



HAL
open science

Psoriasis en plaques : intérêts et freins à la prescription des nouvelles biothérapies

Hassna El Bakkali

► **To cite this version:**

Hassna El Bakkali. Psoriasis en plaques : intérêts et freins à la prescription des nouvelles biothérapies. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03528425

HAL Id: dumas-03528425

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03528425v1>

Submitted on 17 Jan 2022

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



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2020

**PSORIASIS EN PLAQUES : INTERÊTS ET FREINS A LA PRESCRIPTION
DES NOUVELLES BIOTHERAPIES**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Hassna EL BAKKALI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 17/01/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Jean BRETON

Membres :

M. Walid RACHIDI (directeur de thèse)

Mme Marie JOYEUX-FAURE

Mme Lala BENATOU

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste actualisée des enseignants – UFR de Pharmacie, Grenoble

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :

Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Remerciements

La thèse est une étape cruciale pour un étudiant en pharmacie puisqu'elle conclue six années d'étude et permet l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie. Je souhaite donc, dans un premier temps remercier mes parents et mes frères et sœurs, pour leur soutien et leurs encouragements au cours de ces six années.

Je tiens aussi à remercier Walid Rachidi, mon directeur de thèse, pour son investissement et sa gentillesse, mais également pour la confiance qu'il m'a accordée.

Un grand merci également à Jean Breton, d'avoir accepté d'être président de mon jury.

Je remercie également le Docteur Marie Joyeux-Faure et le Docteur Lala Benatou, de m'avoir fait l'honneur d'être membres de mon jury.

Mon expérience au sein du Laboratoire Lilly, en dermatologie, m'a encouragé à traiter ce sujet. Je tenais donc à remercier mes collègues pour leur aide et leur accompagnement dans mon travail au quotidien et dans cette thèse.

Pour finir, un grand merci à tous mes amis de pharmacie, sans eux mes six années d'étude n'auraient pas été aussi joyeuses et inoubliables.

Sommaire

Psoriasis en Plaques : Intérêts et Freins à la Prescription de Biothérapies

Liste actualisée des enseignants – UFR de Pharmacie, Grenoble	2
Remerciements.....	5
Sommaire.....	6
Liste des tableaux et des figures	10
Liste des abréviations, acronymes, symboles, unités	13
Introduction.....	16
Partie I : Le psoriasis : une maladie inflammatoire chronique et auto-immune invalidante	18
A. Le psoriasis.....	18
1. Définition du psoriasis (1, 2, 3)	18
2. Les différents types de psoriasis (1, 2, 4)	19
3. Mécanismes cellulaires impliquées (5, 6, 7, 8)	23
4. Etiologies	26
B. Le patient psoriasique	30
1. Epidémiologie du psoriasis (19)	30
2. Une maladie invalidante (20-22).....	31

3.	Comorbidités associées	32
4.	Errance thérapeutique (23, 27, 28).....	34
C.	Le diagnostic de la maladie et l'évaluation de la gravité	35
1.	Diagnostic (29, 30).....	36
2.	Diagnostic différentiel (31).....	38
3.	Les scores d'évaluation de la gravité	39
Partie II : L'innovation thérapeutique de ces dernières années : une opportunité pour les professionnels de santé et pour leurs patients		
		43
A.	Les traitements locaux	45
1.	Les dermocorticoïdes (37 – 41).....	45
2.	Les analogues de la vitamine D (42-44)	47
3.	Les kératolytiques (38, 45)	48
4.	Les rétinoïdes (46, 47).....	49
5.	Les emollients et hydratants (2, 48, 49).....	50
B.	Les traitements systémiques non biologiques	51
1.	La photothérapie.....	51
2.	Les rétinoïdes oraux (55, 56).....	54
3.	Les immunosuppresseurs.....	58
C.	Les biothérapies.....	66
1.	Les anticorps anti-TNF α (70, 71)	71

2.	Les anticorps anti-IL 12/23	81
3.	Les anticorps anti-IL17	84
4.	L'anticorps anti IL 23	99
Parties III : Biothérapies : Réalités du marché et freins à leur prescription.....		105
A.	Le marché	105
1.	Les acteurs du marché	105
2.	Les chiffres du marché	119
B.	Les freins à la prescription	128
1.	Les recommandations de la Société Française de Dermatologie (110).....	129
2.	Le prix des nouvelles biothérapies.....	134
3.	Le réseau ville-hôpital	137
C.	Discussion	139
Conclusion		146
Bibliographie.....		148
Annexes		168
Annexe 1 : Formulaire de calcul du score PASI de la société française de dermatologie (33).....		168
Annexe 2 : Formulaire de calcul du score PGA de la société française de dermatologie (33).....		169
Annexe 3 : Formulaire de calcul du score IGA modèle 2011 de la HAS (34).....		170

Annexe 4 : Formulaire de calcul du score DLQI de la société française de dermatologie (33).....	171
Annexe 5 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du psoriasis (35)	172
Annexe 6 : Arbre décisionnel dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique (110).....	173
Serment de Galien	174
Résumé de la thèse.....	175

Liste des tableaux et des figures

Figure 1 : Caractéristiques des patients psoriasiques inclus dans l'étude CITY-PSO : les types de psoriasis (3).....	19
Figure 2 Plaque de psoriasis au niveau du cuir chevelu	19
Figure 3 Psoriasis vulgaire sévère avec atteinte des membres inférieurs	19
Figure 4 Plaque de psoriasis vulgaire au niveau du coude	19
Figure 5 Psoriasis en goutte	20
Figure 6 Psoriasis des plis	21
Figure 7 Psoriasis pustuleux.....	22
Figure 8 Psoriasis érythrodermique	22
Figure 9 Physiopathologie du psoriasis (87)	23
Figure 10 : Différenciation des Lymphocytes T (LT) CD4 naïfs en Lymphocytes TH-1 ou Lymphocytes TH-17 (87)	24
Figure 11 Activation des lymphocytes T (5)	25
Figure 12 Boucle de rétroaction inflammatoire par les cytokines (87).....	26
Figure 13 Plaque de psoriasis : lésion élémentaire typique.....	37
Figure 14 Cabine de photothérapie UV (131)	53
Figure 15 Schéma d'initiation de l'aprémilast	64
Figure 16 Personnage de patient atteignant au moins un PASI 75 (77)	79
Figure 17 Résultats sur le pourcentage de réponses PASI 75 après 12 semaines de traitement (étude ACCEPT) (80)	84
Figure 18 Pourcentage de répondeurs PASI 75 (Eude FIXTURE) (83).....	87
Figure 19 Taux de patient atteignant un PASI 90 à s16 (84)	88
Figure 20 Données de tolérance à 52 semaines (84)	89
Figure 21 Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 (Etude Uncover) (87).....	91
Figure 22 Pourcentage de répondeurs SPGA 0/1 à la semaine 12 (Etude Uncover) (87).....	92
Figure 23 Tolérance : Période d'induction de 12 semaines (Etude Uncover) (87).....	92
Figure 24 Pourcentage de patients ayant atteint un PASI 90 (Etude IXORA-S) (87)	94

Figure 25 Tableau de tolérance (Etude IXORA-S) (87)	95
Figure 26 répondeurs PASI 75 et PASI 100 (étude AMAGINE-2 et AMAGINE-3) (90)	98
Figure 27 Tableau de tolérance (étude AMAGINE-2 et AMAGINE-3) (90)	98
Figure 28 Proportion de patients atteignant un PASI 90 dans les groupes sécukinumab et guselkumab (étude ECLIPSE) (96)	103
Figure 29 Densité de dermatologue par région en France, en 2018 (98, 99)	107
Figure 30 Logo de l'association France Psoriasis (100)	108
<i>Figure 31 "Je m'affiche en marcel" : campagne 2019 2020 de France Psoriasis (100)</i>	<i>110</i>
Figure 32 Logo de la SFD	110
Figure 33 Logo des JDP (101)	111
Figure 34 Logo du GrPSO (102)	111
Figure 35 Logo ResoPSO (103)	112
<i>Figure 36 Circuit de commercialisation d'un médicament sur le marché français (105)</i>	<i>115</i>
Figure 37 Campagne de communications "Points Conseils Psoriasis" en pharmacie.....	117
<i>Figure 38 Deux affiches de la campagne "C'est possible" (108)</i>	<i>119</i>
<i>Figure 39 Part de marché des classes de biologiques dans l'indication psoriasis en plaque en France, en 2019 (109).....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 40 Patients psoriasiques traités par biologiques par ligne thérapeutique (109).....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 41 Part de marché des classes de biologiques dans l'indication psoriasis en plaque, par ligne de traitement, en France, en 2019 (109)</i>	<i>122</i>
Figure 42 Diagramme en radar de données multivariées, concernant 5 molécules, recueillies auprès des sondés	124
Figure 43 Tableaux de résultats des critères qualitatifs concernant un médicament, selon les sondés	125
Figure 44 Arbres décisionnels pour la modification d'un traitement systémique dans la prise en charge d'un psoriasis modéré à sévère (110).....	130
Figure 45 Recommandations françaises par la SFD de traitement par systémique dans le psoriasis en plaque sans comorbidités (110)	132

Figure 46 Réseau pour tous les résultats au niveau de la classe : la taille des nœuds est proportionnelle au total nombre de participants inclus dans chaque étude et l'épaisseur des lignes est proportionnelle au nombre d'études évaluant chaque comparaison directe	140
Figure 47 Variation du DLQI moyen entre la semaine 0 et la semaine 12 (étude UNCOVER 2) (87)	141
Figure 48 Proportion de patients ayant atteint la réponse DLQI 0/1 au cours du temps (étude IXORA-S) (87)	142
Figure 49 Evaluation de l'impact de la maladie évalué par le score WPAI-PSO à la semaine 52 par rapport à l'inclusion : sécukinumab versus ustekinumab, dans l'étude CLEAR (84).....	143

Liste des abréviations, acronymes, symboles, unités

ALD : Affections Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Adénosine MonoPhosphate

AMPC : Adénosine MonoPhosphate Cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Anti-IL12/23 : Anticorps dirigé contre l'IL12/23

Anti-IL17 : Anticorps dirigé contre l'IL17

Anti-IL23 : Anticorps dirigé contre l'IL23

Anti-PDE4 : Anticorps dirigé contre la PDE4

Anti-TNF α : Anticorps dirigé contre le TNF α

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BSA : Body Surface Area (ou Index de surface corporelle atteinte)

CARD14 : Caspase Recruitment Domain family member 14

CEPS : Comité Economique aux Produits de Santé

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CT : Commission de la Transparence

DC : Cellule Dendritique

DLQI : Dermatology Life Quality Index

GR : Récepteurs aux Glucocorticoïdes

GRE : Glucorticoid Response Element

GrPSO : Groupe de Recherche sur le PSOroriasis

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN- α : Interféron alpha

IFN- γ : Interféron gamma

IGA : Investigator's Global Assessment

IL : Interleukine

LT : Lymphocytes T

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

PASI : Psoriasis Area and Severity Index. Le PASI peut être donnée en valeur absolue, ou en delta.

PGA : Physician Global Assessment

PPG : Programme de Prévention Grossesse

PSORS : PSORiasis Susceptibility

ResoPso : Réseau national spécialisé dans la prise en charge du psoriasis

SFD : Société Française de Dermatologie

SMR : Service Médicale Rendu

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SS : Sécurité Sociale

TCGF : Facteur de Croissance des Lymphocytes T

Th1 : Lymphocytes Th1

Th2 : Lymphocytes Th2

Th17: Lymphocytes Th17

TNF α : Tumor Necrosis Factor- α

Introduction

Le psoriasis est une maladie auto-immune chronique de la peau, caractérisée par des plaques de couleur rouge recouvertes de squames. Ces plaques peuvent être présentes sur tout le corps avec des localisations particulières au niveau du cuir chevelu, des coudes, des genoux, de la région lombosacrée, des ongles et des paumes et plantes des pieds et des mains.

En mai 2014, la 67ème Assemblée Mondiale de la Santé adopte la Résolution de l’OMS reconnaissant le psoriasis comme « une maladie chronique, non-contagieuse, douloureuse, inesthétique et invalidante, pour laquelle il n’existe aucun traitement de guérison ».

En effet les plaques de psoriasis se révèlent être très handicapantes pour le patient psoriasique. D’une part pour le prurit et la douleur qui les accompagnent, et d’autre part par l’aspect inesthétique des plaques. En effet les plaques peuvent être visibles par d’autres individus, provoquant une honte, ou encore une peur du rejet.

A cela peut s’ajouter un diagnostic de la maladie long et un parcours de soin non optimal, aboutissant à une errance thérapeutique courante chez le patient psoriasique.

Tous ces aspects concernant la maladie, et le patient seront abordés dans la première partie de cette thèse.

Beaucoup de traitements sont indiqués dans le psoriasis : des traitements topiques, des traitements systémiques non biologiques, mais également des

biothérapies. Le psoriasis est une maladie chronique, aucun traitement ne permet de le guérir. Néanmoins les traitements existants sont très efficaces, notamment les biothérapies, qui peuvent aller jusqu'à effacer les symptômes de la maladie.

Ces traitements innovants sont une réelle opportunité pour le dermatologue et pour son patient qui pourra retrouver une bonne qualité de vie.

Nous verrons cela dans une seconde partie.

Dans une troisième partie nous nous intéresserons au marché très concurrentiel du psoriasis, et notamment à la prescription de ses nouvelles biothérapies.

Partie I : Le psoriasis : une maladie inflammatoire chronique et auto-immune invalidante

A. Le psoriasis

1. Définition du psoriasis (1, 2, 3)

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau en partie expliquée par un dérèglement du système immunitaire induisant une accélération du cycle de croissance des cellules de la peau. Ce renouvellement accéléré de l'épiderme est induit par des facteurs internes et externes (environnement, génétique, infectieux, thérapeutiques, psychologiques, alcool/tabac, obésité) qui entraîne un stress cellulaire se traduisant par un *Turn-over* augmenté des kératinocytes. C'est-à-dire une croissance excessivement rapide des cellules qui mûrissent en 3 jours contre 28 jours dans les situations normales de croissance cellulaire. De ce court délai de maturation en découle une différenciation aberrante en kératinocytes et une difficulté des cellules à se détacher de la peau et à être éliminées.

C'est ce processus accéléré en plus d'une anomalie au niveau de la différenciation des cellules épithéliales qui entraîne une inflammation de la peau. Cette inflammation est visible sous la forme de plaques rouges souvent irritantes, et par une accumulation de peaux mortes appelées squames.

Le psoriasis atteint toutes les zones du corps avec des localisations particulières au niveau du cuir chevelu, des coudes, des genoux, de la région lombosacrée, des ongles

et des paumes et plantes des pieds et des mains.

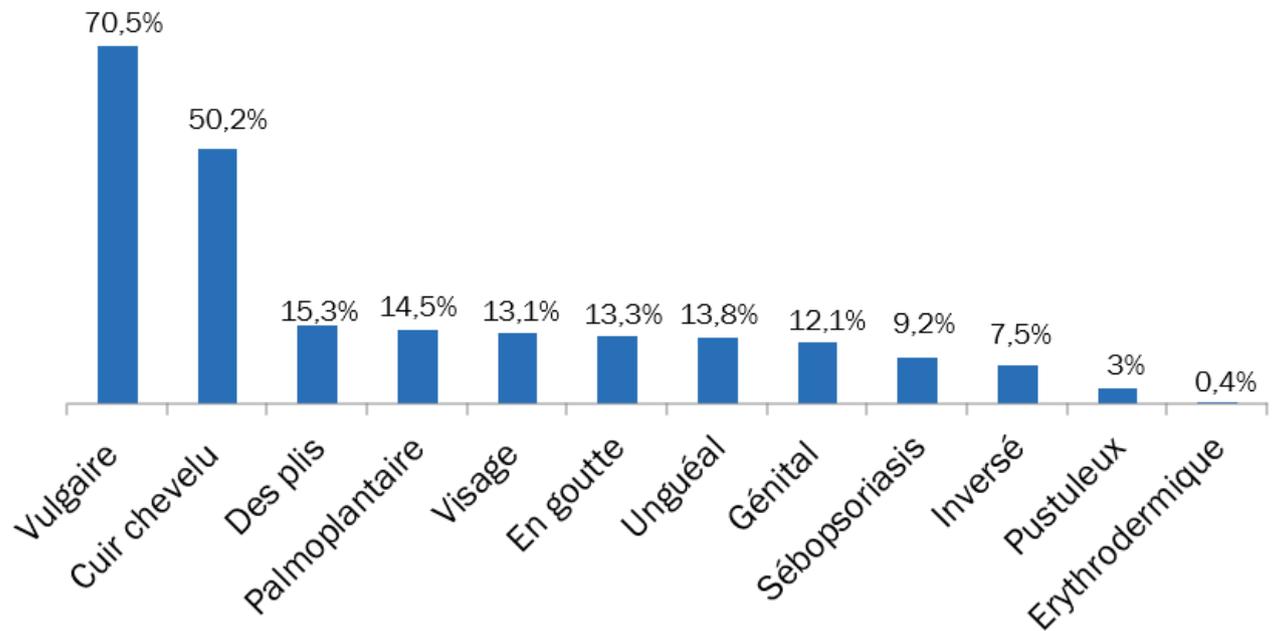


Figure 1 : Caractéristiques des patients psoriasiques inclus dans l'étude CITY-PSO : les types de psoriasis (3)



Figure 4 Plaque de psoriasis vulgaire au niveau du coude



Figure 2 Plaque de psoriasis au niveau du cuir chevelu



Figure 3 Psoriasis vulgaire sévère avec atteinte des membres inférieurs

2. Les différents types de psoriasis (1, 2, 4)

Il existe différentes formes de psoriasis :

2.1. *Le psoriasis en plaques*

Appelé également "psoriasis vulgaire", est la forme la plus fréquente puisqu'elle concerne plus de 80 % des formes de psoriasis. Il se caractérise par des plaques rouges, épaisses et bien délimitées, recouvertes de squames blanchâtres. Les coudes, les genoux et le cuir chevelu sont les zones les plus touchées. Ces lésions sont accompagnées de prurit plus ou moins sévère.

2.2. *Le psoriasis en gouttes*

Cette forme rare touche moins de 2 % des patients. Elle concerne plutôt des enfants et des adolescents. Cette forme de psoriasis débute de manière brutale, à la suite d'une infection ORL. Il se caractérise par des papules rondes, nombreuses, roses ou rouges avec des squames fines sur l'ensemble du corps, provoquant de fortes démangeaisons. Il peut précéder un psoriasis en plaques.



Figure 5 Psoriasis en goutte

2.3. *Le psoriasis inversé*

Dît également le « psoriasis des plis » est une forme rare également qui représente 3 à 7% des psoriasis. Il se présente au niveau des plis de la peau : sillons interfessiers, sous les seins, ou encore au niveau des aisselles. Cette forme est liée à la transpiration et aux frottements cutanés. Le psoriasis inversé peut précéder l'apparition d'un psoriasis en plaques ou y être associé.



Figure 6 Psoriasis des plis

Des formes de psoriasis dites graves, peuvent engager le pronostic vital du patient :

2.4. *Le psoriasis pustuleux*

Cette forme rare et sévère de psoriasis peut précéder l'apparition d'un psoriasis en plaques ou y être associé. Elle apparaît sous forme de pustules rouges et œdémateuses avec présence de pus. Il peut apparaître sous 2 formes : localisé au niveau palmo-plantaire ; ou généralisé. Dans ce cas, il touche alors l'ensemble du corps et s'accompagne de fièvre, de frissons et d'un épuisement.



Figure 7 Psoriasis pustuleux

2.5. Le psoriasis érythrodermique

C'est une forme de psoriasis généralisé qui atteint plus de 90% de la surface corporelle. La desquamation est abondante et généralisée. La peau est alors rouge vif (érythrodermie). Cette forme grave de psoriasis s'accompagne de fièvre et de frissons et peut se compliquer par une surinfection, et/ou par des anomalies hydro-électrolytiques. Une hospitalisation est nécessaire pour sa prise en charge.

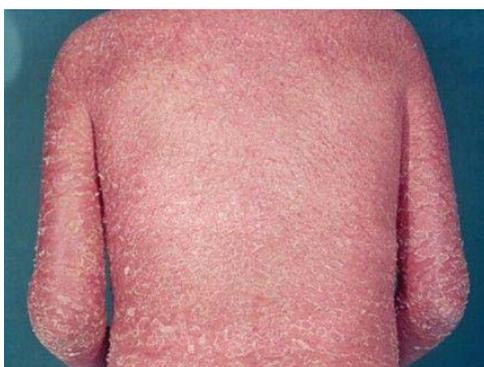


Figure 8 Psoriasis érythrodermique

Nous nous intéresserons au psoriasis en plaque dans la suite de cette thèse.

3. Mécanismes cellulaires impliqués (5, 6, 7, 8)

La formation d'une plaque de psoriasis se déroule en cinq étapes et implique trois types de cellules : les kératinocytes, les lymphocytes T (LT) et les cellules dendritiques (DC) (figure 9).

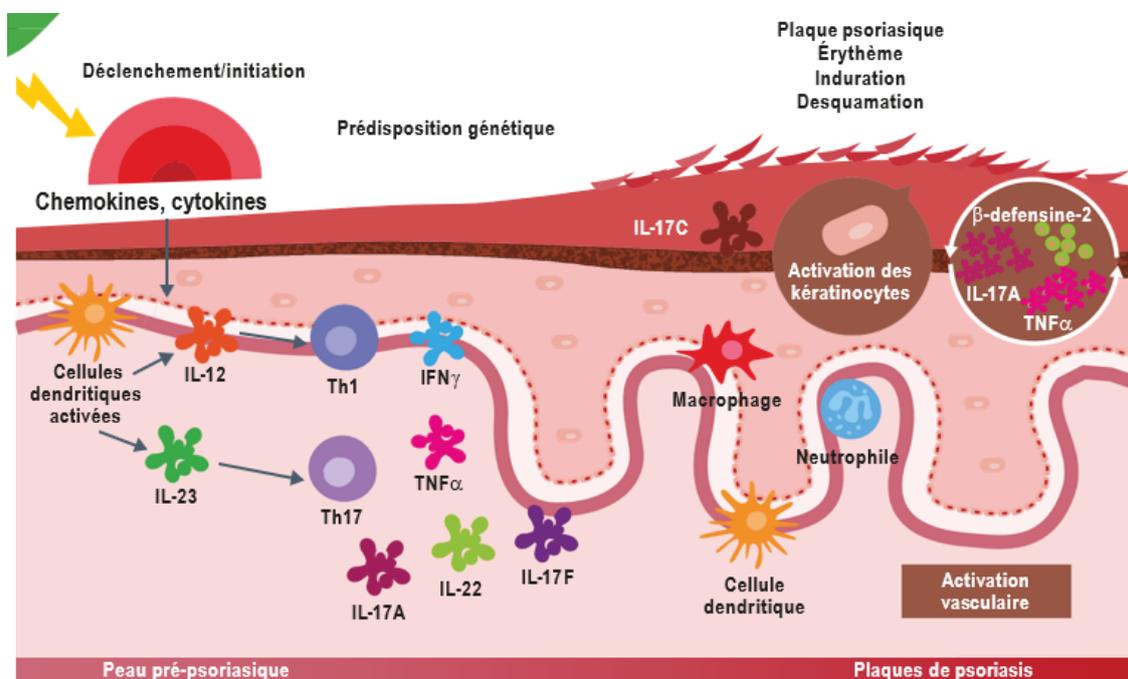


Figure 9 Physiopathologie du psoriasis (87)

3.1. Etape 1 : L'activation de l'immunité innée

La première étape consiste à l'activation par des *stimuli* environnementaux des cellules dendritiques (CD) : il s'agit de l'immunité innée. Les CD activées produisent de grandes quantités de cytokines (interleukine 12 -IL12-, interleukine 23 -IL 23-) et sont

également des Cellule Présentatrice de l'Antigène (CPA) c'est-à-dire qu'elles captent et présentent les antigènes aux LT naïfs.

3.2. Etape 2 : L'activation de l'immunité adaptative

Suite à l'activation de l'immunité innée, il y a l'activation de l'immunité adaptative. Les CD activés produisent donc l'IL 12 et l'IL 23 qui entraînent respectivement, la différenciation des LT naïf en lymphocytes Th1 et Th17.

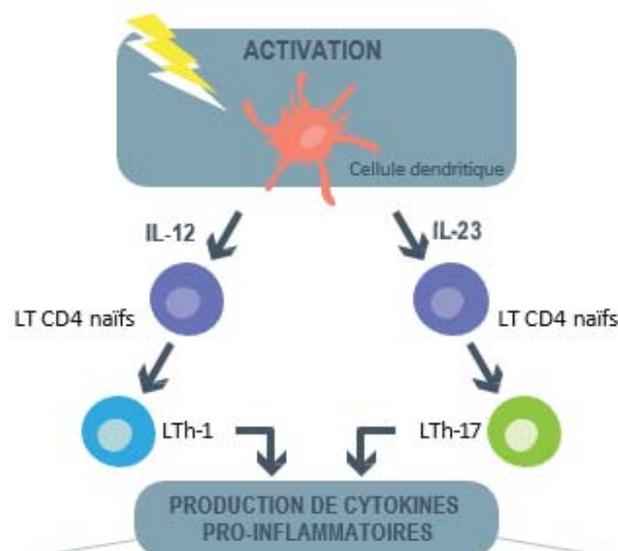


Figure 10 : Différenciation des Lymphocytes T (LT) CD4 naïfs en Lymphocytes TH-1 ou Lymphocytes TH-17 (87)

3.3. Etape 3 : Amplification de la réponse immunitaire par les lymphocytes

La troisième étape consiste en la production à grande échelle de cytokines et chémokines par les kératinocytes, les cellules dendritiques et les LT activés. Les

lymphocytes Th1 produisent et sécrètent de l'INF γ , IL 2 et du TumorNecrosisFactor- α (TNF α) responsable notamment de la néo-vascularisation et de l'activation kératinocytaire et endothéliale (figure 11). Les lymphocytes Th17, eux, libèrent de l'IL-17, IL-22 et du TNF α responsables du recrutement cellulaire et de l'hyperplasie kératocytaire (figure 11).

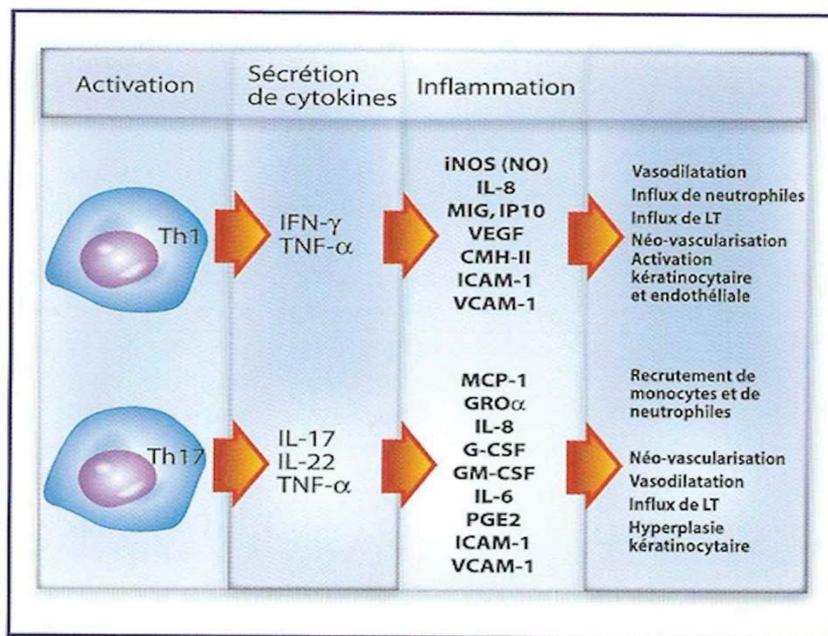


Figure 11 Activation des lymphocytes T (5)

3.4. Etape 4 : L'angiogenèse

Le processus continue donc par l'activation par les cytokines de l'endothélium vasculaire, de l'angiogenèse et par le recrutement de leucocytes dans l'épiderme. Les kératinocytes sont activés en continu, et la durée de leur cycle cellulaire est réduite dans le psoriasis. Ils hyperprolifèrent, arrivent prématurément à maturité et ont un index mitotique plus élevé.

3.5. Etape 5 : Le cercle vicieux

Les kératinocytes hyperprolifèrent donc avec un programme de différenciation altéré et continuent de produire des chémokines et des cytokines qui entraînent le recrutement cellulaire, l'inflammation et également la dérégulation de leur prolifération (figure 12). Le mécanisme est donc auto-entretenu par une boucle de rétroaction inflammatoire, ce qui entraîne *in fine* une amplification de la réponse inflammatoire.

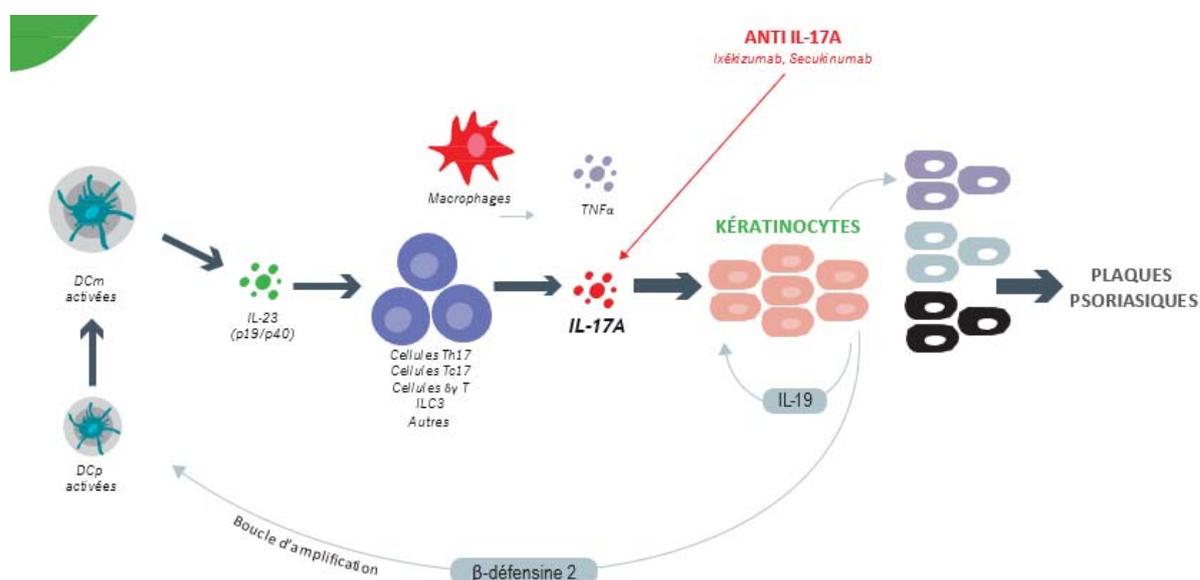


Figure 12 Boucle de rétroaction inflammatoire par les cytokines (87)

4. Etiologies

Tout d'abord, le psoriasis n'est pas une dermatose contagieuse. Il survient chez des personnes génétiquement prédisposées à la suite d'un facteur déclenchant, qu'il soit physique ou psychologique. Il n'y a pas été mis en évidence de cause unique au psoriasis, ni même de point de départ exact, cependant de nombreux facteurs de risques

ont été identifiés : des facteurs de risque génétique, et des facteurs de risque environnementaux d'ordre infectieux et psycho-physiologique.

La combinaison de ces facteurs génétiques et environnementaux, serait à l'origine de la maladie.

4.1. Facteurs de risques génétiques (5, 9-15)

La présence de nombreux leucocytes (cellules de l'immunité) dans le derme, suggère le rôle principal du système immunitaire dans le psoriasis. Ainsi l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun a été retenu.

Cette maladie auto-immune a une prédisposition génétique puisque près de 30 % des personnes atteintes ont un membre de leur famille touché également. Plusieurs gènes ont été identifiés comme marqueurs de risque du psoriasis, parmi eux figure le *PSORS* (*PSORiasis Susceptibility*) dont 9 locus de susceptibilité sont identifiés (nomenclature *PSORS* 1-9) :

- Le locus *PSORS 1* est le gène le plus fréquemment retrouvé. Situé sur chromosome 6 p. 21 codant le complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA) de type 1, il est notamment associé à l'allèle *HLA-Cw6*. Les porteurs de cet allèle auraient 10 fois plus de risque de développer un psoriasis en plaque. De plus, cet allèle est retrouvé dans 85% des cas chez les patients ayant développé un psoriasis dans l'enfance, contre 15 % chez les patients qui ont développé la maladie à l'âge adulte. Aussi, *PSORS 1* est localisé près du gène codant pour une protéine clé de la desquamation.

PSORS 4 se situe près des gènes codant la différenciation kératinocytaire.

PSORS 2 sur le chromosome 17q et *PSORS 3* sur le chromosome 4 sont également associées à la maladie.

PSORS8 (chromosome 16q) correspond au même locus de susceptibilité que la maladie de Crohn, une autre maladie inflammatoire.

D'autres gènes ont été identifiés, et il faut probablement la conjonction de plusieurs anomalies génétiques pour exprimer la maladie :

- Le gène *IL-12B* code la sous unité p40 commune aux deux protéines hétérodimériques l' IL-12 et IL-23.
- L'IL-23 est indispensable à la croissance et à la survie des cellules Th17 produisant IL-17. En effet la voie IL-23 / Th17 est surexprimée dans la pathogenèse du psoriasis. Des variations génétiques (des SNP, Single Nucleotide Polymorphism) sont présentes dans les régions régulatrices des gènes *IL-23A*, *IL-12B* et *IL-23R*. qui sont des composants de l'axe IL-23-IL-17.
- Le gène *CARD14* (Caspase Recruitment Domain family member 14) : Il a été mis en évidence de rares mutations dans le psoriasis en plaque. Ces mutations sont potentiellement impliquées dans la forme arthritique et pustuleuse. Ces mutations sont héritées mais pourraient aussi apparaître *de novo*.
- Le gène *IL-36Ra* : une mutation (L27P) sur ce gène codant pour une protéine inhibitrice de cytokine a été mis en cause dans le Psoriasis Pustuleux Généralisé (PPG) potentiellement mortel. Cette mutation déstabiliserait la stabilité de cette protéine en diminuant sa capacité à se fixer sur les récepteurs dédiés,

notamment présents sur les kératinocytes. Cela entraînerait alors l'inflammation dû à une production accrue de cytokines.

La maladie s'exprime par l'association d'un terrain génétique particulier et de facteurs environnementaux favorisants.

4.2. *Facteurs de risques environnementaux (1,5, 16-18)*

Le psoriasis présente de plus une forte susceptibilité environnementale. Différents facteurs environnementaux peuvent aggraver ou favoriser l'apparition du psoriasis chez des individus génétiquement prédisposés.

- Les facteurs psychologiques peuvent être un stress, un choc affectif ou un traumatisme émotionnel, qui vont augmenter la sécrétion de neuromédiateurs pro-inflammatoires.
- Certains médicaments sont potentiellement responsables d'induire ou d'aggraver le psoriasis, tels que le sel de lithium, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'angiotensine (anti-hypertenseur), l'interféron alpha (IFN- α), les antipaludéens de synthèse, les AINS ou l'arrêt brutal d'une corticothérapie.
- Certaines infections sont suspectées dans l'apparition d'un psoriasis chez un enfant comme une rhinopharyngite, ou encore une angine à streptocoques pour le psoriasis en goutte.
- Un stress mécanique, comme un traumatisme cutané (brûlures, frottements, ...) peut entraîner l'apparition d'une plaque sur une peau saine, il s'agit du

phénomène Koebner. Ce phénomène correspond à l'apparition de lésions suivant le trajet d'un traumatisme sur une peau saine.

- L'apparition ou l'aggravation d'un psoriasis est possible chez des patients atteints du SIDA. Plus le sujet est immunodéprimé et plus il risque de développer ou d'aggraver un psoriasis.
- Le taux d'hormones peut entraîner chez certaines femmes une augmentation des lésions, par exemple au moment de leurs règles, d'une grossesse ou encore de la ménopause.
- Le facteur climatique : le soleil peut, dans certains cas, améliorer le psoriasis, ou bien l'aggraver. En effet les UV sont bénéfiques sur les lésions du psoriasis, et l'on verra qu'ils sont utilisés en thérapie dans cette pathologie. Cependant une exposition intense entraînant un coup de soleil, aura des effets néfastes, et pourront déclencher une poussée de psoriasis.
- L'alcool et le tabac sont également des facteurs aggravants du psoriasis et peuvent également être des facteurs de résistance thérapeutique à certains traitements. En plus d'une diminution de l'observance liée à la consommation d'alcool, le métabolisme de certaines molécules traitant le psoriasis serait modifié par l'alcool. Par exemple, l'alcool augmente la toxicité du méthotrexate. Le tabac est connu pour augmenter les réactions inflammatoires cutanées.

B. Le patient psoriasique

1. Epidémiologie du psoriasis (19)

Le psoriasis touche 125 millions de personnes à travers le monde dont plus de 3 millions en France. Cette maladie affecte aussi bien les femmes que les hommes, sans distinction d'âge. Deux tiers des patients psoriasiques ont une forme bénigne de la maladie, avec moins de 3% de la surface corporelle atteinte. Un tiers des patients ont un psoriasis modéré à sévère avec des lésions plus étendues et un fort retentissement sur la qualité de vie.

2. Une maladie invalidante (20-22)

Le patient psoriasique est un patient qui souffre. En effet dans le psoriasis la souffrance est double : physique dû aux démangeaisons ou à la localisation des plaques, et psychologique.

Les démangeaisons provoquées par le psoriasis peuvent être douloureuses, surtout lorsque le psoriasis est localisé sur certaines parties du corps comme le cuir chevelu, la plante des pieds, la paumes des mains, les ongles, ou encore des organes génitaux. Par exemple avec le psoriasis sous les ongles, le moindre petit choc provoque une très forte douleur. Le psoriasis au niveau des pieds peut rendre le port de chaussures difficile à supporter pouvant aller jusqu'à une incapacité chez certains patients.

Le psoriasis est une maladie handicapante physiquement par la douleur que les plaques à vif exercent mais aussi psychologiquement par l'aspect esthétique. Ces plaques visibles envahissent le quotidien des malades entraînant un malaise, une honte, et par la même occasion beaucoup d'anxiété.

Les plaques obsèdent, et les malades se couvrent le corps, se camouflent pour cacher leurs plaques. Les patients en viennent à se cacher, et parfois même à ne plus sortir. Les patients évitent souvent toutes activités où le corps est exposé comme la piscine, la plage, et le sport en général. Ils perdent confiance en eux, s'isolent, et ne sortent plus. Tout cela entraîne une dépression chez beaucoup d'entre eux : 54% des personnes atteintes de psoriasis se sentent déprimés.

3. Comorbidités associées

Le psoriasis est avant tout une maladie de la peau, cependant de nombreuses comorbidités sont associées à cette maladie.

1.1. Les maladies cardiovasculaires (23, 24)

Dans l'étude récente « Objectif Peaux » menée par la Société Française de Dermatologie (SFD), 17% des patients psoriasiques déclarent comme maladie concomitante au cours de ces 12 derniers mois l'hypertension artérielle, 15,5% une augmentation de la cholestérolémie et des triglycérides.

Ces troubles métaboliques, s'ils sont non traités, exposent à un fort risque de complications cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde) et au diabète de type 2, qui est 3 à 9 fois plus fréquent chez les patients psoriasiques.

L'inflammation relie probablement le psoriasis et le syndrome métabolique. Pour ces deux pathologies on retrouve le TNF α et l'IL- 6 (cytokines pro-inflammatoires) excrétés

en quantité excessive. En effet ces deux molécules sont excrétées à la fois dans la peau psoriasique et dans les adipocytes (cellules graisseuses) présentes en quantité élevée chez les patients obèses. Un cercle vicieux se met alors en place entre le syndrome métabolique et le psoriasis.

1.2. *La dépression (24)*

30 % des patients psoriasique sont en moyenne atteints de dépression. En effet le psoriasis est une maladie qui se voit, elle entraîne alors une gêne chez le malade qui se renferme sur lui-même, s'isole et perd confiance en lui comme nous l'avons vu précédemment.

La mise en place d'un traitement efficace contre le psoriasis permet d'ailleurs de diminuer le syndrome dépressif voir de le résoudre.

1.3. *Le rhumatisme psoriasique (2, 25)*

Le rhumatisme psoriasique, ou arthrite psoriasique, est une arthrite inflammatoire chronique qui a la particularité d'être le plus souvent associée à un psoriasis. Le système immunitaire attaque les articulations, provoquant leur inflammation et pouvant causer des lésions articulaires en l'absence de traitement précoce. Les données épidémiologiques sont difficiles car les critères de diagnostic ne font pas consensus dans la communauté scientifique. Sa prévalence serait de 0,1 à 1 % dans la population totale. 20 à 30% des personnes atteintes de psoriasis développent de l'arthrite psoriasique. Le rhumatisme psoriasique entraîne des douleurs articulaires forte et/ou des déformations liées à des destructions articulaires irréversibles. L'atteinte

articulaire peut concerner une articulation (monoarthrite), quelques articulations (oligoarthrite) ou beaucoup d'articulations (polyarthrite). Les articulations interphalangiennes distales sont très touchés, ainsi que la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques.

4. Errance thérapeutique (23, 27, 28)

En France, le médecin généraliste occupe une place importante dans le parcours de soin. En effet il s'agit du premier médecin que l'on voit avant d'être dirigé ou non vers un spécialiste et notamment un dermatologue. (26) L'errance thérapeutique a lieu à deux moments distincts : le premier est lors du diagnostic, celui-ci pouvant être plus ou moins long ; le second est lorsque les premiers traitements locaux se révèlent inefficaces.

Revenons sur le parcours de soin du patient psoriasique : celui-ci va d'abord aller chez son médecin généraliste qui pourra ou non poser un diagnostic. Le diagnostic de psoriasis peut être plus ou moins long à être posé, ainsi dans l'étude « Objectifs Peau » de la SFD, précédemment citée, 23% des patients psoriasiques déclarent que la durée entre leurs premiers symptômes et le diagnostic de la maladie est supérieur à 6 mois. Cette période d'ignorance peut être difficile pour un patient qui ne saura pas comment prendre en charge cette maladie visible de tous.

Si le diagnostic de psoriasis est posé, le médecin généraliste va proposer à son patient des traitements topiques. Or pour un psoriasis sévère, ou après quelques mois ou années d'utilisation, ces produits peuvent se révéler inefficaces.

Le patient reviendra alors chez son médecin, qui n'aura pas bien plus de traitements à lui proposer. En effet le médecin généraliste n'est pas formé et est peu informé sur les nouveaux traitements innovants disponibles tels que les biothérapies. Une des raisons de ce manque d'information est que le médecin généraliste ne peut prescrire ces traitements, leur prescription étant limitée aux dermatologues, voire aux dermatologues hospitaliers (nous verrons ces spécificités dans la partie 2 de cette thèse). Cette désinformation ne favorise pas l'orientation des patients vers les centres spécialisés et prolonge alors l'usage des traitements locaux contraignants.

Les patients penseront alors qu'il n'y a pas d'autres traitements et pourront être gagnés par le sentiment d'avoir tout essayé. Résignés ils sortent progressivement du parcours de soin. Ils ne consultent plus leur médecin. Ainsi, toujours dans l'étude « Objectif Peau » 55% des patients psoriasiques en France déclarent ne pas avoir vu de dermatologue dans les 12 derniers mois, et 35% n'ont pas vu de médecins du tout.

C. Le diagnostic de la maladie et l'évaluation de la gravité

Les plaques de psoriasis peuvent donc prendre des aspects très variés : du simple érythème recouvert d'une légère desquamation à la plaque érythémato-squameuse caractéristique, et peuvent aller jusqu'à l'apparition d'un tapis de pustules. L'érythème et la desquamation sont accompagnés généralement d'un prurit plus ou moins sévères.

On retrouve une atteinte fréquente des coudes et des genoux, des faces antérieures des tibias et des lombes, des mains et des ongles, et du cuir chevelu.

1. Diagnostic (29, 30)

Le diagnostic d'un psoriasis est presque toujours posé à la suite d'un examen clinique. Le médecin examine les lésions cutanées et les sites de localisation préférentiels que sont le cuir chevelu, les genoux, les coudes, les mains et les ongles.

La lésion typique de psoriasis est constituée :

- d'une plaque érythémateuse inflammatoire arrondie ou ovale, de taille variable, lisse, sèche et recouverte de squames. Sa coloration peut varier du rose clair au rouge soutenu. Elle peut être entourée d'un halo de couleur blanche, appelé anneau de Woronoff, de largeur uniforme.

- elle-même surmontée d'une couche squameuse blanche, lisse ou rugueuse et légèrement en relief comparé à la peau saine voisine. Les squames sont sèches, de différentes tailles et épaisseurs et peuvent se détacher pour former des « pellicules ».



Figure 13 Plaque de psoriasis : lésion élémentaire typique

La présence d'un signe de Koebner (*apparition de nouvelles lésions sur une peau saine à la suite d'un traumatisme*) peut aider au diagnostic.

La biopsie de la peau est parfois pratiquée afin de confirmer le diagnostic : il s'agit d'un prélèvement d'un tissu de peau sous anesthésie locale qui sera ensuite analysé au microscope.

A l'examen on recherchera les 3 signes caractéristiques du psoriasis :

- Un épaissement de l'épiderme, la couche superficielle de la peau. En effet comme expliqué dans la partie « Mécanismes cellulaires impliqués dans le psoriasis » les kératinocytes se divisent abondamment et anormalement dans le psoriasis ce qui aboutit à la formation de squames
- Une augmentation du nombre de capillaires sanguins sous l'épiderme dû à certaines cytokines pro-inflammatoire ;

- Des globules blancs logés anormalement dans l'épiderme et recruté également par des cytokines pro-inflammatoire. C'est l'augmentation de ces globules blancs qui peut être à l'origine de pustules.

La recherche biologique n'est pas réalisée dans le psoriasis puisque cette pathologie n'entraîne aucune altération de la composition du sang. Il n'existe pas non plus de tests génétiques.

2. Diagnostic différentiel (31)

Tout d'abord il faudra bien différencier un psoriasis en plaque d'un psoriasis inversé, d'un psoriasis pustuleux, d'un psoriasis en gouttes, ou d'un psoriasis érythrodermique.

Les diagnostics différentiels du psoriasis incluent :

- La dermatite atopique, différente de par la morphologie et la répartition typiques des lésions dans les plis cutanés chez l'adulte et l'enfant plus âgé, ainsi que par les papules et les vésicules sur le visage et les extenseurs chez les enfants plus jeunes. Le symptôme prédominant est le prurit.
- La dermatite de contact, dont les plaques ont des coins angulaires, des délimitations géométriques et des marges nettes selon la nature de l'exposition à l'irritant ou à l'allergène
- Le lichen plan, ici les lésions sont violacées et présentes fréquemment au niveau des muqueuses

- La syphilis secondaire est caractérisée par lésions de couleur cuivrée à la paume de la main et à la plante du pied
- Les mycoses fongicoïdes sont des lésions de formes irrégulières, réparties asymétriquement, et s'atrophient au niveau de l'épiderme.
- Le tinea corporis, ici les lésions sont moins nombreuses et ont une configuration en anneaux
- Le pityriasis rosé se caractérise par des papules et des surfaces ovales de couleur rose ou chamois et prennent la configuration d' « arbre de Noël » au niveau du tronc et parfois sur le visage et aux extrémités distales.

Une observation seule permet souvent de poser le diagnostic. En cas de difficulté ou de présentations plus atypiques une biopsie de la peau peut être utile.

3. Les scores d'évaluation de la gravité

Afin d'évaluer la gravité de la maladie, différents scores ont été élaborés. Nous nous intéresserons ici aux scores principaux, surtout utilisés dans les études cliniques mais parfois aussi en clinique.

3.1. *Le BSA ou l'Index de surface corporelle atteinte (32)*

Le *Body Surface Area* (BSA) est l'une des échelles de mesure les plus utilisées pour évaluer la gravité de l'atteinte cutanée du psoriasis. L'unité de mesure ici est simple pour la pratique courante : la main du patient, paume et doigts. On considère

alors que la surface d'une main est égale à 1% de la surface totale du corps. On calcule alors le nombre de « mains » du patient qui recouvrent la surface atteinte par les lésions psoriasiques. On définit alors :

- Un psoriasis léger par une atteinte corporelle comprise entre 1 et 2%
- Un psoriasis modéré correspond à une surface corporelle recouverte de plaque comprise entre 3 et 10%
- Et un psoriasis sévère quand plus de 10% de la surface du corps est touchée

3.2. *Le Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (3 2 , 3 3)*

Le score PASI permet aux professionnels de santé de calculer la gravité de l'atteinte psoriasique. Ce score est calculé avant un traitement, il s'agit du PASI absolue du patient. Le score sera recalculé pendant et après un traitement afin de suivre l'évolution du patient. Le PASI est utilisé comme critère primaire dans les essais cliniques mais peut-être utilisé également en pratique clinique.

Pour calculer l'indice PASI, il faut évaluer :

- La surface de peau atteinte sur différentes parties du corps : le tronc, la tête, les membres supérieurs, et les membres inférieurs.
- La gravité de l'atteinte psoriasique par trois niveaux : érythème, induration, et desquamation
- L'atteinte de chaque région du corps

On obtient alors un score situé entre 0 et 72. Au-dessus de 10 on parle de psoriasis modéré à sévère.

Le PASI permet également de faire le suivi d'un patient. Il se note alors PASI 75, PASI 90 ou encore PASI 100. Le PASI 75 signifie que le patient a vu une amélioration de 75% de ces symptômes ; un PASI 90 signifie une amélioration de 90% des symptômes ; et un PASI 100 correspond à un « blanchiment » c'est-à-dire que le patient ne présente plus aucune plaque de psoriasis.

Des formulaires d'aide au calcul du score PASI existent (annexe 1).

3.3. Le Score Physician Global Assessment (PGA) (33)

Le PGA est l'outil le plus simple et le plus souvent utilisé en pratique courante. Le dermatologue attribue un score de gravité globale de la maladie à un moment précis compris entre 0 et 6 : 0 correspondant à aucun symptôme et 6 caractérisant des lésions très sévères (annexe 2).

3.4. Le score Investigator's Global Assessment (IGA) (34)

L'IGA (version 2011) est une échelle à 5 catégories (« 0 = blanchi », « 1 = presque blanchi », « 2 = léger », « 3 = marqué » et « 4 = sévère ») indiquant l'évaluation globale de la sévérité du psoriasis par le médecin, qui repose sur la mesure de l'induration, de l'érythème et de la desquamation. Les réponses « blanchi » ou « presque blanchi », considérées comme un succès thérapeutique, sont définies comme l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rosée, l'absence d'épaississement

de la plaque et l'absence de desquamation ou une desquamation minime localisée (annexe 3).

3.5. Le Dermatology Life Quality Index (DLQI) (33)

Le psoriasis a un impact certain sur la qualité de vie du patient. Cet impact peut être plus ou moins important en fonction de la localisation des plaques, de la douleur ou du prurit, mais également en fonction du patient. En effet il sera difficile de porter une plaque de psoriasis sur le visage ou même sur les mains puisque ces zones sont visibles. Une localisation palmo-plantaire est très handicapante puisqu'elle va faire mal au patient au moment de la marche par exemple. Enfin il peut être plus difficile pour un adolescent d'assumer ces plaques que pour une personne dont l'environnement sera plus compréhensif.

La qualité de vie est de plus en plus prise en compte par les dermatologues dans la prise en charge du psoriasis. Elle est calculée par l'échelle de *DLQI*. Cette échelle se compose de 10 questions portant sur l'impact du psoriasis dans tous les aspects de la vie (professionnels et privés) au cours de la semaine précédente.

Le score obtenu est compris entre 0 et 30 : plus le score est élevé et plus le psoriasis a un impact fort sur la qualité de vie du patient (annexe 4).

Le psoriasis est une maladie invalidante, entraînant une souffrance forte pour le patient. Cette souffrance impose de traiter au mieux le patient afin de le soulager, et de lui permettre de retrouver une bonne qualité de vie. Dans la seconde partie nous nous intéresseront aux traitements indiqués dans le psoriasis.

Partie II : L'innovation thérapeutique de ces dernières années : une opportunité pour les professionnels de santé et pour leurs patients

Le psoriasis est une maladie chronique, les traitements ne permettent pas de le guérir mais permettent de limiter, voire de faire disparaître, les symptômes de la maladie. L'arbre décisionnel de la prise en charge du psoriasis prend en compte l'étendue et la sévérité des plaques, mais également le retentissement psychologique du patient.

Avant d'instaurer tout traitement il est important de bien informer le patient sur la maladie, et lui proposer si nécessaire une aide psychologique. Il est conseillé d'évaluer l'atteinte psoriasique : physique et mentale. Pour cela de nombreuses échelles d'évaluation existent, comme celles vues dans le chapitre précédent.

Pour traiter un psoriasis léger, un traitement local est recommandé. Le traitement de référence est l'association d'un dermocorticoïde et d'un analogue de la vitamine D (Daivobet®). En traitements complémentaires, les kératolytiques sont à utiliser en cas de lésions kératosiques et les émoullients en cas de sécheresse cutanée.

Pour le traitement d'un psoriasis modéré à sévère, ou pour un psoriasis léger mais avec un faible retentissement sur la qualité de vie, il est recommandé de passer à un traitement systémique avec ou sans traitement local associé. Dans les traitements systémiques on trouve la puvathérapie et certains immunosuppresseurs comme le méthotrexate (Novatrex®, Imeth®, Métoject®), l'acitrétine (Soriatane®) ou la

ciclosporine (Néoral®).

Les biothérapies sont prescrites en dernière ligne en cas de contre-indication, d'inefficacité ou d'intolérance des traitements précédents. Ces traitements doivent être réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. (Annexe 5) (35)

A. Les traitements locaux

Les traitements locaux sont indiqués en première intention dans la prise en charge du psoriasis et concernent 85% des patients atteints d'un psoriasis léger à modéré (23). L'efficacité de ces traitements est à discuter du fait des contraintes liées à leur utilisation : fréquence d'application (plusieurs fois par jour), texture, odeur... Cela entraîne souvent des problèmes d'observance, un manque d'efficacité et enfin l'arrêt du traitement (36).

Il faut veiller à choisir un traitement dont la galénique est adaptée à la localisation et à l'aspect des lésions : lotion, gel ou shampooing pour le cuir chevelu, pommade en cas de lésions sèches et kératosiques et crème sur les lésions peu squameuses ou dans les plis.

1. Les dermocorticoïdes (37 – 41)

Pour rappel, les dermocorticoïdes en association avec un analogue de la vitamine D sont le traitement de référence du psoriasis en plaque.

Les dermocorticoïdes appelés également glucocorticoïdes locaux, exercent de nombreuses actions sur l'inflammation, sur l'immunité et sur différents métabolismes. Ils traversent librement les membranes cellulaires pour se fixer à un récepteur intracellulaire spécifique appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes.

Les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) sont présents dans le cytoplasme de la cellule sous la forme de complexe hétéro-oligomérique.

Après fixation du glucocorticoïde, le complexe ligand-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques, dites GRE (Glucocorticoid Response Element) intervenant alors dans la régulation (activation ou inhibition) de la transcription des gènes cibles. Le complexe GC-récepteur agit également en inhibant l'action de certaines protéines nucléaires transactivatrices comme le NF- κ B et l'AP-1, inhibant la production de la phospholipase A2 et de nombreuses cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, IL-2, TNF α ou interféron- γ .

Dans le psoriasis, la corticothérapie est utilisée pour les formes peu étendues et/ou en traitement d'attaque en association avec un traitement systémique. En effet, ils permettent d'obtenir rapidement un blanchiment des lésions. Pour un effet à plus long terme, un traitement d'entretien est nécessaire en relai : le dermocorticoïde sera alors utilisé en association au début du traitement avec un médicament d'une autre classe thérapeutique dont l'effet thérapeutique mettra quelques temps avant de se manifester. Ils peuvent aussi être utilisés en association pour augmenter l'efficacité et la tolérance.

Ils sont classés selon leur activité : très forte (classe I), forte (classe II), modérée (classe III). Le choix du dermocorticoïde dépend de la localisation des lésions (coude, genou, plis, visage...) et de leur étendue.

Dans le psoriasis, les corticoïdes les plus utilisés sont des ceux de forte ou très forte activité : Dermoval[®], Diprosone[®], Betneval[®]. Pour les zones plus fines du corps, tels que le visage ou les plis cutanés, les corticoïdes locaux d'activité modérée sont recommandés comme Locapred[®] ou encore Tridesonit[®]. L'âge du patient est à prendre

en compte pour le choix du dermocorticoïde du fait de l'épaisseur de la peau qui varie avec l'âge : les enfants et les personnes âgées ayant une peau plus fine. Ils s'appliquent en moyenne une fois par jour.

L'efficacité des dermocorticoïdes a été évaluée dans plusieurs essais cliniques, relativement court (3 à 8 semaines). Les dermocorticoïdes de très forte activité et de forte activité ont été comparés au véhicule et ont montré une efficacité significative par rapport au groupe contrôle.

Le phénomène de tachyphylaxie existe avec les dermocorticoïdes : il s'agit d'une tolérance, une résistance aux traitements après des applications prolongées. Cela ne concerne pas les effets indésirables qui eux ont tendance à s'accroître.

Les dermocorticoïdes ont des effets indésirables qui varient selon l'activité de la substance utilisée, la dose de produit appliqué chaque jour, la surface de peau exposée, la durée du traitement et les caractéristiques propres du patient. Ces effets indésirables sont une atrophie ou un amincissement de la peau, des rougeurs, la couperose et des vergetures. On peut observer, plus rarement, une dépigmentation localisée de la peau, une apparition de poils ou encore des lésions d'eczéma.

Les corticoïdes nécessitent un arrêt progressif puisqu'un arrêt brutal pourra entraîner une récurrence ou une aggravation des symptômes.

2. Les analogues de la vitamine D (42-44)

Deux molécules sont sur le marché : le calcipotriol (Daivonex®) et le calcitriol (Silkis®).

Ils existent sous forme de crème, de pommade et de lotion pour le cuir chevelu et s'utilisent deux fois par jour.

Les analogues de la vitamine D se lient au récepteur de la vitamine D des kératinocytes. Récemment, une étude utilisant un modèle expérimental de psoriasis chez la souris montre que le calcipotriol topique en se liant au récepteur inhibe l'axe IL-23 / IL-17 et l'infiltration des neutrophiles dans les plaques de psoriasis. Le calcitriol inhibe la prolifération et la différenciation des kératinocytes. Il inhibe également la prolifération des cellules-T et la production de nombreux facteurs inflammatoires. En conséquence les analogues de la vitamine D inhibent la prolifération des kératinocytes et réduisent l'inflammation cutanée. (42)

L'efficacité sur le psoriasis est comparable à celle obtenue avec les dermocorticoïdes mais elle est obtenue plus lentement. (38)

Les événements indésirables fréquents des analogues de la vitamine D sont le prurit, l'inconfort cutané et les érythèmes. (43)

Une association avec un dermocorticoïde est possible, par exemple l'association bétaméthasone et calcipotriol (ENSTILAR®, DAIVOBET® et XAMIOL® pour le cuir chevelu uniquement) permet d'obtenir une efficacité importante mais la durée recommandée de prescription de cette association est de 4 semaines. (44)

3. Les kératolytiques (38, 45)

Un kératolytique a la propriété de dissoudre la kératine de la peau. Il facilite l'élimination des croûtes présentes sur les plaques. Ces traitements sont utiles sur les

plaques très épaisses puisqu'ils permettent ensuite aux substances actives de pénétrer dans les couches profondes de la peau. En effet, son utilisation est intéressante avant l'application d'autre traitement local afin de faciliter la pénétration de celui-ci.

Les kératolytiques peuvent donc être utilisés seuls ou en association avec un dermocorticoïde comme dans Diprosalic[®], Localone[®] et Nerisalic[®]. L'action du kératolytique va permettre aux dermocorticoïdes de pénétrer plus facilement l'épiderme. Ces traitements sont à utiliser à intervalle espacé puisqu'ils augmentent le passage du dermocorticoïde dans le sang en cas d'usage prolongé ou sur de grandes surfaces

L'effet indésirable fréquent relatif à l'acide salicylique est son effet irritant. Ces produits ne doivent donc pas être appliqués sur les zones génitales, les muqueuses ou au niveau des yeux. Ils ne sont pas indiqués chez les enfants et les femmes enceintes.

4. Les rétinoïdes (46, 47)

La seule molécule disponible est le tazarotène (Zorac[®]). Elle fait partie de la classe des rétinoïdes acétyléniques. Le tazarotène régule de manière spécifique l'expression génique et module la prolifération cellulaire, l'hyperplasie et la différenciation cellulaire des kératinocytes. Il restaure ainsi une morphologie normale de la peau et réduit l'inflammation.

Il existe en gel et peut être prescrit dans le psoriasis en plaques, léger à modéré, si la surface totale des zones à traiter ne dépasse pas 10 % de la surface corporelle.

Les effets indésirables très fréquents sont le prurit, les sensations de brûlure,

les érythèmes et les irritations. Il est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

5. Les emollients et hydratants (2, 48, 49)

Un hydratant est une substance qui fixe l'eau aux cellules de la couche cornée de la peau. Un émollit amollit et relâche les tissus tendus à la suite d'une inflammation. Ils ne constituent pas un traitement de fond, mais sont complémentaires à un autre traitement.

Ils ont pour fonction de réduire la sécheresse de la peau et donc de rétablir le rôle de barrière cutanée que joue un épiderme normal. Ils calment l'inflammation, ils assouplissent et adoucissent la peau et calment les démangeaisons.

Ce sont des émulsions huile dans eau, de manière à hydrater les couches supérieures de la peau et à former un film gras qui maintient cette hydratation.

Ce traitement est à faire quotidiennement puisque l'altération de la barrière cutanée est permanente dans la peau psoriasique. Tous les jours, après la douche ou le bain, le patient se séchera la peau par tamponnement, puis il appliquera son traitement local hydratant ou émollit, sur toute la surface du corps.

Le type d'hydratant va dépendre du niveau de sécheresse cutanée. Par exemple celle-ci est plus importante en général l'hiver que l'été ou en cas de traitements asséchants comme les médicaments rétinoïdes par voie orale ou la PUVAthérapie. Dans ces cas de figure, les cérats, les *cold-cream* et les cosmétiques épais sont plus efficaces. Les crèmes et les laits, plus faciles à appliquer, sont réservés à l'été, ou aux peaux moins

sèches. Le médecin pourra prescrire par exemple un Cérat de Galien, ou du Dexeryl®.

B. Les traitements systémiques non biologiques

Les traitements systémiques non biologiques, dits traitements conventionnels sont la photothérapie, les rétinoïdes (parfois associés à la photothérapie), le méthotrexate, la ciclosporine et l'aprémilast.

1. La photothérapie

La photothérapie peut être utilisée sur tout le corps lorsque plus de 30% de la surface corporelle totale est recouverte de plaque de psoriasis. La photothérapie peut également être utilisée en locale quand l'atteinte se limite aux mains et/ou aux pieds.

Il existe deux types de photothérapies, la puvathérapie par UV A et la photothérapie par UV B.

4.3. *La PUVAthérapie : photothérapie par UV A (50, 51, 52)*

Cette méthode consiste en une exposition du patients psoriasique aux UV A en cabine avec la prise préalable d'un psoralène: P+UV A, la puvathérapie .

Le psoralène de la famille des furocoumarines est un agent photosensibilisant. Il agit comme un mutagène qui va s'intercaler dans l'ADN des cellules produisant de la kératine. Exposé aux ultraviolets il forme des liaisons covalentes avec des thymines provoquant *in fine* des apoptoses. Cela aboutit à un blocage de la multiplication des kératinocytes.

Sous l'effet du psoralène (Meladinine® par voie orale ou locale) la peau sera plus sensible au rayonnement ultraviolet de type A. De par l'action photosensibilisante du psoralène, l'efficacité de la photothérapie est augmentée.

Le déroulé de la séance commence par le patient qui prend, deux à trois heures avant la séance, son traitement par psoralène. Dès la prise du comprimé ou du bain, et pendant les 12 heures qui suivent, le patient doit porter des lunettes noires filtrantes du au risque de développer une cataracte et il ne doit pas s'exposer au soleil. L'homme doit couvrir ses parties génitales pour éviter la formation de carcinomes épidermoïdes de la peau des organes génitaux externes.

Ensuite le patient entre dans une cabine à UV A. La durée des séances varie entre une minute pour la première séance et une dizaine de minutes en fin de cure. Le traitement d'attaque est de 3 séances par semaine les deux premiers mois. Quand le patient est blanchi, la fréquence pourra être réduite à 1 ou 2 séances par semaine avant l'arrêt de la cure. Chez 88% des patients, on observe un blanchiment ou une amélioration importante après 20 séances soit environ 6 semaines de traitement.

Les effets indésirables dus au psoralène sont les douleurs d'estomac, l'inconfort abdominal, les nausées qui peuvent être atténuées en prenant les comprimés avec du lait.

Si les précautions relatives à la puvathérapie ne sont pas respectées, les psoralènes peuvent également favoriser une cataracte. Les effets indésirables dues aux rayonnements sont abordés dans la sous partie « *B.1.3. Effets indésirables* ».



Figure 14 Cabine de photothérapie UV (131)

4.4. La photothérapie par UVB (53)

Elle consiste en une exposition à des UV B, présents également dans les rayons du soleil. L'efficacité est comparable à celle de la puvathérapie. Aucune prise médicamenteuse préalable n'est nécessaire. Il faut également généralement un traitement d'attaque de 2 mois à raison de 3 séances par semaine.

Pendant la séance le patient doit impérativement porter des lunettes de protection et protéger la région génitale par un vêtement approprié pour les hommes afin d'éviter la formation de carcinomes épidermoïdes génitaux.

4.5. Effets indésirables de la photothérapie (54)

Pour ces deux méthodes les effets indésirables dus aux ultraviolets sont les

brûlures pouvant être graves, les démangeaisons, les rougeurs cutanées, les réactions allergiques cutanées. Le principal risque de ces traitements, en cas de surexposition est le vieillissement prématuré de la peau et le cancer cutané. En effet, cet effet indésirable tardif reste un véritable problème. Ce risque cancérigène de la photothérapie est dépendant de la dose d'UV reçue.

Pour la PUVA, le risque a été établi et quantifié grâce à des études de cohorte fiables : le seuil maximal de séance est de 200. Pour les UVB, le risque n'est pas quantifié précisément. Ainsi, on considère qu'au-delà de 250 séances de photothérapie (PUVA et/ou UVB), le risque de développer des cancers cutanés est fortement augmenté chez certains patients. Les traitements systémiques sont indiqués dans le psoriasis en plaque modéré à sévère : surface corporelle atteinte trop importante pour l'application de topiques ou impact important sur la qualité de vie.

2. Les rétinoïdes oraux (55, 56)

L'acitrétine (Soriatane®) appartient à la classe des rétinoïdes dérivés de la vitamine A. Il agit sur la différenciation et la prolifération des kératinocytes et possède un effet anti-inflammatoire.

L'acitrétine est le traitement de première intention dans les formes sévères de psoriasis que sont le psoriasis érythrodermique et le psoriasis pustuleux. C'est également le traitement de référence chez l'enfant. Sa tolérance est en général excellente.

L'efficacité de l'acétrétine est bonne, en effet le PASI 90 est atteint chez 11 à

43% des patients selon les publications et les stratégies d'utilisation.

La dose efficace moyenne est de 0,5mg/kg mais elle varie individuellement ce qui justifie de débiter à dose faible pour éviter les effets indésirables. La stratégie des doses progressivement croissantes donne les meilleurs résultats et du fait de la demi-vie du médicament il est possible d'ajuster très précisément les doses quotidiennes de 5mg en 5mg. Il est ainsi conseillé de débiter le traitement à 10mg/jour ou 10mg un jour sur deux, puis d'augmenter la dose quotidiennement de 5mg tous les 15 jours jusqu'à l'apparition d'une chéilite nette mais supportable pour le patient. Cela sera le signe que l'on a atteint la dose maximale bien tolérée. Si cette dose est dépassée, la qualité de vie du patient diminuera et on risquera une aggravation du psoriasis.

Il existe en gélule de 10 et 25mg et le médicament est mieux absorbé si les gélules sont prises au cours des repas.

Il peut être préinscrit en monothérapie où associé à la photothérapie permettant ainsi de diminuer les doses à administrer au patient et ainsi de diminuer les effets indésirables.

Les conditions de prescription sont encadrées par un Programme de Prévention Grossesse (PPG). Les patientes doivent être informées par le prescripteur des risques du traitement et des méthodes de contraception efficaces qui peuvent être mises en place. Elles doivent alors signer un accord de soins et de contraception. Le prescripteur remet à la patiente un « carnet-patient ».

La prescription est d'un mois non renouvelable et la délivrance du médicament

doit se faire au plus tard dans les 7 jours suivant la prescription. Le pharmacien ne peut délivrer le traitement qu'après avoir vérifié le carnet-patiente attestant des tests de grossesse négatifs. Il doit également s'assurer du niveau de compréhension du traitement par la patiente.

La documentation transmise aux professionnels de santé dans le cadre du PPG comprend une brochure d'information aux patientes, un carnet-patiente, un formulaire de consentement de la patiente, un guide pour le prescripteur, un guide pour le pharmacien, une lettre prérédigée pour le dermatologue à destination du généraliste et une lettre prérédigée pour le dermatologue à destination du gynécologue.

Les effets indésirables de ce traitement sont :

- Effets sur le système nerveux : céphalées
- Effets oculaires : sécheresse et inflammation de l'œil
- Effets sur les voies respiratoires : sécheresse et inflammation des muqueuses
- Effets sur le système digestif : sécheresse de la bouche, sensation de soif, inflammation de la bouche, troubles gastro- intestinaux.
- Effets au niveau de la peau et des muqueuses : inflammation des lèvres, démangeaisons, chute des cheveux, desquamation sur tout le corps et en particulier au niveau des paumes des mains et des plantes de pieds, fragilité cutanée, peau moite, inflammation de la peau, modification de la texture des

cheveux, fragilité des ongles, infection autour de l'ongle, rougeur de la peau.

- Effets au niveau des muscles et du squelette : douleurs articulaires et musculaires.
- Autres effets : perturbations de certains examens biologiques, œdème périphérique.

Une surveillance clinique et biologique est indispensable, en plus de la surveillance de l'absence de grossesse.

La prescription est faite par un dermatologue.

3. Les immunosuppresseurs

3.1. *Le méthotrexate (57-60)*

Le méthotrexate est indiqué dans plusieurs pathologies en rhumatologie, dermatologie et en oncologie. Dans le psoriasis, le méthotrexate est le traitement systémique de référence chez l'adulte.

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. C'est un cytostatique sélectif de la phase S de la réplication cellulaire, inhibant ainsi la croissance et la prolifération cellulaire. Le méthotrexate est plus actif sur les cellules à prolifération rapide, comme les kératinocytes de la peau psoriasique.

Le méthotrexate a prouvé son efficacité dans le psoriasis avec une amélioration importante du psoriasis obtenu dans 70% des cas. L'efficacité maximale est obtenue après 3 à 4 mois de traitement.

Sa prescription peut être réalisée par le médecin généraliste mais elle nécessite une vigilance particulière liée aux effets indésirables et au risque tératogène de la molécule

Avant le traitement le médecin doit prescrire un bilan biologique complet comprenant une numérotation de la formule sanguine, un bilan rénal et hépatique ainsi qu'infectieux afin de dépister une maladie comme l'hépatite B l'hépatite C et le VIH. Une radiographie pulmonaire et aussi réaliser dans le but d'écarter une tuberculose. En effet, le méthotrexate étant un immunosuppresseur, il faut s'assurer de l'absence d'agents

infectieux pouvant profiter d'une immunodépression. Le médecin prescrira également un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer. Après cela, le médecin pourra prescrire du méthotrexate soit en comprimés soit en injection sous-cutanée. La dose de méthotrexate moyenne est de 15mg par semaine mais elle peut varier entre 7,5 et 25mg par semaine. L'injection se fait une seule fois dans la semaine. Les comprimés peuvent être pris en une seule prise ou réparti en 2 prises matin et soir sur un seul jour dans la semaine.

La durée de traitement dépend de la durée d'efficacité du produit. S'il est efficace et bien supporté le traitement peut être pris plusieurs années.

Les effets indésirables fréquents et très fréquents du méthotrexate sont les affections gastro-intestinales et les anomalies des tests de la fonction hépatique, la leucopénie, l'anémie, la thrombopénie, les céphalées, la fatigue, la somnolence, la pneumonie, l'alvéolite ou pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, les ulcérations buccales, la diarrhée, l'exanthème, l'érythème et le prurit.

Le méthotrexate entraîne une embryotoxité, des avortements et des anomalies fœtales chez l'être humain. Il affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration, avec pour risque une réduction de la fertilité : une contraception efficace pour les femmes et les hommes doit être mise en place pendant le traitement puis dans les 6 mois qui suivent l'arrêt. L'allaitement est contre indiqué pendant la durée du traitement. Ainsi au vu des nombreux effets indésirables une surveillance tout au long du traitement est réalisée : suivi de prise de sang 7 jours après la première prise du traitement ; puis tous les 15 jours le premier mois ; puis une fois par mois tous les 2 à 3 mois.

Une supplémentation en acide folique est possible afin de diminuer les effets indésirables potentiels du traitement en particulier les nausées. Cette supplémentation vitaminique et à prendre en décaler d'un jour ou deux dans la semaine.

De nombreux médicaments sont interdits en association avec le méthotrexate au risque d'augmenter la concentration dans le sang et de le rendre toxique. Le patient devra donc consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre un nouveau traitement.

3.2. *La ciclosporine (61-64)*

La ciclosporine (Neoral®) est un immunosuppresseur indiqué dans la prise en charge des rejets de greffes d'organes solides ou de moelle osseuse. La ciclosporine est également indiquée pour le traitement de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou encore la dermatite atopique.

La ciclosporine aurait un effet anti-inflammatoire en inhibant le développement des réactions à médiation cellulaire et en inhibant la production et la libération des cytokines pro-inflammatoires, particulièrement de l'interleukine 2 (IL-2) ou du facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF). De plus la ciclosporine a une action spécifique et réversible sur les lymphocytes quiescents en bloquant la phase G0 ou G1 du cycle cellulaire ; cela régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires.

L'efficacité du traitement varie en fonction du patient. On obtient une efficacité rapide sous ciclosporine, avec un effet maximum à 3 ou 4 mois. Cette très bonne

efficacité est observée chez 60 à 80% des patients et se maintient sous traitement.

La première prescription du traitement est pour une durée de 6 mois et est réalisée par un médecin hospitalier. Avant toute prescription, celui-ci devra faire réaliser un examen clinique, une prise de la pression artérielle et un bilan biologique. Une vérification de l'absence d'infection chronique virale (hépatite virale, infection par le VIH ou autre) peut également être réalisée. Chez la femme un bilan gynécologique avec réalisation d'un frottis cervico-vaginal de dépistage afin d'éliminer une infection à papillomavirus est à réaliser également.

Dans le psoriasis la posologie débute avec une dose comprise entre 2,5 mg/kg/j pouvant aller jusqu'à 5 mg/kg/jour dans les formes sévères. Le traitement se prend par voie orale en 2 prises par jour, une le matin et une le soir. La durée de traitement par ciclosporine varie en fonction de l'efficacité et de la tolérance au traitement. Il est néanmoins recommandé de ne pas dépasser deux ans de traitement en continu.

Les effets indésirables très fréquents sont des problèmes au niveau des reins, une hypertension artérielle, des maux de tête, des secousses corporelles, une croissance excessive des poils sur le corps et le visage, un taux élevé de lipides dans le sang. Ainsi un contrôle régulier de la créatininémie et de la pression artérielle doivent systématiquement être fait. Les effets indésirables fréquents sont des convulsions, des problèmes hépatiques, une hyperglycémie, de la fatigue, du manque d'appétit, et des problèmes digestifs (nausées et vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhée) qui sont beaucoup observés en début de traitement. On observe également une croissance excessive des cheveux, de l'acné, des bouffées de chaleur, de la fièvre,

une baisse du taux de globules blancs, des sensations d'engourdissement ou de picotements, douleurs et spasmes musculaires, des ulcères de l'estomac, un gonflement de la gencive qui peut recouvrir les dents, un taux élevé d'acide urique et de potassium dans le sang et à *contrario* un taux faible de magnésium dans le sang.

Le traitement n'interfère pas avec la fertilité et n'induit pas de malformations fœtales. Ainsi, la ciclosporine peut être utilisée chez la femme enceinte, en cas de psoriasis sévère résistant à la photothérapie UVB. Elle peut néanmoins augmenter certaines complications de la grossesse. Son utilisation pendant la grossesse nécessite donc une surveillance rapprochée et spécifique. L'allaitement est contre indiqué.

3.3. L'aprémilast (65, 66,67)

L'aprémilast (Otezla®) a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2014. Il s'agit du premier inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4) à être indiqué dans le traitement du psoriasis.

Otezla® est 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 puvathérapie.

La molécule agit au niveau intracellulaire pour réguler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti- inflammatoires.

La PDE4 est présente dans les cellules immunitaires, les kératinocytes, l'endothélium vasculaire, et la synovie et prédomine dans les cellules inflammatoires. Elle a pour rôle

de dégrader l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) en adénosine monophosphate (AMP). L'AMPC a pour fonction d'activer les protéines kinase A (PKA) AMPC dépendantes. Ces PKA sont formées de 4 sous-unités : 2 sous-unités catalytiques (C) et 2 sous-unités régulatrices (R). Dans cet état les PKA sont inactives. C'est l'AMPC qui en se liant aux sous-unités R, entraîne la dissociation et la libération des sous-unités C qui deviennent alors actives. Ces sous-unités C de la PKA vont, via l'ATP donneur de phosphate, phosphoryler les enzymes et de molécules clés des voies métaboliques, notamment inflammatoire. L'AMPC est hydrolysé en 5'AMP par une phospho-diesterase ce qui entraîne l'arrêt du signal.

L'aprémilast inhibe sélectivement la PDE4 par une liaison compétitive au site catalytique de l'enzyme. Ainsi, la PDE 4 ne pouvant plus s'exprimer, la dégradation de l'AMPC est inhibée ainsi que l'action de la protéine kinase A. On observe donc une augmentation du taux d'AMPC intracellulaire, une réduction de la production des cytokines pro-inflammatoires IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-17, et IL-23 et une augmentation des médiateurs anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Cela a pour conséquence de réduire la réponse immunitaire médiée par les Th1, Th2 et Th17.

Un bilan initial des principales sérologies virales (VIH, VHB, VHC) peut être réalisé selon le contexte. De plus la créatinémie pourra être mesurée en cas d'insuffisance rénale afin d'adapter la posologie. Aucun suivi biologique n'est nécessaire en l'absence d'évènements cliniques

Otezla® est disponible au dosage de 10, 20 et 30 mg. Le traitement est initié à des doses progressive : on débute à un comprimé de 10 mg le soir le premier jour, puis on augmente de 10 mg par jour pour arriver au sixième jour à la dose de 30 mg matin

et soir. Ce traitement est à maintenir au long cours si la tolérance est bonne.

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du 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

Figure 15 Schéma d'initiation de l'aprémilast

Une association avec le méthotrexate peut être possible en cas de rhumatisme psoriasique associé.

L'efficacité de l'aprémilast a été évaluée dans les études cliniques ESTEEM 1 et 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis) multicentriques, multinationales, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo.

Nous nous intéresserons à l'étude ESTEEM 2. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast au dosage de 30 mg deux fois par jour chez les patients atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère. Le critère principal est la réponse PASI 75 à la semaine 16.

Le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 était de 28,8 % dans le groupe aprémilast versus 5,8 % dans le groupe placebo.

Les effets indésirables très fréquents rapportés dans les études cliniques de phase III ont été des affections gastro-intestinales, incluant diarrhée et nausées. Les autres effets indésirables fréquents rapportés ont été des infections des voies respiratoires supérieures, céphalées et céphalées de tension, bronchite, appétit diminué, insomnie, migraine, toux, vomissements, dyspepsie, selles fréquentes,

douleurs abdominales.

L'aprémilast est une molécule très discutée à la vue de sa balance bénéfique/risque : efficacité modérée et problèmes digestifs fréquents. Néanmoins, il permet de retarder la mise sous traitement par biothérapie et sa prescription est possible par un dermatologue libéral. De plus sa prise est per os, ce qui constitue un avantage supplémentaire.

C. Les biothérapies

Les biothérapies sont indiquées dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique soit après un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, soit pour une forme étendue de psoriasis et/ou un retentissement psychosocial important.

Les biothérapies sont des médicaments d'exception soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Le renouvellement est possible par un dermatologue de ville. Ainsi une fois par an le dermatologue hospitalier devra faire une ordonnance, en général de trois ou six mois, qui pourra être renouvelée par un dermatologue de ville. Le patient devra revoir son médecin hospitalier une fois par an, pour renouveler cette ordonnance.

Avant d'initier un traitement biologique, le médecin devra prescrire un bilan pré-thérapeutique complet comprenant (68, 69) :

- Un bilan infectieux :
 - o Les patients ayant une maladie inflammatoire à médiation auto-immune ont un risque infectieux augmenté (infections opportunistes, aggravation d'infections aiguës ou chroniques, réactivation d'infections latentes) du fait du traitement, de l'âge, des comorbidités ...
La prise d'un immunosuppresseur est donc à surveiller.

- La réalisation d'un bilan infectieux comportant les éléments suivants :
 - Interrogatoire du patient afin de rechercher
 - Des antécédents infectieux
 - La présence de prothèses (articulaires, valvulaires...),
 - Des séjours dans des zones géographiques à risque d'infections virales, parasitaires, fongiques...
 - Des comorbidités et des traitements médicamenteux prédisposant aux infections,
 - Des comportements à risque,
 - Le statut vaccinal : aucun vaccin vivant ne devra être fait pendant le traitement
 - Examen clinique :
 - Etat bucco-dentaire à faire vérifier par un dentiste
 - Recherche d'infections cutanées (ulcères, mycoses...),
 - Recherche de signes d'une infection systémique aiguë ou chronique (fièvre, toux, dyspnée, éruption cutanée, brûlures à la miction, ...).
 - Cas de la tuberculose :

- Un dépistage est obligatoire chez tous les patients.
- Une TB active constitue une contre-indication absolue à une biothérapie.
- En cas de suspicion d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux préventif doit avoir été prescrit pour une durée d'un mois complet avant l'initiation d'une biothérapie. La recherche se fait via :
 - Un interrogatoire détaillé sur le risque épidémiologique après un voyage dans une zone endémique par exemple, sur les contacts éventuels avec une personne atteinte de tuberculose active, les antécédents de tuberculose et l'historique d'une vaccination BCG.
 - Examen physique
 - Une radiographie du thorax est presque toujours suffisante pour le diagnostic
 - Test sanguin IGRA (interferon gamma release assays – QUANTIFERON®)
- Les infections virales : Si le patient présente une infection virale, il faudra attendre la guérison avant l'instauration d'une biothérapie.
 - Un test de dépistage de l'hépatite B doit être effectué, étant donné que

les biothérapies peuvent réactiver la maladie. Un test de dépistage de l'hépatite C et du VIH doivent être également réalisés.

- Les biothérapies peuvent être utilisées chez les patients avec un antécédent d'infection au virus de la varicelle/zona (VZV) ou d'infection à HPV ancienne ou aiguë. Elles favorisent cependant une réactivation et une aggravation. Un traitement immunomodulateur ne devra pas être initié en cas de varicelle ou de zona aiguë.
- Avant l'instauration du traitement immunosuppresseur, le patient devra être à jour dans ses vaccinations.

- Bilan cancérologique :

- La recherche d'antécédents oncologiques récents et lointains, ainsi qu'une évaluation du risque personnel et familial doit être réalisée
- En cas d'antécédents de cancer, l'avis d'un spécialiste (oncologue, hématologue) est indispensable.
- Un examen dermatologique pour exclure tout néoplasme cutané préexistant doit être réalisé.
- Pour les femmes, un bilan gynécologique ne sera demandé qu'en l'absence d'un suivi régulier par un gynécologue.

- Bilan neurologique : les anti-TNF sont interdits en cas de maladies démyélinisantes.

- Bilan cardiovasculaire (I/C) Si insuffisance cardiaque ou signes évocateurs, un avis

cardiologique est nécessaire.

A la suite de la mise sous traitement un suivi thérapeutique est indispensable. Ce suivi doit être adapté au patient, à la pathologie visée, à l'immunosuppresseur prescrit et aux traitements concomitants et à l'évolution de la pathologie.

Le suivi thérapeutique comporte donc :

- L'évaluation de l'efficacité du traitement (détection de l'échappement thérapeutique)
- Le suivi de la tolérance par différents bilans régulier afin de rechercher :
 - Effets d'intolérance locaux ou systémiques
 - Infections
 - Néoplasies
 - Réactions hématologiques
- De nouvelles situations cliniques comme :
 - Des nouvelles pathologies concomitantes et la mise sous un nouveau traitement médicamenteux ou non
 - La programmation d'une intervention chirurgicale ou de soins dentaires
 - Le désir de grossesse

- La planification d'un voyage à risque
- La survenue d'un traumatisme

Dans certaines situations, il peut s'avérer nécessaire de modifier, voire d'arrêter le traitement de façon temporaire ou définitive.

Nous nous intéresserons dans cette thèse aux anti- TNF α , aux anti-IL12/23, aux anti-IL17 et aux anti-IL23.

1. Les anticorps anti-TNF α (70, 71)

Le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor, TNF α), est une cytokine ayant des fonctions pro-inflammatoires et des fonctions d'immuno-régulation. Le sTNF α est obtenu à partir d'un polypeptide précurseur, le tmTNF α , qui est exprimé à la surface des macrophages, des lymphocytes et d'autres types de cellules. Le tmTNF α est converti en sTNF α par la TNF α -Converting Enzyme (TACE).

Le tmTNF et le sTNF se lient à deux types de récepteurs, le p55/TNFR1 et le p75/TNFR2 autrement appelés CD120a et CD120b. Ces récepteurs TNFR1 et TNFR2 sont exprimés plus ou moins à la surface de toutes les cellules nucléées. Le TNFR1 est associé à la voie de l'apoptose alors que le TNFR2 est associé à la prolifération cellulaire.

Le TNF α est libéré en réponse à des signaux de dangers comme la présence d'un agent infectieux ou de cellules tumorale par les leucocytes, l'endothélium, ou d'autres tissus. La libération du TNF α est également stimulée par différents médiateurs internes, comme l'interleukine-1, l'interleukine-2, et l'interféron- γ .

Il agit à plusieurs niveaux dans la physiopathologie du psoriasis :

- Effet pro-inflammatoire direct et indirect via la libération de cytokines : au niveau des cellules dendritiques, des lymphocytes T, des kératinocytes. Ces cellules captent le TNF par des récepteurs membranaires. Dans les cellules le TNF agit dans l'activation de la voie des NF-KB qui est un facteur de transcription se liant à l'ADN et qui entraîne la transcription de gènes codants des protéines de l'inflammation : IL17, IL1, TNF α . Resécrété, le TNF α participe à la boucle d'auto-amplification de la réponse inflammatoire.
- Stimulation de l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes favorisant le recrutement et l'infiltration des cellules de l'immunité : en effet le TNF α augmente la sécrétion des molécules d'adhérences ICAM 1 et VCAM 1, ce qui entraîne le recrutement des leucocytes dans le derme et amplifie l'inflammation.
- Effet pro-coagulant indirect (via les protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène)

Parmi les anti-TNF de la classe thérapeutique, on distingue les anticorps visant la protéine, les anti- TNF α (adalimumab et infliximab) et les anticorps dirigés contre le récepteur du TNF α .

Le TNF α est présents à différents niveaux du corps et est donc impliqué dans différentes maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou encore la maladie de Crohn. Les anti-TNF sont donc

indiqués dans plusieurs pathologies inflammatoires. Nous ne nous intéresserons ici qu'à l'indication dans le psoriasis en plaque, commune aux autres biologiques pouvant être prescrit dans le psoriasis et rappelée au début de ce paragraphe.

Les anti-TNF sont des médicaments d'exception soumis à une prescription initiale hospitalière. Depuis juillet 2019, pour les anti- TNF α , le renouvellement annuel par un spécialiste n'est plus nécessaire. Ainsi le renouvellement pourra être assuré par le dermatologue de ville. Ceci n'est cependant pas le cas pour l'infliximab : administré par voie intraveineuse, il nécessite une surveillance hospitalière. (130)

1. Etanercept (Enbrel[®]) (72, 73, 74)

Commercialisation :

Enbrel[®] (etanercept) a reçu l'AMM dans le psoriasis en 2004 dans le psoriasis modérée à sévère. La molécule est commercialisée par Pfizer.

Trois biosimilaires sont disponibles sur le marché : Benapali[®] Eralzi[®] et Lifmior[®].

Mécanisme d'action :

L'etanercept est une protéine de fusion composée de deux parties, une partie extracellulaire constitué du domaine de liaison du récepteur de surface du TNF (TNFR p75) et du domaine Fc d'une IgG1 humaine. L'etanercept agit comme récepteur soluble qui fixe le TNF α soluble. Il est donc en compétition avec les récepteurs cellulaires du TNF α mais possède en plus une affinité supérieure pour le TNF α par rapport à ces récepteurs biologiques. En inhibant l'activité biologique du TNF, l'etanercept diminue

l'activité inflammatoire.

Posologie :

La dose recommandée d'Enbrel est de 25 mg deux fois par semaine en injection sous cutanée ou 50 mg une fois par semaine en injection sous cutanée. Toutefois, un traitement d'attaque peut être fait avec une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines, suivie, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbrel doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines.

Efficacité et tolérance :

L'efficacité de l'éta nercept a été démontrée par une étude randomisée, en double aveugle versus placebo sur trois mois incluant 618 patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Ils ont reçu soit 50 mg deux fois par semaine d'éta nercept soit du placebo.

Le critère principal d'efficacité était le score PASI 75 à la semaine 12. Les résultats montrent que 47% des patients traités par de l'éta nercept ont obtenu un PASI 75 à la semaine 12, comparativement à 5% pour ceux recevant un placebo. L'extension de cette étude à 2 ans montre des résultats maintenus dans le temps.

Dans une autre étude (étude 4), les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou du placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines

supplémentaires.

Le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38%) comparativement au groupe traité par placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué à s'améliorer avec un PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

2. *Infliximab (Remicade®) (73, 75, 76)*

Commercialisation :

Remicade® (infliximab) est indiqué depuis 2004 dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Janssen est titulaire de l'AMM. Cependant en Europe, Janssen, a octroyé une licence de ses droits de distribution à MSD France.

Actuellement quatre biosimilaires sont déjà sur le marché : Flixabi®, Inflectra®, Remsima® et Zessly®.

Mécanisme d'action :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 humain/murin constitué de 25% de séquences d'origine murine et 75% de séquences d'origine humaine.

Il se lie avec une grande affinité aux formes solubles et aux formes transmembranaires du TNF l'empêchant d'exercer son action inflammatoire. Il se lie également sur les complexes déjà formé de TNF α -récepteur.

Posologie :

Il est réservé à l'usage hospitalier à cause des réactions allergiques rares mais graves pouvant se produire lors de l'injection.

La posologie est de 5mg/kg administrés lentement par voie intraveineuse (la perfusion dure 2 heures en moyenne) à la semaine 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines. Si le patient ne répond pas après la semaine 14 (après 4 doses), le traitement doit être interrompue.

Efficacité :

L'étude SPIRIT

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée notamment au cours de l'étude SPIRIT, étude multicentrique, randomisée et en double-aveugle.

L'étude SPIRIT a évalué l'efficacité du traitement d'induction par l'infliximab chez 249 patients atteints de psoriasis en plaques qui avaient reçu auparavant une puvathérapie ou un traitement systémique. Les patients recevaient soit des perfusions d'infliximab de 3 ou 5 mg/kg soit de placebo aux semaines 0, 2 et 6. Le critère principal était le pourcentage de patients qui avaient atteint un PASI 75 à la semaine 10.

La proportion de patients ayant eu une réponse PASI 75 à la semaine 10 était de 71,7 % dans le groupe infliximab 3 mg/kg, 87,9 % dans le groupe infliximab 5 mg/kg, et 5,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

3. Adalimumab (Humira®) (73, 77, 78)

Commercialisation :

Humira® (adalimumab) a une AMM dans le psoriasis en plaque en janvier 2008.

La molécule est commercialisée par Abbvie.

Il y a sept biosimilaires à l'adalimumab.

Mécanisme d'action :

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1. Il se fixe de manière spécifique au TNF α . Celui-ci ne peut alors plus se lier à ces récepteurs membranaires TNF-R p55 et p75.

Posologie :

La posologie recommandée d'Humira® est de 80 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, 40 mg sous cutanée à la semaine 1, suivi d'une injection 40mg sous cutanée toutes les deux semaines. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Efficacité

L'étude REVEAL

L'efficacité et la tolérance d'Humira® dans le psoriasis ont été évalué dans l'étude REVEAL. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, sur

52 semaines, de comparaison de l'adalimumab a un placebo. L'étude inclue 1212 patients atteints de psoriasis modéré à sévère. L'étude REVEAL était composée de 3 périodes :

- Période A : période de 16 semaines, où les patients ont été randomisés en double aveugle en 2 groupes : un groupe adalimumab et un groupe placebo.
- Période B : traitement par adalimumab en ouvert (pour les deux groupes) jusqu'à la semaine 33 pour les patients ayant eu au moins une réponse PASI 75 à l'issue de la période A, soit à la 16^{ème} semaine. Cette période permettait d'évaluer le maintien de l'efficacité jusqu'à la semaine 33.
- Période C : randomisation des patients avec une réponse supérieure au PASI 75 à la semaine 33 dans 2 groupes : un groupe adalimumab et un groupe placebo jusqu'à la semaine 52. Cette période avait pour objectif d'évaluer la perte de réponse adéquate à la semaine 52.

Les critères principaux de l'étude étaient :

- Pour la période A : pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 16.
- Pour la période C : pourcentage de patients ayant une perte de réponse adéquate à la semaine 52, c'est-à-dire ayant perdu 6 points de PASI par rapport à la semaine 33 ou une réponse inférieure au PASI 50 par rapport à celui obtenu à la semaine 0 .

Les résultats sont les suivants :

- Période A : A la semaine 16, 71% des patients du groupe traité par l'adalimumab avaient obtenu un PASI 75 versus 7 % pour les patients sous placebo.

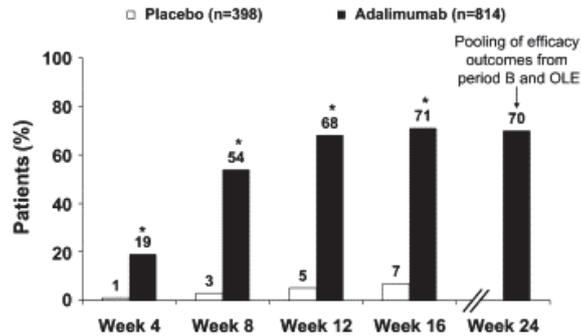


Figure 16 Pourcentage de patient atteignant au moins un PASI 75 (77)

- Période B : La réponse PASI 75 est maintenue jusqu'à la semaine 33 chez les patients traités en continu par adalimumab.
- Période C : 4,9 % des patients traités par adalimumab ont vu une perte de réponse adéquate du traitement versus 28,4 % des patients dans le groupe placebo à la semaine 52.
- Une extension à 3 ans de cette étude a été réalisée. Les pourcentages de répondeurs PASI 75, PASI 90 et PASI 100 ont diminué lors de la période C de l'étude REVEAL pour ensuite se stabiliser les 2 années suivantes avec respectivement 82 % , 56 % et 34% de répondeurs à la semaine 112 et 76 % , 50 % et 31% à la semaine 160.

4. Les effets indésirables des anti- TNF α

Les effets indésirables observés sous anti- TNF α regroupent (79) :

- Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, fatigues, sensations vertigineuses, céphalées et douleurs dorsales ;
- Diminution de la résistance aux infections notamment pulmonaires et urinaires, mais également aux infections opportunistes comme la tuberculose
- Atteintes hépatiques dans le cas de l'infliximab ;
- Atteintes hématologiques : agranulocytoses, thrombopénies, anémies, aplasies.
Des bilans biologiques sont donc réalisés au cours du traitement.
- Aggravations de maladies démyélinisantes : sclérose en plaques, neuropathies optiques
- Insuffisances cardiaques
- Augmentations de la fréquence des lymphomes
- Troubles auto-immuns : anticorps antinucléaires et syndromes lupiques
- Syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell
- Aggravation du psoriasis
- Pneumopathies interstitielles
- L'infliximab est administré par voie intraveineuse et entraîne :

- Des réactions aiguës : fièvre, frissons, prurit, urticaire, dyspnée, douleurs thoraciques, hypotensions ou hypertensions artérielles ;
 - Et réactions retardées de 3 à 12 jours après la perfusion : myalgies, arthralgies, fièvre, éruptions cutanées ; des anticorps anti-infliximab se développent parfois et sont associés à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité ;
- Réactions aux sites d'injections pour l'éta nercept et l'adalimumab avec des érythèmes, un prurit, des douleurs, des œdèmes
 - Réactions d'hypersensibilité : le corps peut développer des anticorps anti-médicaments entraînant ainsi une diminution de l'efficacité du traitement peut être observée au cours du temps chez certains patients.

5. Contre-indications des anti-TNF α

Les contre-indications découlent des effets indésirables. Ainsi il est contre indiqué de prescrire un anti-TNF chez un patient (79) :

- Souffrant d'une infection active aigüe ou chronique, générale ou locale ;
- Présentant une hypersensibilité à l'un des composants ;
- Souffrant d'une insuffisance cardiaque modéré ou sévère.

2. Les anticorps anti-IL 12/23

2.1. Ustekinumab (Stelara[®]) (80, 81)

Commercialisation :

Stelara® (ustekinumab) a reçu son AMM en Europe en 2010 pour l'indication dans le psoriasis. Il est commercialisé par le laboratoire Janssen.

Mécanisme d'action :

L'ustekinumab, est un anticorps 100% humain spécifiquement destiné à bloquer les interleukines 12 et 23 (IL-12, IL-23). Les interleukines 12 et 23 sont sécrétées par les macrophages et les cellules dendritiques activées et entraînent l'activation et la différenciation des lymphocytes T CD4+ respectivement en Th1 et en Th17. L'ustekinumab se lie avec une forte affinité et une forte spécificité à la sous-unité protéique p40 communes aux cytokines IL-12 et IL-23. Cette sous-unité permet la fixation des cytokines à leur récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface des cellules de l'immunité. Ainsi l'ustekinumab empêche la fixation de l'IL-12 et de l'IL-23 à leur récepteur, et la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Th1 et Th17. La cascade inflammatoire qui en découle est bloquée, et la prolifération des kératinocytes freinée.

Posologie :

Le traitement par Stelara® est administré seulement 4 fois par an, soit tous les 3 mois. Il consiste en une injection sous-cutanée initiale, suivie d'une injection à 4 semaines, puis une injection toutes les 12 semaines. Le dosage est en fonction du poids du patient : 45 mg pour les patients dont le poids est inférieur ou égale à 100 kg et 90 mg si le poids est supérieur à 100kg.

Efficacité :

L'étude PHOENIX 1

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustékinumab versus placebo chez patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Le critère principal de l'étude est la proportion de patients atteignant une réponse PASI 75 à la semaine 12. Les résultats de l'étude démontrent qu'à la semaine 12, 66,4% des patients sous ustékinumab 90 mg et 67,1% des patients sous ustékinumab 45 mg ont obtenu une réponse PASI 75, versus 3% sous placebo.

L'étude ACCEPT

L'étude ACCEPT est une étude randomisée, en simple aveugle (investigateur), dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ustékinumab à celles de l'étaNERCEPT (Enbrel®) chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Les patients étaient divisés en trois groupes : le groupe 1 traité par ustékinumab 45 mg, le groupe 2 traité par ustékinumab 90 mg et le groupe 3 traité par l'étaNERCEPT. A la semaine 12, 67,5% des patients sous ustékinumab 45mg, et 73,8% des patients sous ustékinumab ont atteint un PASI 75, contre 56,8% dans le groupe étaNERCEPT. Ainsi, cette étude montre une efficacité supérieure pour l'ustékinumab par rapport à l'étaNERCEPT.

Répondeurs PASI 75 à la 12 ^{ème} semaine	Ustékinumab 45 mg N = 209	Ustékinumab 90 mg N = 347	Etanercept 50 mg N = 347
Moyenne (%)	67,5	73,8	56,8
IC _{95%} de la différence ustékinumab - étanercept	[2,4 ; 19,0]	[10,0 ; 24,0]	-
p	0,012	<0,001	-

Figure 17 Résultats sur le pourcentage de réponses PASI 75 après 12 semaines de traitement (étude ACCEPT) (80)

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques étaient des infections des voies hautes respiratoires (rhinopharyngites), des arthralgies et des céphalées. Dans l'étude ACCEPT d'autres effets indésirables ont été observés : douleurs dorsales, prurit et fatigue. La plupart de ces effets indésirables ont été considérés comme étant légers et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Environ 5% des patients traités par ustékinumab ont développé des anticorps anti-ustékinumab à faible concentration. La réponse au traitement était plus faible chez les patients ayant ces anticorps, mais leur présence ne permet pas de préjuger de la réponse clinique.

3. Les anticorps anti-IL17

3.1. Sécukinumab (Cosentyx[®]) (82 – 84)

Commercialisation :

Cosentyx[®] (sécukinumab) obtient son AMM en 2015, et a été commercialisé en 2016 par le laboratoire Novartis. C'est le premier anti-IL 17 sur le marché en France.

Mécanisme d'action :

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1/k qui lie et neutralise de façon sélective l'interleukine-17A (IL-17A). Cette cytokine pro-inflammatoire est très présente dans la peau psoriasique. L'IL17 agit en se liant à son récepteur sur les kératinocytes. Cette liaison entraîne la libération de nombreux autres médiateurs de l'inflammation qui participent à la boucle d'amplification du psoriasis. Par conséquent, le sécukinumab en se liant à l'IL 17 A empêche sa fixation sur les kératinocytes et inhibe toute la cascade inflammatoire qui suit.

Posologie :

Le schéma posologique recommandé débute par un traitement d'initiation de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2 et 3, suivi d'un traitement d'entretien tous les mois à partir de la semaine 4. Une interruption du traitement devra être envisagée en l'absence de réponse à la semaine 16.

Le sécukinumab n'existant qu'en seringue de 150 mg, chaque dose de 300 mg nécessite deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Efficacité :

Sept études cliniques randomisées en double aveugle ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la tolérance du sécukinumab :

- 3 études versus placebo,
- 2 études versus un comparateur actif (étanercept et ustekinumab)

- 2 études ayant évalué différents schémas posologiques pour le traitement d'entretien

Nous nous intéresserons aux deux études comparatives.

L'étude FIXTURE

L'objectif de cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle était de démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo et à l'etanercept sur les co-critères principaux PASI 75 et IGA 0/1 à la semaine 12 chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.

Cette étude a compté 1 306 patients. Ceux-ci étaient randomisés dans 4 groupes

- Un groupe placebo
- Un groupe sécukinumab à la dose de 150 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis la même dose chaque mois à partir de la 4^{ème} semaine.
- Un second groupe sécukinumab à la dose de 300 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis la même dose chaque mois à partir de la 4^{ème} semaine.
- Dans le groupe 4 les patients ont reçu de l'etanercept à la dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis 50 mg par semaine.

Les résultats montrent que 67% des patients traités par sécukinumab 150 mg et 77,1 % des patients traités par sécukinumab 300mg ont atteint un PASI 75 à la semaine 12 versus 4,9 % des patients du groupe placebo et 44 % des patients du groupe

etanercept.

La réponse IGA 0/1 est obtenu chez 51,1% des patients du groupe sécukinumab à 150 mg et 62,5% du groupe sécukinumab 300 mg, contre 2,8% des patients du groupe placebo et 27,2% du groupe etanercept.

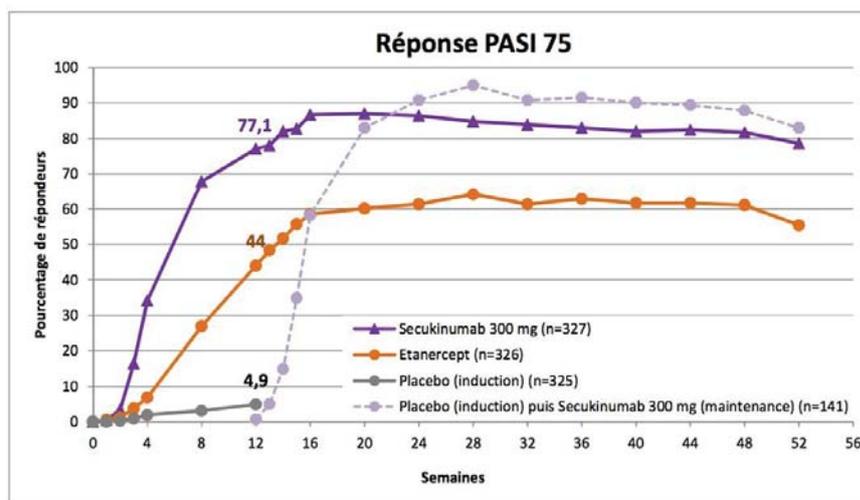


Figure 18 Pourcentage de répondants PASI 75 (Eude FIXTURE) (83)

L'incidence des effets indésirables est similaire dans les groupes sécukinumab et les groupes etanercept.

Les effets indésirables les plus fréquents observés sous sécukinumab sont les infections des voies hautes respiratoires, les maux de têtes et les diarrhées.

L'étude CLEAR

L'étude CLEAR est une étude de phase IIIb de supériorité, multicentrique, randomisées et contrôlée en double aveugle vs ustekinumab, d'une durée de 52

semaines.

L'objectif de cette étude est donc de démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport à l'ustekinumab chez des patients atteints de psoriasis en plaques. Le critère principal de l'étude est le nombre de patients atteignant une réponse PASI 90 à la semaine 16.

Les patients ont été randomisé en 2 groupes : l'un recevant du sécukinumab et l'autre recevant de l'ustekinumab, tous deux aux doses de l'AMM. Afin de maintenir le double aveugle, les patients du groupe ustekinumab ont reçu également des injections de placebo.

A la semaine 16, 79,0 % des patients du groupe sécukinumab ont atteint un PASI 90 vs 57,6 % dans le groupe ustekinumab.

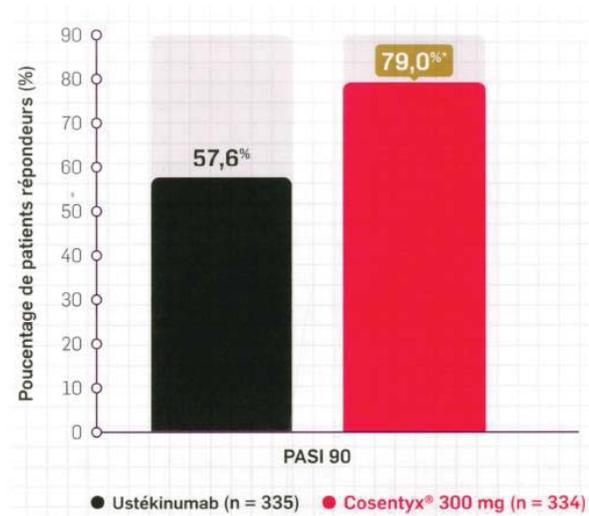


Figure 19 Taux de patient atteignant un PASI 90 à s16 (84)

Les effets indésirables sont comparables dans les 2 groupes.

Incidence des évènements indésirables au cours de la période totale de traitement		
	Cosentyx® 300 mg (n = 335)	Ustékinumab (n = 336)
Durée d'exposition moyenne (jours, ± ET*)	354,3 ± 53,03	346,2 ± 69,49
EI, n (taux d'incidence pour 100 patients-année)		
Patients ayant présenté au moins un EI [IC _{95%}]	286 (280,9) [249,3-315,4]	278 (250,1) [221,6-281,3]
EI grave sans décès [IC _{95%}]	30 (9,6) [6,5-13,7]	26 (8,5) [5,5-12,4]
Décès	0	1
EI ayant entraîné un arrêt de traitement	10	9
Incidence des évènements indésirables les plus fréquents (≥ 5 pour 100 patients-année), au cours de la période totale de traitement, n (taux d'incidence pour 100 patients-année), [IC _{95%}]		
Infections et infestations	197 (98,4) [85,1-113,1]	194 (95,8) [82,8-110,3]
Rhinopharyngite	77 (27,1) [85,1-113,1]	83 (31,0) [24,7-38,5]
Céphalée	40 (13,5) [9,7-18,4]	41 (14,2) [10,2-19,3]
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (10,1) [6,9-14,3]	30 (9,9) [6,7-14,2]
Arthralgie	25 (8,1) [5,3-12,0]	28 (9,2) [6,1-13,3]
Diarrhée	23 (7,5) [4,7-11,2]	24 (7,9) [5,1-11,8]
Mal de dos	22 (7,1) [4,4-10,7]	26 (8,5) [5,6-12,5]

Figure 20 Données de tolérance à 52 semaines (84)

Effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents du sécukinumab sont les infections des voies hautes respiratoires (rhinopharyngite ou rhinite). Les effets indésirables rapportés de manière fréquente ont été l'herpès buccal.

Le traitement est contre indiqué en cas de réaction d'hypersensibilité à l'un des composants et en cas d'infection évolutive et cliniquement grave.

3.2. Ixékizumab (Taltz®) (85, 86, 87)

Commercialisation :

Taltz® a été commercialisé en 2016 par le laboratoire Lilly. Il s'agit du deuxième

anticorps anti-IL17 mis sur le marché.

Mécanisme d'action :

C'est un inhibiteur de l'interleukine-17A et de l'hétérodimère d'interleukine A/F. La fixation de l'ixekizumab sur l'IL 17A et l'IL 17 A/F empêche la fixation sur leur récepteur membranaire sur les kératinocytes et inhibe la cascade inflammatoire.

Posologie :

La posologie de l'ixekizumab se compose en 3 temps : l'initiation à la semaine 0 à 160 mg d'ixekizumab, suivi d'une période d'induction qui correspond à une injection de 80 mg à la semaine 2, 6, 8, 10 et 12, et enfin d'une injection de 80 mg toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien.

L'ixekizumab existe en seringue et stylo prérempli de 80 mg.

Les études UNCOVER

Il s'agit de 3 études de phase III, prospectives, multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo (UNCOVER-1, -2 et -3) et *versus* étanercept (UNCOVER-2 et -3). L'étude UNCOVER 3 avait une phase d'induction en double-aveugle (semaines 0 à 12) et une phase d'extension en ouvert (semaines 12 à 156)

Les objectifs de ces études étaient de :

- Démontrer la supériorité de l'ixekizumab sur la réponse PASI 75 et le score sPGA 0/1 à 12 semaines par rapport au placebo

- Démontrer la non-infériorité ou la supériorité de l'ixékizumab sur la réponse PASI 75 et le score sPGA 0/1 à 12 semaines par rapport à l'étanercept.

Nous nous intéresserons à l'étude UNCOVER 3.

L'étude UNCOVER 3 comptait 1 346 patients. Les patients ont été randomisés pour recevoir du placebo, de l'ixékizumab, ou de l'étanercept, selon leur dose AMM pendant 12 semaines.

Les critères principaux étaient la réponse PASI 75 et SPGA 0/1 à la semaine 12.

87,3 % des patients du groupe traités par ixekizumab atteignent un PASI 75, contre 7,3% des patients du groupe placebo et 53,4% des patients du groupe traités par l'etanercept.

Le score SPGA 0/1 est atteint chez 80,5% des patients du groupe ixekizumab contre 41,6% dans le groupe etanercept et 6,7% pour le groupe placebo.

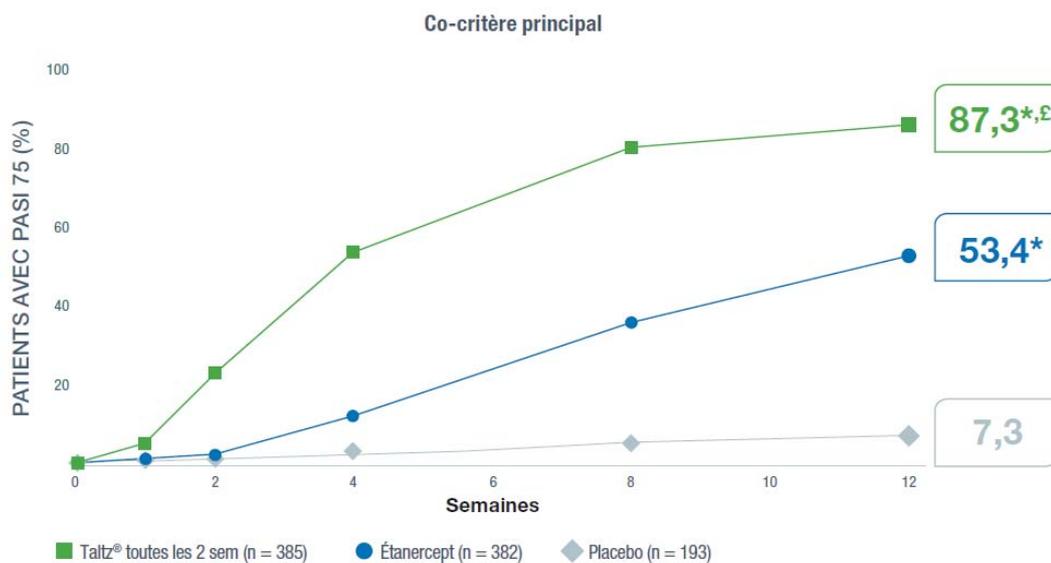


Figure 21 Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 (Etude Uncover) (87)

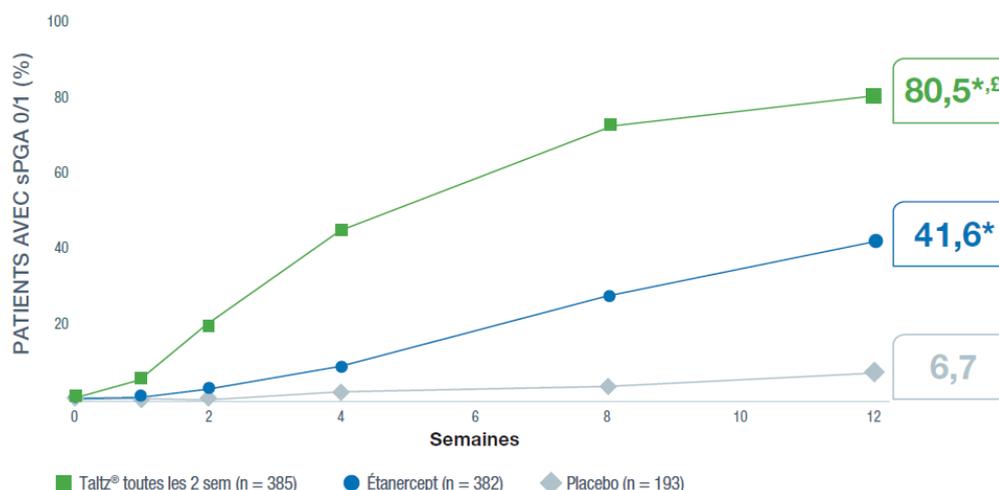


Figure 22 Pourcentage de répondeurs SPGA 0/1 à la semaine 12 (Etude Uncover) (87)

L'incidence des effets indésirables est comparable dans les deux groupes.

	Placebo (n=193)	Étanercept (n=382)	Taltz® Q2W (n=384)
	n(%)	n(%)	n(%)
Tout évènement indésirable (EI) apparu sous traitement*	70 (36,3)	187 (49,0)	205 (53,4)
• EI graves n'ayant pas entraîné le décès	5 (2,6)	5 (1,3)	9 (2,3)
• Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EI d'intérêt particulier sélectionnés			
• Réactions au site d'injection [‡]	6 (3,1)	59 (15,4)	58 (15,1)
• Réactions allergiques/hypersensibilités	4 (2,1)	7 (1,8)	12 (3,1)
• Infections	27 (14,0)	59 (15,4)	82 (21,4)
Infections à Candida*	1 (0,5)	3 (0,8)	7 (1,8)
• Évènements cérébrocardiovasculaires**	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
• Tumeurs malignes	0 (0)	0 (0)	0 (0)
• Neutropénies [§]			
Grade 3	0 (0)	3 (0,8)	2 (0,5)
Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Évènements indésirables fréquemment rapportés*			
• Rhinopharyngite	11 (5,7)	19 (5,0)	26 (6,8)
• Infection des voies respiratoires supérieures	5 (2,6)	8 (2,1)	8 (2,1)
• Réaction au site d'injection	3 (1,6)	41 (10,7)	37 (9,6)
• Erythème au site d'injection	0 (0)	11 (2,9)	12 (3,1)
• Douleur au site d'injection	3 (1,6)	5 (1,3)	8 (2,1)
• Prurit	1 (0,5)	4 (1,0)	7 (1,8)
• Céphalées	5 (2,6)	11 (2,9)	16 (4,2)
• Arthralgie	4 (2,1)	7 (1,8)	13 (3,4)

Figure 23 Tolérance : Période d'induction de 12 semaines (Etude Uncover) (87)

L'étude IXORA S

L'étude IXORA S est une étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus ustékinumab, d'une durée de 52 semaines.

Les objectifs de cette étude étaient de :

- Démontrer la non-infériorité de l'ixékizumab par rapport à l'ustékinumab sur la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 90 à la semaine 12 semaines.
- Démontrer la supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'ustékinumab sur la proportion de patients ayant atteint la réponse PASI 90 à la semaine 12.

Le critère principal est le pourcentage de patients ayant atteint un score PASI 90 à 12 semaines de traitement.

302 patients étaient inclus dans l'étude, et ont été randomisé en 2 groupes : un groupe ixekizumab, et un groupe ustekinumab.

73,9% des patients du groupe ixekizumab ont atteint un PASI 90 à la semaine 12 contre 41,8% dans le groupe ustekinumab. Les résultats se confirment puisqu'à la semaine 52 avec 76,5% des patients du groupe ixekizumab qui ont atteint un PASI 90, contre 59% dans le groupe ustekinumab.

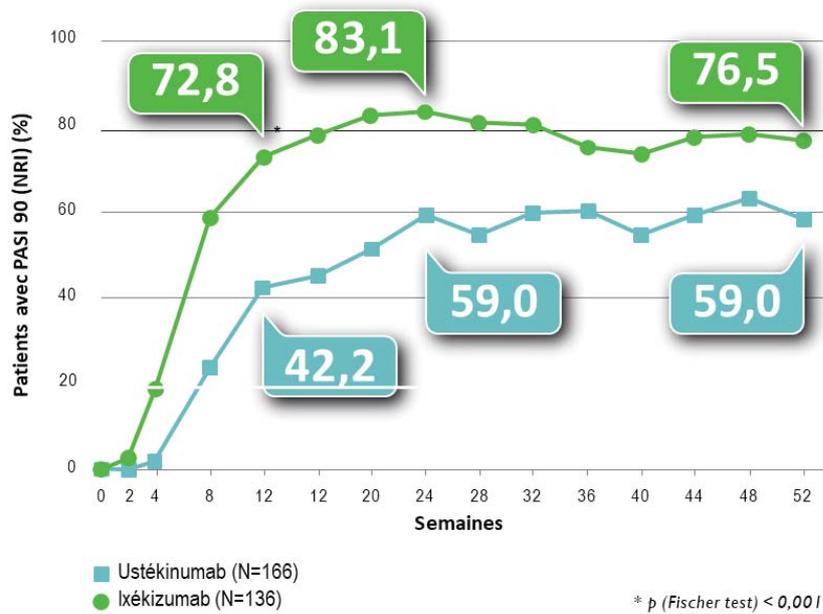


Figure 24 Pourcentage de patients ayant atteint un PASI 90 (Etude IXORA-S) (87)

L'incidence des effets indésirables est comparable dans les deux groupes. Les réactions aux sites d'injection sont supérieures dans le groupe ixekizumab (16,3%) comparé au groupe ustekinumab (1,2%).

	Ustékinumab (N = 166)	Ixékizumab (N = 135)	Valeur de p†
Tous les événements indésirables, n (%)	139 (83,7)	117 (86,7)	0,519 (NS)
Événements indésirables graves, n (%)	6 (3,6)	9 (6,7)	0,289 (NS)
Décès, n (%)	0	0	n/a
Arrêts du traitement liés à la survenue d'événements indésirables, n (%)	2 (1,2)	3 (2,2)	0,660 (NS)
Infections, n (%)	107 (64,5)	83 (61,5)	0,632 (NS)
Événements indésirables fréquemment rapportés*			
Rhinopharyngite, n (%)	63 (38,0)	45 (33,3)	n/a
Céphalées, n (%)	21 (12,7)	15 (11,1)	n/a
Arthralgies, n (%)	14 (8,4)	11 (8,1)	n/a
Hypertension, n (%)	15 (9,0)	7 (5,2)	n/a
Douleurs dorsales, n (%)	13 (7,8)	7 (5,2)	n/a
Diarrhée, n (%)	9 (5,4)	9 (6,7)	n/a
Grippe, n (%)	6 (3,6)	8 (5,9)	n/a
Toux, n (%)	7 (4,2)	6 (4,4)	n/a
Erythème au site d'injection, n (%)	0	12 (8,9)	n/a
Prurit, n (%)	6 (3,6)	4 (4,4)	n/a
Bronchites, n (%)	9 (5,4)	3 (2,2)	n/a
Infections des voies respiratoires supérieures, n (%)	7 (4,2)	3 (2,2)	n/a
Rhinites, n (%)	7 (4,2)	3 (2,2)	n/a
Réaction au site d'injection, n (%)	2 (1,2)	22 (16,3)	p<0,001
Douleurs musculosquelettiques, n (%)	2 (1,2)	6 (4,4)	n/a
Événements indésirables hépatiques, n (%)	4 (2,4)	7 (5,2)	0,230 (NS)
Réactions allergiques non anaphylactiques, n (%)	3 (1,8)	6 (4,4)	0,308 (NS)

Figure 25 Tableau de tolérance (Etude IXORA-S) (87)

Effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés de manière **très fréquente** ont été les infections des voies respiratoires supérieures (incluant la rhinopharyngite) et les réactions au site d'injection. Les effets indésirables rapportés de manière **fréquente** ont été les infections fongiques.

3.3. Brodalumab (kyntheum®) (88 – 92)

Kyntheum® est le troisième anti-IL 17 à être commercialisé en 2018. Il est mis sur le marché par le laboratoire Léo Pharma.

Mécanisme d'action :

Le brodalumab est un anticorps IgG2 monoclonal recombinant entièrement

humain qui se lie avec une affinité élevée au récepteur IL-17RA humain. Il bloque ainsi l'activité biologique des cytokines pro-inflammatoires IL-17A, IL-17F, IL-17A/F et IL-25 qui se fixent sur ce récepteur. En effet IL-17RA est une protéine exprimée à la surface du kératinocyte, son blocage entraîne une inhibition de l'inflammation induite par les cytokines IL 17 et ainsi les symptômes cliniques associés au psoriasis.

Posologie :

La posologie recommandée de Kyntheum® est de 210 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1 et 2, suivie de 210 mg toutes les deux semaines. En l'absence de réponse après 12 à 16 semaines de traitement, un arrêt du traitement doit être envisagé.

Kyntheum® existe au dosage de 210 mg, en seringue préremplie.

Efficacité

Les études AMAGINE 1, 2, et 3

L'efficacité et la tolérance du brodalumab ont été évalués à travers trois essais cliniques de phase III multinationaux, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 et AMAGINE-3) et vs un comparateur actif (AMAGINE-2 et AMAGINE-3), l'ustekinumab. 4 373 patients adultes étaient inclus dans ces trois études. Les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3.

Nous nous intéresserons ici aux études AMAGINE-2 et AMAGINE-3 qui ont inclus respectivement 1 831 et 1 881 patients.

L'objectif de ces essais était de comparer l'efficacité et la tolérance du brodalumab (schéma d'induction et d'entretien) versus placebo et versus ustekinumab dans le psoriasis en plaques modéré à sévère.

Les deux essais comprenaient une phase d'induction de 12 semaines en double aveugle, contrôlée versus placebo et versus l'ustékinumab, suivie d'une phase d'entretien en double aveugle jusqu'à 52 semaines. Les patients ont été randomisés en trois groupes : un groupe placebo, un groupe brodalumab et un groupe ustekinumab, aux doses recommandées.

Les critères d'évaluation principaux à la semaine 12 étaient :

- PASI 75 pour brodalumab versus placebo
- Score SPGA 0 ou 1 pour brodalumab versus placebo
- PASI 100 pour brodalumab versus ustekinumab

A la semaine 12, dans l'étude AMAGINE 2, 86% du groupe brodalumab a atteint un PASI 75, contre 8% dans le groupe placebo. 79% du groupe brodalumab a atteint un SPGA 0/1 contre 4% dans le groupe placebo. 44% des patients du groupe brodalumab ont atteint un PASI 100 contre 22% du groupe ustekinumab.

Dans l'étude AMAGINE 3, 85% du groupe brodalumab a atteint un PASI 75, contre 6% dans le groupe placebo. 80% du groupe brodaumab a atteint un SPGA 0/1 contre 4% dans le groupe placebo. 37% des patients du groupe brodalumab ont atteint un PASI 100 contre 19% du groupe ustekinumab.

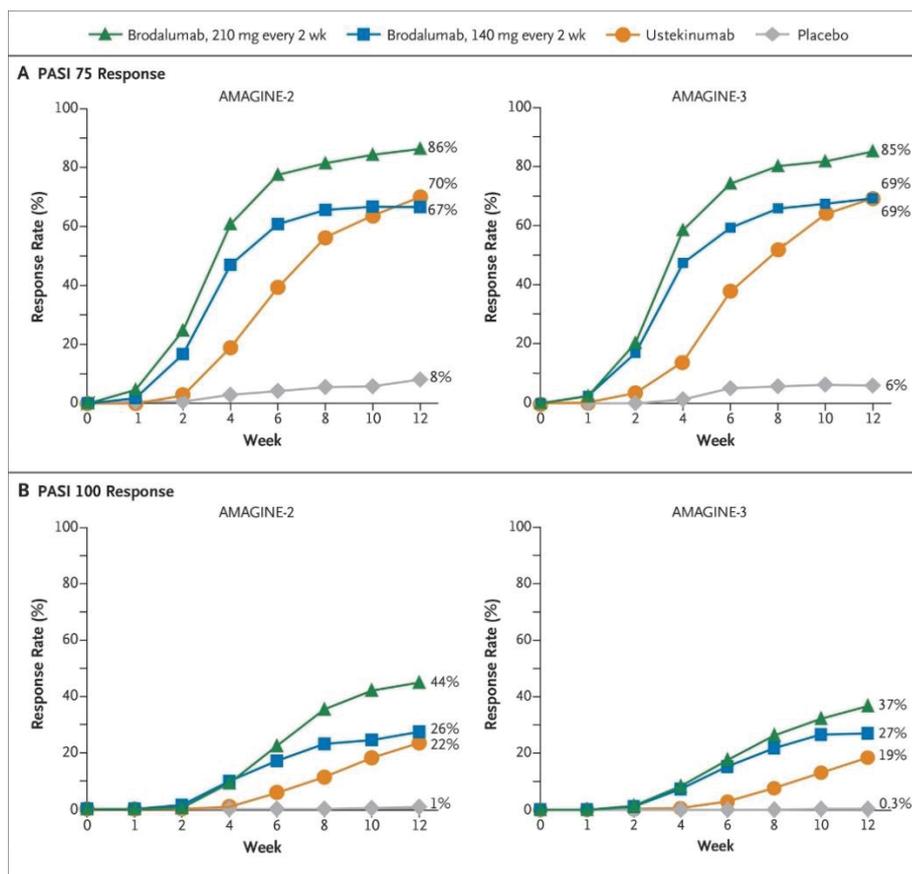


Figure 26 répondeurs PASI 75 et PASI 100 (étude AMAGINE-2 et AMAGINE-3) (90)

Le profil de tolérance était comparable pour l’ustekinumab et le brodalumab.

Table 4. Adverse Events during the Induction Phase.

Event	AMAGINE-2				AMAGINE-3			
	Placebo (N=309)	Ustekinumab (N=300)	Brodalumab, 140 mg every 2 wk (N=607)	Brodalumab, 210 mg every 2 wk (N=612)	Placebo (N=313)	Ustekinumab (N=313)	Brodalumab, 140 mg every 2 wk (N=626)	Brodalumab, 210 mg every 2 wk (N=622)
	<i>number of patients (percent)</i>							
Any	165 (53.4)	177 (59.0)	365 (60.1)	354 (57.8)	152 (48.6)	168 (53.7)	329 (52.6)	353 (56.8)
Serious*	8 (2.6)	4 (1.3)	13 (2.1)	6 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	10 (1.6)	9 (1.4)
Fatal†	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
Leading to discontinuation of study	0	2 (0.7)	8 (1.3)	6 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)
Leading to discontinuation of study drug	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (1.2)	6 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.6)	5 (0.8)	7 (1.1)
Grade 3, 4, or 5‡	10 (3.2)	11 (3.7)	29 (4.8)	25 (4.1)	8 (2.6)	8 (2.6)	25 (4.0)	23 (3.7)

* A serious adverse event was defined as an event that was fatal or life-threatening, led to inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, caused persistent or substantial disability or incapacity, caused a congenital anomaly or birth defect, or was considered by the investigator to be medically important. Additional details on adverse events are provided in the Supplementary Appendix.
† The fatal event was cerebral infarction (20 days after the last dose).
‡ The severity of adverse events was graded in accordance with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.

Figure 27 Tableau de tolérance (étude AMAGINE-2 et AMAGINE-3) (90)

Effets indésirables :

Les effets indésirables fréquents du brodalumab sont arthralgie (4,6 %), céphalée (4,3 %), fatigue (2,6 %), diarrhée (2,2 %) et douleur oropharyngée (2,1 %).

De plus Kyntheum® fait l'objet d'une surveillance renforcée au niveau européen afin de disposer de données de sécurité complémentaires. Ainsi les professionnels de santé et les patients doivent être sensibilisés sur l'importance de déclarer de façon systématique les éventuels effets indésirables qui pourraient être liés au brodalumab.

4. L'anticorps anti IL 23

4.1. *Guselkumab (Tremfya®) (93 – 97)*

Commercialisation :

Le guselkumab est le premier anti-IL23 à être commercialisé en France, en février 2019. Il est mis sur la marché par le laboratoire Janssen.

Mécanisme d'action :

Le guselkumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ qui se lie de façon sélective à l'interleukine 23 avec une spécificité et une affinité élevée. L'IL-23 est présente en forte quantité dans la peau psoriasique. Il s'agit d'une cytokine régulatrice qui agit sur la différenciation, la multiplication et la survie de certaines sous-populations de lymphocytes T comme les lymphocytes Th17. Ces cellules produisent des cytokines effectrices, comprenant l'IL-17A, l'IL-17F et l'IL-22, impliquées dans l'inflammation. Ainsi le blocage de l'IL-23 permet de normaliser la production de ces

cytokines et donc l'inflammation. Le guselkumab se fixe sur l'IL 23 et empêche son interaction avec son récepteur de surface, perturbant ainsi la signalisation, l'activation et la cascade cytokinique médiées par l'IL-23.

Posologie :

Le schéma posologie de Tremfya est d'une injection sous-cutanée de 100 mg aux semaines 0 et 4, suivie ensuite d'une dose d'entretien de 100 mg toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients en l'absence de réponse à 16 semaines de traitement.

Tremfya® existe au dosage de 100 mg en seringue et en stylo pré-rempli.

Efficacité :

L'efficacité et la sécurité du guselkumab ont été évaluées à travers trois études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus comparateur actif, incluant des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Nous nous intéresserons à deux études : l'étude VOYAGE 2 et l'étude ECLIPSE.

L'étude VOYAGE 2 a évalué l'efficacité et la sécurité du guselkumab versus placebo et adalimumab chez 992 patients adultes. Les patients ont été randomisés dans trois groupes : un groupe placebo, un groupe guselkumab et un groupe adalimumab, aux doses de l'AMM.

L'essai est composé de 3 périodes :

- Une période de comparaison versus placebo : de la semaine 0 à la semaine 16

- Une période de comparaison versus un comparateur actif, l'adalimumab : de la semaine 0 à la semaine 28
- Une période de randomisation et de retraitement de la semaine 28 à la semaine 72.

Les co-critères principaux d'évaluation dans l'étude VOYAGE 2 étaient la proportion de patients ayant obtenu un score IGA de type « blanchi » ou « lésion minime » (IGA 0/1) et une réponse PASI 90 à la semaine 16 versus placebo.

Dans l'étude VOYAGE 2, 70% des patients du groupe guselkumab ont atteint un PASI 90 à la semaine 16, contre 46,8% des patients du groupe adalimumab, et 2,4% des patients du groupe placebo. 84,1% des patients du groupe guselkumab ont atteint un IGA 0/1 contre 67,7% dans le groupe adalimumab et 8,5% dans le groupe placebo.

L'incidence des effets indésirables est similaire dans le groupe adalimumab et dans le groupe guselkumab.

ECLIPSE

L'étude ECLIPSE est la première étude de comparaison directe entre un anti-IL-23 (guselkumab) et un anti-IL17 (le sécukinumab). Il s'agit d'une étude de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus comparateur actif.

L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité clinique (efficacité et tolérance) à long terme (48 semaines) du guselkumab vs le sécukinumab chez des patients atteints de psoriasis en plaque.

Le critère principal était le PASI 90 à la semaine 48.

Les 1048 patients ont été randomisés en 2 groupes : un groupe guselkumab et un groupe sécukinumab, aux doses de leur AMM respective.

De la semaine 3 à la semaine 12, les résultats étaient supérieurs dans le groupe sécukinumab : PASI 90 atteint par 76% des patients du groupe sécukinumab vs 69% du groupe guselkumab à la semaine 12. Les résultats étaient équivalents de la semaine 16 à la semaine 20. Puis ils ont décliné dans le groupe sécukinumab à partir de la semaine 20, tandis qu'ils augmentaient pour atteindre un pic à la semaine 28 dans le groupe guselkumab.

A la semaine 48, 84% des patients du groupe guselkumab ont atteint un PASI 90, contre 70% du groupe sécukinumab.

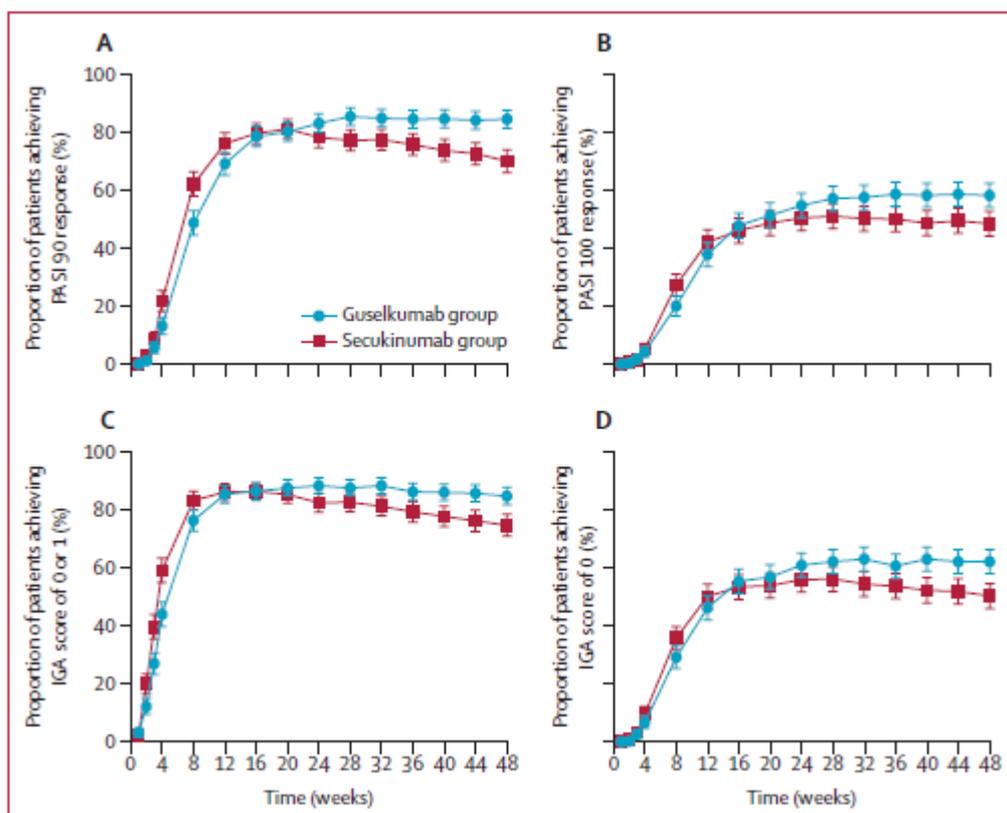


Figure 28 Proportion de patients atteignant un PASI 90 dans les groupes sécukinumab et guselkumab (étude ECLIPSE) (96)

L'étude conclut sur un profil de tolérance comparable pour les deux molécules.

Les deux molécules sont généralement bien tolérées et leurs données de tolérance correspondent à celles observées dans les études précédentes.

Effets indésirables :

Les effets indésirables très fréquents du guselkumab sont les infections des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables fréquents sont les gastro-entérites, les infections à herpès simplex, les dermatophyties, les céphalées, les diarrhées, l'urticaire, les arthralgies, les douleurs et érythèmes au site d'injection.

Dans cette partie, nous avons pu voir que de nombreux traitements sont indiqués dans le psoriasis avec une efficacité plus ou moins importante : du traitement topique très contraignant permettant de soulager les psoriasis légers, aux traitements systémiques plus efficaces s'adressant aux patients psoriasiques modérés à sévères.

Pour ces patients, les biothérapies ont été une réelle avancée dans la prise en charge thérapeutique du psoriasis. En effet nous avons pu voir que ces traitements permettaient de diminuer considérablement les symptômes de la maladie, voire de blanchir totalement le patient.

Ces traitements représentent une réelle opportunité pour le patient et pour son dermatologue et de nombreuses autres molécules devraient arriver sur le marché dans les mois à venir, comme le tildrakizumab, le brazikumab, le risankizumab ou encore le mirikizumab, de la classe des anti-IL23.

Parties III : Biothérapies : Réalités du marché et freins à leur prescription

A. Le marché

1. Les acteurs du marché

1.1. Les patients

Pour rappel, on estime à 2,3 millions le nombre de patients psoriasique en France. (23)

Un tiers en est au stade de psoriasis modéré à sévère, or, selon IMS, on estimait à 12 000 le nombre de patients sous biothérapies en France en 2014. (94) Et en 2018, dans l'enquête Objectif Peau menée par la Société Française de Dermatologie (23), ils étaient 85% à être sous traitements locaux (crème, lotion...) en 2018. Ces traitements sont pour rappel des traitements pour un psoriasis léger. Ainsi concernant la satisfaction vis-à-vis du traitement, dans la même enquête, ils sont 40% à être insatisfaits par leurs traitements, et pour la majorité (66%) cette insatisfaction est due à l'inefficacité du traitement. De même, concernant la gêne occasionnée par le psoriasis, 48% des patients déclarent ressentir une gêne due au psoriasis, avec un retentissement sur leur vie quotidienne personnelle. Cela rejoint ce que nous avons vu dans la première partie de cette thèse, concernant la souffrance du patient psoriasique. Nous avons vu également qu'en général, la souffrance psychologique était résolue par la résolution du psoriasis.

Pour rappel 45% des patients seulement sont suivis par un dermatologue : 36% par un dermatologue de ville et 9% par un dermatologue hospitalier. Cela pourrait

expliquer le nombre de patients traités par traitement local. (23)

1.2. Les dermatologues

En 2018, on comptait 3918 dermatologues en France : 2381 libéraux purs, 813 mixtes (libéraux ayant une vacation à l'hôpital), et 568 salariés hospitaliers. Ainsi ils sont 1381 à pouvoir prescrire un traitement par biothérapie. Or, selon Ipsos, ils ne seraient en fait que 750 à prescrire des biologiques en France en 2014¹.

La répartition géographique des dermatologues est inégale à travers la France : ainsi lorsqu'en île-de-France, l'obtention d'un RDV chez un dermatologue peut-être de 15 jours, elle est de l'ordre de 6 à 12 mois dans le Limousin.

¹ Document confidentiel Lilly

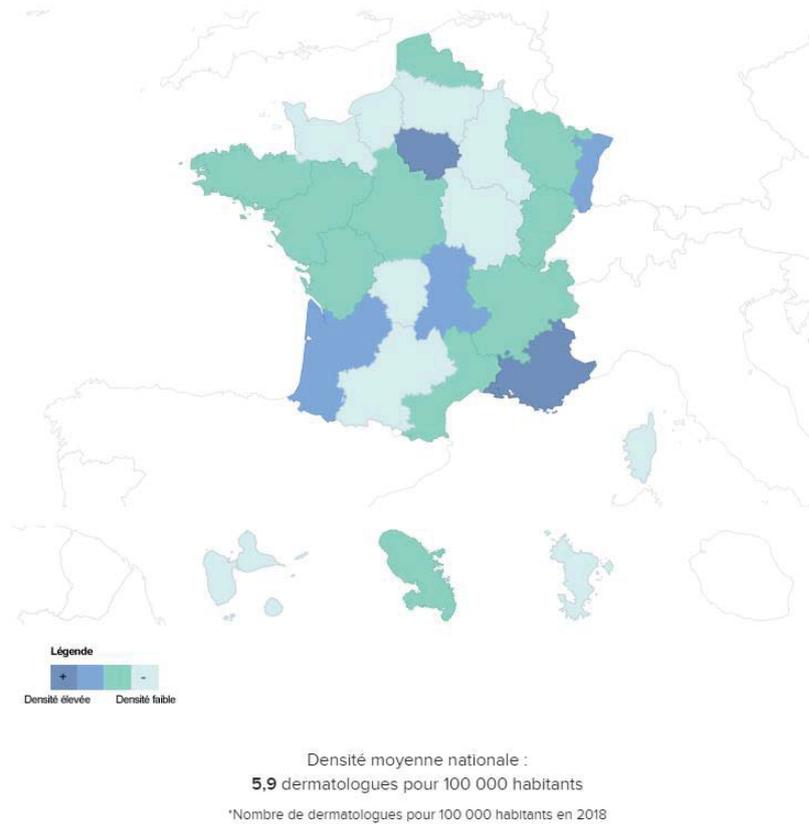


Figure 29 Densité de dermatologue par région en France, en 2018 (98, 99)

Ainsi à la vue de leur faible nombre, et d'une répartition géographique inégale, l'accès à un dermatologue hospitalier dans certaines régions peut-être long et compliqué, ce qui contribue à l'errance thérapeutique et à l'accès aux soins.

1.3. Les associations de patients et de dermatologues

1.3.1. France Psoriasis (100)

Les associations de patients jouent un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des maladies. Très écoutées par les patients, ces associations deviennent des acteurs incontournables de la prise en charge thérapeutique.



Figure 30 Logo de l'association France Psoriasis (100)

L'association France Psoriasis, est la seule association française dédiée exclusivement au soutien des personnes atteintes de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique et de leurs proches. L'association est composée d'adhérents, de bénévoles, d'un conseil d'administration, de délégués bénévoles en région, de salariés et d'un comité scientifique. Créée en 1983, elle a un rôle d'éducation thérapeutique et un rôle de soutien des patients à travers diverses initiatives. Par exemple, l'association organise des événements dans les régions, comme les RDV « Café Pso », où les malades peuvent se rencontrer et discuter.

L'association a pour mission également d'améliorer le parcours de soin en réduisant par exemple l'errance thérapeutique du patient ou en informant sur le rhumatisme psoriasique. Pour cela elle travaille avec les autorités et les professionnels de santé. En effet, France Psoriasis a une action auprès des institutions et des politiques dans le but de les sensibiliser pour une meilleure connaissance et reconnaissance de la maladie mais également auprès des professionnels de santé afin de les sensibiliser au vécu de la maladie. Ainsi France Psoriasis est présente aux congrès de dermatologie pour assurer son rôle de représentation des patients. Elle fait également partie des *boards*

scientifiques des associations de dermatologues actifs dans le psoriasis. Les patients présents sont appelés des « *patients experts* » et ont un rôle de représentation des patients atteints de psoriasis.

Enfin l'association a un rôle auprès du grand public. Celui de faire connaître cette maladie mal connue, qui effraie et parfois dégoûte, afin de sortir les patients de leur isolement. Par exemple à l'occasion de la 16^{ème} journée mondiale du psoriasis qui a eu lieu le 29 octobre 2019, l'association a lancé la campagne "Je m'affiche en marcel" qui a pour objectif de libérer les jeunes pour qui la maladie a un impact fort. En effet, selon une enquête menée par l'association sur les jeunes de 15 à 30 ans atteints de psoriasis, 64% des jeunes concernés par le psoriasis adaptent leur tenue vestimentaire pour cacher leurs plaques. Un des objectifs de cette campagne est de susciter l'intérêt, d'interpeller et de sensibiliser le grand public mais aussi les patients autour du psoriasis, qui est une pathologie encore trop souvent méconnue ou stigmatisée. Pour cela, le 20 mars 2020, France Psoriasis invite les patients et le grand public à se découvrir en portant un débardeur en guise de soutien et de solidarité avec les personnes souffrant de psoriasis, et à les encourager à ne plus cacher leur plaque, à ne plus s'isoler, à l'aide de la diffusion de photos ou de vidéos sur les réseaux sociaux avec les hashtags #JeMafficheEnMarcel et #FrancePsoriasis.



Figure 31 "Je m'affiche en marcel" : campagne 2019 2020 de France Psoriasis (100)

L'association étant la seule dans cette pathologie elle a donc énormément de poids.

1.3.2. La Société Française de Dermatologie (SFD)
(101)

La Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissibles, société savante des dermatologues, est également un acteur de poids dans la prise en charge du psoriasis. Elle délivre au dermatologue toutes les informations étant nécessaires à leur exercice, et a un rôle de représentation également. Elle organise des



Figure 32 Logo de la SFD

événements et des formations à destination des dermatologues et des internes en dermatologie². Elle publie également les recommandations de prises en charge du psoriasis que l'on abordera dans la sous partie suivante de cette thèse.

Elle organise annuellement le plus grand congrès français de dermatologie : les Journées Dermatologiques de Paris (les JDP), rassemblant plus de 4000 professionnels de santé, dermatologues en grande majorité, venus de toute la France, et d'autres pays francophone comme la Suisse, la Belgique ou encore des pays du Maghreb.



Figure 33 Logo des JDP (101)

1.3.3. Le Groupe de Recherche sur le PSoriasis (GrPSO) (102)

Le GrPSO est le groupe de travail dédié au psoriasis de la Société Française de Dermatologie. Ce groupe est composé de dermatologues et est administré par un conseil scientifique composé de 20 membres. Le groupe met en place des projets de recherche clinique et thérapeutique. En novembre de chaque année, le groupe organise la journée annuelle scientifique du GrPso : tout au



Figure 34 Logo du GrPSO (102)

long de la journée, les sessions portent sur le psoriasis en clinique et en recherche, sur des discussions entre spécialistes du psoriasis, et la présentation de cas cliniques par des internes en dermatologie. Le GrPso participe également au réseau international des groupes nationaux de recherche sur le psoriasis.

*1.3.4. Réseau national
spécialisé dans la prise
en charge du psoriasis
(ResoPso) (103)*

ResoPso est une association de dermatologue centré sur le psoriasis, créée en 2009, dont l'objectif est d'optimiser la prise en charge des patients atteints de psoriasis, en permettant un diagnostic précoce de la maladie et un accès aux thérapeutiques les plus efficace dans toute la France.



Figure 35 Logo ResoPSO (103)

L'association a quatre missions alignées sur son objectif :

- Améliorer le parcours de soin du patient psoriasique et sa prise en charge, par une meilleure coordination des professionnels de santé prenant en charge la maladie
- Développer la recherche en dermatologie
- Favoriser l'échange et le partage d'expérience, en développant l'échange de

bonnes pratiques entre professionnels de santé

- Sensibiliser sur la maladie en contribuant à une meilleure connaissance de la maladie, et en brisant les préjugés sur la maladie.

1.4. Les payeurs

L'état est représenté par le ministère de la santé, l'assurance maladie, et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). L'état fait partie intégrante du marché, puisque pour le psoriasis, en France, il représente « le payeur ».

En effet, même si le psoriasis ne fait pas partie de la liste des 30 Affections Longue Durée (ALD) prises en charge à 100% par la Sécurité Sociale (SS) il est néanmoins possible pour les patients de bénéficier de cette prise en charge en répondant aux critères d'une affection hors liste (ALD 31) et polyopathie (ALD 32) : l'Assurance Maladie remboursera alors à 100 % (sur la base du tarif de la sécurité sociale) les dépenses liées aux soins et traitements nécessaires. (104)

- Une affection hors liste (ALD 31) est définie soit par la gravité d'une maladie soit par sa forme évolutive ou invalidante caractérisée par des soins d'une durée prévisible de plus de six mois
- Une affection polyopathologique (ALD 32) concerne plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois.

La Haute Autorité de Santé (HAS) est une agence indépendante de l'état, elle

rend notamment l'avis de la Commission de la Transparence (CT) d'un médicament. Cet avis est extrêmement important puisqu'il conditionne le prix et le remboursement du médicament.

En général quelques mois s'écoulent entre l'obtention de l'AMM et la mise effective d'un médicament sur le marché français. En effet une fois que le laboratoire a reçu son AMM, c'est à la Commission de la Transparence de donner son avis. La Commission de la Transparence est une commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé qui a pour principale mission : l'évaluation de tous les médicaments candidats à l'inscription sur les listes de spécialités remboursables et/ou agréées aux collectivités. La CT donne son avis accompagné d'un score de service médicale rendu (SMR) et d'un score d'amélioration du service médical rendu (ASMR) (figure 36). Cet avis passe ensuite à deux autorités différentes :

- A l'Union National des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) pour la fixation du taux de remboursement
- Au Comité Economique aux Produits de Santé (CEPS) qui donnera un prix en fonction de ses scores. En général, pour un ASMR de I à III, le prix sera basé sur un niveau de prix européen. Pour un ASMR IV, le prix sera fixé sur le coût d'un traitement comparable dans le pays et pour ASMR V : Le prix devra apporter une économie pour l'assurance maladie. Ce prix peut être négocié par le laboratoire, mais c'est le CEPS qui tranchera.

Le prix et le remboursement sont alors publié au Journal Officiel, et le médicament peut être commercialisé. (105)

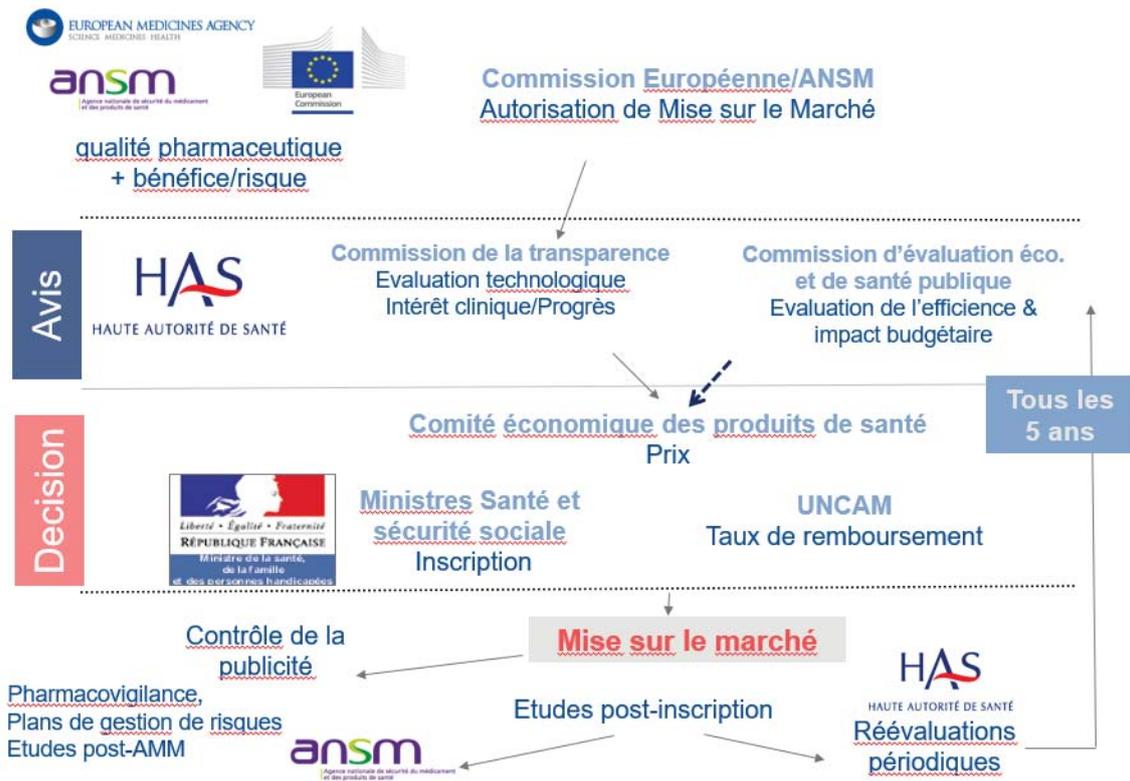


Figure 36 Circuit de commercialisation d'un médicament sur le marché français (105)

Ce processus prend en général plus de 12 mois entre le moment où l'AMM est accordée et la commercialisation du médicament.

1.5. Les entreprises pharmaceutiques

Les industriels pharmaceutiques mettent sur le marché les innovations après des années de recherche et de développement. Ils doivent commercialiser ces médicaments sur tout le territoire pour assurer l'égalité d'accès au soin. Ils assurent la promotion de leur médicament via différents canaux :

- Par la visite médicale ils communiquent auprès des médecins sur l'efficacité et le bon usage des médicaments qu'ils promeuvent. La visite médicale est réglementée par la Charte de la visite médicale qui encadre cette activité de

promotion « *qui consiste à délivrer une information médicale de qualité sur le médicament présentée dans le strict respect de l'AMM et à en assurer le bon usage auprès des professionnels de santé* ». A noter que la visite médicale n'est possible qu'auprès des professionnels de santé pouvant prescrire, dispenser ou utiliser le traitement, ainsi pour ces produits elles se limitent aux dermatologues et aux rhumatologues pour les médicaments ayant des indications en rhumatologie, ou tout autre spécialiste si indications multiples ; les pharmaciens et les infirmières. (106)

- Les industriels participent également aux congrès, où ils peuvent organiser des *symposia* avec des *leaders d'opinion* afin de communiquer sur leurs nouvelles données.
- Les entreprises pharmaceutiques organisent des conférences de presses lors de parution de nouvelles données.
- Elles publient des annonces presses dans les revues spécialisées des sociétés savantes.
- L'envoi d'email est également réalisé directement aux professionnels de santé, ou via les visiteurs médicaux ou indirectement via des partenaires
- Ou encore via le développement de sites internet liés aux produits.

Pour rappel les documents promotionnels doivent être créés conformément aux dispositions du CSP et aux recommandations de l'ANSM. Ces documents portent la date à laquelle les informations ont été produites ou mises à jour et un visa de l'ANSM en cours de validité. (106)

Les entreprises pharmaceutiques travaillent également en collaboration avec les

associations de patients et les associations de médecins dans le but de communiquer sur la maladie, sur la souffrance des patients et sur les alternatives thérapeutiques possibles :

- Pour les professionnels de santé (liste non exhaustive) :
 - Webconférences à destination des professionnels de santé sur les thèmes autour du patient : *psoriasis génital, psoriasis du cuir chevelu, psoriasis unguéale ...*
 - Plateformes d'e-learning pour les professionnels de santé
- Pour les patients, un exemple d'initiative :

- Les 3000 « Points Conseils Psoriasis » en pharmacie, un partenariat entre France Psoriasis et AbbVie, lancé en 2012 (107) :

- L'objectif est de permettre aux patients en errance thérapeutique de réintégrer un parcours de soin grâce aux conseils donnés par les pharmaciens « expert psoriasis ».
- Ces derniers auront été formés à la pathologie et pourront ainsi

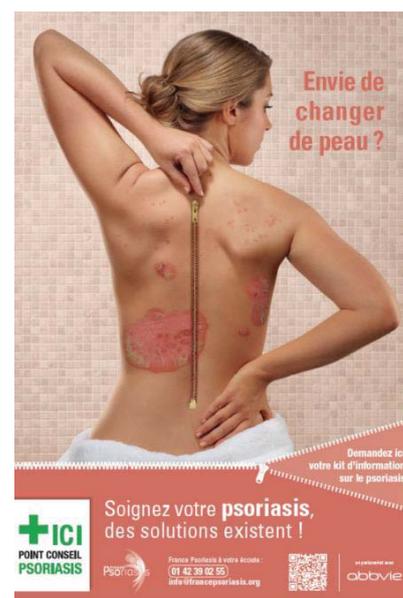


Figure 37 Campagne de communications "Points Conseils Psoriasis" en pharmacie

informer et conseiller les patients sur la pathologie. Ils vont également les encourager à réintégrer le parcours de soin, en consulter un dermatologue. Ils reçoivent pour cela un remis « L'essentiel sur le psoriasis » incluant les points-clés de la

pathologie, les répercussions sur la qualité de vie des patients, les traitements existants, et l'importance du rôle des pharmaciens.

- Les patients seront également informés de l'existence de l'association France Psoriasis, qui pourra leur apporter écoute et soutien. Les patients se verront remettre un « Kit Pso » réalisé par AbbVie et validé par un comité de dermatologues et de patients experts contenant des informations sur le psoriasis et des conseils pour vivre avec la maladie.

Les entreprises pharmaceutiques peuvent également faire de l'information au grand public. Ci-dessous, un exemple d'initiative :

- Campagne nationale de sensibilisation sur le psoriasis « C'est PSOssible ! » réalisé en partenariat entre l'association France Psoriasis et Novartis lancé le 15 mai 2017 (108)
 - L'objectif est de sensibiliser le grand public sur la maladie et de changer le regard sur les personnes souffrant de psoriasis. La campagne a pour but de lutter contre les idées reçues sur les personnes atteintes de psoriasis entraînant l'isolement social des patients.
 - La campagne « C'est PSOssible » s'est déclinée en deux temps :
 - Dans un premier temps, inviter les patients à « oser » reprendre des activités qu'ils aiment et dont ils se privent à cause du psoriasis, et à consulter leur dermatologue. Cette communication est faite via différents canaux : TV, affichage et sur internet.



Figure 38 Deux affiches de la campagne "C'est possible" (108)

- Dans un deuxième temps, encourager les patients atteints de psoriasis à témoigner sur leur vécu via la page Facebook « C PSOssible » et sur le site www.cpsossible.fr sur lequel on retrouve des témoignages de personnes touchées par la maladie. A ce jour la page Facebook est suivie par plus de 28000 personnes.

2. Les chiffres du marché

2.1. Les parts de marché

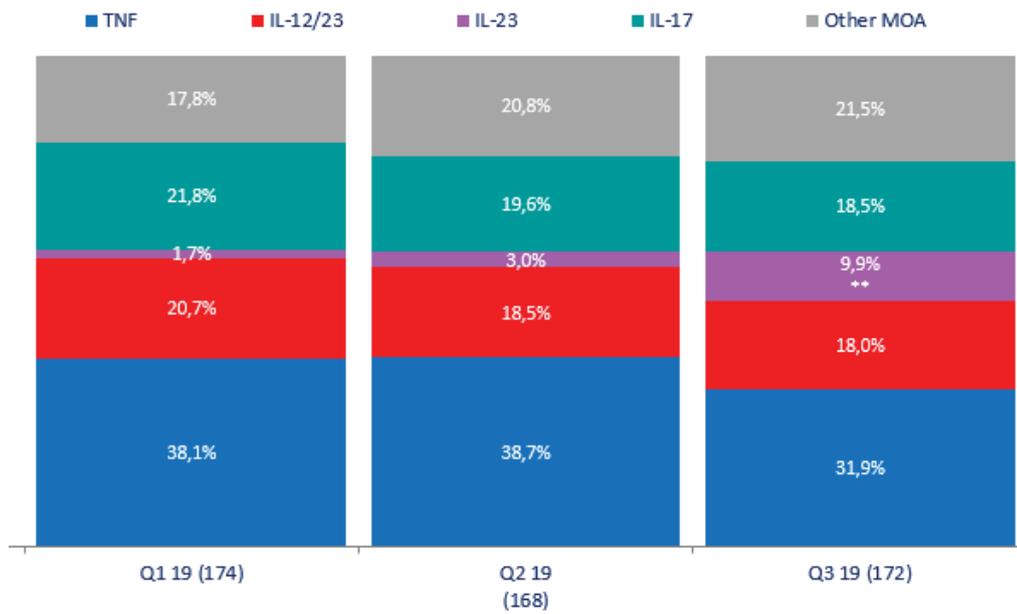
Dans cette partie, les données seront présentées par classe thérapeutique pour des raisons de confidentialité.

Pour rappel, on estime en France à 12000 le nombre de patients sous biologique en France en 2014. Ce qui représentait alors un marché de 87 millions d'euros³.

Nous allons nous intéresser à une étude de marché menée par IPSOS portant sur les biothérapies et les nouveaux médicaments en prise orale dans 5 pays européens, à chaque trimestre de 2019. En France, pour le troisième trimestre 2019, 45 médecins et 225 patients ont été interrogés. Les médecins étaient des spécialistes du psoriasis et des prescripteurs de biothérapies dans le psoriasis. (109)

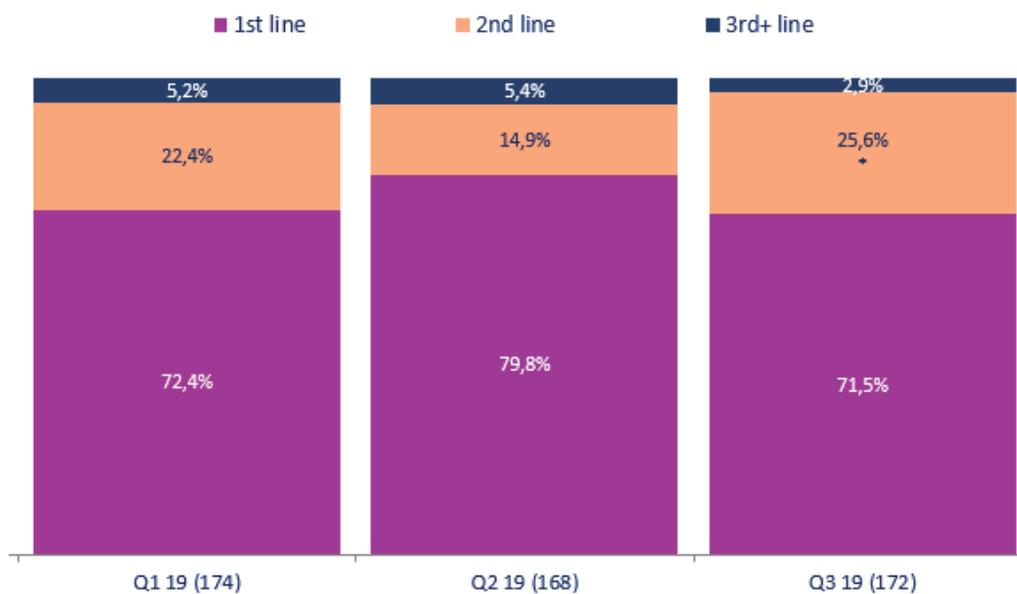
La part de marché des biologiques (et des anti-PDE4) tout au long de l'année 2019. On voit sur le graphique ci-dessous, que la majorité des patients (31,9%) traités par biologiques sont sous anti- TNF α au troisième trimestre 2019. Viennent ensuite les anti-IL 12/23 avec 18% des patients traités au troisième trimestre 2019. Les trois anti-IL 17 se partagent 18,5% du marché. Et enfin on constate l'arrivée remarquable des anti-IL23 avec une part de marché au troisième trimestre 2019 de 9,9%.

³ Document interne et confidentiel



N = All patients currently on biologic/NOS therapy

Figure 39 Part de marché des classes de biologiques dans l'indication psoriasis en plaque en France, en 2019 (109)



N = Biologic/NOS line of therapy, over time

Figure 40 Patients psoriasiques traités par biologiques par ligne thérapeutique (109)

La majorité des patients atteints de psoriasis est en première ligne de traitement, c'est-à-dire que les patient sont sous biothérapie pour la première fois de leur vie et

n'ont donc jamais eu d'autres biothérapies auparavant. Lorsque le patient se voit prescrire un biologique pour la première fois, il est en première ligne de traitement. Après échec ou échappement au traitement, si le patient se voit re-prescrire un biologique il est alors en seconde ligne de traitement. Si cette deuxième ligne échoue en termes d'efficacité, ou n'est pas bien toléré, et qu'un troisième biologique est prescrit, le patient est alors en troisième ligne de traitement.

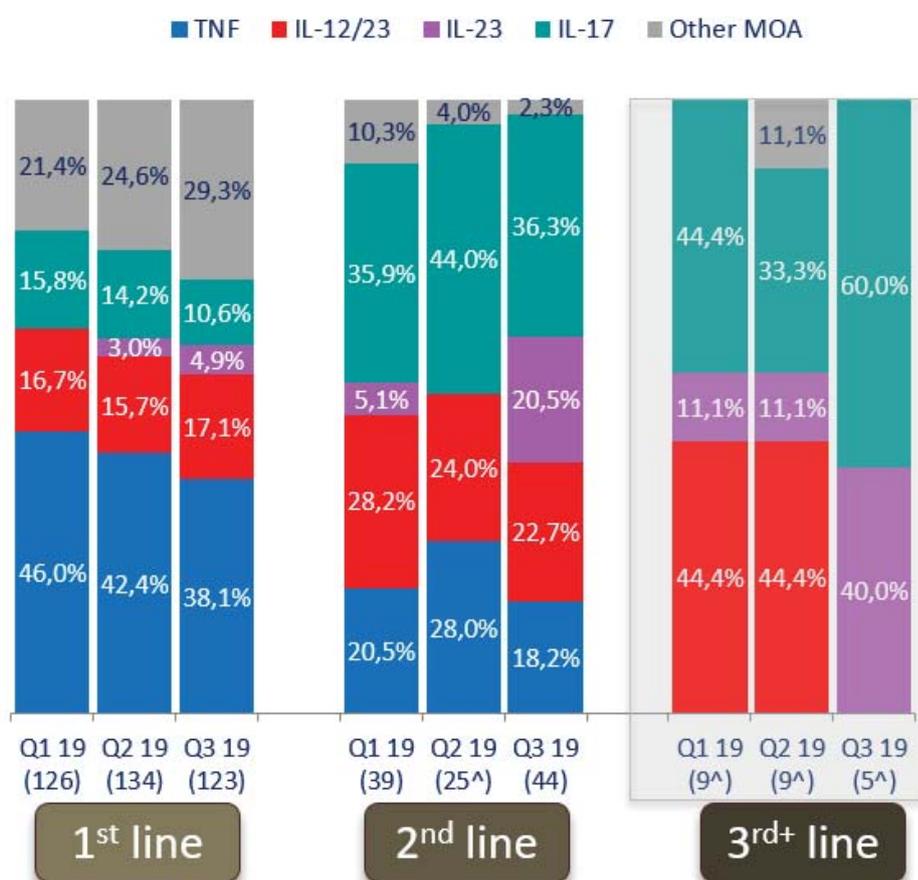


Figure 41 Part de marché des classes de biologiques dans l'indication psoriasis en plaque, par ligne de traitement, en France, en 2019 (109)

Ici, nous avons la classe de traitement préféré par les prescripteurs en fonction de la ligne de traitement. On voit ainsi qu'en première ligne les anti- TNF α

prédominant avec 38,1% du marché des initiations de traitements. Viennent ensuite les anti-IL12/23, puis les anti-IL17.

En seconde ligne, on retrouve encore des anti-TNF mais les anti-IL17 prédominent avec 36,3% du marché, suivi par les anti-IL12/23 à 22,7% du marché et les anti-IL23 avec 20,5%. Pour rappel nous avons vu que la seconde ligne ne représentait que 25,6% du marché.

Enfin en troisième ligne, les anti-IL17 représentent 60% du marché et les anti-IL23 représentent 40%. Cette ligne ne concerne que 2,9% des patients.

Conclusion

On constate donc que les anti-TNF sont le traitement de première intention chez les patients psoriasiques bio-naïfs. A l'instar des anti-TNF, l'anti-IL12/23 est très prescrit, en première et en seconde ligne. Les anti-IL17 et anti-IL12/23 sont à priori des traitements de 2^{ème} et 3^{ème} ligne.

2.2. Les dermatologues

Afin de mieux comprendre les chiffres du marché, des études sont menées auprès des dermatologues. Ici une étude a été menée en France, du 12 avril au 11 juin 2019, sur 50 dermatologues hospitaliers et mixtes, considéré comme grands prescripteurs puisqu'ils ont eu un nombre médian de patients de 75 au cours de ces trois derniers mois⁴.

⁴ Document interne et confidentiel, certifié.

Ici on a demandé aux dermatologues de noter les traitements par critère. Ils sont tous connaisseurs des différentes classes.

Lorsque la classe est entourée d'un rectangle vert, cela veut dire qu'elle se différencie positivement, lorsque le rectangle est orange c'est que ce critère est une faiblesse du produit. Lorsque le rectangle est rouge, le produit est différencié négativement, le critère est alors un désavantage du produit.

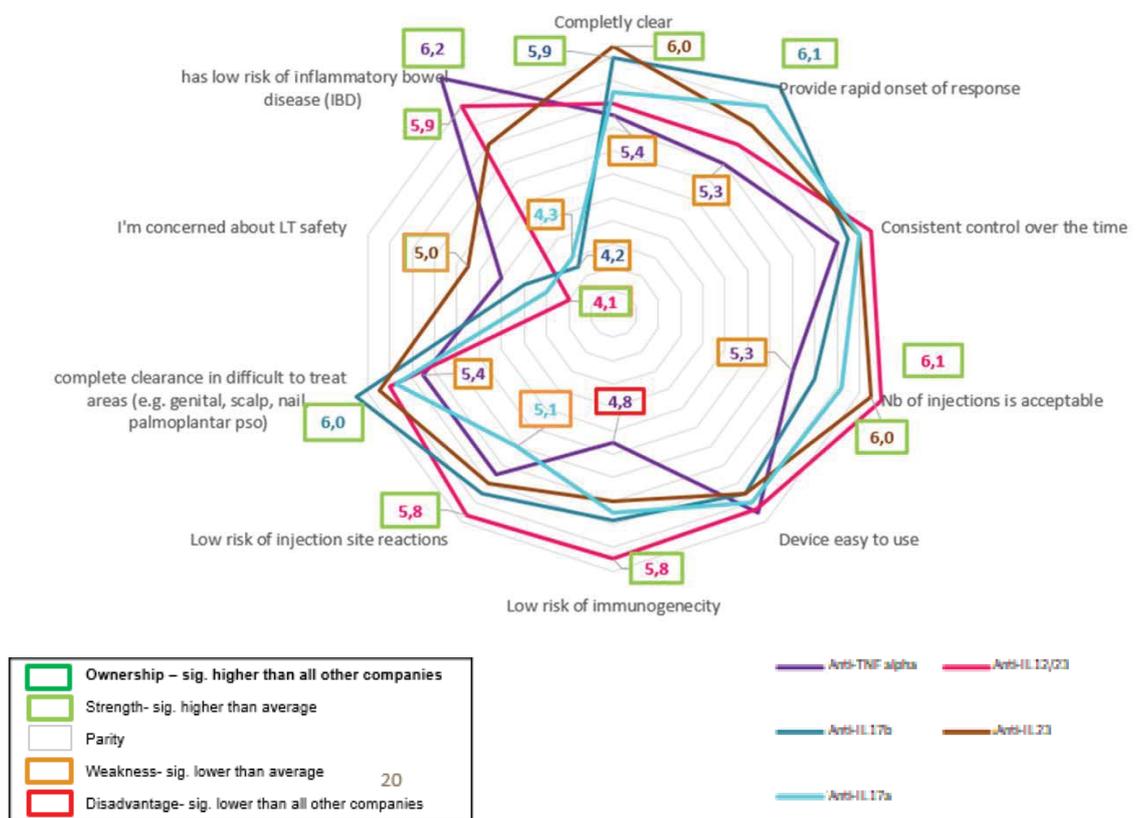


Figure 42 Diagramme en radar de données multivariées, concernant 5 molécules, recueillies auprès des sondés

- On voit qu'en terme d'efficacité (efficacité sur la peau et sur les zones difficiles à traiter) les anti-IL17 et les anti-IL23 sont perçus comme étant les classes les plus efficaces. Les anti-TNF sont perçus comme étant les moins efficaces.
- Concernant l'efficacité dans le temps, aucune classe ne se distingue.
- Sur le critère de la rapidité d'action les anti-IL17 se démarquent positivement.

- Concernant le risque d'immunogénicité, l'anti-IL12/23 se distingue positivement ; les anti- TNF α se distinguent négativement. La perception des nouveaux produits sur le risque d'immunogénicité est globalement la même.
- Concernant le risque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les anti- TNF α et l'anti-IL12/23 se distinguent positivement, les anti-IL17 se distinguent négativement.
- Enfin au sujet du schéma posologique, les anti-IL12/23 et les anti IL23 se distinguent positivement et les anti-TNF α se distinguent négativement.

Attributes	Shapley's Score	Anti IL17 a (n=50)	Anti INF alpha (n=50)	Anti-IL12/23 (n=50)	Anti IL17 b (n=49)	Anti-IL23 (n=49)
Is a product which I would recommend to my colleagues		3.5	3.6	3.4	3.5	3.4
This product is the one I prefer for bio-experienced plaque psoriasis patients	15.8	5.4	4.9	5.6	5.5	5.6
This product is the one I prefer for plaque psoriasis patients who are dissatisfied with the current level of clearance	9.8	5.3	5.3	5.4	5.4	5.4
This product is the one I prefer for bio-naïve plaque psoriasis patients	9.3	4.9	5.5	5.3	5.1	4.8
This product provides rapid onset of response	9.2	5.9	5.3	5.5	6.1	5.7
This product completely clears moderate to severe psoriasis	6.6	5.6	5.4	5.5	5.9	6.0
This product provides complete clearance in difficult to treat areas (e.g. genital, scalp, nail, palmoplantar psoriasis)	6.4	5.7	5.4	5.7	6.0	5.8
This product relieves itch	5.8	5.8	5.9	5.7	5.9	5.6
This product provides a level of clearance that my moderate to severe psoriasis patients are satisfied with	5.6	5.8	5.4	5.6	6.1	6.0
I know what to expect with this product	4.9	5.6	6.0	5.7	4.8	5.2
I am concerned about the long term safety of this product	4.0	4.3	4.7	4.1	5.5	5.0
This product has a patient support program that addresses my moderate to severe psoriasis patients' needs	3.8	5.4	5.6	5.5	5.7	5.5
This product helps to improve moderate to severe psoriasis patients' quality of life	3.1	5.9	5.9	6.0	6.1	6.0
This product has extensive clinical trial data	2.4	5.7	6.2	6.0	6.0	5.7
My moderate to severe psoriasis patients are happy with the results they achieve taking this product	2.1	5.9	5.8	5.9	6.0	5.6
This product helps my moderate to severe psoriasis patients feel more comfortable in their close personal relationships	1.6	5.7	6.0	5.9	6.0	5.9
This product provides sustained response over time	1.4	5.9	5.7	6.0	5.8	5.9
This product has a low risk of immunogenicity	1.4	5.4	4.8	5.8	5.5	5.3
This products administration device is easy for my patients to use	1.3	5.7	5.8	5.8	5.6	5.6
This product is endorsed by key thought leaders	1.2	5.7	6.2	6.1	6.1	5.9
This product has low risk of injection site reactions	1.0	5.1	5.4	5.8	5.6	5.5
The number of injections required for this product is acceptable to my moderate to severe psoriasis patients	1.0	5.7	5.3	6.1	5.5	6.0
I can easily identify the patient that is suitable for this product	0.9	5.5	5.7	5.8	5.6	5.5
This product has low risk of inflammatory bowel disease (IBD)	0.7	4.3	6.2	5.9	4.2	5.5
This product has supportive clinical data on efficacy in joints	0.7	5.8	6.1	5.8	6.0	5.1

■ High importance ■ Middling importance ■ Lower importance

 Ownership - sig. higher than all other companies
 Strength- sig. higher than average
 Parity
 Weakness- sig. lower than average
 Disadvantage- sig. lower than all other companies

Scores calculated by excluding 'no opinion' answers
 Base: All respondents aware of the brands, 88; Thinking only about treating <moderate to severe Psoriasis> Using the scale below, please indicate how you would rate the product with regard to the following statements;<this question will be repeated to allow you to rate all of the products of interest- if aware of more than one product>

Figure 43 Tableaux de résultats des critères qualitatifs concernant un médicament, selon les sondés

Lorsque l'on pose des questions plus ciblées par classes thérapeutiques, différents éléments se distinguent pour chaque classe :

- Concernant les anti-TNF α :
 - Ils sont préférés comme premier traitement biologique chez un patient bio-naïf, les médecins savent à quoi s'attendre avec ce produit, ils sont

rassurés par des études cliniques « extensives », c'est-à-dire menée post commercialisation. Ce produit est porté et apprécié par les leaders d'opinion. Il a un faible risque de MICI ce qui rassurent les praticiens. Aussi ils sont efficaces sur les articulations, ce qui représente un avantage puisque, pour rappel, un tiers des patients psoriasiques développe un rhumatisme psoriasique associé ;

- Néanmoins ils ne sont pas préférés pour les patients ayant déjà été traité par biothérapies. Ils ne sont pas reconnus comme étant rapide et « blanchissants » les patients. Leur efficacité sur les zones difficiles traités, est considéré comme une faiblesse. Il ne s'agit pas non plus du produit avec lequel les patients ayant un psoriasis modéré à sévère sont satisfaits. Le nombre d'injection n'est pas considéré acceptable pour le patient, en effet pour l'adalimumab par exemple, le schéma posologique est d'une injection toutes les deux semaines, là ou un anti-IL12/23 s'administre tous les trois mois. Mais les anti-TNF α sont surtout pointés du doigt pour leur risque d'immunogénicité qui contribue aux échappements thérapeutiques observés dans la classe.
- Concernant les anti-IL12/23 :
 - On note l'absence d'inquiétude pour l'immunogénicité et pour les données au long cours. On note également l'absence de douleur au point d'injection, un faible risque de MICI, et un bon schéma posologique pour le patient.
 - Concernant l'efficacité, il n'est distingué ni positivement, ni négativement.

- Concernant les anti-IL17 :
 - Ils sont évalués comme étant très efficaces sur la peau et les zones difficiles à traiter, ce qui satisfait les patients au niveau du blanchiment. Ils sont considérés comme les plus rapides. Ils ont également des études portant sur le rhumatisme psoriasique.
 - Ils sont néanmoins perçus comme ayant un fort risque de MICI et l'un des deux anti-IL17 provoquerait des douleurs aux sites d'injection.
- Concernant les anti-IL23 :
 - L'anti-IL23 sur le marché est évalué comme étant très efficace et satisfaisant pour les patients. Le schéma posologique est également apprécié, puisque le nombre d'injection est considéré comme acceptable.
 - L'absence de données sur les articulations est jugée négativement. De plus les médecins sont concernés par les données au long terme de cette nouvelle classe thérapeutique.

Conclusion :

Il semblerait que les anti- TNF α sont le traitement préféré pour le patient bio-naifs non pas pour l'efficacité, mais pour le recul clinique et pratique dont ils profitent. Leurs points négatifs (immunogénicité, schéma posologique,...) sont identifiés par les dermatologues, et ne diminuent pas l'intérêt pour la classe.

Les anti-IL17 et les anti-IL23 sont reconnus comme les molécules les plus efficaces sur la peau et sur les zones difficiles à traiter. Ils sont également reconnus comme répondant aux critères de blanchiment des patients. De plus les anti-IL17 sont

perçu comme étant rapides, et l'anti-IL23 a un schéma posologique avantageux pour le patient. Néanmoins ces traitements semblent être réservés chez beaucoup de médecin à la deuxième, voire troisième ligne de traitement.

B. Les freins à la prescription

On a vu dans la partie précédente que malgré les bons résultats d'efficacité des nouvelles biothérapies, et la reconnaissance de cette efficacité par les dermatologues, ces traitements ne sont pas les plus prescrits et sont secondaires aux traitements biologiques de références que sont les anti- TNF α . Ces derniers sont pourtant reconnus comme n'étant pas les plus efficaces, et ayant un risque d'échappement thérapeutique conséquent. Les profils de tolérance des anti-IL17 et des anti-IL23 ont été comparé à ceux des anti- TNF α , mais également à celui de l'anti-IL12/23, et dernièrement entre eux, et ont été tous jugé comparable.

De plus, la place dans la stratégie thérapeutique donnée par la HAS est la même pour toutes les biothérapies, à savoir, qu'ils sont indiqués chez un patient ayant un psoriasis modéré à sévère après échec à au moins deux traitements systémiques, et/ou en cas d'impact psychosocial fort de la maladie. Ainsi lorsque le patient est éligible à la biothérapie, il revient au dermatologue hospitalier le choix du biologique à prescrire au patient.

Avec d'un côté les avantages des nouvelles biothérapies et de l'autre la réalité du marché : nous pouvons nous questionner sur l'existence de freins à la prescription des nouvelles biothérapies. Nous approfondirons trois freins probables : les

recommandations de la SFD, le prix des nouvelles biothérapies, et le manque de réseau entre la ville et l'hôpital. D'autres freins existent mais ne seront pas abordés dans cette thèse.

1. Les recommandations de la Société Française de Dermatologie (110)

En 2019, le Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie a publié des recommandations pour la prescription de systémiques dans le psoriasis en plaque de l'adulte sans comorbidités et avec comorbidités, mais également dans le rhumatisme psoriasique. Ces recommandations ont pour but de fournir des algorithmes décisionnels actualisés pour le choix des traitements systémiques chez les patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère.

Deux arbres décisionnels sont proposés pour évaluer les réponses thérapeutiques sous traitements systémiques. Ces arbres décisionnels se basent sur des critères d'évaluation des objectifs thérapeutiques à atteindre :

- PASI absolu inférieur ou égale à 3 ou un sPGA 0/1
- DLQI 0 ou 1
- Objectif d'atteinte d'un PASI 90 et PASI 100

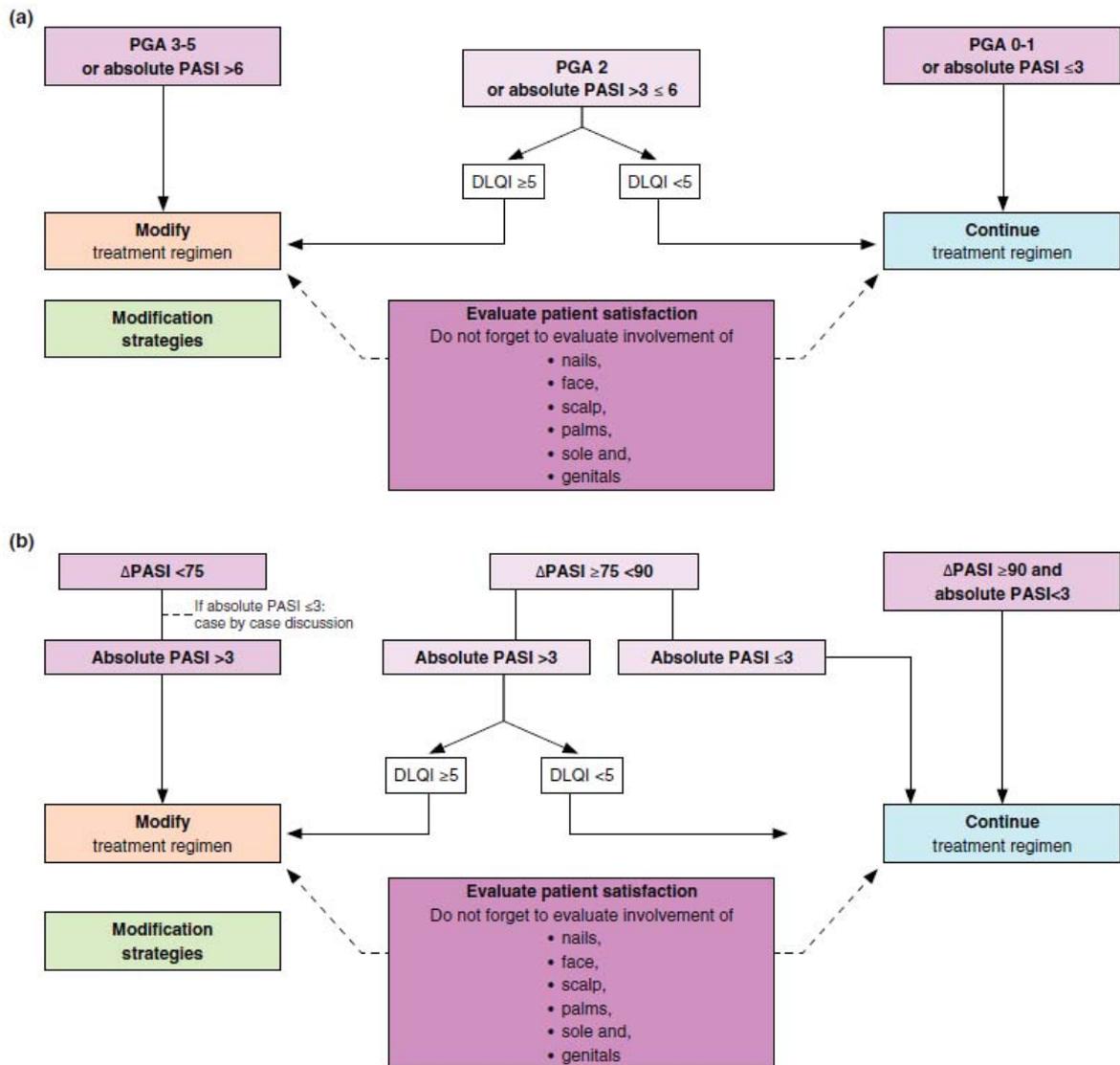


Figure 44 Arbres décisionnels pour la modification d'un traitement systémique dans la prise en charge d'un psoriasis modéré à sévère (110)

Ainsi les recommandations disent que l'objectif à atteindre chez un patient psoriasique modéré à sévère est un PASI absolu inférieur ou égale à 3, et un delta de PASI comparé à avant la prise du traitement de minimum 90. Ainsi ils s'accordent également sur le changement nécessaire du traitement en cas de non atteinte d'un PASI absolu de 3, et si le delta de PASI est inférieur à 75.

Entre les deux, le DLQI est à considérer : s'il est inférieur à 5, le traitement est à maintenir, sinon il est à modifier.

De plus l'algorithme met au centre de la stratégie thérapeutique la satisfaction du patient et la considération de zones difficiles à traiter. Ainsi l'avis du patient peut entraîner le maintien ou la modification du traitement, indépendamment des critères d'évaluation thérapeutiques.

Concernant les biothérapies, chez un patient atteint de psoriasis en plaque sans comorbidités, ils conseillent de prescrire :

- En première ligne thérapeutique :
 - o l'adalimumab* ou l'ustekinumab, du fait :
 - De l'efficacité à court et long terme
 - La tolérance à court et long terme
 - Aux *drug survival rates* des deux molécules qui correspond à la durée d'efficacité d'un traitement dans le temps chez un patient
- En cas de non atteinte des critères d'objectif thérapeutique présentés précédemment :
 - o *Switch* adalimumab* à ustekinumab ou d'ustekinumab à adalimumab*, en fonction de celui donné en première ligne
 - o Ou mise sous anti-IL17**

**L'adalimumab prescrit peut-être le biologique de référence, ou un biosimilaire, au regard des recommandations nationales.*

***Lors de l'écriture de ces recommandations, le guselkumab n'était pas encore sur le marché. Ces recommandations seront actualisées pour 2020, et on peut supposer que les anti-IL23 auront la même place que les anti-IL17.*

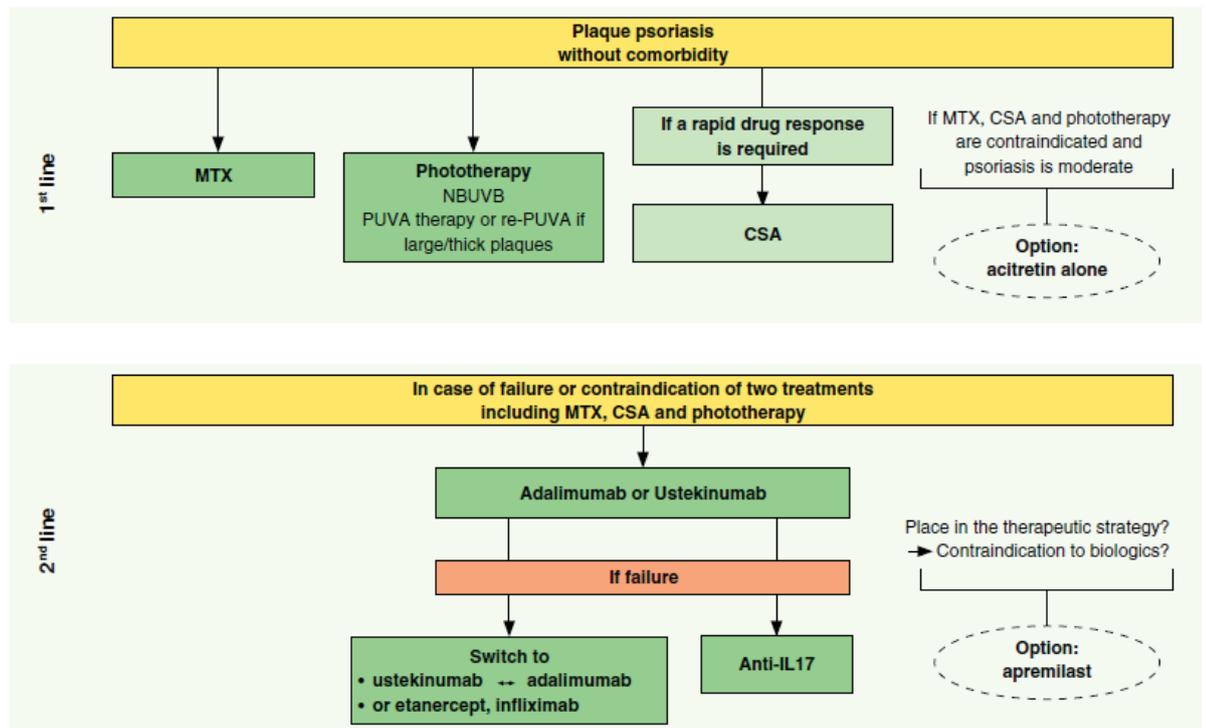


Figure 45 Recommandations françaises par la SFD de traitement par systémique dans le psoriasis en plaque sans comorbidités (110)

Concernant l'apremilast, les recommandations sont de l'utiliser après une biothérapie. Cela est justifié par la balance bénéfice-risque discutable du produit : faible efficacité versus potentiels effets indésirables sévères de la molécule. Ces recommandations disent que des études sont à menées afin de trouver la bonne place de l'apremilast dans l'arsenal thérapeutique.

Chez le patient ayant des comorbidités, le traitement est différent selon les

comorbidités en question (voir annexe Y). De même des recommandations pour le traitement de formes particulières de psoriasis (le psoriasis pustuleux, le psoriasis unguéale, etc) ont également été donnée.

Des algorithmes de stratégie thérapeutique du rhumatisme psoriasique ont également été donnés, selon deux profils de patients (annexe 6)

- Le patient pour lequel l'atteinte cutanée est prédominante : se référer dans ce cas-là à l'arbre décisionnel du patient psoriasique
- Le patient dont l'atteinte articulaire est plus importante :
 - o En première ligne :
 - Anti-TNF α
 - o En cas d'échec :
 - Un autre anti-TNF α
 - Un anti-IL17 ou un anti-IL12/23

Pour rappel on ne retrouve pas l'anti-IL23 pour l'antériorité de ces recommandations par rapport à la commercialisation du traitement. Néanmoins l'anti-IL23 sur le marché n'a pas encore l'AMM dans le rhumatisme psoriasique à ce jour.

Ainsi l'existence de ces recommandations peut expliquer la persistance des anti-TNF α et de l'anti-IL12/23 en première ligne de traitement. En effet la SFD est très écoutée dans la communauté de dermatologues en France. De plus cela apporte un cadre aux dermatologues parfois confus devant toutes ces nouvelles biothérapies.

Le choix du GrPSO est justifié par des données au long court et un recul sur les anti-TNF α et sur l'anti-IL12/23, ces deux classes étant présentes depuis plus de dix ans

sur le marché.

2. Le prix des nouvelles biothérapies

Le psoriasis est une maladie chronique, nécessitant un traitement à vie. Le coût du traitement étant pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale, le médecin peut choisir un traitement en prenant en compte le coût pour la société. En effet la sphère sociale est importante pour le médecin comme mentionné dans le serment d'hippocrate « *Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.* »

Ci-dessous un tableau reprenant le coût par année des traitements présentés dans la partie deux, ainsi qu'un biosimilaire par anti- TNF α . Sont présentés les coûts pour la première année, pouvant être différents du fait d'un schéma d'induction ; et pour les autres années. (111 – 119)

Tableau 1 Coût d'un traitement pour la première année, puis pour les années suivantes, selon le schéma posologique donné dans l'AMM

Classe thérapeutique	Molécule	Coût unitaire en novembre 2019	Coût première année	Coût année suivante
ANTI- TNF α	Adalimumab Humira®	653,27 € (boîte de 2)	8 492,51 €	7 839,24 €
ANTI- TNF α	Biosimilaire adalimumab	249,13 €	6 456,84 €	5 960,16 €

	Imraldi®	496,68 € (boite de 2)		
ANTI- TNFα	Etanercept Enbrel®	736,63€ (boîte de 4)	Si phase d'attaque : 12 522,71 € Sans phase d'attaque : 8 839,56 €	8 839,56 €
ANTI- TNFα	Biosimilaire etanercept Benapali®	678,42 € (boite de 4)	8 141,04 €	8 141,04 €
ANTI- TNFα	Infliximab Remicade®	290,529 €	2 324,232 €	1 743,174 €
ANTI- TNFα	Biosimilaire infliximab Inflectra®	290,529 €	2 324,232 €	1 743,174 €
ANTI-IL12/23	Ustekinumab Stelara® (45 mg)	2486,99 €	12 434,95 €	9 947,96 €

ANTI-IL12/23	Ustekinumab Stelara® (90 mg)	2486,99 €	12 434,95 €	9 947,96 €
ANTI-IL17	Sécukinumab Cosentyx® (boîte de 2)	1139,05 €	19 363,85 €	13 668,6 €
ANTI-IL17	Ixekizumab Taltz®	927,16 €	16 688,88 €	11 125,92 €
ANTI-IL17	Brodalumab Kyntheum® (boîte de 2)	994,83 €	12 932,79 €	11 937,96 €
ANTI-IL23	Guselkumab Tremfya®	1807,65 €	12 653,55 €	10 845,9 €

On voit ici que les traitements les plus chers sont les anti-IL17, suivi par l'anti-IL23, puis l'anti-IL12/23, et enfin les anti- TNF α qui sont les moins chers.

A titre de comparaison, un patient mis sous Cosentyx® coutera en 2 ans de traitement 33 032,45 euros à la collectivité, tandis que sous Humira® il coutera 16 331,75 euros. Enfin si le patient est mis sous biosimilaire d'Humira® il coutera alors 12 417 euros.

Cela peut expliquer que le médecin essaye tout d'abord un anti-TNF α ou anti-

IL12/23, pour ensuite passer en cas d'échec à une molécule plus efficace.

3. Le réseau ville-hôpital

Nous avons vu dans la première partie le parcours de soin d'un patient psoriasique en France :

- Il consulte son médecin généraliste, qui le traite et/ou le redirige vers un dermatologue de ville.
- Le dermatologue de ville le traite par des traitements locaux puis systémiques.
- Si échec le dermatologue libérale renvoi le patient vers un dermatologue hospitalier, qui pourra prescrire un biologique.

Pour un patient avec un psoriasis modéré à sévère, le chemin peut être long jusqu'au dermatologue hospitalier, et cela d'autant plus si le dermatologue libéral n'est pas au point sur les biothérapies existantes.

Dans une étude menée en 2011 auprès de 111 dermatologues (52 libéraux, 22 hospitaliers, 37 avec activité mixte) en France, 38% de l'ensemble des dermatologues (70 % des dermatologues libéraux exclusifs et 33% des dermatologues avec activité mixte) ne connaissaient aucune des biothérapies présentées. (120)

Interrogés ensuite sur les obstacles qu'ils rencontrent à la prescription des biothérapies, les dermatologues libéraux répondaient alors :

- la contrainte de la prescription initiale hospitalière (52 %),
- la gestion au quotidien de ces traitements (48 %),

- la crainte des effets secondaires (44 %) : les plus redoutés étaient les infections (76 %) et le risque de cancer (42 %).
- la nécessité d'utiliser au préalable le méthotrexate (20 %).

Ainsi l'étude concluait à l'époque que malgré l'efficacité reconnue des biothérapies dans le psoriasis et la communication faite sur ces molécules par les laboratoires, leur prescription peinait à se développer en 2011. Les résultats obtenus étaient semblables dans les cinq villes de l'étude et témoignaient de la faible connaissance de ces traitements en dermatologie libérale et des difficultés de développement d'un réseau ville-hôpital.

Dans la partie *B.2.1. Les chiffres du marché*, nous avons vu que plus de 70% des patients traités par biologique sont en première ligne de traitement en 2019, montrant ainsi le retard de mise sous biologique encore aujourd'hui.

En parallèle on voyait que la part de marché de l'aprémilast continuait d'augmenter (21,5% au troisième trimestre de 2019). (109) Or cette molécule est très discutée du fait de sa faible efficacité et de ses effets indésirables sévères. Les recommandations de la SFD la place même après les biothérapies. Nous avons vu que les avantages de cette molécule étaient de retarder la mise sous biologique, la prise par voie orale, mais surtout la prescription possible par un dermatologue libéral. Cela confirme les conclusions de cette étude de la nécessité de développer un réseau ville hôpital afin d'optimiser la prise en charge des patients. Ce réseau ainsi qu'une meilleure connaissance des molécules par les dermatologues libéraux pourraient permettre aux patients d'accéder plus tôt aux biothérapies.

C. Discussion

Nous avons vu trois raisons pouvant expliquer la faible prescription des nouvelles molécules en regard des anti- TNF α ou de l'ustekinumab.

Le premier frein identifié était les recommandations de la SFD qui place les anti-TNF α et l'ustekinumab en première ligne thérapeutique du fait du recul sur ces molécules. Ce point est néanmoins discutable du fait des études d'extension disponibles pour les nouvelles molécules et étant sans signal d'alarme. En effet, l'étude Sculpture du sécukinumab donne des résultats d'efficacité et de tolérance à cinq ans (123), de même pour l'étude Uncover-3 de l'ixekizumab qui donne des résultats à 4 ans (124). Des résultats de tolérance et de maintien à 120 semaines sont disponibles également avec le brodalumab (125). Enfin des résultats à trois ans sont disponibles pour le guselkumab (126). Toutes ces études concluent sur le maintien d'un profil de tolérance comparable aux autres biothérapies, et aucun signal d'alarme n'a été observé. (123 – 126)

Concernant le recul sur la molécule, la figure 46 montre la densité de patients inclus dans les essais cliniques de chaque molécule. L'épaisseur des lignes qui relie les points est liée aux nombres d'études entre les deux molécules. Ainsi, plus un point est gros, plus le nombre de patients inclus dans une des études de la molécule est élevé et plus les lignes sont épaisses plus le nombre d'essais cliniques entre deux molécules est important. On voit ainsi que, pour les effets indésirables, le nombre de patients inclus dans les études est plus importants pour les anti-IL17 que pour les anti- TNF α , malgré l'ancienneté. De plus en post commercialisation, plus de 150 000 patients ont été traités par sécukinumab (84), et plus de 74 000 patients pour l'ixekizumab (121). Ainsi de plus

en plus de données sur la tolérance et le recul des nouvelles biothérapies, sont disponibles et peuvent rassurer les dermatologues quant à leur utilisation

Figure 4. Network plot for all the outcomes at class-levelThe size of the nodes is proportional to the total number of participants allocated to each intervention and the thickness of the lines proportional to the number of studies evaluating each direct comparison.**AE: adverse events; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician Global Assessment; QoL: quality of life; SAE: serious adverse events**

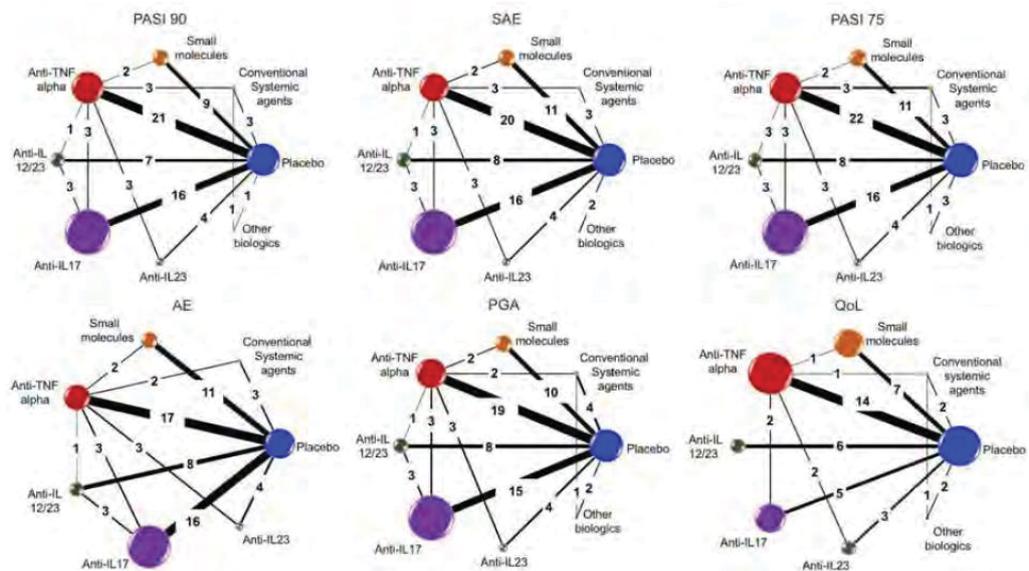


Figure 46 Réseau pour tous les résultats au niveau de la classe : la taille des nœuds est proportionnelle au total nombre de participants inclus dans chaque étude et l'épaisseur des lignes est proportionnelle au nombre d'études évaluant chaque comparaison directe

Aussi, il est important de mentionner que ces recommandations ne sont pas en défaveur des nouvelles biothérapies, en effet elles mentionnent le changement nécessaire de molécules lorsque les critères d'objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, plaçant en seconde ligne les anti-IL17 au même niveau que les anti- TNF α . Au regard du pool de patients en première ligne de traitement et à l'échappement thérapeutique important avec les anti- TNF α , il est fort probable de voir le nombre de patient en seconde ligne augmenter dans les années à venir.

Le deuxième frein concernait le prix des nouvelles biothérapies qui, comme nous

l'avons vu, est plus élevé que celui des anti-TNF α ou de l'ustekinumab. Ces molécules sont toutes fois bien plus efficaces : pour rappel sous anti-IL17 ou anti-IL23 il y a environ deux fois plus de chance d'atteindre un PASI 90, ou même un PASI 100 et d'être totalement blanchis que sous anti- TNF α . Nous avons également vu que le DLQI des patients diminuait également lorsque le psoriasis était contrôlé.

Par exemple dans l'étude UNCOVER-2, qui, pour rappel, compare l'efficacité et la tolérance de l'ixekizumab à l'étaNERCEPT et au placebo, le PASI 90 était obtenu à la semaine 12 chez 70,7% des patients du groupe ixekizumab versus 18,7% des patients du groupe étaNERCEPT. Pour un score de DLQI à l'inclusion moyen de 12,7 les patients sous étaNERCEPT voient une diminution de -7,3 de leur DLQI à 12 semaines, pour l'ixekizumab avec un score d'inclusion moyen à 12,4 la variation moyenne du DLQI était de -10,4.

(127)

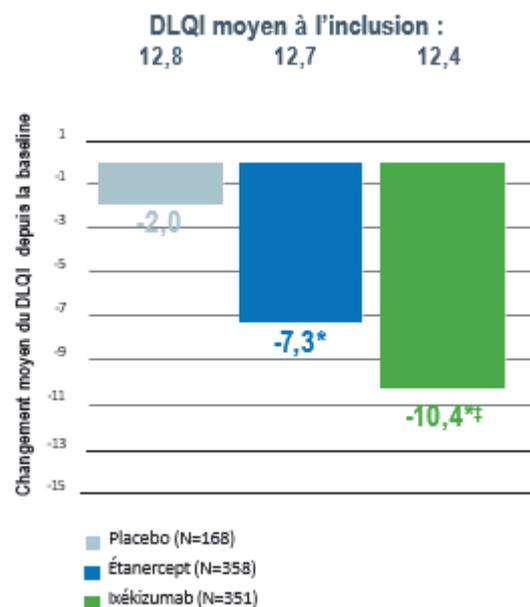


Figure 47 Variation du DLQI moyen entre la semaine 0 et la semaine 12 (étude UNCOVER 2) (87)

Dans l'étude IXORA-S cette fois ci comparant l'efficacité et la tolérance de l'ixekizumab à l'ustekinumab, l'atteinte du PASI 90 à la semaine 52 était obtenu chez 76,5% des patients du groupe ixekizumab, contre 59% dans le groupe ustekinumab et 71,3% des patients du groupe ixekizumab atteignaient un DLQI 0 ou 1, contre 56,2% dans le groupe ustekinumab. (128)

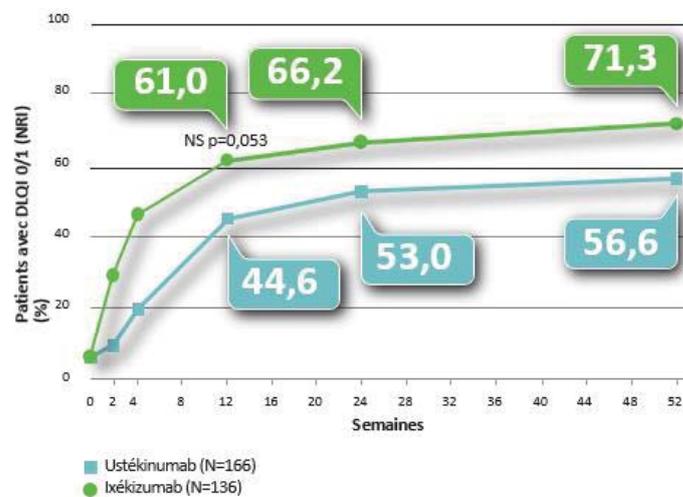


Figure 48 Proportion de patients ayant atteint la réponse DLQI 0/1 au cours du temps (étude IXORA-S) (87)

De même dans l'étude CLEAR comparant le sécukinumab à l'ustekinumab, l'atteinte du PASI 90 à la semaine 52 était de 76,2% dans le groupe sécukinumab versus 60,6% dans le groupe ustekinumab, l'atteinte du DLQI 0/1 était de 71,6% dans le groupe sécukinumab et de 59,2% dans le groupe ustekinumab.

L'étude comparait également l'évolution de l'impact de la maladie : on voit par exemple figure 49 une diminution de l'absentéisme chez 53% des 258 patients du groupe sécukinumab, soit 137 patients concernés versus 39% dans le groupe ustekinumab composé de 255 patients, soit 100 personnes. Pour la productivité, les chiffres sont

encore plus importants avec une diminution de 81% de productivité dans le groupe sécukinumab versus 57% dans le groupe ustekinumab. Même constat pour la limitation des activités quotidiennes. (129)

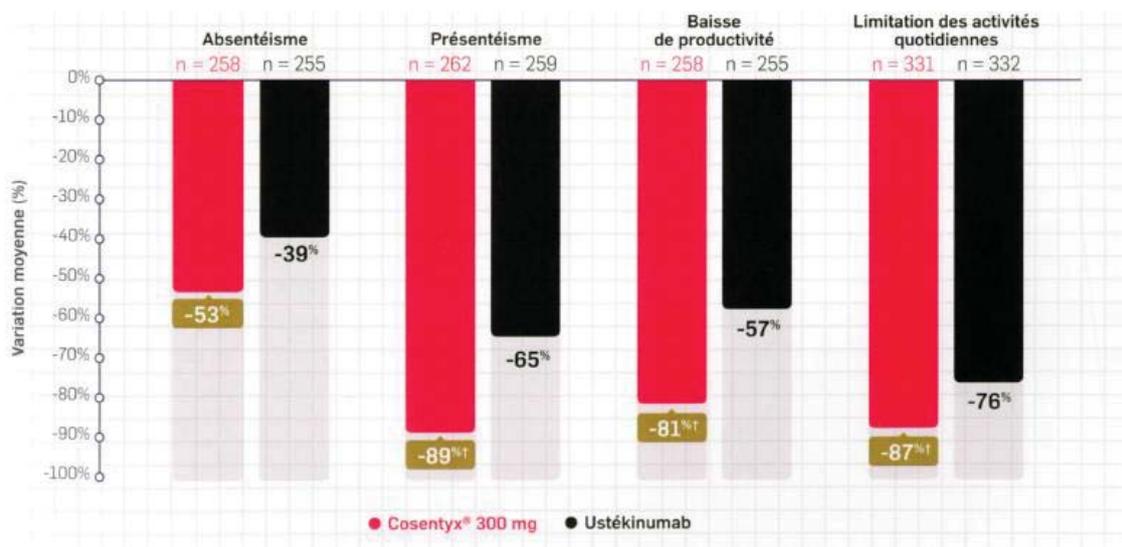


Figure 49 Evaluation de l'impact de la maladie évalué par le score WPAI-PSO à la semaine 52 par rapport à l'inclusion : sécukinumab versus ustekinumab, dans l'étude CLEAR (84)

Ainsi, nous pouvons nous poser la question du coût attribuable à la qualité de vie. En effet quelle valeur attribuer à la reprise des activités du quotidien ? Une étude économique prenant en compte la qualité de vie par rapport au traitement serait nécessaire ici. De plus, que coûte à l'état une journée d'absentéisme au travail ? En effet tout cela devrait être pris en compte pour savoir exactement ce que coûte *in fine* un traitement pour la société. Le prix du traitement seul n'est donc pas suffisant.

Le dernier point concernant la nécessité d'un réseau ville hôpital est de plus en plus considéré par les dermatologues, par l'état, et par les entreprises du médicament.

Ainsi les associations de dermatologues travaillent sur des recommandations

comme on l'a vu, mais également en organisant des congrès comme la journée du Groupe de recherche sur le psoriasis abordant des sujets variés. Des sessions de formations sont organisées également par le GrPSO et RésopSO. Des fiches de calcul des différents scores, des fiches sur les traitements, ou sur la maladie et ses comorbidités sont également disponibles sur le site des deux associations et de la société savante de dermatologie, la SFD. (101 – 103)

L'état facilite de plus en plus la prescription des biothérapies, en permettant aux dermatologues libéraux de faire le suivi des anti- TNF α sans limitation de temps après une première prescription hospitalière. (130)

Les entreprises proposent comme on l'a vu des e-learning à destination des médecins, les dermatologues libéraux sont vus par les visiteurs médicaux, et de plus en plus de partages d'expérience sont organisés : à travers des *symposia*, des webconférences, des réunions professionnelles. Les entreprises du médicament prennent en charge également les dermatologues hospitaliers et libéraux pour les congrès nationaux comme les JDP ou la Journée scientifique annuelle du GrPSO. Cela est alors l'occasion pour les dermatologues d'échanger sur les pratiques quotidiennes dans les sessions de formations ou dans les *symposia*, et de connaître les nouvelles avancées dans la pathologie. Tout ceci participe à informer les dermatologues libéraux des traitements disponibles mais également de les rassurer afin qu'ils se sentent à l'aise avec le suivi de la biothérapie tout au long de l'année. En effet, un dermatologue libéral formé aux nouveaux traitements sera plus à l'aise pour diriger son patient vers un confrère hospitalier.

Conclusion

Dans la première partie de cette thèse, nous avons vu tous les aspects de cette maladie chronique particulièrement invalidante pour le patient : les atteintes physiques avec la maladie et ses multiples comorbidités, puis les atteintes psychiques avec la souffrance morale du patient psoriasique. Cette double souffrance est directement reliée à la sévérité des symptômes de la maladie. Nous avons donc conclu de la nécessité de traiter au mieux les symptômes de la maladie dans le but de redonner une bonne qualité de vie aux patients.

Dans la seconde partie, nous avons vu le panel de traitement indiqué dans le psoriasis : traitements topiques, traitements systémiques chimiques et traitements biologiques. Parmi les traitements biologiques différentes classes existent : les premières molécules sont les anti-TNF α et l'anti-IL 12/23. Les nouvelles classes, les anti-IL 17 et les anti-IL23, sont très efficaces et peuvent aller jusqu'à blanchir les patients ayant un psoriasis très sévère. Ces dernières ont prouvé leur efficacité dans des études comparatives face aux premières classes thérapeutiques, et représentent une véritable chance pour les patients psoriasiques.

Enfin dans la dernière partie nous nous sommes intéressés aux chiffres du marché et nous avons vu que malgré leur supériorité thérapeutique, les nouvelles classes de biothérapie ne se sont pas imposées et sont même relayées en deuxième voire troisième ligne de traitement après les classes thérapeutiques plus anciennes et moins efficaces.

Nous avons alors cherché à comprendre ces chiffres, et trois freins à leur

prescription ont été identifiés et discutés : les recommandations de la Société Française de Dermatologie en faveur des molécules plus anciennes, le prix des nouvelles biothérapies plus élevés, et le réseau ville-hôpital non optimal.

Un enjeu commun semble se dégager pour les patients souffrant de psoriasis sévère et les laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces nouvelles biothérapies : l'alignement des attentes du patient quant à sa prise en charge et son bien-être, aux objectifs de son dermatologue prescripteur et décideur finale.

Bibliographie

1. CEDEF (2015) . Item 114 – UE 4 – Psoriasis. (2015), Annales de dermatologie et de vénéréologie, volume 142, juin 2015, n° S2, pages 73-82
2. Société Française de dermatologie, (21 février 2018). Le psoriasis. Consulté sur https://dermato-info.fr/article/Le_psoriasis
3. Amici, J-M (Mars 2018). CITY-PSO, Prise en charge du psoriasis en dermatologie libérale
4. Association France Psoriasis, 2016-28-04, *Les Formes et les Localisations du Psoriasis*. Récupéré le 20 octobre 2019 sur <https://francepsoriasis.org/psoriasis/>
5. Nosbaum A, Nicolas J. Physiopathologie du psoriasis. In: Paris Edition John Libbey Eurotext. 2009. p. 11.
6. Lowes M., Russel C., Martin D., Towne J., et Krueger J. (2013) The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends in Immunology*, avr 2013;174-81, DOI: [10.1016/j.it.2012.11.005](https://doi.org/10.1016/j.it.2012.11.005)
7. Bachelez H, Viguier M, Tebbey P., Suárez-Fariñas M, et Costanzo A. (2013) The mechanistic basis for psoriasis immunopathogenesis: translating genotype to phenotype, [Report Workshop Venice 2012], *British Journal of Dermatology* -. août 2013;283-6. DOI: 10.1111/bjd.12347.
8. Nicolas, J-F, (2014), Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T, [Communication séance du 21 janvier 2014], *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2014, 198, no 1, 17-30. Consulté

le 20 octobre 2019 sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2015/06/pages-17-30.pdf>

9. Hagforsen E., Edvinsson M., Nordlind K., et Michaëlsson G.(2002), Expression of nicotinic receptors in the skin of patients with palmoplantar pustulosis, *British Journal of Dermatology*, 2002 Mar;146(3):383-91. DOI : <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04640.x>
10. Andressen C., Henseler T. (1982), Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories, *Hautarzt*, 1982;33:214–217
11. Trembath, R.C., Clough, R.L., Rosbotham, J.L., Jones, A.B., Camp, R.D., Frodsham, A., Browne , J., Barber, R., Terwilliger, J., Lathrop, G.M., et Barker, J.N (1997), Identification of a major susceptibility gene locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis [archive], *Human Molecular Genetics*, 1997;6:813–820 . DOI: [10.1093/hmg/6.5.813](https://doi.org/10.1093/hmg/6.5.813)
12. Jullien, D., (2012), Physiopathologie du psoriasis, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2012)139, S68-S72 . DOI : [10.1016/S0151-9638\(12\)70113-8](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(12)70113-8)
13. Lowes, M.A., Suárez-Fariñas, M., et Krueger, JG. (2014), Immunology of Psoriasis, *Annual Review of Immunology*, 2014;32:227–55. DOI: [10.1146/annurev-immunol-032713-120225](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225).
14. Nograles, K.E., Davidovici B., et Krueger J.G(2010). New insights in the Immunologic Basis of Psoriasis. *Seminaire in Cutaneous Medicine and Surgery*, 2010;29:3–9. DOI : [10.1016/j.sder.2010.03.001](https://doi.org/10.1016/j.sder.2010.03.001).
15. Catherine T. Jordan(2012). PSORS2 Is Due to Mutations in *CARD14*. *American Journal of Human Genetics*, 2012 May 4; 90(5): 784–795. DOI :

10.1016/j.ajhg.2012.03.012

16. Piérard-Franchimont et C., Piérard, G.E., (2012) L'iatrogenie psoriasique. *Revue Medicale de Liège* 2012; 67 : 3 : 139-142 Consulté le 20 octobre 2019 sur : <http://orbi.ulg.be/bitstream/2268/127846/1/IATROGENIE%20PSO.pdf>
17. Fry, L. (2004). *An Atlas of Psoriasis, 2nd Edition (Encyclopedia of Visual Medicine)*. Royaume-Unis, Taylor & Francis Group
18. Dubertret, L. (2009). *Le Psoriasis de la clinique au traitement, 2eme édition*. France, édition MED'COM.
19. Parisi R et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377-85. DOI: 10.1038/jid.2012.339
20. France Psoriasis, 2016, Psoriasis : mal à ma peau, mal dans ma peau (douleur physique et psychologique), *Collection Apsolu*, numéro 2
21. National Psoriasis Foundation website, "Health conditions associated with psoriasis". Consulté le 20 octobre 2019 sur : <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/related-conditions>
22. World Health Organization, 2014, *Rapport de la 67ème Assemblée Mondiale sur le psoriasis de mai 2014*, consulté le 1er novembre 2019 sur https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/170889/A67_R9-fr.pdf?sequence=1&isAllowed=y
23. Richard, M.-A., Corgibet, F., Dupin, N., Beylot-Barry, M., Chaussade, V., Abadie, S., Sei, J. F., Taieb., C., Joly, P., Ezzedine, K. (2017). Prévalence des comorbidités au cours du psoriasis et de la dermatite atopique. Analyse à partir de l'étude Objectifs Peau. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 144(12), S55. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.09.030>

24. Parier, J., 2017-12-08, Le psoriasis et ses comorbidités. Consulté le 1er novembre 2019 sur <https://www.resopso.fr/2018/02/05/le-psoriasis-et-ses-comorbidites/>
25. Gladman, D.D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D.O., Nash, P., 2005, Report Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005;64(Suppl II):ii14–ii17, DOI: [10.1136/ard.2004.032482](https://doi.org/10.1136/ard.2004.032482)
26. Le médecin traitant et le parcours de soins coordonnés, 2019-13-11. Consulté le 3 novembre 2019 sur https://www.ameli.fr/assure/remboursements/etre-bien-rembourse/medecin-traitant-parcours-soins-coordonnes#text_68877
27. Eli Lilly and Company, 2016, Psoriasis patient journey. Document interne Lilly, non consultable du public
28. Psoriasis : en finir avec l'errance thérapeutique, 2014-26-06. Consulté le 3 novembre 2019 sur <https://biogaran.fr/mag-sante/psoriasis-en-finir-avec-lerrance-therapeutique/>
29. Évrard, B. (2016) *Le psoriasis : physiopathologie, traitements et conseils à l'officine en 2016*. (Thèse de doctorat en Pharmacie). Consulté le 3 novembre 2019 sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01421682/document>
30. Association France Psoriasis, 2016-28-04, *Le Diagnostic*. Récupéré le 20 octobre 2019 sur <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/le-diagnostic/>
31. Kim, W.B., Jerome, D., Yeung, J., 2017-04, Diagnostic et prise en charge du psoriasis, *Canadian Family Physician*, Vol 63: Avril 2017 Consulté le 5 novembre 2019 sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389774/pdf/063e210.pdf>

32. Péluchon, R., (2019-05-19) Comment est évaluée la sévérité de votre psoriasis ? Consulté le 5 novembre 2019 sur <https://www.bienvivremapeau.fr/psoriasis/vivre-avec/Comment-est-evaluee-la-severite-de-votre-psoriasis/>
33. Richard, M.-A., (2011) Psoriasis : bilan pré-thérapeutique pratique, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 138, Issue 12, Pages 813-820, DOI : <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.09.015>
34. Avis de la Commission de la Transparence - sécukinumab. (2016, octobre 5). Consulté le 7 novembre 2019, sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c_2561555/fr/cosentyx-sécukinumab-immunosuppresseur-anti-interleukine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2561555/fr/cosentyx-s%C3%A9cukinumab-immunosuppresseur-anti-interleukine)
35. Psoriasis en plaques de l'adulte, Prise en charge [Vidal Recos] (2019-22-10) . Consulté le 7 novembre sur : [https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis en plaques de l adulte/prise en charge/https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis en plaques de l adulte/prise en charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis%20en%20plaques%20de%20l%20adulte/prise%20en%20charge/https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis%20en%20plaques%20de%20l%20adulte/prise%20en%20charge/)
36. Zaghoul, S. S., & Goodfield, M. J. D. (2004). Objective Assessment of Compliance With Psoriasis Treatment. *Archives of Dermatology*, 140(4). <https://doi.org/10.1001/archderm.140.4.408>
37. M Abbal,M., Alric, L., Cantagrel, A., et Delisle,B., Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir. *Module 8 – Item 112*, Pages 23-24 . Consulté le 8 novembre 2019 sur : http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/pdf/Mod.%208%20_112.pdf

38. Les traitements locaux du psoriasis. (2019, octobre 15). Consulté le 8 novembre 2019, à l'adresse <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/psoriasis.html?pb=traitements-locaux#loE47xJ5bCwq1TsV.99>
39. Mason, J., Mason, A. R., & Cork, M. J. (2002). Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 146(3), 351-364. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.04713.x>
40. Corticoïdes locaux. (2018, mai 30). Consulté le 8 novembre 2019, à l'adresse <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-locaux>
41. Corticoïdes locaux. (2018, mai 30). Consulté le 8 novembre 2019, à l'adresse <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-locaux>
42. Germán, B., Wei, R., Hener, P., Martins, C., Ye, T., Gottwick, C., Yang, J., Seneschal, J., Boniface, K., Li, M. (2019). Disrupting the IL-36 and IL-23/IL-17 loop underlies the efficacy of calcipotriol and corticosteroid therapy for psoriasis. *JCI Insight*, 4(2). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123390>
43. ANSM. (2014, février 18). RCP SILKIS 3 microgrammes/g, pommade. Consulté le 8 novembre 2019, à l'adresse <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0236256.htm>
44. Notice patient - DAIVOBET 50 microgrammes/0,5 mg/g, gel - Base de données publique des médicaments. (2019, mai 16). Consulté le 8 novembre 2019, à l'adresse <http://base-donnees->

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68414260&typedoc=

N

45. RCP Diprosalic, lotion. (2013, septembre 24). Consulté le 8 novembre 2019, à l'adresse <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229280.htm>
46. VIDAL - Tazarotène. (2013, janvier 16). Consulté le 8 novembre 2019, à l'adresse <https://www.vidal.fr/substances/18070/tazarotene/>
47. RCP ZORAC 0,1 %, gel. (2008, janvier 16). Consulté le 8 novembre 2019, à l'adresse <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0137780.htm>
48. Les autres types de traitement du psoriasis - EurekaSanté par VIDAL. (2019, octobre 15). Consulté le 9 novembre 2019, à l'adresse <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/psoriasis.html?pb=autres-traitements>
49. Unité d'Immunologie Clinique et Allergologie CHU Lyon Sud, Dermatite atopique - traitement local [document patient]. Consulté le 9 novembre 2019 sur http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/18_Emollients.pdf
50. Pillon, F., & Buxeraud, J. (2015). Prise en charge du psoriasis par la photothérapie, une alternative. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(548), 33-35. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.06.012>
51. Association France Psoriasis. (2018, avril 16). PUVAthérapie. Consulté le 9 novembre 2019, à l'adresse <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/la-puvatherapie/>

52. MÉLADININE - EurekaSanté par VIDAL. (2019, septembre 17). Consulté le 9 novembre 2019, à l'adresse <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bmelad01-MELADININE.html#yHoDcRePXpl98mym.99>
53. Association France Psoriasis. (2016, avril 28). La Photothérapie. Consulté le 9 novembre 2019, à l'adresse <https://francepsoriasis.org/la-maladie/soigner/le-psoriasis/la-phototherapie/>
54. Béani, J.-C., & Jeanmougin, M. (2011). Photothérapies du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 138(12), 826-828. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.10.002>
55. Dubertret, L. (2011). Acitrétine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 138(12), 829-832. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.10.001>
56. Avis de la Commission de la Transparence Soriatane® (acitrétine), 13 décembre 2017. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16126_SORIATANE_PIS_RI_Avis2_CT16126.pdf
57. VIDAL - Méthotrexate. (2018, février 7). Consulté le 9 novembre 2019, à l'adresse <https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate/>
58. Association France Psoriasis. (2008, décembre 9). Méthotrexate. Consulté le 10 novembre 2019, à l'adresse <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/le-methotrexate/>
59. Association France Psoriasis, & GrPSO. (2017). *Lettre d'information patient pour le traitement du psoriasis par méthotrexate*. Consulté à l'adresse

- <http://grpso.org/upload/fiche/5540-Lettre-dinformation-patient-pour-le-traitement-du-psoriasis-par-methotrexate.pdf>
60. RCP Métoject 10mg/ml. (2008, mars 14). Consulté le 10 novembre 2019, à l'adresse <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0141019.htm>
61. VIDAL - Ciclosporine. (2015, juin 30). Consulté le 10 novembre 2019, à l'adresse <https://www.vidal.fr/substances/4024/ciclosporine/>
62. Association France Psoriasis. (2008a, décembre 9). Ciclosporine orale. Consulté le 10 novembre 2019, à l'adresse <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/la-ciclosporine-orale/>
63. Avis de la Commission de la Transparence Neoral®(ciclosporine), 18 décembre 2002. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16024_NEORAL_PIS_RI_Avis2_CT16024.pdf
64. Notice patient - NEORAL 100 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments. (2018, juillet 2). Consulté le 10 novembre 2019, sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65922428&typedoc>
65. Avis de la Commission de la Transparence Otezla® (aprémilast), 2 décembre 2015. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14591_OTEZLA_PIC_INS_Pso_Avis2_CT14591.pdf
66. Raisonnier, A., & Wright, F. (2003). FMPMC-PS - Molécules informationnelles - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1

- [Diapositives]. Consulté le 10 novembre 2019, sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/Mlbioch/POLY.Chp.2.5.html>
67. Young, M., & Roebuck, H. L. (2016). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 28(12), 683-695. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12428>
68. Conseil scientifique, domaine de la santé, Luxembourg. (2016). *Recommandations concernant l'utilisation des immunomodulateurs* (version 0.1). Consulté sur <https://conseil-scientifique.public.lu/dam-assets/publications/immunomodulateurs/biotherapies-version-courte.pdf>
69. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. (2003). *Revue des Maladies Respiratoires*, Vol 20(N° 6-C2-décembre 2003). Consulté sur <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143749>
70. Laurent, C. (2019, mai 15). Anti- TNF α . Consulté le 10 novembre 2019, sur <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
71. Rozieres A, Hennino A, Nicolas J-F. Le TNF- α dans la physiopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2006;133:174–80. Consulté le 10 novembre 2019, sur <http://allergo.lyon.inserm.fr/urci/professionnels/Articles/18.pdf>
72. RCP Enbrel® 25 mg. Consulté sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_fr.pdf

73. ANSM. (2019, juin 6). Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Consulté le 10 novembre 2019, sur [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
74. Avis de la Commission de la Transparence Enbrel®(étanercept), 20 juillet 2016. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/enbrel_prnaifs_pis_reev_avis2_ct15200.pdf
75. RCP Remicade® 100mg. Consulté sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_fr.pdf
76. Avis de la Commission de la Transparence Remicade®(influximab), 20 juillet 2016. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/remicade_prnaifs_pis_reev_avis2_ct15191.pdf
77. RCP Humira® 20mg. Consulté sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_fr.pdf
78. Avis de la Commission de la Transparence Humira®(adalimumab), 5 mai 2010. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf
79. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. (2011). *Prescrire - Hors série*, 10-11. Consulté le 10 novembre 2019 sur <http://www.esculape.com/prescrire/PrescrireManuelPharmacovig2011.pdf>

80. RCP Stelara®. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_fr.pdf
81. Avis de la Commission de la Transparence Stelara®(ustekinumab), 13 mai 2009. Consulté le 10 novembre 2019 sur <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/stelara - ct-6336.pdf>
82. RCP Cosentyx®. Consulté sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_fr.pdf
83. Avis de la Commission de la Transparence Cosentyx®(sécukinumab), 5 octobre 2016. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14295_COSENTYX_PIC_INS_Avis3_CT14295.pdf
84. Novartis (2018). Remis de visite médicale « Déjà 5 ans de recul clinique et plus de 150 000 patients traités dans le monde ». Visa publicitaire n°18/04/63549069/PM/001, avril 2018.
85. RCP Taltz®. Consulté sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_fr.pdf
86. Avis de la Commission de la Transparence Taltz®(ixekizumab), 5 octobre 2016. Consulté le 10 novembre 2019 sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15479_TALTZ_PIS_INS_Avis2_CT15479.pdf
87. Lilly (2019). Diaporama orateur « Vers une nouvelle approche dans la prise en charge du psoriasis modéré à sévère de l'adulte ». Visa publicitaire n°19/01/61077659/PM/002, janvier 2019.

88. RCP Kyntheum®. Consulté sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_fr.pdf
89. Avis de la Commission de la Transparence Kyntheum®(brodalumab), 4 avril 2018. Consulté le 10 novembre 2019 sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16707 KYNTHEUM PIS INS Avis3 CT16707.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16707_KYNTHEUM_PIS_INS_Avis3_CT16707.pdf)
90. Lebwohl, M., Strober, B., Menter, A., Gordon, K., Weglowska, J., Puig, L., ... Nirula, A. (2015). Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 373(14), 1318-1328. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503824>
91. VIDAL - KYNTHEUM 210 mg sol inj en seringue préremplie - Pharmacodynamie. (2019, février 26). Consulté le 10 novembre 2019, à l'adresse <https://www.vidal.fr/Medicament/kyntheum-182923-pharmacodynamie.htm>
92. Médicaments sous surveillance renforcée - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (s. d.). Consulté le 10 novembre 2019, à l'adresse [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/0)
93. RCP Tremfya®. Consulté sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_fr.pdf
94. Avis de la Commission de la Transparence Tremfya®(guselkumab), 3 octobre 2018. Consulté le 10 novembre 2019 sur <https://www.has->

[sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16892 TREMFYA INS PIS avis3 CT16892.pdf](https://sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16892_TREMFYA_INS_PIS_avis3_CT16892.pdf)

95. Reich, K., Armstrong, A. W., Foley, P., Song, M., Wasfi, Y., Randazzo, B., Li, S., Kenneth, B., Gordon, K. B. (2017). Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), 418-431.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>
96. Reich, K., Armstrong, A. W., Langley, R. G., Flavin, S., Randazzo, B., Li, S., ... Blauvelt, A. (2019). Guselkumab versus sécukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*, 394(10201), 831-839.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31773-8)
97. TREMFYA - Guselkumab - Posologie, Effets secondaires, Grossesse - Doctissimo. (2019, novembre 17). Consulté le 20 novembre 2019, sur <https://www.doctissimo.fr/medicament-TREMFYA.htm>
98. Chiffres clés : Dermatologue. (2019, août 14). Consulté le 20 novembre 2019, à l'adresse <https://www.profilmedecin.fr/contenu/chiffres-cles-medecin-dermatologue/>
99. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2018). *Tableau 1 – Effectifs des médecins par spécialité, mode d'exercice, sexe et tranche d'âge*. Consulté à l'adresse

<http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx?ReportId=3792>

100. Site de l'Association France Psoriasis. Consulté le 20 novembre 2019 sur <https://francepsoriasis.org/>
101. Site professionnel de la société française de dermatologie et de pathologie sexuellement transmissible. Consulté le 20 novembre 2019 sur : <https://www.sfdermato.org/>
102. Société Française de Dermatologie et de pathologie sexuellement transmissible. Site du Groupe de recherche sur le psoriasis. Consulté le 20 novembre 2019 sur : <https://grpso.org/>
103. Site du Réseau national spécialisé dans la prise en charge du psoriasis. Consulté le 20 novembre 2019 sur : <https://www.resopso.fr/>
104. Site de l'Assurance Maladie (AMELI) (2019, novembre 14). Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? Consulté le 20 novembre 2019, à l'adresse <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>
105. Haute Autorité de Santé. (2019, mars 28). Le rôle de la HAS dans l'accès au remboursement des médicaments [Diapositives]. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2913651
106. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2019, juillet 26). Charte de l'information promotionnelle – Ministère des Solidarités et de la Santé. Consulté le 20 novembre 2019, à l'adresse <https://solidarites->

sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/charte-de-l-information-promotionnelle

107. Association France Psoriasis. (2018a, avril 15). « Point Conseil Psoriasis » en pharmacie. Consulté le 20 novembre 2019, à l'adresse <https://francepsoriasis.org/lassociation/actions-et-services/campagnes-de-communication/point-conseil-psoriasis-en-pharmacie/>
108. Novartis, Site internet Bien Vivre Ma Peau (2018) C'est Possible ! Consulté le 20 novembre 2019, à l'adresse <https://www.bienvivremapeau.fr/psoriasis/evenements/cestpossible/>
109. IPSOS. (2019). Therapy Monitor Report: EU5 DERMATOLOGY (Psoriasis) (Q3-2019)
110. Amatore, F., Villani, A. -P., Tauber, M., Viguier, M., & Guillot, B. (2019). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(3), 464-483. <https://doi.org/10.1111/jdv.15340>
111. Légifrance. (2018, mars 20). Arrêté du 14 mars 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Consulté le 20 novembre 2019, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036719709&dateTexte=&categorieLien=id>
112. Légifrance. (2017, novembre 24). Arrêté du 25 octobre 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036080040&categorieLien=id>

113. Légifrance. (2019, février 8). Arrêté du 31 janvier 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038103826&categorieLien=id>
114. Légifrance. (2019, mai 17). Arrêté du 14 mai 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/5/14/SSAS1910486A/jo/texte/f_r
115. Légifrance. (2018, février 20). Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036620088&categorieLien=id>
116. Légifrance. (2017, septembre 26). Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0228 du 29/09/2017. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000035665927
117. Légifrance. (2018, octobre 26). Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037530053&categorieLien=id>

118. Légifrance. (2018, décembre 25). Arrêté du 25 septembre 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037452978&categorieLien=id>
119. Légifrance. (2019, janvier 31). Arrêté du 25 janvier 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038074087&dateTexte=&categorieLien=id>
120. Wantz, M., Maccari, F., Esteve, E., Chaby, G., Barthelemy, H., Bernard, P., & Reguiaï, Z. (2011). Biothérapies pour le traitement du psoriasis : quels sont les freins à leur prescription ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 138(12), A177-A178. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.10.134>
121. PSUR ixekizumab n°06 (période du 23 septembre 2018 au 22 mars 2019) pages 12 et 13
122. Sbidian, E., Chaimani, A., Garcia-Doval, I., Do, G., Hua, C., Mazaud, C., Droitcourt, C., Hugues, C., Ingram, J., Naldi, L., Chosidow, O., Le Cleach, L. (2017). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 32. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011535.pub2>
123. Bissonnette, R., Luger, T., Thaçi, D., Toth, D., Lacombe, A., Xia, S., ... Mrowietz, U. (2018). Sécukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of

- treatment (SCULPTURE Extension Study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(9), 1507-1514.
<https://doi.org/10.1111/jdv.14878>
124. Lebwohl, M. G., Gordon, K. B., Gallo, G., Zhang, L., & Paul, C. (2019). Ixekizumab sustains high level of efficacy and favourable safety profile over 4 years in patients with moderate psoriasis: results from UNCOVER -3 study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.
<https://doi.org/10.1111/jdv.15921>
125. Puig, L., Lebwohl, M., Bachelez, H., Sobell, J., & Jacobson, A. A. (2019). Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator–controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.095>
126. Griffiths, C., Papp, K., Kimball, A., Randazzo, B., Song, M., Li, S., Shen, Y., Blauvelt, A.. (2018). Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *Journal of Drugs in Dermatology*, août 2018, 1;17(8):826-832. Consulté sur
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30124721>
127. Griffiths, C. E. M., Reich, K., Lebwohl, M., van de Kerkhof, P., Paul, C., Menter, A., ... Papp, K. (2015). Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *The Lancet*, 386(9993), 541-551.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60125-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60125-8)

128. Paul, C., Griffiths, C. E. M., van de Kerkhof, P. C. M., Puig, L., Dutronc, Y., Hennege, C., ... Reich, K. (2019). Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 70-79.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.039>
129. Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T.-F., Tying, S., Vanaclocha, F., Kingo, K., ... Thaçi, D. (2017). Sécukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1), 60-69.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.008>
130. ANSM. (2019b, juillet 24). Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Consulté le 21 novembre 2019, à l'adresse <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques-en-rhumatologie-gastroenterologie-dermatologie-ophtalmologie-Point-d-information>
131. Cabinet de Dermatologie Docteur Maud Bezier, dermatologue vénérologue. Cabine de photothérapie UVA et UVB. Consulté le 21 novembre 2019 sur : <http://www.docteurmaudbezier-dermatologue.fr/project/cabinedephototherapie/>

Annexes

Annexe 1 : Formulaire de calcul du score PASI de la société française de dermatologie (33)

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>					
		$A1 \times 0.1 = B1$	$A2 \times 0.2 = B2$	$A3 \times 0.3 = B3$	$A4 \times 0.4 = B4$
		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>					
		$B1 \times \text{score} = C1$	$B2 \times \text{score} = C2$	$B3 \times \text{score} = C3$	$B4 \times \text{score} = C4$
		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 : Formulaire de calcul du score PGA de la société française de dermatologie (33)

PGA – Physician’s Global Assessment

Score		
0	Blanchi	Aucune manifestation d'érythème mais décolorations résiduelles possibles Aucune manifestation de desquamation Aucune manifestation d'induration
1	Minime	Plaques avec érythème faible Squames fines et occasionnelles pour < 5% des lésions Surélévation minime possible par rapport au niveau de la peau normale
2	Léger	Plaques de coloration rouge Squames fines et minces Surélévation légère mais certaine par rapport au niveau de la peau normale
3	Moyen	Plaques de coloration rouge marquée Grosses squames Surélévation moyenne de plaques aux bords arrondis ou pentus
4	Sévère	Plaques de coloration rouge très foncée Grosses squames épaisses Surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants
5	Très sévère	Plaques de coloration rouge très foncée à brun foncé Grosses squames épaisses, tenaces, très sévères Surélévation marquée de plaques aux bords durs et tranchants

Annexe 3 : Formulaire de calcul du score IGA modèle 2011 de la HAS (34)

Score IGA	Description	Définition
0	Aucune lésion	Aucun signe de psoriasis. Une hyperpigmentation post-inflammatoire peut être présente
1	Quasi-aucune lésion	Coloration normale ou rose des lésions, pas d'induration, pas ou peu de desquamation
2	Léger	Coloration rose à rouge clair des lésions, induration juste détectable ou légère et desquamation essentiellement fine
3	Modéré	Coloration rouge vif des lésions, avec un érythème et une induration bien visible et une desquamation modérée
4	Sévère	Coloration rouge vif à rouge foncé des lésions, une induration sévère avec bords durs, une desquamation importante couvrant la totalité ou quasi-totalité de la lésion

Annexe 4 : Formulaire de calcul du score DLQI de la société française de dermatologie (33)

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)

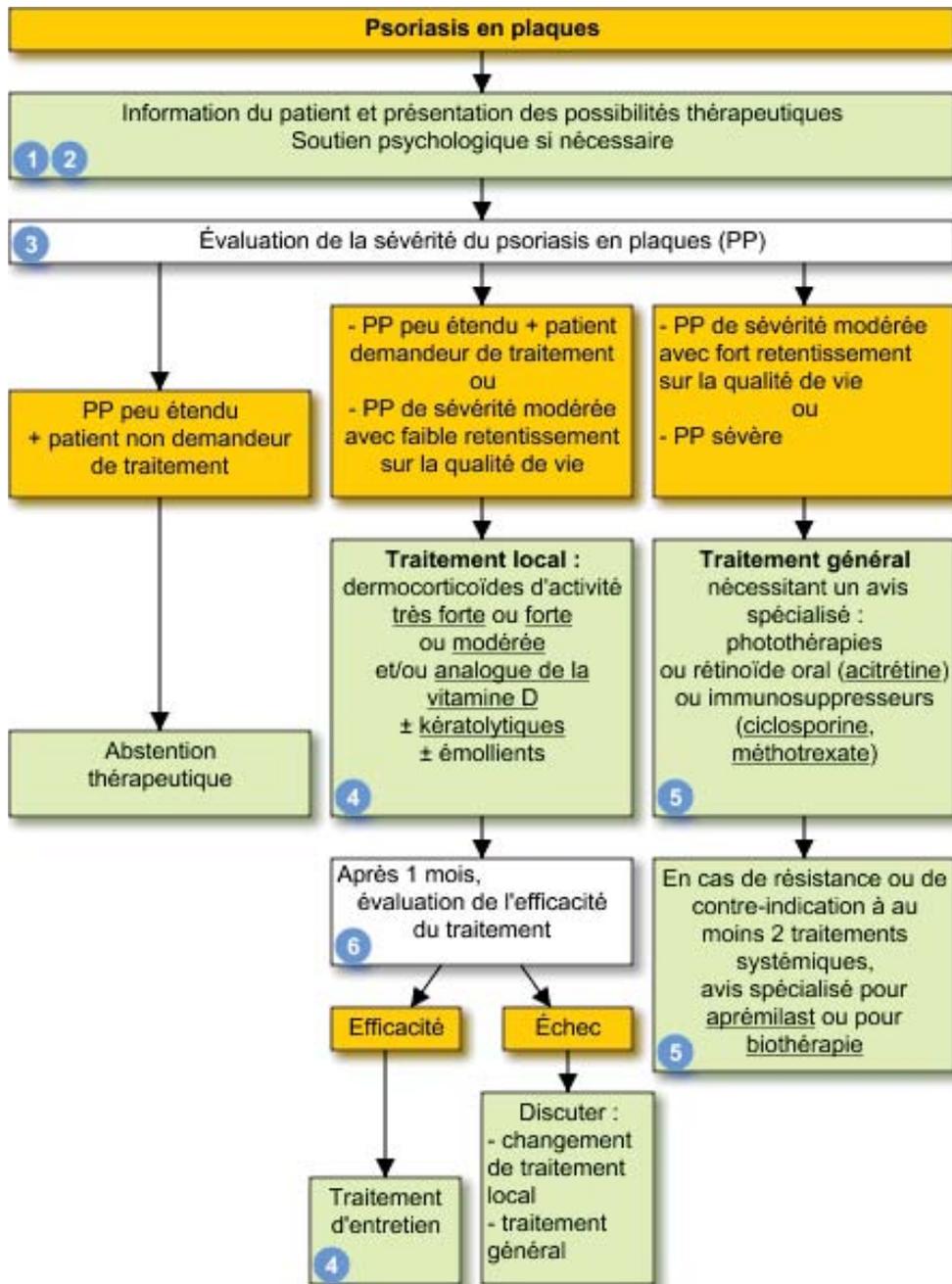
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

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)

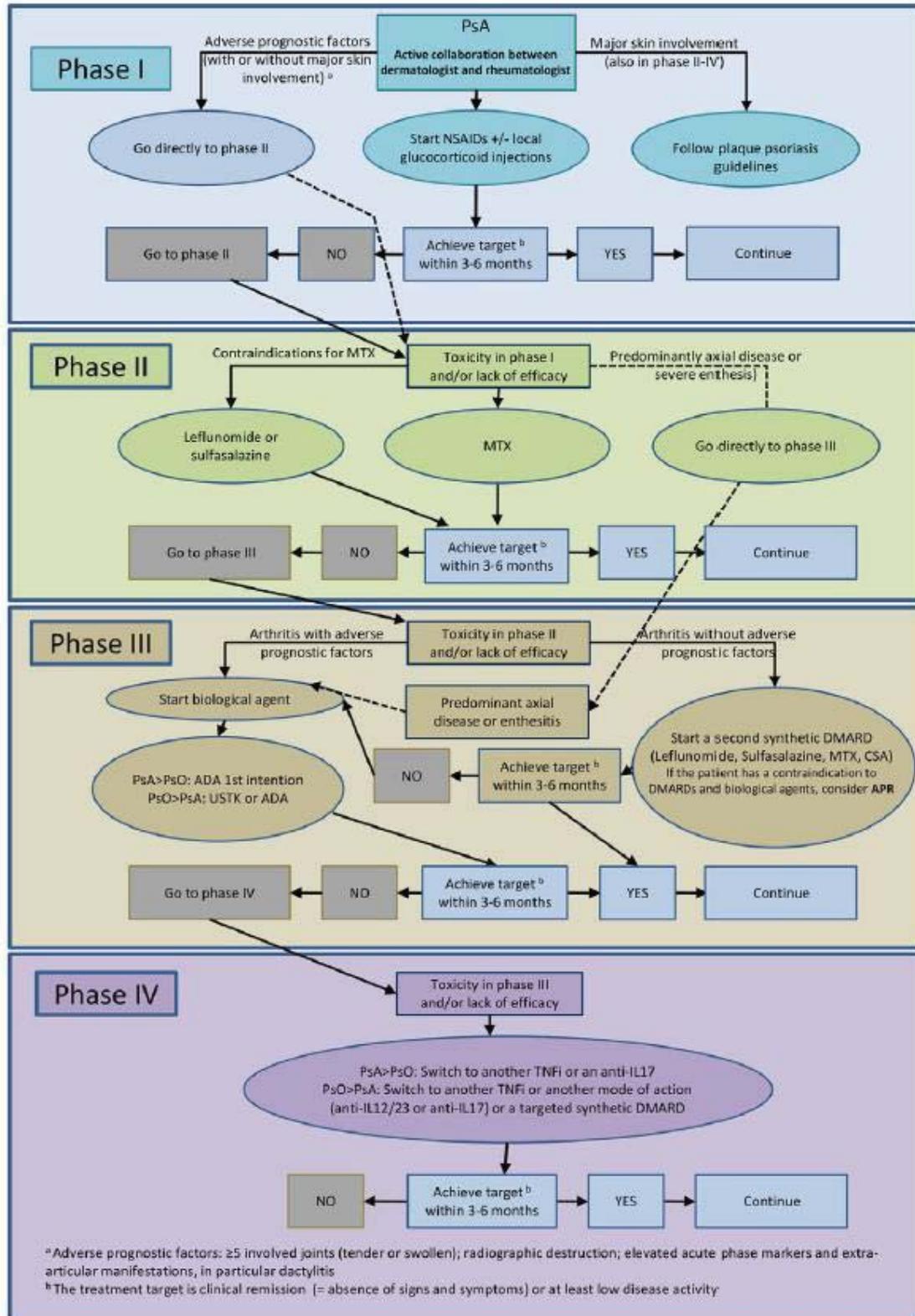
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 5 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du psoriasis (35)



Annexe 6 : Arbre décisionnel dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique (110)



*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Résumé de la thèse

- Nom : Hassna El Bakkali

- Titre : PSORIASIS EN PLAQUES : INTERÊTS ET FREINS A LA PRESCRIPTION DES NOUVELLES BIOTHERAPIES

- Résumé : En mai 2014, la 67ème Assemblée Mondiale de la Santé adopte la Résolution de l'OMS reconnaissant le psoriasis comme « une maladie chronique, non-contagieuse, douloureuse, inesthétique et invalidante, pour laquelle il n'existe aucun traitement de guérison ». Cette souffrance impose de traiter au mieux le patient afin de le soulager, et de lui permettre de retrouver une bonne qualité de vie. De nombreux traitements sont indiqués dans le psoriasis avec une efficacité plus ou moins grande. Les biothérapies ont été une réelle avancée dans la prise en charge thérapeutique du psoriasis modéré à sévère. Ces traitements représentent une réelle opportunité pour le patient et pour son dermatologue puisqu'ils permettent de diminuer considérablement les symptômes de la maladie, voire de blanchir totalement le patient. Or bien que les nouvelles biothérapies (anti-IL17, anti-IL23) soient plus efficaces, elles sont relayées en seconde voire troisième ligne de traitements, après les premières biothérapies (anti-TNFalpha, anti-IL12/23). Des freins à leur prescription ont alors été identifiés et discutés dans cette thèse.

- Mots-clés : psoriasis, biothérapies, anti-TNFalpha, anti-IL12/23, anti-IL17, anti-IL23, prescription, dermatologie, dermatologues

- Filière : Industrie

THÈSE SOUTENUE PAR : Hassna EL BAKKALI

TITRE : PSORIASIS EN PLAQUES : INTERÊTS ET FREINS A LA PRESCRIPTION DES NOUVELLES BIOTHERAPIES

CONCLUSION :

Dans la première partie de cette thèse, nous avons vu tous les aspects de cette maladie chronique particulièrement invalidante pour le patient : les atteintes physiques avec la maladie et ses multiples comorbidités, puis les atteintes psychiques avec la souffrance morale du patient psoriasique. Cette double souffrance est directement reliée à la sévérité des symptômes de la maladie. Nous avons donc conclu de la nécessité de traiter au mieux les symptômes de la maladie dans le but de redonner une bonne qualité de vie aux patients.

Dans la seconde partie, nous avons vu le panel de traitement indiqué dans le psoriasis : traitements topiques, traitements systémiques chimiques et traitements biologiques. Parmi les traitements biologiques différentes classes existent : les premières molécules sont les anti-TNF α et l'anti-IL 12/23. Les nouvelles classes, les anti-IL 17 et les anti-IL23, sont très efficaces et peuvent aller jusqu'à blanchir les patients ayant un psoriasis très sévère. Ces dernières ont prouvé leur efficacité dans des études comparatives face aux premières classes thérapeutiques, et représentent une véritable chance pour les patients psoriasiques.

Enfin dans la dernière partie nous nous sommes intéressés aux chiffres du marché et nous avons vu que malgré leur supériorité thérapeutique, les nouvelles classes de biothérapie ne se sont pas imposées et sont même relayées en deuxième voire troisième ligne de traitement après les classes thérapeutiques plus anciennes et moins efficaces.

Nous avons alors cherché à comprendre ces chiffres, et trois freins à leur prescription ont été identifiés et discutés : les recommandations de la Société Française de Dermatologie en faveur des molécules plus anciennes, le prix des nouvelles biothérapies plus élevés, et le réseau ville-hôpital non optimal.

Un enjeu commun semble se dégager pour les patients souffrant de psoriasis sévère et les laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces nouvelles biothérapies : l'alignement des attentes du patient quant à sa prise en charge et son bien-être, aux objectifs de son dermatologue prescripteur et décideur finale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 13/01/2020

LE DOYEN



Michel SEVE

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :