peuvent être surveillés :

le potassium, les enzymes hépatiques, l'acide urique, la bilirubine, les triglycérides, le cholestérol et le magnésium.

Les dosages de ciclosporinémie ne paraissent pas indispensables ici au suivi thérapeutique car ils ne reflètent ni l'efficacité, ni la toxicité du produit, les doses utilisées dans les traitement du psoriasis étant relativement faibles.

La ciclosporine est donc un traitement efficace qui permet d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de psoriasis sévère. Sa tolérance reste bonne à condition de n'utiliser que de faibles doses toujours inférieures à 5 mg/kg/j et de surveiller très régulièrement les malades.

Enfin, l'utilisation topique et intralésionnelle de la ciclosporine a été étudiée.

L'utilisation d'une forme locale de ciclosporine pourrait être intéressante afin de réduire la survenue des effets secondaires. A ce jour, les résultats sont peu convaincants. Diverses explications sont possibles telles qu'une mauvaise absorption percutanée, ou l'existence d'une inactivation locale.

L'efficacité de la ciclosporine en injection intralésionnelle a été mis en évidence par Ho (19) lors d'un essai en double aveugle.

La ciclosporine était injectée 3 fois par semaine à la concentration de 17 mg/ml et une amélioration très nette des lésions est apparue en moins de 4 semaines.

2.2. Les Rétinoïdes

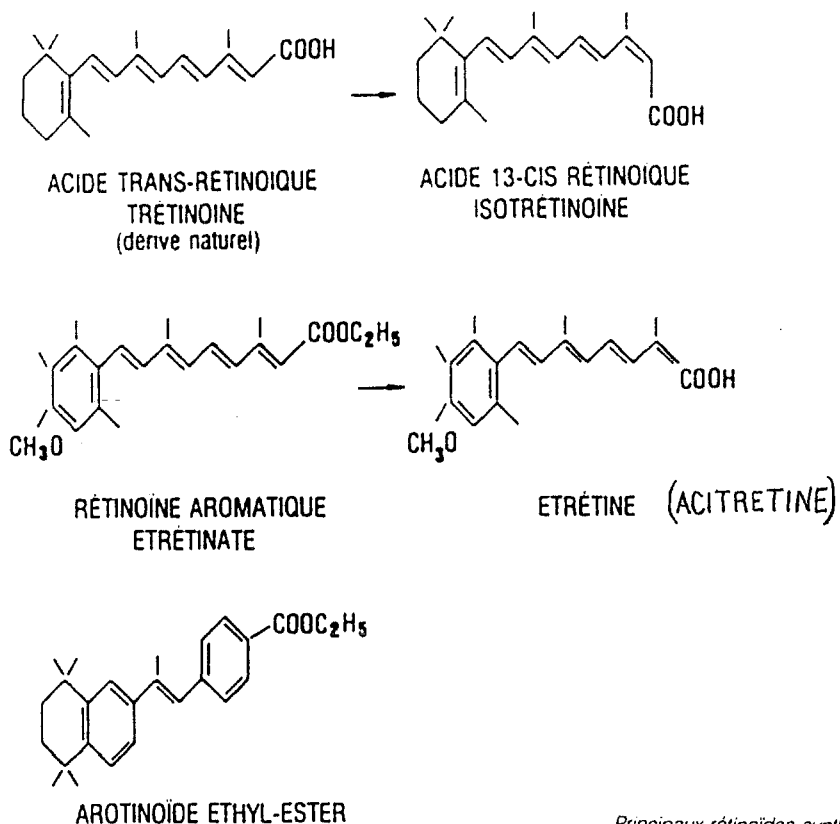
Les rétinoïdes constituent une classe chimique et thérapeutique comprenant les formes naturelles et les analogues de synthèse de la vitamine A (Rétinol)

En France, après le retrait du marché de l'étrétinate (Tigason *), seul reste utilisée dans le psoriasis l'acitrétine (Soriatane *), son métabolite actif. D'autres rétinoïdes, les arotinoïdes en cours d'évaluation présenteraient une activité spécifique supérieure.

L'acitrétine

2.2.1. Structure chimique de l'acitrétine (22.)

L'acitrétine est un analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinoïque.



2.2.2. Activité

Elle agit en normalisant les processus de prolifération cellulaire, les troubles de différenciation et de kératinisation épidermique chez les psoriasiques.

Cette activité s'expliquerait par :

- un effet antimitotique,
- une action anti-inflammatoire,
- une action immunomodulatrice.

2.2.3. Indication

L'utilisation de l'acitrétine est réservée aux formes sévères de psoriasis (psoriasis pustuleux, érythrodermique, et psoriasis vulgaire étendu).

Un emploi plus large de l'acitrétine est difficilement envisageable du fait des nombreux effets indésirables et contre-indications à l'usage de cette molécule.

2.2.4. Schéma thérapeutique (4.16.22.29)

D'une manière générale, la posologie varie de 0,3 à 1 mg/kg/j puisqu'elle est adaptée à chaque patient en fonction de la réponse thérapeutique au traitement (l'efficacité étant dose dépendante) mais aussi en fonction de la tolérance.

Mais selon les auteurs, la posologie initiale peut varier de 10 à 25 mg/j. Elle est progressivement augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée.

Des améliorations sont visibles au bout de quelques semaines.

Si la dose maximale tolérée ne suffit pas, un traitement comme la PUVAthérapie ou les UVB peut être ajouté. La dose maximale tolérée est poursuivie jusqu'au blanchiment.

Selon les auteurs, cette posologie devra être continuée après blanchiment afin d'éviter les rechutes ou devra être diminuée progressivement jusqu'à trouver la dose minimale efficace permettant de conserver l'acquis thérapeutique.

L'acitrétine est commercialisée, en France, sous le nom de SORIATANE *. Elle est présentée sous forme de gélules dosées à 10 mg et 25 mg.

Les gélules doivent être prises de préférence au cours d'un repas afin de faciliter l'absorption intestinale de l'acitrétine.

2.2.5. Les effets indésirables (5.22.29)

Ils sont nombreux et témoignent de l'imprégnation de l'organisme par l'acitrétine.

Le plus sérieux est sans doute la tératogénèse. Les effets secondaires les plus fréquents sont ceux qui affectent les tissus cutanéomuqueux avec plus particulièrement l'atteinte des lèvres. Cf tableau.

<p>Effets indésirables cutané-muqueux</p>	<ul style="list-style-type: none">- Cheilite (constante)- Xérose de la peau, prurit, érythème- Desquamation palmo-plantaire- Amincissement, fragilité, cutanée et unguéale- Alopécie, canitie- Photosensibilité- Sécheresse des muqueuses- Baisse de la vision crépusculaire
<p>Effets indésirables extra cutanés</p>	<p>Squelettiques</p> <ul style="list-style-type: none">- hyperostose- ostéoporose- calcification ligamentaire- soudure prématurée des épiphyses <p>Musculaires</p> <ul style="list-style-type: none">- Myalgies- faiblesses musculaires <p>Neurologiques</p> <ul style="list-style-type: none">- hypertension intracrânienne- céphalées <p>Teratogène</p> <p>Biologiques</p> <p><u>Lipidiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- élévation des triglycérides- élévation du cholestérol <p><u>Hépatiques</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- élévation des transaminases- cholestérol

Effets indésirables des rétinoïdes

2.2.6. Les contre-indications (22.29)

L'acitrétine étant tératogène, elle est contre-indiquée :

- chez la femme enceinte
- chez la femme en période d'activité génitale.

Si le traitement est nécessaire, l'association à une contraception estroprogestative efficace est obligatoire. Celle-ci devra être poursuivie pendant au moins 2 ans après arrêt de l'acitrétine du fait d'une accumulation dans le tissu graisseux.

L'acitrétine est également contre-indiquée en cas :

- d'allaitement,
- d'hypervitaminose A, d'hyperlipidémie, d'insuffisance rénale ou hépatique,
- d'association aux tétracyclines et aux médicaments hépatotoxiques.

L'association à des inducteurs enzymatiques est déconseillée.

2.2.7. La surveillance

Elle est indispensable et principalement biologique avec dosage des enzymes hépatiques, du cholestérol et des triglycérides.

Lors des traitements prolongés, une surveillance osseuse et ophtalmologique doit être effectuée annuellement.

Chez l'enfant, l'évolution de la croissance et le développement osseux doivent être étroitement surveillés.

2.2.8. Les conseils du pharmacien

Lors de la délivrance d'une boîte de Soriatane *, le pharmacien doit s'assurer de la compréhension du traitement de la part du patient.

Il doit rappeler au patient, outre la nécessité d'une bonne observance du traitement :

- la contraception obligatoire
- la nécessité des contrôles biologiques réguliers.

Le pharmacien peut également jouer un rôle en conseillant le malade :

- éviter les aliments trop riches en lipides.
- graisser régulièrement les lèvres afin d'éviter ou d'atténuer les cheilites.

Il existe de nombreux produits sous forme de sticks ou de gels contenant vitamine E, allantoiné, acide acétyl mandélique...

substances visant à hydrater, nourrir les lèvres.

- rappeler que le port de lentilles de contact est fortement déconseillé à cause de la sécheresse oculaire engendrée par l'acitrétine.

Quelques produits indiqués dans le traitement des cheilites.

SPECIALITES	PROPRIETES PRINCIPES ACTIFS	ANTI - INFLAMMATOIRE	ANTI - RADICULAIRE	HYDRATANT	KERATINO GENIQUE	PHOTOPROTECTEUR
ROLIP-MANDELIC *	Ac acétyl mandélique				+	
TUBIAL *	Vitamine E Allantoïne	+	+	+		
KELYANE *	Vitamine E Filtre UV	+	+	+		+

EXTRAIT PRAXI PHARM

SUPPLEMENT AU 1240 - FEVRIER 1991

2.3. La PUVAthérapie

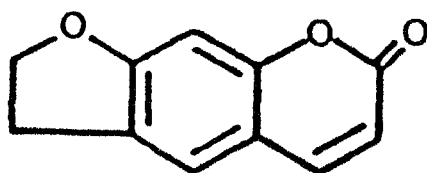
La PUVAthérapie est un procédé thérapeutique qui associe la prise d'un psoralène à une exposition aux ultra-violets de type A.

Les psoralènes sont des agents photosensibilisants qui sont activés au niveau de la peau par les rayonnements UVA.

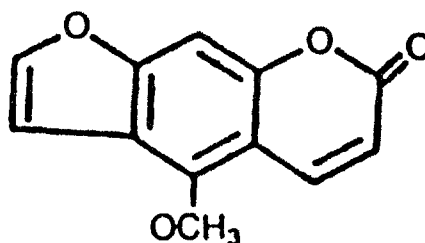
2.3.1. Les psoralènes (44)

Les psoralènes sont des isomères des furocoumarines, composés tricycliques formés par l'association d'un noyau furane et d'un noyau coumarine. Ceux qui sont actuellement utilisés en PUVAthérapie sont de structure linéaire.

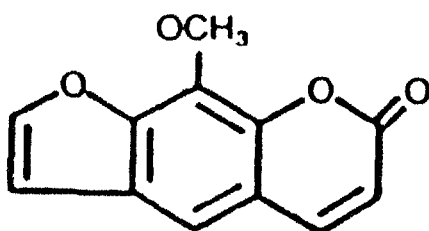
Cf Schéma.



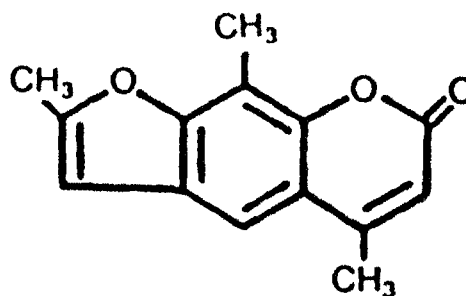
Psoralène



5-méthoxypsoralène



8-méthoxypsoralène



Triméthylpsoralène

Le 8 - méthoxypsoralène (8 MOP)

Il est extrait d'une plante, l'Ammi majus.

Commercialisé en France sous le nom de MELADININE *, il est disponible sous différentes formes :

- comprimés dosés à 10 mg
- solutions pour usage local
 - * solution faible à 0,100 g pour 100 ml
 - * solution forte à 0,750 g pour 100 ml.

Le 5 - méthoxypsoralène (5 MOP)

Il est extrait de l'huile essentielle de Bergamote.

Commercialisé en France sous le nom de PSORADERM 5*, on le trouve sous forme :

- comprimés à 20 mg.

Le triméthyl 4 - 5 - 8 Psoralène (TMP)

C'est un dérivé de synthèse, disponible dans les pharmacies hospitalières sous le nom de Trisoralène*.

Il est présenté sous forme :

- de comprimés à 5 mg.
- de solution à 0,5 mg pour 100 ml.

Il est essentiellement utilisé dans le traitement du Vitiligo.

2.3.2. Les Ultra violets type A (U.V.A.)

L'irradiation UVA est pratiquée dans des cabines adaptées ou à l'aide de modules permettant des irradiations localisées.

Le rayonnement émis s'étend de 320 à 450 nm avec un pic à 365 nm correspondant au maximum d'action biologique des psoralènes.

2.3.3. Mode d'action de la PUVAthérapie (22.28.44)

Sous l'influence des UVA, les psoralènes se fixent sur les bases pyrimidiques de l'ADN provoquant ainsi une inhibition des mitoses. La PUVA permet donc une diminution des proliférations cellulaires au niveau de l'épiderme. Elle affecterait également les lymphocytes et les polynucléaires présents dans les infiltrats cellulaires dermiques superficiels.

La PUVA présente un effet immunitaire par une réduction et une altération des lymphocytes T circulants.

Enfin, la PUVA provoque une pigmentation cutanée par stimulation de la mélanogénèse ce qui constitue une limite au traitement. L'augmentation des doses avec la répétition des expositions est nécessaire.

2.3.4. Indication

La PUVA est généralement préconisée dans les formes étendues de psoriasis vulgaire atteignant 30 à 40 % de la surface corporelle. Cette thérapeutique est réservée aux patients âgés de plus de dix huit ans.

2.3.5. Modalités du traitement (7.22.24.28.44.45.)

Un protocole standard qui fait suite aux travaux de PATHAK, prévoit l'absorption orale de psoralène 2 heures avant l'irradiation.

Le psoralène le plus utilisé est la Méladinine *, (car à la fois remboursé par la Sécurité Sociale et le moins coûteux), à la dose de 0,6 mg/kg, mais le Psoraderm 5* peut également être employé à la dose de 1,2 mg/kg. Il semble être mieux toléré que la Méladinine * sur le plan digestif.

Mais ce protocole ne tient pas compte des variations inter-individuelles concernant la valeur et le délai d'apparition du pic plasmatique du psoralène. L'étude de la pharmacocinétique de la Méladinine * permet de déterminer l'horaire optimal d'irradiation et éventuellement l'adaptation de la dose. Ceci permet d'obtenir un blanchiment des lésions avec une économie :

- du nombre de séances
- du nombre de joules

Les doses d'UVA sont administrées en fonction du phototype et sont augmentées progressivement.

PHOTOTYPE	CRITERES CLINIQUES	DOSE D'ATTAQUE (J)	PROGRESSION
I (Albinos)	Brûle toujours et et ne bronze jamais	Contre-indication relative	
II	Brûle toujours et bronze légèrement	1 à 2	0,5
III	Brûle modérément et bronze progressivement	2 à 4	1
IV	Brûle très peu et bronze toujours très bien	3 à 6	1,5
V	Brûle rarement et bronze intensément	3 à 6	1,5
VI (méditerranéen)	Ne brûle jamais et bronze très intensément	Mauvaise indication	

Les psoralènes peuvent être utilisés par voie locale sous forme de badigeons ou de bains.

Le recours aux bains est de plus en plus fréquent car ils permettent une répartition uniforme des psoralènes. Le 8 MOP et le TMP sont dilués dans de l'eau chaude et l'irradiation a lieu après 15 à 30 minutes de contact.

Le TMP est très actif localement et paraît plus efficace que le 8 MOP.

Les doses d'UVA préconisées sont inférieures à celles de la PUVA orale, de l'ordre de 0,04 à 0,125 J/cm² progressivement augmentées jusqu'à la dose maximale de 1 J/cm².

L'irradiation peut être générale ou localisée (psoriasis palmo-plantaire).

Le protocole général de la PUVAthérapie comporte une phase d'attaque avec 3 séances hebdomadaires pendant 6 à 10 semaines puis un traitement d'entretien avec 1 séance par semaine.

En général, une cure de PUVA comporte entre 15 et 30 séances.

2.3.6. Les effets indésirables (22.28.44.47)

Les principaux effets indésirables sont :

- la sécheresse cutanée qui est constante
- le prurit
- des douleurs cutanées avec sensation de brûlure
- une hypertrichose modérée
- l'érythème phototoxique, lié à un surdosage.

A plus long terme, les effets secondaires les plus sérieux sont :

- l'atteinte oculaire : les psoralènes pénètrent dans le cristallin d'où le risque de cataracte. Le port de lunettes anti UVA pendant l'irradiation en cabine et les heures suivantes est indispensable.
- le risque d'apparition de carcinomes baso-cellulaires et spino-cellulaires notamment lorsque les doses cumulatives sont supérieures à 1500 J/cm².

2.3.7. Contre indications

Les principales contre-indications sont représentées par la cataracte, la grossesse par mesure de prudence, les antécédents de cancers cutanés ainsi que les insuffisances rénales ou hépatiques et le SIDA.

2.3.8. Les conseils du pharmacien

- * Les lésions doivent avoir été au préalable décapées (vaseline salicylée).
- * Il est indispensable que les comprimés de psoralène soit pris en fonction de l'heure à laquelle l'irradiation sera effectuée.

La prise orale de psoralènes peut être accompagnée de laitages (yaourts...) afin d'être mieux tolérée sur le plan digestif.

- * Le port de lunettes de soleil filtrant les UVA est nécessaire dès la prise du médicament et pendant les 8 à 12 heures qui suivent.
- * Une fois la séance d'irradiation terminée, il faut éviter toute exposition au soleil en protégeant les parties découvertes à l'aide d'une crème photoprotectrice écran total.
- * Certains médicaments qui ont des propriétés photosensibilisantes doivent être évités lors du traitement par PUVAthérapie.
- * Après chaque séance, il faut veiller à hydrater la peau régulièrement avec des produits type Cold cream, vaseline.

2.4. La Ré PUVA

C'est l'association de rétinoïdes, en l'occurrence l'acitrétine, avec la PUVA thérapie. Cette combinaison est utilisée avec succès chez les psoriasiques présentant des plaques de psoriasis chroniques. Elle permet de réduire les doses d'UVA nécessaires au blanchiment. Lorsque celui-ci est obtenu, la PUVA thérapie est arrêtée, alors que les rétinoïdes sont poursuivis à des doses d'entretien.

2.5. Le Méthotrexate

En France, l'utilisation actuelle du méthotrexate dans le traitement du psoriasis est limitée du fait de l'apparition de traitements moins toxiques tels que la PUVA thérapie, l'acitrétine et la ciclosporine.

2.5.1. Structure (35)

Le Méthotrexate est un analogue structural de l'acide folique.

2.5.2. Activité (35)

Le mécanisme d'action du méthotrexate associerait à la fois une action freinatrice sur le "turn over" épidermique et un effet anti-inflammatoire par :

- une inhibition des leucotriènes B4 qui induisent la pénétration intra-épidermique des polynucléaires.
- un effet freinateur sur les lymphokines.
- une inhibition de fraction activée C5 du complément.

2.5.3. Indication (35)

En France, les spécialités à base de méthotrexate ne sont pas légalement indiquées pour le traitement du psoriasis alors qu'aux Etats-Unis le méthotrexate est prescrit par près de 50 % des dermatologues. Il est indiqué dans les psoriasis généralisés et pustuleux.

2.5.4. Schéma thérapeutique (22.32.35.36.)

Les doses de méthotrexate semblent être mieux tolérées sur le plan toxique lorsqu'elles sont administrées une fois par semaine.

En moyenne, la dose hebdomadaire varie de 15 à 25 mg. L'administration peut être intramusculaire, orale en prise unique ou en 3 prises espacées de 12 heures.

L'effet thérapeutique est rapide, le plus souvent dès la deuxième semaine de traitement. Le psoriasis est blanchi en 1 à 2 mois puis la dose hebdomadaire est progressivement réduite, de l'ordre de 2,5 mg par mois, jusqu'à l'obtention de la plus petite dose efficace, toujours administrée une fois par semaine.

2.5.5. Les effets indésirables (35.48.)

En général, ils sont liés à la dose et sont surtout dominés par des atteintes hématologiques et hépatiques, mais aussi gastro-intestinales, pulmonaires et par un effet tératogène. Cf tableau.

2.5.6. Les contre-indications (16.22.35.36)

Elles sont en rapport direct avec les effets secondaires. Ainsi, la grossesse, une hépatopathie évolutive, une insuffisance rénale chronique (risque d'accumulation de méthotrexate) constituent les principales contre-indications. Cependant, les syndromes d'immuno déficience, les infections dites actives (tuberculose, pyélonéphrites), la consommation abusive d'alcool doivent également être pris en compte.

EFFETS SECONDAIRES	MANIFESTATIONS
Hématologiques	Leucopénie)) Anémie) Doses - dépendants) Thrombopénie)
Hépatiques	Fibroses) Fonction de la) dose cumulative Cirrhoses)
Gastro intestinales	Anorexie Nausées, vomissements, diarrhées Stomatites aphteuses (rare)
Pulmonaires	Pneumopathies (rare) Insuffisances respiratoires aiguës
Dermatologiques	Alopécie discrète Photosensibilisation Ulcération cutanée Urticaires
Sur la reproduction	Tératogène Oligospermie

Effets indésirables du Méthotrexate.

Un certain nombre de médicaments tels que l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les sulfamides ne doivent pas être associés avec le méthotrexate car ils augmentent la fraction plasmatique libre du méthotrexate. De même l'association avec des médicaments hépatotoxiques est à proscrire.

2.5.7. La surveillance (16.35.36.)

Une surveillance rigoureuse durant le traitement s'impose donc. Elle comporte :

- une numération de la formule sanguine tout d'abord hebdomadaire puis mensuelle.
- une surveillance hépatique incluant un bilan hépatique mensuel.

Une dose cumulative de 1,5 g de méthotrexate impose une ponction biopsie hépatique qui sera renouvelée tous les 1 à 1,5 g supplémentaires.

Cette surveillance permet d'adapter les posologies, de détecter les effets secondaires avant qu'ils ne deviennent sérieux, d'interrompre le traitement si nécessaire.

En pratique, l'adhésion du patient à son traitement est primordial. Il devra prendre sa dose de méthotrexate de façon hebdomadaire et se soumettre à la surveillance biologique stricte ainsi qu'à la détection d'éventuels effets secondaires. Le malade doit être sensibilisé au problème du risque d'interactions médicamenteuses et notamment au problème de l'automédication avec l'aspirine.

2.6. Perspectives (22.32.)

La sulfasalazine utilisée habituellement dans le traitement des maladies inflammatoires digestives pourrait représenter un traitement efficace du psoriasis. Peu toxique, économique, elle serait indiquée lorsque les lésions trop étendues contre indiquent l'emploi d'une corticothérapie locale et que les autres traitements oraux (acitrétine, ciclosporine, PUVA ou méthotrexate) ne sont pas justifiés.

La somatostatine, les dérivés de l'acide fumarique et le kétoconazole sont également à l'étude.

VI - LE ROLE DU PHARMACIEN (14.39)

Dans son officine, le pharmacien peut intervenir à différents niveaux :

- * Tout d'abord en insistant sur la bonne observance des prescriptions médicales mais également sur les modalités d'emploi des différents traitements.
- * L'emploi de produits émoullissants et adoucissants peut être conseillé comme adjuvant aux traitements locaux ou généraux. Ils permettent à la fois de contrôler la desquamation mais aussi de réhydrater la peau et de calmer les irritations consécutives à certains traitements (Dithranol, PUVA...).

Le pharmacien peut donc proposer pour son conseil des produits sous forme de crème, de lait ou de bain selon les cas (Nutraplus*, Oléatum*, Aveeno*...) mais également la vaseline ou le cold cream.

- * Le psoriasis étant une maladie pouvant avoir une composante psychosomatique, les thérapeutiques visant le terrain anxieux sont utiles.
Ainsi, le recours à la phytothérapie peut être envisagé chez certaines personnes. Les plantes sédatives peuvent être recommandées telles que la valériane, l'aubépine, la passiflore.

D'autre part, la relaxation peut limiter les effets néfastes du stress chez les psoriasiques.

- * Le recours à l'homéopathie peut être proposé chez les malades qui ne rejettent pas cette médecine.

Le médicament de choix dans le psoriasis est l'arsenic :

- Arsenicum album : lorsque les desquamations sont fines ressemblant à de la farine.
- Arsenicum iodatum : lorsque les squames sont larges.

Un traitement de fond doit faire l'objet d'une consultation médicale.

* Sur le plan diététique, les huiles de poisson riches en acide eicosapentaénoïque (EPA), administrées sous forme de supplément alimentaire, pourraient être une alternative intéressante dans certains psoriasis.

* D'autre part, les cures thermales peuvent compléter un traitement local ou général.

L'action bénéfique des eaux thermales s'associe à celles du soleil et de la détente. La durée d'une cure varie de 18 à 21 jours et les résultats s'apprécient à long terme, l'action étant le plus souvent retardée et décalée dans le temps.

L'amélioration s'accroît et se prolonge au cours des cures successives.

En France, plusieurs stations thermales sont indiquées notamment, La Roche-Posay, Uriage, Saint-Gervais...
cf. tableau.

Des stations au bord de la Mer Morte et en Turquie sont également réputées dans le traitement du psoriasis.

Eaux Thermales Stations Thermales	Sulfurées	Chlorurées	Bicarbonatées	Sulfatées	Sélénium	Arsenic	Cuivre	Silicate	Zinc
Avène Les Bains		●	●					●	
Les Fumades Les Bains	●						●		
Moligt-les-Bains	●							●	
Neyrac-les-Bains			●						
Rochefort sur Mer		●		●		●			
La Roche Posay			●		●			●	●
Saint-Christau			●				●		
Saint-Gervais		●		●					
Tercis-les-Bains	●	●				●	●		
Uriage	●	●							

Principales stations thermales françaises indiquées dans le traitement du psoriasis.

* Il existe une association de malades atteints de psoriasis :

Association pour la lutte contre le psoriasis,
1, rue des Bois - 95520 OSNY.

Elle permet aux malades de mieux connaître leur maladie et fait le point sur les nouveautés thérapeutiques.

CONCLUSION

A ce jour, aucun traitement ne permet de guérir le psoriasis de façon radicale.

Les différentes thérapeutiques n'ont qu'une activité symptomatique en réduisant la prolifération cellulaire et l'inflammation. Elles permettent de blanchir le psoriasis de manière plus ou moins complète de façon à soulager le malade.

Le problème des rechutes à l'arrêt du traitement d'attaque se pose parfois, et il faut tenter de les éviter en utilisant judicieusement l'éventail thérapeutique.

Si ces traitements sont efficaces, leur toxicité paraît représenter l'obstacle le plus important quant à leur utilisation à long terme notamment avec les traitements généraux tels que la PUVAthérapie et la ciclosporine.

C'est pourquoi les recherches continuent afin d'obtenir un médicament se rapprochant le plus possible du médicament idéal qui doit être à la fois efficace, sans danger et acceptable par le malade.

Enfin, le pharmacien d'officine lors du contact avec les malades, grâce à ses explications, ses conseils, participe à la bonne observance du traitement. A cette occasion, il doit également insister auprès du psoriasique sur la nécessité d'adopter une bonne hygiène de vie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Anthraline : un retour en force
Abstract dermato, 1991, 42, 40
- 2 - AUFFRET N.
Encyclique sur la ciclosporine
Abstract dermato, 1991, 114, 23-29
- 3 - AUFFRET N.
Le calcipotriol, traitement efficace du psoriasis
Abstract dermato, 1992, 137, 3
- 4 - AUFFRET N.
Retinoides connection
Abstract dermato, 1991, 108, 18 - 19
- 5 - BARBET M.L.
Les nouveaux rétinoïdes
Abstract dermato, 1988, 37, 19-22
- 6 - BARKER J.N.W.N.
The physiopathology of Psoriasis
Lancet, 1991, 338, 227 - 230
- 7 - BONNOT D.
Optimisation de la photochimiothérapie par le dosage des
5 et 8 méthoxypsoralène dans les liquides biologiques :
études sur 529 sujets
Thèse pharmacie, Grenoble, 1991.
- 8 - BOREL J.F., ROBERT O.
La ciclosporine
La Recherche, 1989, 20, 211, 763 - 771
- 9 - BOS J.D., VAN JOOST TH., POWLES A.V., MEINARDI M.M.H.M.
HEULE F., FRY L.
Use of cyclosporin in Psoriasis
Lancet, 1989, 23/30, 1500 - 1502
- 10 - 5e symposium international sur le psoriasis
Abstract dermato, 1991, 136, 4 p.

- 11 - CONSOLI S.
Peau et psychosomatique
Le journal du jeune praticien, 1991, suppl 209, 1 - 13
- 12 - COOPER KD, VOORHEES J.J., FISHER G., CHAN L.S.,
GUPTA A.K.,
Effects of cyclosporine on immunologic mechanisms in
psoriasis
J. Am. Acad. Dermatol, 1990, 23, 6, 1318 - 1328
- 13 - CZARNETZKI B.M.
Vitamin D3 in dermatology : A critical appraisal
Dermatologica, 1989, 178, 184 - 188
- 14 - Dictionnaire Vidal 1990
- 15 - DANIEL F.
Le Psoriasis
In Dictionnaire de Dermatologie
Ed Masson, 1990
- 16 - DUBERTRET L.
Le Psoriasis
In Therapeutique dermatologique, L. Dubertret
Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 1991, 501 - 511
- 17 - DUPUY P.
Cyclosporine
In Thérapeutique dermatologique, L. Dubertret
Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 1991, 746 - 752
- 18 - FEUTEN G., LABURTE C., KRUPP P.
Safety and tolerability of cyclosporin A in Psoriasis
In cyclosporin A and the skin, Royal Society of
Medecine Services International Congress and symposium
Series, 1992, 192, 3 - 12.
- 19 - FRADIN M.S., ELLIS C.N., VOORHEES J.J.
Efficacy of ciclosporine A in Psoriasis : a summary
of United States'S experience
Br J. Dermatol, 1990, 122, suppl 136, 21 - 25
- 20 - FUCHS D., SEPP N., SUSANNE B., FRITSCH P., WATCHER H.
Immune activation and Psoriasis
Lancet, 1991, 338, 759

- 21 - GROSSHANS E., SAMSOEN M.
Histologie de la peau normale, Histochimie et microscopie électronique.
Encycl. Méd. Chir., Dermatologie, 1977, 12220 A10
- 22 - GUILHOU J.J.
Psoriasis Traitement
Encycl. Méd. Chir., Dermatologie, 1992, 12310 A 30, 8 p
- 23 - GUILHOU J.J.
Psoriasis, Histopathologie, Histogénèse et étiopathogénies
Encycl. Méd. Chir. Dermatologie, 1992, 12310 A 20, 6 p
- 24 - GUILHOU J.J., MEYNADIER J.
Le Psoriasis
In Dermatologie Vénérologie, SAURAT J.H., CHAPELLE J.M., GROSSHANS E., LAUGIER P.
Ed. Masson, 1990
- 25 - HEMAR A., MOTTA I., TRUFFA - BACHI P., DAUTRY VARSAT A.
Mode d'action de la ciclosporine A : Aspects moléculaires
Annales de l'Institut Pasteur, 1991, 3, 187 - 196
- 26 - KHANDKE L et AL.
Cyclosporine in Psoriasis treatment
Arch. dermatol, 1991, 127, 1172 - 1179.
- 27 - KRAGBALLE K., FOGH K., SOGAARD H.
Long term efficacy and tolerability of topical Calcipotriol in Psoriasis
Acta Derm Vénérolog, 1991, 71, 475 - 478
- 28 - LABORATOIRES PROMEDICA
Meladinine (méthoxsalène), études
Mise à jour 1989
- 29 - LABORATOIRES ROCHE
Soriatane
Guide d'utilisation en dermatologie, 1991
- 30 - LABORATOIRES SANDOZ
Psoriasis sévère, SANDIMMUN en Pratique, 1992
- 31 - MAZER J.M.
Ciclosporine et Psoriasis
Rev. Prat., 1991, 41, 22, 2183 - 2184

- 32 - MENTER A., BARKER JNW
Psoriasis in Practice
Lancet, 1991, 338, 231 - 234

- 33 - MOULONGUET - MICHAU I.
Corticothérapie locale
In Thérapeutique Dermatologique, L. Dubertret
Ed. Flammarion Médecine - Sciences, 1991, 739 - 745.

- 34 - NAJJAM W.
Le Psoriasis et les différents modes de traitements
Thèse Pharmacie, Grenoble, 1987

- 35 - PLANTIN P., SARAUX A., GUILLET G.
Méthotrexate en dermatologie : aspects actuels
Ann. Dermatol. Vénérolog., 1989, 116, 109 - 115

- 36 - ROENIGK H.H., AUERBACH R., MAIBACH H.I., WEINSTEIN G.D.
Méthotrexate in Psoriasis : Revised Guidelines
J.Am. Acad. Dermatol., 1988, 19, 1, 145 - 156

- 37 - ROSENBERG EW, NOAH P.W., SKINNER R.B., VANDER-ZWAAG,
WEST S.K., BROWDER J.F.
Microbial Associations of 167 Patient with Psoriasis
Acta. Derm. Vénérolog. 1989, Suppl. 146, 72 - 75.

- 38 - Sandimmun et Psoriasis
Le concours médical, 1990, 16

- 39 - SAREMBAUD A.
Abrégé Homéopathie
Ed. Masson 1991

- 40 - SEILLER M., VAUTION C.
Les Pommades
Le moniteur internat, 1989, 14, 52 - 61

- 41 - SHROOT B
Anthralin
Dermatologica, 1986, 173, 261 - 263

- 42 - STABERG B., ROED - PETERSEN J., MENNE T.
Efficacy of topical treatment in Psoriasis
with MC 903 a new vitamin D analogue
Acta Derm. Vénérolog. 1989, 69, 147 - 150

AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : Le Point en 1992
sur les traitements du psoriasis

CANDIDAT : M ^{lle} PIOTELAT Catherine

VU

GRENOBLE, le 24 septembre 1992 Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 30/09/1992

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble 1



A. NEMOZ

