

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2018

THESES 2018 TOU3/2004

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Alexia PASTUREL

**Prise en charge du psoriasis pendant la grossesse : État des
lieux des connaissances et rôles du pharmacien d'officine**

Vendredi 23 février 2018

Directeur de thèse :
Docteur Émilie JOUANJUS

Jury :

Président : Professeur Catherine MULLER
1^{er} assesseur : Docteur Émilie JOUANJUS
2^{ème} assesseur : Docteur Cristina LIVIDEANU
3^{ème} assesseur : Docteur Nathalie BANTIGNIES

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 8 janvier 2018

Professeurs Émérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
M. PERE D.	Pharmacognosie
Mme PORTHE G.	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J.	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES. A.	Pharmacie Clinique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S.	Biophysique

REMERCIEMENTS

À Mme Jouanjus

Pour avoir cru en moi et à mon projet. Je vous remercie infiniment de votre disponibilité et de la précieuse aide que vous m'avez apporté tout au long de l'écriture de cette thèse.

Aux autres membres du jury : Mme Muller, Mme Livideanu et Mme Bantignies

Pour m'avoir accordé de votre temps afin de m'accompagner et de juger mon travail pour cette soutenance. Merci de votre présence aujourd'hui.

À toute l'équipe de la Pharmacie du Sud : Mme Bantignies, Mme Patoux, Audrey, Valérie, Marine, Delphine et Sylvie

Pour ces quelques mois passés en stage. J'ai énormément appris à vos côtés, tant sur le plan professionnel que personnel. Un immense merci à toutes.

À toute l'équipe de la Pharmacie Chavoix : M. Chavoix, Marie-Noëlle, Elodie, Ludivine, Charline, Valérie, Floriane et Alvina

Pour votre accueil et votre bienveillance, que la route ensemble soit longue et fructueuse.

À mes amies pharmaciennes Chloé et Sophie

Pour ces quelques années à étudier et rire ensemble, merci pour votre soutien et tous vos précieux conseils. A tous nos autres futurs bons moments autour d'un verre ou d'un bon repas.

À ma binôme Pauline

Pour tous ces instants à la faculté ou en dehors. Les TP passés ensemble et les nombreuses soirées festives resteront parmi mes plus beaux souvenirs des années fac.

À mes meilleures amies Marlène et Pauline

Pour tout ce que nous avons vécu au cours de ces huit années passées depuis le lycée. Toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments, notre amitié est pour moi indispensable.

À toute ma famille : mes mamies, mes oncles et tantes dont Nanou et Monique, mes cousines dont Anaïs ma « cousœur » et à la mémoire de mes papis partis trop tôt

Pour tous ces bons moments passés avec vous et pour m'avoir épaulé jusqu'à aujourd'hui.

À mon compagnon, meilleur ami et confident Vincent

Pour ton soutien infailible, ton humour, ta gentillesse, et l'amour que tu me portes. Merci pour ces deux années main dans la main, qu'elles ne soient que le début de beaucoup d'autres à venir.

À ma sœur Marine et mes parents Sylvie et Daniel

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis toujours et surtout depuis le début de mes études. Je vous en serai éternellement reconnaissante. J'espère aujourd'hui vous rendre fiers et souhaite pouvoir vous retourner un jour tout ce que vous avez pu m'apporter.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I. La maladie psoriasique	2
A. Epidémiologie	2
1. Prévalence	2
2. Incidence	2
B. Physiopathologie	3
1. Rappel anatomique sur la peau.....	3
a. L'épiderme	3
b. Le derme.....	4
c. L'hypoderme	4
2. Le système immunitaire cutané.....	5
a. Immunité innée.....	5
b. Immunité acquise	5
3. Peau psoriasique	7
4. Différents types de psoriasis	10
a. Psoriasis en plaques.....	10
b. Psoriasis en gouttes	11
c. Psoriasis pustuleux	11
d. Rhumatisme psoriasique	12
e. Psoriasis érythrodermique	12
f. Psoriasis pustuleux généralisé de la grossesse	12
5. Diagnostics différentiels.....	13
a. Dermite séborrhéique	13
b. Dermatite atopique	13
c. Pityriasis rosé de Gibert	13
C. Etiologies.....	13
1. Prédispositions génétiques	13
2. Facteurs déclenchants et/ou aggravants	14
a. Psychologiques.....	14
b. Médicaments	14
c. Traumatismes	15
d. Infections	15
e. Endocriniens.....	16
f. Soleil.....	16

g.	Tabac/alcool	16
h.	Obésité.....	17
3.	Comorbidités	17
D.	Outils d'évaluation de sévérité et d'évolution de la maladie	18
1.	Scores évaluant l'atteinte cutanée	18
2.	Scores évaluant la qualité de vie	18
E.	Répercussions.....	19
1.	Sur la qualité de vie.....	19
2.	Sur l'état psychologique des patients	19
3.	Sur la relation avec les autres	19
4.	Au travail.....	20
F.	Prise en charge de la maladie	21
II.	Psoriasis et grossesse	22
A.	Problématique de la femme jeune atteinte de psoriasis.....	22
1.	Une population cible non négligeable.....	22
2.	Problématique de la relation maladie-grossesse.....	22
3.	Problématique liées à la prise en charge thérapeutique.....	23
4.	Témoignages	23
B.	Effets du psoriasis sur la grossesse	24
C.	Effets de la grossesse sur le psoriasis	25
1.	Revue de la littérature : évolution du psoriasis lors de la grossesse	25
a.	Méthodologie	25
b.	Résultats	26
c.	Conclusion.....	31
2.	Changements immunitaires et hormonaux.....	31
a.	Rôle des hormones sexuelles : œstrogènes et progestérone.....	31
b.	Rôle de l'immunité.....	34
c.	Rôle du CMH	35
D.	Quels traitements possibles pendant la grossesse ?.....	36
1.	Médicaments topiques.....	37
a.	Crèmes hydratantes et émollients.....	37
b.	Dermocorticoïdes	38
c.	Kératolytiques	40
d.	Dérivés de la vitamine D.....	41
e.	Rétinoïdes locaux	41
f.	Inhibiteurs de calcineurine.....	42

g.	Goudron de houille.....	42
2.	Traitements généraux	42
a.	Traitements systémiques	43
b.	Photothérapies	51
c.	Biothérapies.....	54
3.	Recommandations existantes	59
4.	Exposition aux traitements pendant la grossesse en Haute-Garonne.....	60
5.	Pistes thérapeutiques	61
III.	Prise en charge et conseil à l'officine	62
A.	Conseils associés aux traitements possibles lors de la grossesse	63
1.	Traitements topiques	63
a.	Dermocorticoïdes	63
b.	Autres traitements locaux possibles mais non recommandés	64
2.	Traitements généraux	64
a.	Photothérapie : UVB	64
b.	Ciclosporine	64
c.	Biothérapies.....	65
B.	Conseils hygiéno-diététiques.....	66
1.	Conseils d'hygiène basiques	66
2.	Conseils d'hygiène de vie	67
3.	Conseils diététiques.....	68
a.	Régimes hypocaloriques	68
b.	Oméga-3	68
c.	Vitamine D	69
d.	Acide folique ou vitamine B9	69
C.	Produits de parapharmacie	70
1.	Produits pour l'hygiène et les soins au quotidien.....	71
a.	Avène®	71
b.	A-Derma®	71
c.	Ducray®	71
d.	La Roche-Posay®	71
e.	Bioderma®	71
f.	Uriage®	72
2.	Maquillage médical.....	72
a.	Neutraliser	72
b.	Corriger et unifier.....	72

c.	Fixer et matifier	73
D.	Homéo, Aroma et Phytothérapies	73
1.	Homéopathie	73
2.	Aromathérapie	74
a.	Huiles végétales pour diluer les huiles essentielles.....	74
b.	Huiles essentielles à conseiller	74
c.	Huiles essentielles contre-indiquées.....	74
3.	Phytothérapie.....	75
a.	Plantes à conseiller	75
b.	Plante contre-indiquée.....	75
E.	Cures thermales	76
F.	Structures spécifiques pour les patients atteints de psoriasis	77
CONCLUSION.....		79
Références bibliographiques		80
Table des abréviations		89
Tables des illustrations.....		90
Table des annexes		92
Serment de Galien		99
ABSTRACT		100

INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie dermatologique multifactorielle chronique, évoluant entre poussées et rémissions. Cette pathologie touche plus de 2 millions de personnes en France¹. Sa physiopathologie est complexe et ses étiologies multiples. Les lésions qui le caractérisent sont des plaques inflammatoires desquamantes qui peuvent être accompagnées de prurit. Celles-ci peuvent être très invalidantes pour le patient, tant sur le plan physique que psychologique. Les médicaments utilisés dans cette indication, qu'ils soient locaux ou systémiques, sont la plupart du temps indispensables au bien-être des patients.

Les femmes atteintes de psoriasis en âge de procréer constituent une sous-population de patients nécessitant une attention particulière dans un contexte de projet de grossesse. En effet, les changements hormonaux peuvent avoir une influence sur l'évolution du psoriasis, et ainsi, la conception et la grossesse peuvent devenir une réelle problématique, tant au niveau de l'évolution de la maladie que du choix de sa prise en charge thérapeutique. Les professionnels de santé doivent donc tenir compte des projets de grossesse de leurs patientes : certains médicaments doivent être accompagnés d'une contraception efficace et sont totalement contre-indiqués chez les femmes enceintes. Il est donc important que ces patientes soient suivies tout au long de leur grossesse, voire même idéalement dès leur désir de conception. La place du pharmacien d'officine dans leur prise en charge est primordiale. Il est un interlocuteur privilégié, accessible et en première ligne du parcours de soins. L'officinal peut conseiller ces femmes vis-à-vis des médicaments qui leur sont prescrits mais peut également leur apporter une aide précieuse dans de nombreux autres domaines que nous allons étudier dans cette thèse.

Le manuscrit de cette thèse est structuré en trois parties : tout d'abord, je définirai le psoriasis, ses causes ainsi que ses conséquences. J'étudierai par la suite la relation psoriasis-grossesse. J'ai choisi pour ce travail de conduire une revue systématique de la littérature présentée dans la partie II.C.1. Cette revue a pour objectif d'évaluer l'impact de la grossesse sur l'évolution de la pathologie psoriasique. Je m'intéresserai ensuite à toutes les thérapeutiques de la prise en charge du psoriasis. Afin de savoir si chacune d'elles convient pour une femme enceinte, j'exposerai les publications disponibles dans la littérature ayant étudié la tératogénie et les effets indésirables de ces médicaments sur la mère ou le fœtus. Enfin, je présenterai les rôles du pharmacien d'officine ainsi que les conseils qu'il pourrait délivrer aux patientes qui sont au cœur de mon sujet : les femmes enceintes atteintes de psoriasis.

I. La maladie psoriasique

Le mot « psoriasis » provient du grec « *psora* » qui signifie « gratter ». De nombreux textes, dont la Bible, ont décrit des maladies de peau mais de manière trop vague pour arriver à y distinguer le psoriasis ou toute autre maladie. Il y était notamment décrit la « lèpre », impureté au sens large et maladie cutanée squameuse qui n'a rien à voir avec la lèpre (maladie de Hansen) que nous connaissons aujourd'hui. Le psoriasis était donc regroupé avec toutes les autres maladies de peau et notamment la lèpre². C'est d'ailleurs à cause de cela que l'on a longtemps pensé que le psoriasis était contagieux, les malades étant par conséquent isolés et reclus de la société.

La première réelle dénomination de la maladie a été faite en 1805 par Robert Willan, père de la dermatologie moderne. Il a en effet permis de faire la distinction entre plusieurs maladies de peau auparavant toutes regroupées, dont l'ichtyose, le pityriasis, la lèpre et le psoriasis. A partir de cette description de Willan, toutes les formes du psoriasis (en gouttes, rhumatisme psoriasique, pustuleux...) ont progressivement été décrites jusqu'au milieu du vingtième siècle². C'est à partir de ce moment-là que la communauté scientifique et médicale s'intéresse vraiment à cette maladie qui affecte de plus en plus de personnes dans le monde.

A. Epidémiologie

1. Prévalence

Le psoriasis touche de 2 à 4% de la population des pays occidentaux, et concerne environ 125 millions de personnes à travers le monde. La prévalence de la maladie diffère en fonction des pays : de 0,09% en Tanzanie jusqu'à 11,4% en Norvège³. Plusieurs publications évoquent un « effet équateur » pour expliquer une telle divergence : les pays plus proches de l'équateur auraient une prévalence plus faible grâce à des facteurs génétiques et environnementaux comme le taux de vitamine D par exemple^{1,4}.

En France, la prévalence du psoriasis est estimée entre 3 et 5% de la population générale, ce qui représente plus de 2 millions de patients. Le sexe ratio est d'environ un : les hommes sont autant touchés que les femmes³.

2. Incidence

La prévalence correspond aux cas existants tandis que l'incidence correspond au nombre de nouveaux cas d'une maladie. Les études qui concernent l'incidence du psoriasis sont moins nombreuses que celles concernant la prévalence, en raison d'un manque de critères épidémiologiques standardisés mais aussi du caractère fluctuant de la maladie, évoluant entre poussées et rémissions. Une étude réalisée aux Etats-Unis a permis d'évaluer l'évolution de cette incidence⁵ : de 50,8 pour 100 000 personnes par an (en 1970-1974) à 100.5 pour 100 000 (en 1995-1999). L'incidence annuelle du psoriasis a donc doublé des années 1970 aux années 2000 aux Etats-Unis. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette évolution : soit il y a une réelle augmentation du nombre de nouveaux cas, soit l'augmentation de l'incidence peut être notamment due à un meilleur diagnostic. D'autres publications dans d'autres pays ont néanmoins trouvé des chiffres similaires à ceux de l'étude américaine, confirmant tout de même une tendance à l'augmentation de patients atteints de psoriasis de nos jours¹.

B. Physiopathologie

1. Rappel anatomique sur la peau

Notre peau constitue le premier rempart contre les agressions extérieures. C'est l'un des organes les plus importants du corps humain, que ce soit par sa fonction ou ses caractéristiques : elle pèse environ 5 kilos, sa surface est d'environ 2m² pour une épaisseur moyenne de 2,5 millimètres. La peau est constituée de trois couches, de la plus superficielle à la plus profonde, respectivement l'épiderme, le derme et l'hypoderme⁶.

a. L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, qui est la plus exposée au milieu environnant. Elle mesure normalement de 0,1 millimètre (au niveau des paupières) jusqu'à 1 mm (au niveau des paumes et plantes de pieds) et ne contient pas de vaisseaux sanguins (Figure 1). C'est un épithélium stratifié pavimenteux kératinisé composé de quatre types de cellules :

i. Les kératinocytes

Les cellules majoritaires de l'épiderme sont les kératinocytes (80%) qui jouent un rôle fondamental dans la fonction de barrière cutanée, mais aussi dans la fonction immunitaire de la peau. Leur renouvellement, qui dure environ trois semaines pour une peau normale, est constant de la couche basale jusqu'à leur desquamation finale :

- Couche basale : monocouche de kératinocytes indifférenciés, l'activité proliférative est au maximum.
- Couche épineuse (ou de Malpighi) : cinq à dix couches de kératinocytes qui s'allongent horizontalement, reliés par des desmosomes permettant la cohésion cellulaire.
- Couche granuleuse : deux à trois couches de kératinocytes enrichis en granulations (granules de kératohyaline et corps d'odland ou kératinosomes) permettant de former un ciment intercellulaire hydratant et imperméable.
- Couche cornée ou *stratum corneum* : cinq à dix couches de cornéocytes (kératinocytes plats ayant perdu leur noyau), la partie profonde étant une couche compacte, et la partie superficielle une couche desquamante suite à la lyse du ciment intercellulaire.

ii. Les mélanocytes

Ces cellules représentent la deuxième population cellulaire de l'épiderme. Leur fonction est la production des différentes mélanines responsables de la couleur de la peau. Les mélanocytes sont donc à l'origine du phototype cutané de chacun d'entre nous.

iii. Les cellules de Langerhans

Ces cellules représentent 3 à 8% des cellules de l'épiderme. Elles font partie des cellules dendritiques (CD) qui sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et qui participent par conséquent à la réaction immunitaire cutanée.

iv. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont des cellules neuroépithéliales ayant une fonction de mécanorécepteurs, et sont particulièrement présentes au niveau des lèvres, des paumes des mains et de la pulpe des doigts.

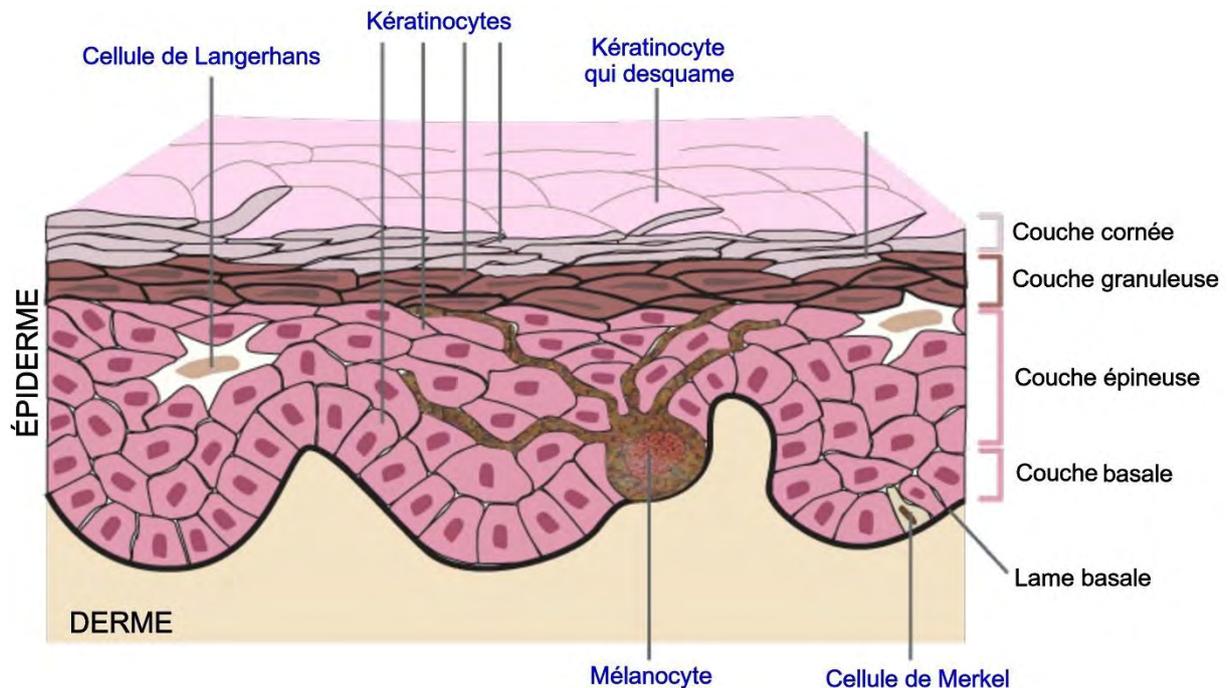


Figure 1. Schéma d'une coupe transversale de l'épiderme (source : <http://microbiologiemedicale.fr>)

b. Le derme

Le derme est vingt fois plus épais que l'épiderme, et peut mesurer jusqu'à 4 millimètres d'épaisseur, notamment dans le dos. C'est un tissu conjonctif fibro-élastique très vascularisé. Il est donc constitué de fibroblastes, de vaisseaux sanguins (qui s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme), de fibres (collagène, élastine et réticuline), tout cela étant maintenu par la substance fondamentale, constituée d'acide hyaluronique. Des cellules dendritiques sont également retrouvées dans le derme, permettant la présentation des antigènes aux lymphocytes T (LT).

Ses fonctions sont une protection mécanique (grâce à ses nombreuses fibres), ainsi que la nutrition et le soutien de l'épiderme. Le derme est également un réservoir d'eau important pour la peau et pour son hydratation (épiderme : 20% d'eau, derme : 80% d'eau).

c. L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche formant une assise pour le derme. Il est constitué d'adipocytes, cellules graisseuses dont l'épaisseur est propre à chaque individu et qui ont une fonction d'amortisseur des chocs mais aussi de protection du froid par isolation.

2. Le système immunitaire cutané

Certaines cellules que nous venons de voir sont impliquées dans l'immunité cutanée au niveau du derme et l'épiderme. L'immunité se divise en deux types : l'immunité innée et l'immunité acquise⁷.

a. Immunité innée

La réponse de cette immunité est immédiate, de 0 à 4 heures après la détection d'un signal reconnu comme danger par la peau. Beaucoup de signaux sont reçus par la peau, mais celle-ci arrive à faire le tri afin de n'envoyer un signal de danger que lorsqu'il y a une réelle agression extérieure. Plusieurs types de cellules sont impliqués dans cette immunité :

Au niveau de l'épiderme :

- Les kératinocytes qui sont dotés d'une reconnaissance des antigènes extérieurs (potentiellement dangereux) et qui produisent en réponse des cytokines pro-inflammatoires mais aussi des chimiokines, indispensables au recrutement des autres cellules effectrices.
- Les cellules de Langerhans (CL), qui font partie des CD, s'activent en reconnaissant elles-aussi un antigène extérieur. Elles migrent ensuite dans le derme puis dans le système lymphatique afin de présenter cet antigène aux lymphocytes T naïfs. C'est grâce à cette interaction que les CL initient la réponse immunitaire adaptative, elles font donc le lien entre réponse immunité innée et acquise.

Au niveau du derme :

- Les macrophages, les cellules dendritiques dermiques et plasmocytoïdes, qui sont toutes présentatrices d'antigènes et donc également capables d'activer les lymphocytes T naïfs.
- Les lymphocytes T Natural Killer qui détruisent directement les cellules étrangères grâce aux molécules toxiques qu'ils contiennent.
- Les mastocytes qui en cas d'activation sécrètent de l'histamine initiant la réaction inflammatoire. Ils peuvent également produire d'autres molécules pro-inflammatoires (leucotriènes et prostaglandines) afin de maintenir cette réaction inflammatoire dans le temps.
- Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, présents dans le derme et/ou dans l'épiderme s'il y a une infection ou une inflammation, et qui de par leurs propriétés phagocytaires permettent de neutraliser et de détruire les cellules étrangères.

b. Immunité acquise

La réponse de cette immunité est plus tardive car l'immunité innée doit d'abord se mettre en place. L'immunité acquise met ici en jeu seulement deux grands types de cellules : les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB).

- Les lymphocytes B reconnaissent directement l'antigène étranger et produisent en réponse des anticorps spécifiques dirigés contre ces antigènes et donc contre les cellules étrangères.
- Les lymphocytes T qui sont de plusieurs types, reconnaissent eux l'antigène grâce aux CPA : les LT CD8⁺ produisent des molécules cytotoxiques et les LT CD4⁺ produisent des interleukines, médiateurs cellulaires. Les LT CD4⁺ sont divisés en plusieurs sous

populations au niveau du derme : chaque population produit ses propres interleukines (IL) et a son propre rôle⁸ (Figure 2).

- Il existe également les LT régulateurs (Treg) qui permettent d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs. Ils peuvent ainsi maintenir une tolérance immunitaire en supprimant des réponses qui auraient été dirigées contre un élément du soi. Ces lymphocytes permettent donc une tolérance du soi afin de conserver l'intégrité de l'organisme. Les maladies auto-immunes apparaissent très souvent à cause de leur dysfonctionnement.

Le dernier type de LT est le LT mémoire, contenu dans l'épiderme, qui permet une réponse secondaire plus rapide et plus efficace lorsqu'il reconnaît un antigène ayant déjà été reconnu une première fois.

Les cellules immunitaires qui vont particulièrement nous intéresser dans le cas du psoriasis sont les LT CD4+, dont les différentes sous-populations produisent les cytokines pro-inflammatoires suivantes : les LTh1 (IFN γ , TNF α , IL-2), Th17 (IL-17, IL-21, IL-22) et Th22 (IL-22), ainsi que les Treg (responsables d'une rupture de la tolérance du soi).

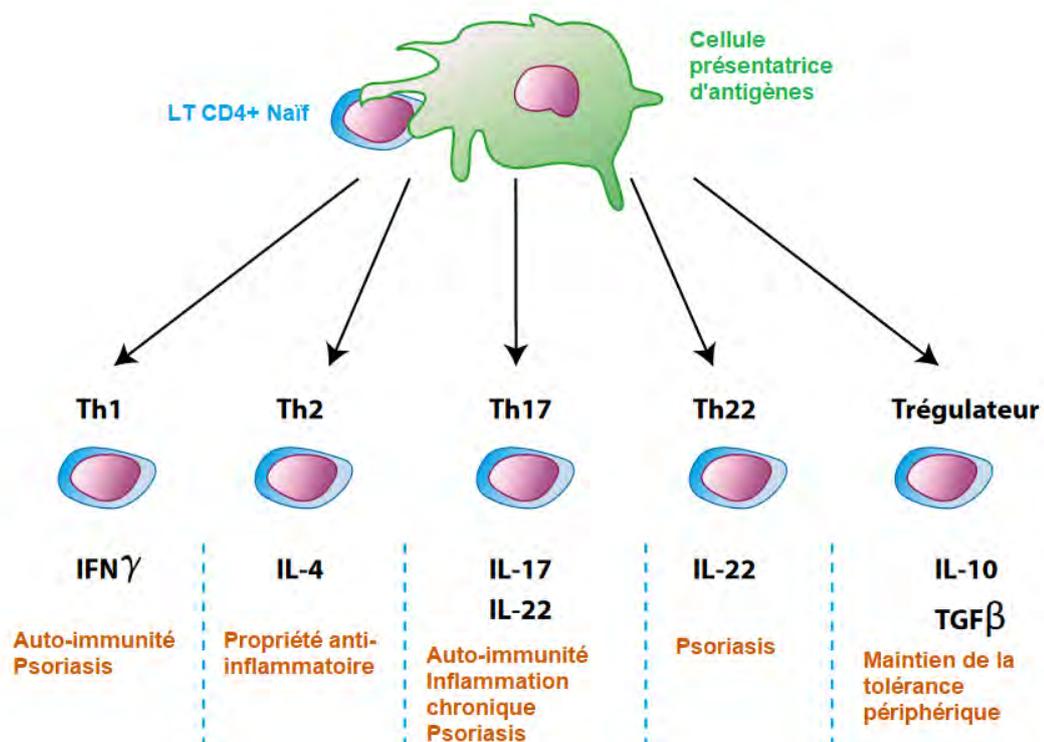


Figure 2. Sous-populations des LT CD4+⁸

Habituellement dans l'organisme, la réponse Th1 prédomine sur la réponse Th2. Les cellules Th1, responsables de l'immunité appelée cellulaire, produisent des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans les dommages tissulaires observés dans certaines maladies auto-immunes telles que l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et notamment le psoriasis. Les cellules Th2, responsables de l'immunité humorale, produisent elles des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 qui,

par l'activation des lymphocytes B et la production d'anticorps, sont responsables de la pathogénèse de maladies telles que le lupus érythémateux et la dermatite atopique.

3. Peau psoriasique

La lésion élémentaire classique du psoriasis est une plaque bien limitée arrondie ou ovale érythémato-squameuse (Image 1) : on retrouve un érythème (inflammation dermique et épidermique) et des squames (dus à la forte production de kératinocytes)^{9,10}.



Image 1. Lésion élémentaire du psoriasis (source : <https://www.dermnetnz.org/>)

D'autres caractéristiques sont décelables grâce à une analyse histologique de la peau :

- L'épaississement de l'épiderme (acanthose)
- La différenciation incomplète des kératinocytes (parakératose)
- Un aspect irrégulier de la jonction entre l'épiderme et le derme (papillomatose)
- Un infiltrat du derme par les macrophages, LT et CD, et une accumulation de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans l'épiderme (micro-abcès de Munro-Sabouraud). Ces micro-abcès sont la preuve que la peau est le siège d'une forte inflammation car ils ne sont pas retrouvés dans la peau en temps normal.

Toutes ces caractéristiques sont présentes sur des coupes histologiques de peau psoriasique, la Figure 3 permet de les observer en comparaison avec une peau normale.

L'épaississement de l'épiderme ou acanthose s'explique par le fait que contrairement au renouvellement des kératinocytes dans une peau normale qui dure environ trois semaines, celui d'une peau psoriasique dure à peine trois jours. L'équilibre physiologique existant dans la peau saine entre prolifération des kératinocytes basaux et desquamation des cornéocytes superficiels est donc totalement perturbé dans la peau malade. Dans une plaque de psoriasis on observe en effet une différenciation et une production anormale des cellules basales qui entraînent une prolifération accrue des kératinocytes, un épaississement de l'épiderme, et par conséquent une desquamation abondante et anormale.

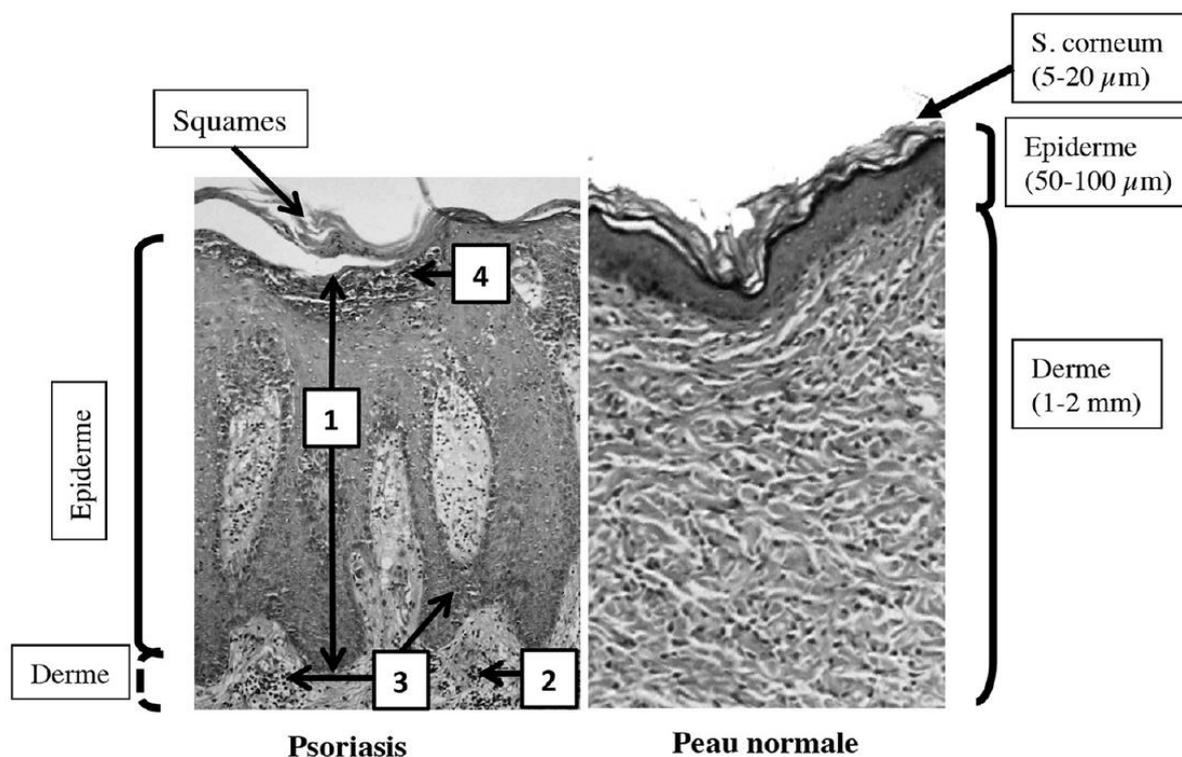


Figure 3. Histologies de deux coupes de peau au même grossissement : peau psoriasique (à gauche) et peau normale (à droite)¹⁰. Caractéristiques de la peau psoriasique :

- 1) Epaisseur épidermique
- 2) Angiogenèse importante
- 3) Infiltration lymphocytaire du derme et de l'épiderme
- 4) Micro-abscesses à polynucléaires sous la couche cornée

L'initiation et l'entretien d'une plaque de psoriasis résultent d'une interaction continue entre kératinocytes, cellules dendritiques et lymphocytes T. Ces interactions entre ces trois types de cellules engendrent un cercle vicieux d'activation cellulaire responsable de la survenue et de la chronicité des poussées du psoriasis. Ce cercle est représenté dans la Figure 4 qui illustre la constitution d'une lésion de psoriasis en 5 étapes :

[1] Sur des bases de prédispositions génétiques et de facteurs déclenchants environnementaux que nous verrons par la suite, les kératinocytes activent l'immunité innée cutanée et produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines.

[2] Les CD (dont les cellules de Langerhans sensibilisées par les kératinocytes) ayant été recrutées par les chimiokines activent les sous-populations de LT Th1 et Th17 qui produisent eux aussi des cytokines : c'est l'immunité adaptative cutanée qui se met en place.

[3] Beaucoup de cytokines pro-inflammatoires sont donc produites (TNF α , IFN γ , IL12, IL17, IL23...) par les kératinocytes, les LT mais aussi les CD. La peau est donc le siège d'une importante inflammation.

[4] Face à cette forte présence cytokinique, l'endothélium vasculaire s'active, et l'on voit apparaître une angiogenèse au niveau derme qui participe au recrutement d'autres lymphocytes. C'est aussi à ce moment que l'on observe la papillomatose : l'invagination de la jonction dermo-épidermique qui permet d'augmenter la surface d'échange entre le derme et l'épiderme, et

notamment d'augmenter le nombre de LT effecteurs. Ces LT vont par la suite migrer vers l'épiderme tout en produisant des cytokines spécifiques à leur type (Th1 : IFN γ , TNF α et Th17 : IL17 et IL22).

[5] L'IL17 et l'IL22 produites par les Th17 dans l'épiderme sont responsables de l'activation des kératinocytes : leur différenciation est altérée et leur prolifération est beaucoup plus importante. C'est ce qui conduit à la genèse de la lésion de psoriasis.

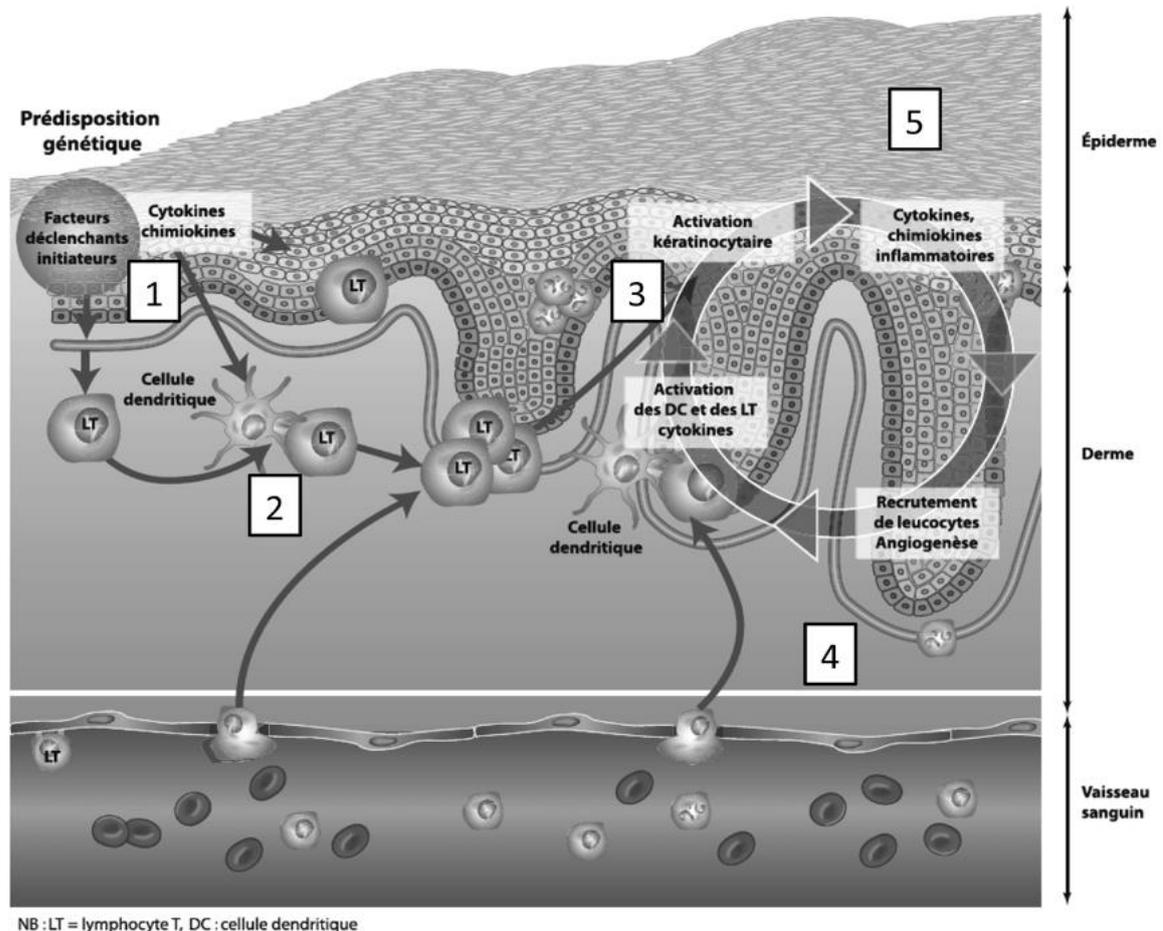


Figure 4. Physiopathologie du psoriasis en 5 étapes¹⁰

On voit donc ainsi la problématique du cercle vicieux des plaques de psoriasis : les kératinocytes produisent des cytokines qui activent les CD, qui produisent également des cytokines activant les LT. Ces LT produisent d'autres cytokines qui elles-mêmes activent les kératinocytes. Tout ce phénomène explique l'initiation, mais surtout la chronicité des plaques.

En temps normal, pour diminuer une réponse immunitaire lorsque l'agent déclenchant a disparu, les Treg inhibent l'activation et la prolifération des différentes autres sous-populations de LT. Mais chez un patient psoriasique, il a été démontré que l'activité suppressive de ces Treg serait huit fois moins importante que chez les patients contrôles¹¹. Dans la pathologie, cette population de LT ne contrôle donc pas assez la production et l'activation des Th1, Th17 et Th22 responsables de l'inflammation. Ce déficit de régulation immunitaire engendré peut donc également participer à la chronicité et la persistance de la réponse inflammatoire observée dans le psoriasis.

L'implication des cellules effectrices de l'immunité innée mais aussi de l'immunité acquise démontre que le psoriasis doit être considéré comme une maladie auto-immune. D'autres explications sur le caractère auto-immun de la pathologie, en accord avec la diminution de fonction des Treg « gardiens du soi », émergent depuis quelques années : l'ADN du soi serait anormalement reconnu par les cellules dendritiques à cause du peptide antimicrobien LL37 produit par les kératinocytes. En se fixant à notre propre ADN, ce peptide induirait l'activation des CD qui présenteraient cet autoantigène aux LT. On observe donc une rupture de la tolérance à l'ADN du soi qui conduit au final à une réponse inflammatoire auto-immune responsable du psoriasis⁹.

4. Différents types de psoriasis

Il n'existe pas qu'un seul psoriasis, mais plutôt des psoriasis : en gouttes, pustuleux, érythrodermique... Cependant, plus de 85% des cas concernent le psoriasis en plaques.

En fonction de l'âge de survenue et des antécédents familiaux, on peut également distinguer deux types de psoriasis : le psoriasis de type I, qui apparaît généralement chez l'enfant ou le jeune adulte présentant des antécédents familiaux et dont l'évolution est plus intense, et le type II qui apparaît lui généralement après 40 ans chez des patients ne présentant pas d'antécédents familiaux et dont l'évolution est moins intense¹².

a. Psoriasis en plaques

Le psoriasis en plaques est le psoriasis le plus couramment retrouvé, c'est pourquoi on l'appelle aussi le « psoriasis vulgaire ». Il est caractérisé par des plaques érythémato-squameuses bien limitées, épaisses et généralement symétriques qui sont habituellement localisées dans des zones précises. Il s'agit notamment des zones bastions (coudes, genoux) qui sont le siège de microtraumatismes répétés, favorisant l'apparition des lésions (Image 3). D'autres zones sont couramment touchées : les lombaires, le cuir chevelu et les ongles.



Image 2. Psoriasis unguéal (source : obtention grâce à Mme Livideanu, dermatologue)



Image 3. Psoriasis en plaques sur le genou (source : <https://www.dermnetnz.org/>)

D'autres localisations sont plus rares : dans les plis (il s'agit du psoriasis inversé), au niveau palmo-plantaire, des muqueuses (en particulier le gland), des oreilles etc...

Chez une même personne, ce sont souvent les mêmes zones qui vont être atteintes d'une poussée à l'autre. Une étude publiée récemment a d'ailleurs permis d'expliquer en partie ce phénomène : après la phase d'inflammation et le blanchiment des plaques, il resterait dans chacune d'elles un groupe spécifique de lymphocytes T résidents, producteurs d'IL-17, qui pourraient réinitialiser le psoriasis et ainsi favoriser la récurrence des lésions sur les mêmes zones¹³. Ces cellules constituent donc une future piste thérapeutique qui pourrait ainsi permettre une rémission à long terme de la maladie après leur éradication.

Il est important de noter que le psoriasis n'est absolument pas contagieux et qu'il régresse sans laisser de cicatrices. Lors des poussées, le prurit peut être présent dans 30 à 60% des cas et peut alors entraîner une forte altération de la qualité de vie des patients.

b. Psoriasis en gouttes

Il apparaît plus fréquemment chez les enfants ou les adolescents, souvent à la suite d'une angine à streptocoque⁹. Cette forme de psoriasis se caractérise par la présence d'une multitude de petites plaques d'à peine quelques millimètres de diamètre (Image 4).



Image 4. Psoriasis en gouttes (source : <https://www.dermnetnz.org/>)

c. Psoriasis pustuleux

Dans cette forme les plaques sont souvent palmo-plantaires (pustulose palmo-plantaire), rouges, et recouvertes de petites pustules jaunâtres ou blanchâtres amicrobiennes (Image 5).



Image 5. Psoriasis pustuleux (source : obtention grâce à Mme Livideanu, dermatologue)

Le handicap fonctionnel (travail manuel compliqué et difficulté à la marche) et le handicap relationnel générés sont souvent très importants.

d. Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique constitue la principale complication de la maladie, il concerne en effet jusqu'à 10 à 30% des patients atteints de psoriasis cutané. Mais il arrive que certains patients en soient atteints sans lésions cutanées, le diagnostic étant par conséquent très compliqué à poser. L'inflammation touche principalement les mains et les pieds, mais contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, l'atteinte de ces articulations est généralement asymétrique. La douleur engendrée par cette maladie peut être très intense et affecte très lourdement les patients.

e. Psoriasis érythrodermique

C'est une forme très rare de psoriasis caractérisée par une érythrodermie (érythème de plus de 80% du corps) et une desquamation souvent abondante (Image 6). Ce psoriasis s'accompagne souvent de fièvre, de frissons et d'œdèmes, il constitue une réelle urgence vitale.

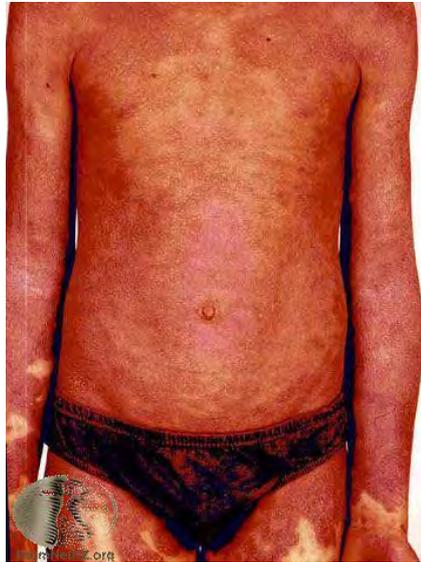


Image 6. Psoriasis érythrodermique (source : <https://www.dermnetnz.org/>)

f. Psoriasis pustuleux généralisé de la grossesse

Il s'agit d'une complication très rare mais grave de la grossesse, autrement appelé impétigo herpétiforme (IH). Cette maladie peut survenir chez n'importe quelle femme enceinte car seulement un tiers des femmes souffrant de cette pathologie présenteraient des antécédents de psoriasis. Les lésions sont des plaques érythémateuses avec des pustules en bordure. Les plaques débutent généralement dans les plis puis s'étendent de manière symétrique à l'abdomen et aux cuisses. Le psoriasis pustuleux généralisé de la grossesse constitue une urgence car il s'accompagne de fièvre, nausées et troubles neuro-psychiques pouvant être fatals pour le fœtus. L'IH étant rare, j'ai décidé pour ma thèse de me concentrer exclusivement sur les femmes déjà atteintes de psoriasis.

5. Diagnosics différentiels

Les différentes formes et localisations du psoriasis impliquent que le diagnostic peut parfois être difficile à poser et à différencier d'autres maladies que je vais maintenant brièvement présenter :

a. Dermite séborrhéique

Cette pathologie est plus fréquente que le psoriasis (5 à 10% de la population en est atteinte), notamment chez les hommes. La distinction entre celle-ci et le psoriasis du visage peut être très délicate. Les lésions se localisent sur les zones où l'activité des glandes sébacées est importante, c'est-à-dire les zones médianes du visage et le cuir chevelu. Les plaques érythémato-squameuses sont moins bien limitées et plus superficielles que celles du psoriasis, l'érythème est rosé et les squames plus fines et grasses (adhérentes, d'une couleur jaunâtre), ce qui les différencie des squames sèches du psoriasis.

b. Dermatite atopique

Cette dermatose est également beaucoup plus fréquente que le psoriasis et apparaît en général beaucoup plus tôt, dès les premiers mois de vie. Les lésions sont des plaques rouges très prurigineuses souvent suintantes, et leur localisation est différente du psoriasis en plaques : visage et plis. L'association avec rhinite allergique et/ou asthme est très fréquemment retrouvée, dans un terrain d'atopie chez les patients. Contrairement au psoriasis où il n'existe aucun test sanguin propre au diagnostic, on retrouve dans le cas de la dermatite atopique une augmentation des IgE.

c. Pityriasis rosé de Gibert

Cette maladie associe des tâches plutôt rosées finement squameuses et des médaillons arrondis dont le centre est plus clair. Ces lésions sont pratiquement toujours limitées au tronc et à la racine des membres, l'évolution vers la guérison étant rapide et spontanée.

C. Etiologies

La complexité du psoriasis et de ses différentes formes s'explique par le fait qu'il soit une maladie multifactorielle : le psoriasis est en effet lié à une prédisposition génétique mais se révèle au cours de la vie par des facteurs divers et variables tels que les traumatismes, le stress, les médicaments etc.

1. Prédispositions génétiques

Le psoriasis a un bagage génétique très important mais aussi très complexe. Depuis plusieurs années maintenant le progrès scientifique a permis d'en savoir plus sur la composante génétique de cette pathologie. En effet, plusieurs loci de susceptibilité pour cette maladie ont été identifiés (nommés de PSORS1 à PSORS10) et sont la plupart du temps associés à des désordres de l'épiderme ou du système immunitaire.

Le locus PSORS1, situé sur le chromosome 6p et qui serait responsable de plus de 50% de la composante génétique de la maladie, est associé aux gènes codants pour le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-1). Pour rappel, les molécules du CMH sont des protéines de surface impliquées dans la présentation des antigènes aux LT que nous détaillerons par la suite. Parmi ces gènes se trouve notamment l'allèle HLA-Cw6, décrit comme ayant un

lien avec le psoriasis dès 1980¹⁴. Cet allèle a également un lien plus étroit avec le psoriasis de type I d'apparition plus précoce : il est présent chez 85% des patients dont le psoriasis a débuté avant leur âge adulte, alors qu'on ne le retrouve que chez 15% des patients dont le psoriasis est apparu plus tardivement. Les personnes porteuses de l'allèle HLA-Cw6 auraient également 10 fois plus de risque de développer un psoriasis, et plus de risque qu'il soit sévère⁹.

Les autres loci de susceptibilité qui ont été décrits ont des particularités pouvant expliquer la physiopathologie de la maladie : PSORS4 est lié à des gènes de différenciation kératinocytaire, et PSORS8 à une inflammation chronique. Le psoriasis partage certains loci de susceptibilité avec d'autres maladies inflammatoires, comme par exemple ce PSORS8 avec la maladie de Crohn, maladie inflammatoire chronique de l'intestin⁹.

Une autre preuve nous confirme que le psoriasis a bien une forte composante génétique : l'hérédité. Si l'un des parents d'un enfant est atteint de psoriasis, celui-ci développera la maladie dans environ 16% des cas. En revanche si les deux parents sont atteints, l'enfant développera la maladie dans 50% des cas¹⁵. Des études sur les différents types de jumeaux ont également permis d'en comprendre un peu plus sur le caractère héréditaire du psoriasis : le risque que la pathologie se développe chez les deux individus est d'environ 70% chez des jumeaux monozygotes alors qu'il est de seulement 15% chez des hétérozygotes¹⁶. Le fait que le risque ne soit pas de 100% pour les monozygotes s'explique par l'intervention de facteurs additionnels, notamment environnementaux, qui sont également impliqués dans l'apparition du psoriasis. En effet, au-delà de la composante génétique prédisposant un individu à être atteint de psoriasis s'ajoutent des facteurs déclenchants et/ou aggravants que nous allons détailler maintenant.

2. Facteurs déclenchants et/ou aggravants

Plusieurs facteurs peuvent induire l'apparition et/ou la persistance d'une plaque de psoriasis :

a. Psychologiques

L'état psychologique d'un patient est l'un des principaux facteurs déterminants pour l'évolution de son psoriasis : en effet, le stress ou un choc émotionnel (séparation, deuil...) peuvent être à l'origine de nouvelles poussées ou de l'aggravation d'une déjà existante. Le stress au sens large précipiterait l'apparition d'une poussée dans 44 à 80% des cas, le laps de temps entre l'évènement et celle-ci variant de deux semaines à six mois¹⁷. La prise en charge psychologique et le soutien apporté aux patients atteints de psoriasis sont donc indispensables.

b. Médicaments

Certains médicaments peuvent révéler ou aggraver un psoriasis. Les plus documentés sont les β -bloquants, les sels de lithium, les antipaludéens de synthèse et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹⁸ :

- β -bloquants : les récepteurs β sont présents dans la peau et libèrent de l'AMPc, messenger secondaire responsable de la différenciation et de l'inhibition de la prolifération de cellules. Le blocage de ces récepteurs par les médicaments β -bloquants entrainerait une diminution de l'AMPc et par conséquent une prolifération accrue et un défaut de différenciation observés dans le psoriasis. Cependant, à part pour le timolol en collyre et à cause d'études contradictoires, leur implication dans le déclenchement ou l'aggravation de la maladie est de plus en plus controversée¹⁹.

- Lithium : les médicaments à base de lithium augmenteraient le taux de cytokines pro-inflammatoires et diminueraient également le taux d'AMPc. De plus, des taux élevés de lithium ont été détectés dans le sang de patients psoriasiques qui n'avaient jamais été traités par du lithium.
- Antipaludéens de synthèse : contrairement aux deux précédents types de médicaments qui peuvent induire un psoriasis *de novo*, ceux-ci ne feraient qu'aggraver un psoriasis déjà existant. Le mécanisme d'action proviendrait d'une modification d'activité de l'enzyme transglutaminase impliquée dans la pathogenèse du psoriasis.
- AINS : les AINS induisent la transformation de l'acide arachidonique en leucotriènes, responsables de l'aggravation du psoriasis. Les corticostéroïdes quant à eux peuvent induire un effet rebond à l'arrêt de la corticothérapie si les posologies ne sont pas dégressives.

Plusieurs autres classes thérapeutiques sont suspectées d'être responsables de l'apparition ou d'une aggravation de la pathologie (tétracyclines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans...), mais leur implication n'a pas encore été clairement démontrée¹⁹.

c. Traumatismes

Les agressions cutanées subies par une peau psoriasique peuvent engendrer de nouvelles lésions. C'est ce que l'on appelle le phénomène de Koebner : chez un sujet déjà atteint de dermatose, il s'agit de l'apparition ou le développement de nouvelles lésions sur une peau saine venant de subir un traumatisme (Image 7). Ces traumatismes peuvent être une plaie, une griffure, mais aussi simplement des frottements répétés dus à un vêtement par exemple. Le grattage peut également faire apparaître de nouvelles plaques à cause de ce phénomène, ce qui est problématique vu que le psoriasis est souvent accompagné de prurit⁹.



Image 7. Psoriasis et phénomène de Koebner dû à un pansement (source : <https://www.dermnetnz.org/>)

d. Infections

L'infection à streptocoque A (présent dans les voies aériennes supérieures chez l'enfant) pourrait être responsable du déclenchement du psoriasis en gouttes suite à une angine par exemple. La présence d'*Helicobacter pylori* au niveau gastrique serait un facteur favorisant l'apparition du psoriasis. L'infection à HIV n'induit pas l'apparition de la maladie mais impliquerait une sévérité accrue des symptômes du psoriasis^{9,16}.

e. Endocriniens

Les variations hormonales, en particulier chez la femme, peuvent être responsables de l'apparition ou de l'évolution d'une plaque de psoriasis. Il a été démontré que des pics d'incidence ou de poussées correspondaient à la puberté, à la ménopause, et également à ce qui concerne notre sujet : en post-partum. Une aggravation des symptômes est également décrite en périodes de règles pour la plupart des femmes à cause de la chute du taux d'hormones²⁰ (cf. partie II.C.2.a).

f. Soleil

L'exposition solaire, grâce aux ultra-violets (UV) qui sont à l'origine des traitements de photothérapie, est généralement bénéfique pour la plupart des patients. Des cas d'exacerbation (10% des cas, chez des phénotypes plutôt clairs) sont cependant possibles après une exposition trop prolongée induisant le phénomène de Koebner précédemment décrit¹⁷ (Image 8).



*Image 8. Psoriasis et phénomène de Koebner après une exposition solaire trop prolongée
(source : <https://www.dermnetnz.org/>)*

g. Tabac/alcool

Comme pour la plupart des maladies chroniques, le tabac a été clairement reconnu comme un facteur déclenchant et aggravant le psoriasis. De par le stress oxydatif qu'il engendre, il augmenterait la production de TNF α . Ceci conduirait par conséquent à une inflammation et affecterait négativement le système immunitaire. Des études ont démontré le rôle négatif du tabac sur la maladie : fumer augmenterait de plus de deux fois le risque de développer un psoriasis. Le tabac présenterait également une relation effet-dose sur la sévérité du psoriasis : les personnes fumant plus de 20 cigarettes par jour auraient un risque d'aggravation des symptômes deux fois plus élevé que chez celles qui en fument moins de dix²¹.

Concernant l'alcool, il a été démontré que sa consommation était de deux à trois fois plus importante chez les patients atteints de psoriasis que chez les personnes non malades. Le stress et l'anxiété engendrés par la maladie peuvent en partie expliquer ces chiffres. L'alcool est aussi responsable d'un assèchement de la peau qui peut favoriser le phénomène de Koebner par grattage. Mais il reste cependant une question sans réponse : à savoir si l'alcool en lui-même est un facteur de risque déclencheur du psoriasis ou non, en clair s'il est la cause et/ou la conséquence. De nouvelles études seront nécessaires afin de pouvoir y répondre. Il a tout de

même été démontré que l'alcool était un facteur de gravité concernant l'évolution de la maladie²².

Le tabac et l'alcool sont donc des facteurs de gravité, mais ils sont également des facteurs de résistance thérapeutique. Il est donc important de conseiller aux patients atteints de psoriasis d'arrêter leur consommation tabagique et/ou alcoolique.

h. Obésité

Plusieurs publications ont démontré une relation entre obésité et incidence et sévérité du psoriasis, sans pour autant arriver à déterminer la relation temporelle entre les deux (à savoir si l'obésité était due notamment au stress engendré par le psoriasis ou l'inverse)³. Une étude prospective norvégienne a néanmoins montré une différence significative d'apparition du psoriasis chez les obèses : le risque est plus que doublé chez ces personnes-là²³. Il apparaît donc que l'obésité est un facteur de risque important pour le psoriasis. Cela s'explique par le fait que le tissu adipeux des patients en surpoids ou obèses entraîne un état pro-inflammatoire chronique, aidant à l'initiation et à la pérennisation de la maladie. La perte de poids chez les patients concernés doit donc être encouragée, le pharmacien pouvant les aider avec des conseils diététiques notamment.

3. Comorbidités

En lien avec ce que nous venons de voir sur l'obésité ainsi que le tabac et l'alcool, de nombreuses pathologies surviennent plus fréquemment chez les patients atteints de psoriasis que dans la population générale, elles sont appelées comorbidités. Voici les principales¹⁶ :

- Le rhumatisme psoriasique vu précédemment.
- La maladie de Crohn, qui comme nous l'avons vu précédemment partage une base génétique commune avec le psoriasis.
- La dépression, l'anxiété, en lien avec l'impact psychologique fort du psoriasis sur les patients, mais aussi les conduites addictives (tabac, alcool, drogue).
- Le syndrome métabolique, regroupant un ensemble de perturbations métaboliques (obésité abdominal +/- hyperglycémie, hypertriglycémie, taux de HDL-C bas, hypertension) qui prédispose à l'athérosclérose et donc au risque cardiovasculaire en général. Plusieurs études ont démontré l'association entre syndrome métabolique et psoriasis^{3,16}. Cette relation pourrait s'expliquer par différentes composantes induites par le psoriasis : d'une part l'inflammation chronique, les troubles psychosociaux (dépression, conduites addictives) et d'autre part les effets indésirables des traitements.

En plus de la prédisposition génétique individuelle s'ajoutent donc des dérèglements immunitaires et auto-immuns engendrés par certains facteurs environnementaux, alimentaires, médicamenteux ou psychologiques. On voit ainsi que le psoriasis est bien une maladie multifactorielle complexe qui peut par de multiples biais affecter très lourdement les patients. C'est pourquoi afin d'évaluer la sévérité de la maladie ainsi que l'impact qu'elle a sur la vie quotidienne des patients, les médecins ont créé des outils et scores permettant une classification.

D. Outils d'évaluation de sévérité et d'évolution de la maladie

1. Scores évaluant l'atteinte cutanée

Les dermatologues ont défini trois types de psoriasis en fonction de l'atteinte cutanée :

- Le psoriasis mineur : atteinte corporelle de 3% ou moins
- Le psoriasis modéré : atteinte corporelle comprise entre 3 et 10%
- Le psoriasis sévère : atteinte corporelle supérieure à 10%

Afin d'évaluer au mieux cette atteinte cutanée engendrée par les plaques de psoriasis à un instant T mais aussi son évolution grâce aux traitements, le score de référence est le PASI (Psoriasis Area and Severity Index, annexe 1). Ce score tient compte en fonction de différentes zones :

- De la surface de peau atteinte
- Du degré d'inflammation des plaques
- De l'épaisseur de la peau
- De la desquamation

Le score varie de 0 jusqu'à 72, un psoriasis étant considéré comme sévère si $PASI \geq 10$. Les limites de ce score proviennent d'une subjectivité en fonction de l'évaluateur, mais aussi du fait que le PASI ne tient pas compte d'un éventuel prurit ou de douleurs.

D'autres scores de mesures de l'atteinte cutanée sont par conséquent également utilisés : le BSA (Body Surface Area) ou encore le Physician's Global Assessment.

Ces scores-là permettent d'évaluer l'atteinte cutanée, mais celle-ci n'est pas forcément corrélée au degré de retentissement sur la vie du patient. Par exemple, un psoriasis palmo-plantaire qui ne représente qu'un faible pourcentage de surface corporelle aura un faible PASI alors qu'il peut fortement handicaper le quotidien du patient. Au contraire, un psoriasis beaucoup plus étendu mais sur des zones moins exposées aura un PASI plus important, sans que cela se traduise forcément par une diminution de la qualité de vie du patient. C'est pourquoi on associe fréquemment à ces scores d'atteinte cutanée d'autres index évaluant le retentissement du psoriasis sur le quotidien du patient.

2. Scores évaluant la qualité de vie

Le score de référence évaluant la qualité de vie est le DLQI (Dermatology Life Quality Index, annexe 2), qui n'est pas spécifique du psoriasis mais commun à toutes les dermatoses de l'adulte. C'est un auto-questionnaire rempli par le patient afin d'évaluer l'impact de sa maladie sur différents aspects de sa vie. Le questionnaire comprend des questions sur la douleur, la gêne engendrée, les activités, les relations amicales ou sexuelles, le choix des vêtements, leur traitement etc. Il est compris entre 0 et 30, un score supérieur à 10 traduisant un fort retentissement du psoriasis sur la vie du patient.

D'autres scores sont également utilisés afin d'évaluer cette caractéristique : le Skindex (utilisé uniquement en France), le SF-36 ou bien le paramètre DALY (Disability-Adjusted Life Year) que nous allons détailler juste après.

Ces scores permettent de mettre en avant les répercussions du psoriasis sur la vie des patients qui ne sont pas toujours prises en compte par les spécialistes ne voyant parfois que l'aspect clinique du psoriasis. Dans le prochain paragraphe, nous allons donc nous intéresser

un peu plus à cet impact, souvent important, qu'à le psoriasis sur tous les aspects de la vie des patients.

E. Répercussions

1. Sur la qualité de vie

L'impact du psoriasis sur la qualité de vie des patients peut être évalué grâce au paramètre DALY qui est égal à la somme des années vécues avec la maladie et des années de vies perdues à cause de celle-ci : 1 DALY est donc égal à une année perdue dans une vie saine. En 2010, l'étude Global Burden of Disease a évalué le nombre de DALYs dues au psoriasis en fonction des pays (Figure 5)³. On observe que l'impact du psoriasis est beaucoup plus élevé dans les pays éloignés de l'équateur. Cette étude a permis aux auteurs d'affirmer que le fardeau apporté par le psoriasis était très important : le nombre de DALYs était par exemple deux fois plus important que celui de l'hépatite C. Partout dans le monde et notamment en France, le poids du psoriasis dans la vie des patients est donc un facteur non négligeable.



Figure 5. Répartition mondiale des DALYs du psoriasis pour tous les âges et pour les deux sexes³

2. Sur l'état psychologique des patients

Plusieurs études ont montré le fort impact psychologique que peut avoir le psoriasis : plus d'un quart des patients auraient des symptômes dépressifs et environ un malade sur dix souffrirait de dépression clinique. Par rapport à la population générale, les patients atteints de psoriasis seraient une fois et demie plus susceptibles de manifester ces signes²⁴.

3. Sur la relation avec les autres

Il est compliqué pour les patients de vivre avec le psoriasis, mais le regard des autres et notamment leurs préjugés peuvent également être très durs à vivre. En effet, beaucoup de

fausses croyances circulent encore sur cette maladie : elle serait contagieuse, due à un manque d'hygiène... Tout cela participe à la stigmatisation des patients. Une étude menée en 2011 par des chercheurs français a permis d'évaluer l'étendue des méconnaissances, mauvais préjugés et des attitudes discriminatoires envers les patients atteints de psoriasis²⁵. Sur une cohorte représentative de la population française (1005 personnes), environ 17% des questionnés pensaient que le psoriasis était contagieux et dû à un agent microbien, et 7% croyaient qu'il était dû à une mauvaise hygiène corporelle. Parmi cette cohorte, 8% avaient des sentiments négatifs sur le psoriasis dont le dégoût, la peur et le rejet de l'autre. Tout cela montre bien que les connaissances sur le psoriasis en France sont encore très insuffisantes chez certaines personnes, indépendamment de leur catégorie intellectuelle et socio-professionnelle. Un autre chiffre de cette étude démontre bien l'impact que peuvent avoir les autres sur un patient : 50% des sondés montreraient des attitudes discriminatoires envers un patient atteint de psoriasis qui se manifestent par une réticence à :

- Maintenir une relation amicale pour 8% des personnes interrogées
- Déjeuner ou dîner avec un patient qui a des lésions visibles pour 18%
- Serrer la main pour 29%
- Faire la bise pour 30%
- Avoir une relation sexuelle pour plus de 44%

Les préjugés conduisant à des phénomènes de rejet de la personne malade sont donc encore très présents en France, c'est pourquoi il est important de renforcer les connaissances de la population grâce notamment à des campagnes d'informations nationales sur le psoriasis. Le patient doit pouvoir s'adapter à de telles réactions négatives et savoir expliquer la vérité sur sa maladie à son entourage. Lors de leurs rendez-vous avec leur dermatologue, beaucoup de patients ne mentionnent pas cette dimension psychologique de la maladie, et c'est plutôt avec le pharmacien qu'ils vont pouvoir en discuter. Notre rôle d'officinal est donc de donner toutes les cartes à ces patients pour qu'ils puissent bien vivre avec leur maladie mais aussi avec les autres.

4. Au travail

L'enquête Psopro²⁶, menée par l'association France Psoriasis et le laboratoire Celgene, a évalué l'impact du psoriasis sur la vie professionnelle des malades. Voici les résultats qui ont été dévoilés en octobre 2017 :

- 70% des actifs malades ont déjà subi des moqueries sur leur physique sur leur lieu de travail, dont 65% sur leur niveau d'hygiène
- 38% des actifs atteints de psoriasis cutané modéré à sévère ont déjà connu un blocage de leur carrière et 31% n'ont pas vu leur contrat renouvelé ou ont été licenciés

Le psoriasis est donc également source de préjugés qui compliquent les relations professionnelles. Tout cela participe grandement au mal être des patients atteints de cette maladie.

F. Prise en charge de la maladie

Le choix de la thérapie anti-psoriasique se fait en fonction de la sévérité de la maladie, mais également en fonction du retentissement sur la qualité de vie du patient (Tableau 1 et Tableau 2, établis grâce aux recommandations Vidal présentées annexe 3). Ce que l'on souhaite obtenir grâce au traitement s'appelle le blanchiment : c'est la disparition de l'inflammation et par conséquent de la couleur rouge qui permet de dire que la poussée est en partie résolue.

Pour un psoriasis peu sévère ou un psoriasis de sévérité modérée avec faible retentissement sur la qualité de vie et un patient demandeur de traitement, seul un traitement topique est nécessaire. Voici les recommandations :

Tableau 1. Traitements topiques du psoriasis

Traitements topiques	
Au quotidien (poussées ou rémission)	
Emollients	
En poussées (associations possibles)	
1^{ère} intention	2^{ème} intention
Dermocorticoïdes	Analogue de la vitamine D
	Kératolytiques

Pour un psoriasis de sévérité modérée avec fort retentissement sur la qualité de vie ou pour un psoriasis sévère, on traitera le patient avec un traitement général (en plus du traitement topique). On mettra en place un traitement systémique ou une photothérapie en fonction des comorbidités du patient, de l'étendue et du type de ses lésions. Les biothérapies et l'apremilast ne peuvent être proposées qu'après avis spécialisé et résistance ou contre-indication à au moins deux traitements généraux. Voici les recommandations :

Tableau 2. Traitements généraux du psoriasis

Traitements généraux			
1^{ère} intention		2^{ème} intention	
Systémiques	Photothérapies	Systémiques	Biothérapies
Méthotrexate	UVB	Apremilast	Infliximab
Ciclosporine			Étanercept
Acitrétine	Puvathérapie		Adalimumab
			Ustekinumab
			Secukinumab
			Ixekizumab

Il existe beaucoup de thérapies possibles pour le psoriasis. Le choix de l'une d'entre elles doit se faire en fonction de plusieurs paramètres : type et sévérité du psoriasis, impact sur la qualité de vie, mais également volontés et comorbidités du patient. Chez une femme en âge de procréer, le choix d'un traitement devra également prendre en compte le possible désir de conception. De plus, lors d'une grossesse, le psoriasis n'influera pas seulement sur la décision

thérapeutique, mais aussi sur les symptômes de la maladie. Nous devons donc nous, professionnels de santé, porter une attention toute particulière à cette population de femmes jeunes atteintes de cette maladie chronique qu'est le psoriasis.

II. Psoriasis et grossesse

Les femmes atteintes de psoriasis ayant un désir d'enfant peuvent se poser plusieurs questions légitimes : est-ce que mon psoriasis peut avoir des répercussions sur ma grossesse et sur mon bébé ? Vais-je transmettre ma maladie à mon enfant ? Comment va évoluer mon psoriasis pendant ces neuf mois ? Dois-je arrêter tous mes traitements pour avoir un bébé en bonne santé, quitte à avoir de nouvelles poussées ?

C'est pour savoir correctement répondre à toutes ces questions que nous allons maintenant étudier la relation entre le psoriasis et la grossesse.

A. Problématique de la femme jeune atteinte de psoriasis

La femme jeune est particulièrement sujette aux variations hormonales (puberté, cycle menstruel, grossesse) qui influent beaucoup sur l'évolution du psoriasis. Une jeune femme psoriasique désireuse d'avoir un enfant se posera donc beaucoup de questions sur elle, sur sa pathologie, sur ses traitements et surtout sur son bébé à venir. Un autre point à ne pas négliger est la relation avec un partenaire, car à cause du psoriasis les rapports sexuels peuvent devenir délicats. En effet, pour rappel environ une personne sur deux aurait des réticences à avoir un rapport avec une personne atteinte. Au-delà de cet aspect psychologique, si le psoriasis est présent au niveau génital, les rapports peuvent être douloureux, voire impossibles et peuvent par conséquent constituer un frein à la conception.

1. Une population cible non négligeable

La France compte 65 millions d'habitants, dont 14,8 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans, la plupart étant en âge de procréer²⁷. Si l'on estime qu'environ 4% d'entre elles sont atteintes de psoriasis, cela représente près de 600 000 femmes psoriasiques qui ont été ou qui seront confrontées aux problématiques de conception dans le cadre d'une pathologie chronique et de ses traitements. Elles devront aussi faire face à l'évolution de leur pathologie et à une possible modification de leurs traitements puisque certains sont utilisables lors de la grossesse alors que d'autres ne le sont pas.

2. Problématique de la relation maladie-grossesse

Comme pour toute pathologie chronique affectant la femme en âge de procréer, vont se poser des questions sur l'effet de la maladie sur le déroulement de la grossesse, que ce soit en termes de risques sur le fœtus ou bien sur la mère.

Mais à l'inverse, comme nous allons le voir, la grossesse peut en elle-même influencer le psoriasis, que ce soit en bien ou en mal. Nous essaierons de comprendre par quels moyens, notamment immunologiques et hormonaux, un tel phénomène peut se produire et différer aussi drastiquement entre chaque patiente.

3. Problématique liées à la prise en charge thérapeutique

Le choix d'une thérapeutique doit tenir compte avant son instauration du projet d'enfant d'une femme en âge de procréer. En effet, nombre de traitements impliquent une obligation de contraception, et ce jusqu'à deux ans après l'arrêt du médicament pour certains. La question du traitement est un point essentiel pour une femme enceinte car certains deviennent contre-indiqués ou déconseillés. La grossesse peut également modifier la balance bénéfique/risque des médicaments : même si un traitement peut être poursuivi pendant cette période, le praticien peut être amené à ne pas le prescrire ou à le supprimer afin de ne prendre aucun risque pour le futur enfant. La poursuite ou l'initiation d'une thérapie chez ce type de patientes doit par conséquent s'évaluer au cas par cas.

Cependant, par crainte d'une toxicité pour leur enfant à venir, certaines patientes arrêtent d'elles-mêmes de prendre leur médicament sans en parler à leur médecin, et ce qu'ils soient généraux ou même topiques. C'est pour remédier à ce genre de pratiques que le pharmacien doit savoir informer ses patientes sur les risques potentiels de leur traitement, ou au contraire de leur innocuité.

4. Témoignages

Voici deux témoignages publiés sur le site de l'association France Psoriasis²⁸ qui reflètent parfaitement la problématique engendrée par le désir d'enfant pour une femme psoriasique :

Aurélié, 25 ans, auxiliaire de puériculture

« J'ai récemment projeté d'avoir un enfant avec mon ami. Je suis sous biothérapie actuellement et il fallait donc que j'en discute avec mon dermatologue. Il est vrai que mon traitement est tellement efficace que j'ai peur de devoir l'arrêter même si je sais qu'on peut le reprendre ensuite avec une efficacité plus ou moins équivalente. J'ai fait l'essai en début d'année mais la rémission n'a été que de très courte durée, 2 semaines à peine, et des plaques ont réapparu. J'ai donc fait le choix de reprendre le traitement malgré mon fort désir de grossesse. Un choix très dur : être couverte de psoriasis mais être enceinte... ou ne pas être couverte de psoriasis mais ne pas être enceinte non plus ? J'ai tellement retrouvé goût à la vie que m'imaginer de nouveau avec du psoriasis, surtout enceinte, me gâcherait le plaisir de porter un enfant... »

D'autant que seuls les UV et les crèmes sont autorisées pour la femme enceinte et que l'efficacité de ces traitements n'est que brève pour moi. Alors, quelle solution me reste-t-il côté traitement ? Pas grand-chose, ce qui m'angoisse un peu je vous l'avoue. Plusieurs femmes m'ont dit que le psoriasis disparaissait souvent pendant la grossesse, ce qui me fait tout de même réfléchir... Maintenant, la loi de la nature n'étant pas la même pour toutes, si je ne tombe enceinte que dans 6 mois ou 1 an, comment mon psoriasis évoluera-t-il en attendant l'heureux jour ? Personne ne peut me le dire... alors, à moi de prendre le risque, le jeu en vaut sûrement la chandelle. Pour illustrer ce témoignage je vous propose cette citation extraite de « Le diable et les autres récits » de Marina Tsvetaeva : L'enfant commence en nous bien avant son commencement. Il y a des grossesses qui durent des années d'espoir... »

Magali, 38 ans, chef de projet

« J'ai très bien vécu mes grossesses pour mes trois enfants mais mon psoriasis ne s'est pas manifesté de la même façon. Pour les deux premières, mon psoriasis a largement régressé. Après ma deuxième grossesse, j'ai eu ce qu'on appelle « un effet rebond », c'est-à-dire une poussée importante et il a été difficile pour moi de le gérer car j'étais fatiguée et mes nuits

étaient agitées par l'arrivée de mon nouveau-né. Difficile d'avoir le courage de mettre ses crèmes quotidiennement et de bien se soigner... J'ai eu alors une baisse de moral car j'avais les kilos en trop, le teint fatigué et le psoriasis, je ne me sentais pas épanouie, ce qui a changé la relation que j'ai pu entretenir les premiers mois avec mon bébé. Heureusement, mon mari était présent à mes côtés pour me soutenir et me rassurer. Pour mon troisième, mon psoriasis est resté égal à lui-même, ni plus ni moins, et aucun effet rebond après l'accouchement. C'est un signe, ce sera mon dernier... »

B. Effets du psoriasis sur la grossesse

Le psoriasis pourrait-il avoir un effet sur le fœtus et sur le déroulement de la grossesse ? C'est la question à laquelle je vais essayer de répondre maintenant. Comme nous l'avons vu, le psoriasis fait partie des maladies chroniques inflammatoires. La plupart d'entre elles ont déjà été reconnues comme étant à risque de fausses couches, d'accouchement prématuré ou de difficulté à concevoir²⁹. Tout comme le psoriasis est associé à des comorbidités chez les patients, il se pourrait donc qu'il soit également associé à des complications de grossesse et/ou à des complications chez le fœtus. Une revue systématique récente de la littérature a été réalisée par Bobotsis *et al.* en 2016 et a rassemblé toutes les publications ayant étudié l'effet du psoriasis sur la grossesse³⁰ dont je vais ici présenter les résultats.

Les articles publiés ont été inclus s'ils étaient des études observationnelles ou essais cliniques évaluant directement le lien entre psoriasis et événements indésirables de grossesse (morbidités et mortalités fœtale et maternelle tels que : avortement spontané, accouchement par césarienne, macrosomie etc...). Neuf articles ont été au final inclus dans la revue de littérature. Concernant les risques pour le fœtus, aucun de ces papiers n'a démontré d'augmentation du risque de mort-nés, de mortalité périnatale, de malformations congénitales, ou de fausses couches. Cependant, quatre des neuf publications ont décrit (chez les femmes atteintes de psoriasis par rapport à celles non atteintes) une augmentation d'au moins l'un des risques suivants : avortement spontané, accouchement par césarienne ou prématuré, poids de naissance élevé par rapport à l'âge gestationnel, macrosomie et, paradoxalement, faible poids à la naissance.

Cette revue de la littérature a donc montré des résultats incohérents et inconstants en considérant ces neuf études, et selon les auteurs eux-mêmes, ils n'ont pas réussi à démontrer une réelle augmentation des risques liés à la grossesse chez les femmes atteintes de psoriasis. Les données sont rassurantes concernant les malformations congénitales et la mortalité fœtale puisque qu'aucune augmentation de la prévalence pour chacune d'elles n'a été démontrée. Bien que certains papiers aient montré des événements indésirables plus fréquents chez les femmes psoriasiques que chez les femmes non atteintes (fausses couches, césariennes, macrosomie...), nous avons besoin de plus d'études afin de pouvoir affirmer de tels propos.

Le pharmacien d'officine peut donc être rassurant vis-à-vis des femmes ayant peur pour le déroulement de leur grossesse et pour la santé de leur bébé à venir. Ces futures mères peuvent se soucier de l'effet du psoriasis sur leur grossesse et sur leur enfant, mais elles se questionneront également sur l'évolution de leur psoriasis pendant cette période : c'est que nous allons étudier maintenant.

C. Effets de la grossesse sur le psoriasis

Afin de comprendre comment évolue le psoriasis pendant la grossesse, j'ai décidé de réaliser ma propre revue systématique de la littérature. Le but de cette revue est de rassembler toutes les études portant sur des femmes enceintes et ayant évalué l'évolution de leur psoriasis pendant cette période.

1. Revue de la littérature : évolution du psoriasis lors de la grossesse

a. Méthodologie

Cette revue systématique a été réalisée en respectant les recommandations internationales en vigueur Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, PRISMA³¹. La recherche a été menée à partir de la base de données PubMed, avec comme mots-clés : « psoriasis and pregnancy ». Certains critères ont été ajoutés : « Humans » pour que seulement les études concernant les humains apparaissent, ainsi que deux filtres pour n'inclure que les publications rédigées en anglais ou en français. Avec l'ensemble de ces critères, 382 articles ont été identifiés par la base de données.

Pour être incluses dans la revue systématique, les études devaient avoir étudié l'évolution du psoriasis pendant la grossesse, que cette évolution soit une amélioration (ou rémission), une stagnation ou une aggravation. Les études pouvaient être rétrospectives ou prospectives, avec ou sans groupe de comparaison.

Les articles ont été triés de la manière suivante (Figure 6) :

- Les revues de la littérature ont été exclues.
- Des publications ont été exclues parce que leur titre ne correspondait pas à la recherche initiale, d'autres ont été éliminées sur la base du résumé. A cette étape, 372 articles ont été exclus et seulement neuf sélectionnés selon les critères de départ. Un article³² a été exclu car je n'ai pas réussi à obtenir le texte intégral, bien qu'il aurait été admissible et aurait probablement pu être inclus dans l'analyse.
- La lecture du texte intégral a permis d'éliminer trois autres articles : l'un³³ a étudié le microchimérisme fœtal sur des femmes psoriasiques ayant déjà eu des enfants, mais aucune mention d'une quelconque évolution de la maladie lors de leurs grossesses n'a été faite. Un autre document³⁴ ne faisait que mentionner le changement observé lors de cette période mais l'étude en elle-même n'a pas été faite sur ce point précis. Le troisième article éliminé à ce stade de la revue¹⁴ comparait seulement l'amélioration de la clinique lors de la grossesse en fonction de la présence ou non d'un allèle particulier chez les femmes atteintes de psoriasis. Cette étude n'évaluait que la rémission, et ne faisait pas de distinction entre l'absence d'amélioration et l'aggravation du psoriasis, d'où son exclusion de la revue.
- Six études étaient donc admissibles pour l'inclusion, la totalité d'entre elles ayant étudié l'évolution (amélioration, aggravation ou pas de changement) du psoriasis pendant la grossesse. Cependant j'ai décidé d'exclure l'une d'entre elles en raison de sa méthodologie³⁵. En effet, les questions posées aux femmes entraînaient une dualité des réponses : d'un côté on a demandé si la rémission était toujours, quelques fois, ou jamais présente. D'un autre côté on a posé la même question pour l'aggravation, mais sans jamais mettre les deux aspects en confrontation (aggravation et rémission). Cette étude a finalement été exclue en raison de la difficulté d'interpréter correctement les résultats.

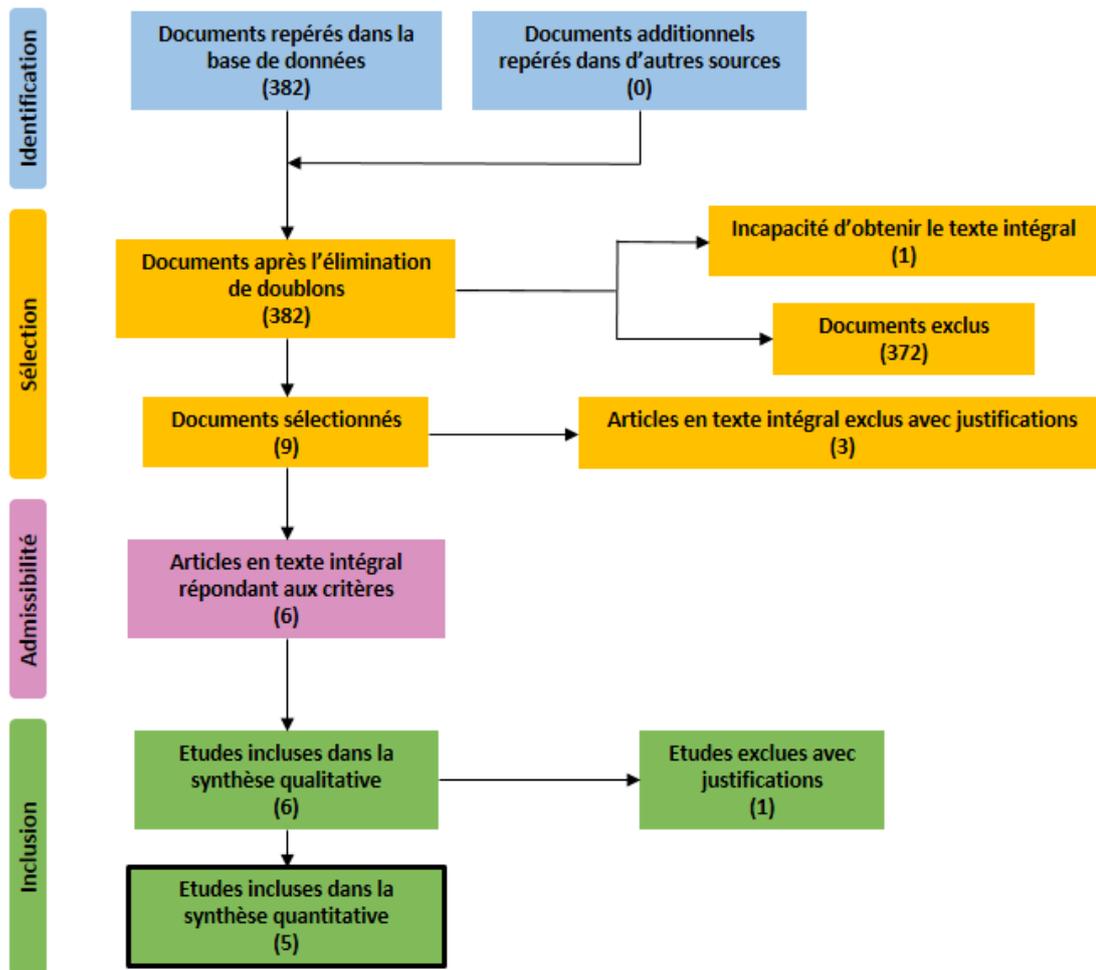


Figure 6. Diagramme de sélection des articles pour la revue de la littérature

b. Résultats

i. Présentation des études incluses

Cinq études ont réuni tous les critères d'inclusion : quatre sont des études rétrospectives sans groupe comparateur³⁶⁻³⁹ et la cinquième est une étude prospective avec un groupe de comparaison (femmes atteintes de psoriasis, non enceintes)⁴⁰. Les différents résultats de ces études sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Evolution du psoriasis pendant la grossesse pour chaque étude de la revue

Source	Type de cohorte	Nombre de femmes et/ou de grossesses étudiées	Résultats pendant la grossesse (%)		
			Amélioration	Pas de changement	Aggravation
<i>Dunna and Finlay, 1989</i> ³⁶	Rétrospective Sans comparateur	65 femmes 112 grossesses	42	43	15
<i>Boyd AS et al, 1996</i> ³⁷	Rétrospective Sans comparateur	90 femmes et grossesses	63	23	14
<i>Park and Youn, 1998</i> ³⁸	Rétrospective Sans comparateur	85 femmes et grossesses	42	39	19
<i>Raychaudhuri et al, 2003</i> ³⁹	Rétrospective Sans comparateur	79 femmes 91 grossesses	56	18	26
<i>Murase et al, 2005</i> ⁴⁰	Prospective Avec comparateur	47 femmes 27 contrôles	55	21	23
Total			52	29	19

En faisant la moyenne des résultats de toutes ces études on peut en conclure que pour environ une femme sur deux, le psoriasis s'améliore pendant la grossesse. Les résultats tendent à montrer que pour les futures mères restantes, environ 30% d'entre elles n'observent pas de changement, alors que 20% verront au contraire leur psoriasis s'aggraver pendant cette période.

Trois de ces articles ont également étudié l'évolution du psoriasis en post-partum (Tableau 4).

Tableau 4. Evolution du psoriasis en post-partum pour les études de la revue l'ayant évalué

Source	Résultats post-partum (%)		
	Amélioration	Pas de changement	Aggravation
<i>Dunna and Finlay, 1989</i> ³⁶	11	28	54
<i>Boyd AS et al, 1996</i> ³⁷	12		88
<i>Murase et al, 2005</i> ⁴⁰	9	26	65
Total	?		69

L'étude menée par Boyd *et al.* n'ayant évalué que l'exacerbation, il n'y a pas de distinguo entre amélioration et une absence de changement en post-partum, je n'ai donc pas pu calculer leur score total respectif. Il nous reste tout de même une donnée très importante et significative concernant le post-partum : il y a une exacerbation du psoriasis chez plus de deux femmes sur trois après leur accouchement.

ii. Synthèse des principaux résultats

- Boyd *et al.* : cette étude a évalué l'importance et le timing de l'amélioration de la clinique du psoriasis s'il y en a eu une. Les résultats sont présentés Figure 7 : parmi les 57 femmes pour lesquelles le psoriasis s'est amélioré, l'évolution a été graduelle pour 43 d'entre elles (soit 75%), et abrupte pour 14 (soit 25%), dont 9 au 1er trimestre, 2 au

second et 3 au dernier. Il apparait donc que l'amélioration de la dermatose s'observe plus fréquemment pendant le premier trimestre. Parmi les femmes dont le psoriasis s'est aggravé (au nombre de 12), l'exacerbation a été graduelle pour 9 d'entre elles (soit 75%), et abrupte pour 3 (soit 25%). Les changements cliniques observés lors d'une grossesse sont par conséquent généralement graduels, qu'il s'agisse d'une amélioration ou d'une aggravation des symptômes.

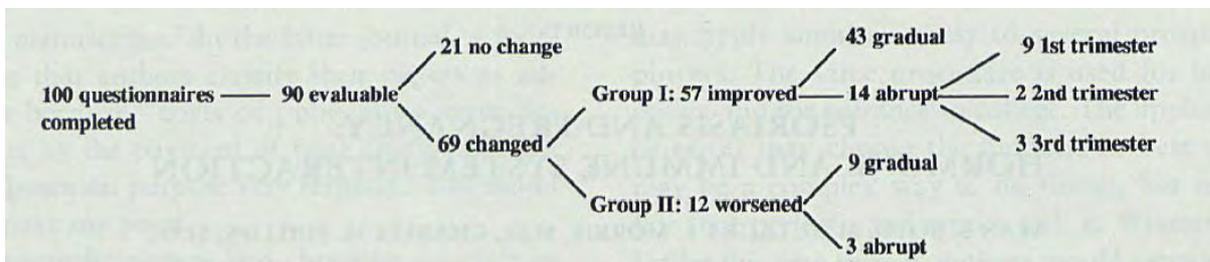


Figure 7. Evolution du psoriasis pour les patientes dans l'étude de Boyd AS et al³⁷

Concernant la période du post-partum dans cette étude : parmi les femmes ayant subi une exacerbation après l'accouchement (soit 88%), 62% avaient rapporté une amélioration lors de leur grossesse et 14% pas de changement. 15% d'entre elles avaient déjà subi une aggravation au cours de leur grossesse. En conclusion, cela signifie que ce n'est pas parce que le psoriasis s'est amélioré ou qu'il n'a pas évolué pendant la grossesse qu'il ne peut pas s'exacerber en post-partum. De plus, ce n'est pas parce qu'il s'est aggravé pendant la grossesse qu'il doit obligatoirement s'améliorer par la suite. En clair, on ne peut pas prévoir l'évolution de la maladie en post-partum en fonction de l'évolution pendant la grossesse, tous les cas de figures sont possibles.

Les auteurs ont aussi posé une question jusqu'alors très peu étudiée : l'évolution lors de l'allaitement. 25 des femmes étudiées ont allaité leur enfant jusqu'à 15 mois après la naissance, 48% d'entre elles ont déclaré que leur psoriasis était stable pendant l'allaitement, 44% ont observé une aggravation et une seule patiente a constaté une amélioration. Pour ces femmes allaitantes, on observe seulement 44% d'exacerbation, contre 69% pour l'ensemble des femmes (Tableau 4). Ces résultats signifient que l'allaitement pourrait permettre d'éviter en partie l'exacerbation du psoriasis en post-partum.

- Park and Youn : cette étude a été l'une des premières à déterminer l'évolution du psoriasis en fonction de sa sévérité (Tableau 5).

Tableau 5. Evolution du psoriasis pendant la grossesse en fonction de sa sévérité dans l'étude de Park & Youn³⁸

Sévérité du psoriasis	Résultats pendant la grossesse (%)		
	Amélioration	Pas de changement	Aggravation
Psoriasis léger	32	47	21
Psoriasis modéré	55	35	10
Psoriasis sévère	44	28	5

Les résultats indiquent que plus le psoriasis est léger, plus il serait susceptible de s'aggraver pendant la grossesse. Pour les psoriasis modérés à sévères, ils seraient eux plus susceptibles de s'améliorer par rapport à un psoriasis léger. Ces résultats démontrent que l'évolution du psoriasis pendant la grossesse peut aussi être fonction de la sévérité de la maladie.

- Raychaudhuri *et al.* : les auteurs ont étudié l'évolution du psoriasis chez les femmes ayant eu plusieurs grossesses afin de savoir si la réaction cutanée est identique d'une grossesse à l'autre pour une même femme.

Sur les 51 grossesses où le psoriasis s'est amélioré : 27 femmes n'ont eu qu'un seul enfant (n=27), six femmes ont observé l'amélioration pendant leurs deux grossesses (n=12), et quatre l'ont observé lors de leurs trois grossesses (n=12).

Au contraire, sur les 24 grossesses où le psoriasis s'est aggravé : sept femmes l'ont observé lors de leur unique grossesse (n=7), quatre pendant leurs deux grossesses (n=8), et deux lors de leurs quatre et cinq grossesses respectivement (n=9). Ces résultats tendent à montrer que la réponse du psoriasis vis-à-vis d'une grossesse a tendance à être toujours la même pour une femme donnée. L'évolution lors de la première grossesse pourrait en effet prédire celle des prochaines, que ce soit une amélioration ou une exacerbation.

- Murase *et al.* : cette étude est à ce jour la seule cohorte prospective avec groupe comparateur ayant étudié l'évolution du psoriasis pendant la grossesse. Elle a suivi au total 74 femmes atteintes de psoriasis sur une période d'un an : 47 femmes tout au long de leur grossesse et du post-partum, en parallèle avec 27 femmes menstruées et donc non enceintes. L'étude ayant duré un an, des questionnaires étaient distribués à cinq périodes spécifiques (P1=10^{ème} semaine de gestation (SG), P2=20^{ème}, P3=30^{ème}, P4=6^{ème} semaine post-partum, P5=24^{ème} post-partum). Pour étudier l'impact du psoriasis, les auteurs ont évalué à de multiples reprises l'évolution du BSA qui pour rappel permet de quantifier l'atteinte cutanée du psoriasis.

Les auteurs ont démontré que pour le groupe « grossesse », il y a eu une diminution significative du BSA de la 10^{ème} à la 20^{ème} semaine de gestation (de P1 à P2), démontrant une amélioration du psoriasis au début de la grossesse. Ceci est donc en accord avec l'étude de Boyd *et al.* Il y a au contraire eu une augmentation significative du BSA de la 30^{ème} semaine de gestation à la 6^{ème} semaine post-partum (de P3 à P4). Cependant, bien que l'on observe un BSA doublé entre P3 et P4, les auteurs indiquent que sa valeur après l'accouchement n'est pas supérieure à sa valeur de départ. En d'autres termes, l'exacerbation décrite en post-partum ne serait en réalité qu'un "retour à la normale" pour la patiente, un retour au même stade qu'avant sa grossesse (Figure 8).

Au niveau du groupe contrôle de femmes psoriasique menstruées, il n'y a pas eu de changement significatif du BSA tout au long de l'année où a été réalisée l'étude.

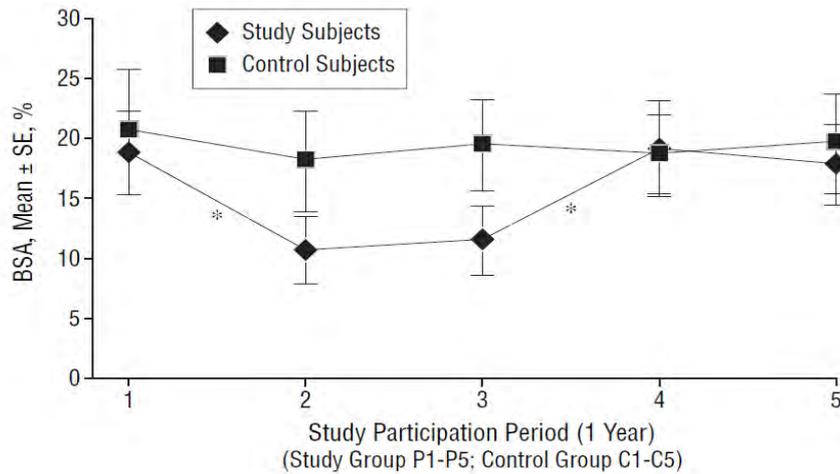


Figure 8. BSA de chaque groupe de malades psoriasiques (study = femmes enceintes et control = femmes non enceintes) lors des différents check-points de l'étude⁴⁰. * = $p < 0.05$

L'étude est également l'une des seules à avoir quantifié l'évolution du psoriasis : l'ampleur de l'évolution est moindre lorsque l'on observe une exacerbation que lorsque l'on observe une amélioration du psoriasis (Figure 9).

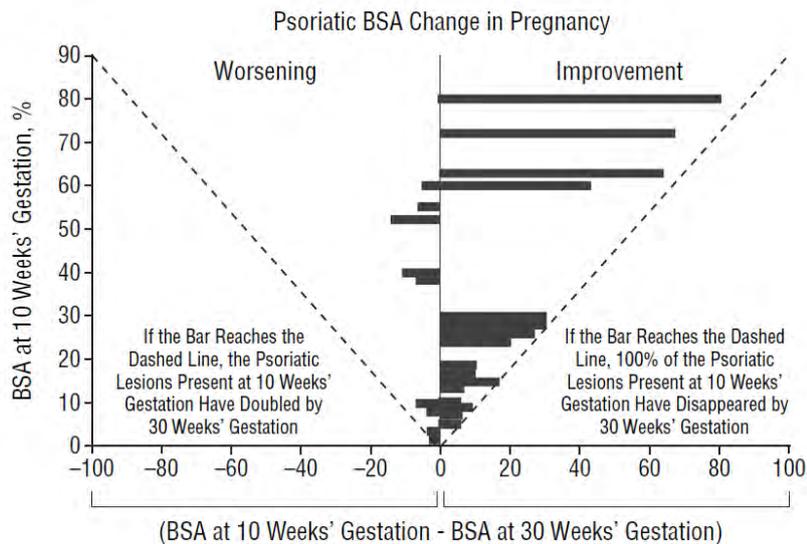


Figure 9. Evolution du BSA pendant la grossesse⁴⁰

Chaque barre noire représente l'évolution pour une patiente de la 10^{ème} à la 30^{ème} SG. Les valeurs positives (sur la droite) représentent une amélioration, et les valeurs négatives (sur la gauche) représentent une aggravation pendant la grossesse.

A droite, si une barre noire atteint la ligne pointillée, 100% des lésions présentes à la 10^{ème} SG ont disparu à la 30^{ème} SG. A gauche, si une barre noire atteint la ligne pointillée, les lésions présentes à la 10^{ème} SG ont doublé à la 30^{ème} SG.

La publication a aussi mis en avant un facteur qui n'avait jusqu'alors pas été mis en relation avec le psoriasis dans la grossesse, et qui est un facteur majeur de déclenchement de poussées : le stress. Dans les questionnaires donnés aux femmes, il leur était demandé d'évaluer leur niveau de stress sur une échelle de 1 à 10 à chaque check-point de l'étude (de P1 à P5). La seule augmentation significative du niveau de

stress a eu lieu en post-partum (de P3 à P4), ce qui peut être directement associé avec l'augmentation du BSA lors de cette période. En clair, le stress peut également être l'un des facteurs déclenchant l'aggravation du psoriasis observée en post-partum.

Concernant l'effet de l'allaitement sur la maladie, cet article n'a pas pu mettre en évidence l'hypothèse émise par Boyd *et al.* sur le fait qu'allaiter entraîne un quelconque changement du psoriasis chez les jeunes mamans.

c. Conclusion

Les éléments disponibles à ce jour permettent de conclure que :

- Plus d'une femme sur deux verra son psoriasis s'améliorer pendant la grossesse
- Environ huit femmes sur dix ne connaîtront pas d'aggravation
- Plus de deux femmes sur trois devront faire face à une exacerbation après leur accouchement, notamment à cause d'un facteur déclenchant bien connu : le stress
- Ce n'est pas parce que le psoriasis a connu une amélioration pendant la gestation qu'il s'en verra pour autant aggravé à l'accouchement, et inversement
- L'évolution de la maladie lors d'une première grossesse serait prédictive concernant l'évolution des prochaines. Cependant en pratique, tout comme l'évoquait l'un des témoignages présentés précédemment (cf. partie II.A.4.), ceci n'est pas toujours vrai.
- Alors qu'une étude avance un potentiel effet bénéfique de l'allaitement sur la maladie, une autre n'a pas pu montrer de corrélation sur ce sujet
- Concernant la sévérité de la maladie avant la grossesse, elle pourrait être un facteur prédictif de la réponse de l'organisme au cours de ces neuf mois

En conclusion de cette revue systématique de la littérature scientifique, l'évolution du psoriasis pendant et après la grossesse est imprévisible et dépend de chaque femme. Nous allons maintenant essayer de comprendre les mécanismes qui pourraient expliquer un tel éclectisme, et notamment les facteurs immunitaires et hormonaux mis en jeu.

2. Changements immunitaires et hormonaux

a. Rôle des hormones sexuelles : œstrogènes et progestérone

Le psoriasis au cours de la vie d'une femme évolue constamment, mais particulièrement lors des menstruations, de la grossesse et de la ménopause : cela suggère que les hormones sexuelles de la femme jouent un rôle clé dans la physiopathologie du psoriasis.

Les taux d'hormones sexuelles augmentent progressivement tout au long de la grossesse : le taux d'estriol augmente jusqu'à 6ng/mL (hormone spécifique prédominante en fin de grossesse), celui d'estradiol augmente d'un facteur 24 (de 0,5 à 12ng/mL), celui d'estrone d'un facteur 6 (de 0,5 à 3ng/mL), ces deux dernières hormones étant prédominantes au début de la grossesse. Le taux de progestérone est quant à lui multiplié par 200 à la fin de la grossesse (de 0,5 à 100ng/mL)⁴⁰. Si les effets sur le psoriasis de ces hormones sont bénéfiques, cela pourrait expliquer en partie l'amélioration clinique observée par plus d'une femme sur deux.

Les œstrogènes ont été reconnus comme ayant de multiples effets sur la peau : notamment le 17 β -estradiol (E2) qui, *in vitro* dans les kératinocytes humains, inhibe la

production de cytokines pro-inflammatoires Th1 et Th17 telles que l'IFN γ , le TNF α et l'IL-12⁴¹. Au contraire, l'E2 permet de stimuler la production dans les LT et les cellules dendritiques de cytokines anti-inflammatoires Th2 telles que l'IL-10 (Figure 10). Cette hormone permet également d'augmenter le nombre de lymphocytes T régulateurs, et donc d'influencer positivement le système immunitaire de la femme enceinte⁴². On a donc une diminution des cytokines pro-inflammatoires responsables de l'inflammation observée dans le psoriasis, ainsi qu'une augmentation des cytokines anti-inflammatoires et des T-régulateurs.

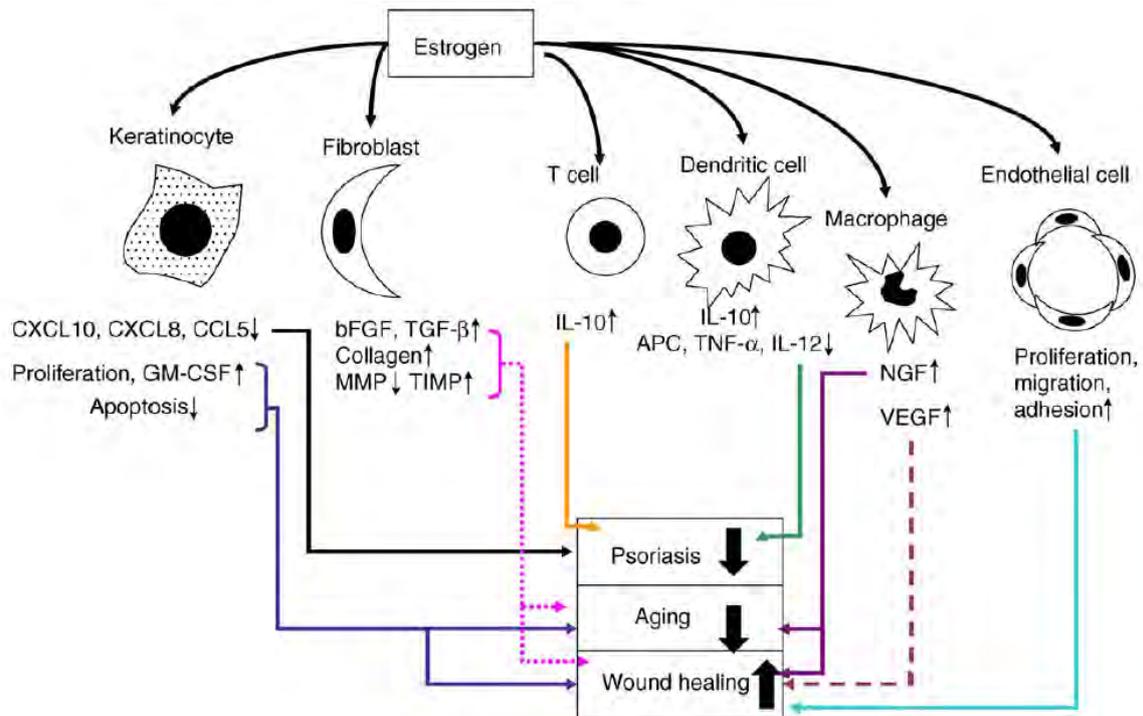


Figure 10. Rôles des œstrogènes sur les différentes cellules dermiques et épidermiques, relations avec la physiopathologie de certains états de la peau⁴¹

La progestérone a quant à elle le plus grand effet immunosuppresseur des hormones de la grossesse. In vitro, elle inhibe l'activation des lymphocytes Th1 et Th17 et bloque la réponse cellulaire T³⁷. Il a également été démontré qu'elle promeut la production de cytokines anti-inflammatoires Th2 comme l'IL-4 et l'IL-5. Boyd *et al.* ont d'ailleurs avancé l'hypothèse que la progestérone jouerait un rôle clé dans l'amélioration du psoriasis lors de la grossesse³⁷.

Tous ces effets immunomodulateurs des œstrogènes et de la progestérone peuvent donc contribuer à l'amélioration du psoriasis pendant la grossesse, mais cela n'explique pas pourquoi certaines femmes voient leur psoriasis s'exacerber lors de la grossesse.

Une explication se trouve peut-être dans la Figure 10 : les œstrogènes augmentent l'angiogénèse (par la production du VEGF) ainsi que la prolifération des kératinocytes, qui sont deux des principales caractéristiques de la physiopathologie du psoriasis. De plus, la progestérone augmente elle-aussi in vitro la production de kératinocytes⁴³. Les hormones sexuelles féminines auraient donc également des effets délétères sur le psoriasis. Alors comment expliquer cette dualité de réponse vis-à-vis de la grossesse ? Cela pourrait se justifier par le fait que l'effet des œstrogènes dépend de multiples facteurs : de leurs concentrations, des

différents stimuli immuns et donc des différentes réponses immunitaires, du type de cellules impliquées en fonction du stade de la maladie, de la variabilité des récepteurs aux œstrogènes (ER α et ER β)⁴²... Chaque femme est différente vis-à-vis de ces nombreux facteurs, ce qui peut expliquer la multitude de réponses individuelles du psoriasis face à la grossesse.

L'association entre changements hormonaux et évolution du psoriasis a été étudiée par Murase *et al.* : ils ont en effet regardé l'évolution relative du BSA pendant la grossesse en fonction des différents taux d'hormones (estradiol, estriol, estrone), et en fonction du ratio œstrogènes-progestérone (Figure 11).

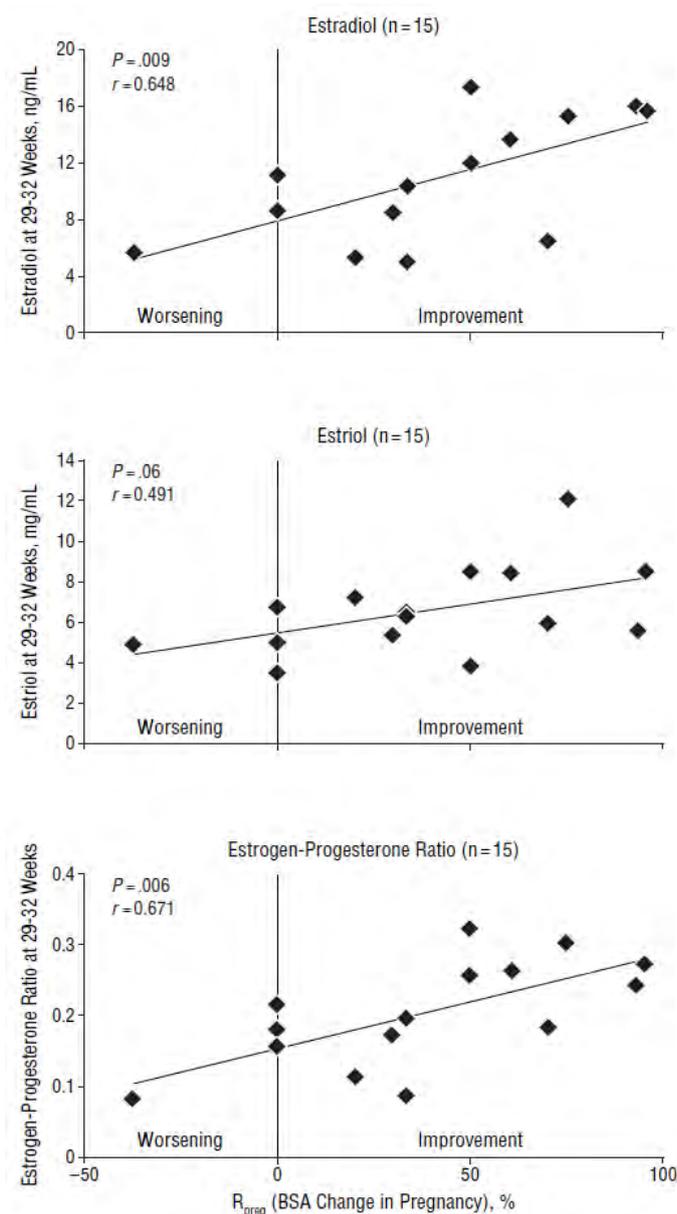


Figure 11. Corrélation entre le taux d'hormones au 3^{ème} trimestre de grossesse et la réduction relative du BSA⁴⁰
 $R_{preg} = [BSA 10^{ème} SG - BSA 30^{ème} SG] / BSA 10^{ème} SG$
 100% indique que toutes les lésions ont disparu pendant la grossesse, et -50% indique qu'elles ont doublé.

Les auteurs ont décelé une corrélation significative entre le taux d'estradiol et l'évolution du psoriasis, ainsi qu'avec le ratio œstrogènes-progestérone. Pour l'estriol, il y a une corrélation presque significative avec l'évolution du psoriasis. Cependant, les auteurs n'ont pas trouvé de relation entre le taux d'estrone et l'évolution de la maladie. De même, la corrélation décrite par Boyd *et al.* entre le taux de progestérone seule et l'évolution du psoriasis n'a pas pu être démontrée.

En conclusion, les auteurs ont donc émis l'hypothèse que l'augmentation du taux d'œstrogènes, et particulièrement l'augmentation de ce taux par rapport à celui de progestérone (augmentation du ratio œstrogènes-progestérone) était responsable de l'amélioration du psoriasis pendant la grossesse. Ils ont également supposé que ce sont les femmes ayant un meilleur ratio œstrogènes-progestérone (et donc des taux d'œstrogènes augmentés et/ou de progestérone bas) qui verraient leur psoriasis s'améliorer pendant leur grossesse. Au contraire, celles pour qui ce ratio serait moindre (taux d'œstrogènes plus bas et/ou de progestérone augmenté) seraient celles dont le psoriasis empirerait ou resterait au même point qu'avant leur grossesse.

Avec l'implication des hormones sexuelles pendant la grossesse, certains scientifiques⁴⁴ ont donc émis l'hypothèse d'un traitement par œstrogènes, et notamment par estriol (œstrogène spécifique de la grossesse qui a moins d'effets indésirables que l'œstradiol⁴⁴) pour traiter le psoriasis. Une étude a d'ailleurs prouvé que les femmes ayant une contraception orale à base d'œstrogènes ressentent une amélioration de leur pathologie³². Les œstrogènes seraient donc un axe de recherche qui pourrait permettre de trouver un nouveau médicament au meilleur profil de sécurité par rapport aux traitements systémiques délivrés actuellement.

A noter que les glucocorticoïdes, connus pour être aussi des agents immunosuppresseurs, augmentent également pendant la grossesse (jusqu'à un facteur deux en fin de grossesse) et pourraient participer au processus d'amélioration³⁹. La prolactine et l'hormone lactogène placentaire auraient elles-aussi des fonctions immunosuppressives, mais leur rôle immunomodulateur n'est pas encore clairement établi⁴⁵.

Concernant la période post-accouchement, les taux d'hormones sexuelles chutent brutalement. En tenant compte de tout ce qui a été dit jusqu'à maintenant, cela pourrait également expliquer en partie l'exacerbation du psoriasis qui est prédominante en post-partum²⁰. Des données concernant d'autres périodes de la vie d'une femme nous confortent dans cette idée : on a également observé une exacerbation du psoriasis lorsque le taux d'hormones chute brutalement juste avant les règles et à la ménopause³².

L'évolution du psoriasis pendant la grossesse et en post-partum serait donc directement corrélée aux taux d'hormones sexuelles, grâce à leurs effets immunosuppresseurs, et en particulier au ratio entre œstrogènes et progestérone. Cependant, il existe d'autres facteurs qui pourraient expliquer la différence d'évolution de la pathologie en fonction de chaque femme.

b. Rôle de l'immunité

Habituellement dans l'organisme et surtout dans le cadre du psoriasis, la réponse Th1 prédomine sur la réponse Th2. Cette réponse Th1 est notamment impliquée dans le rejet du fœtus qui est reconnu comme une allogreffe par l'organisme. Quant aux Th17, lorsqu'ils seraient en trop grand nombre, ils pourraient être impliqués dans les fausses-couches inexplicables. Ils joueraient en effet un rôle majeur dans l'induction de l'inflammation observée dans le stade tardif des avortements involontaires⁴⁴.

Lors de la grossesse (et notamment grâce à l'augmentation des œstrogènes), on observe un switch : la réponse humorale Th2 prend le dessus sur la réponse Th1 médiée. Physiologiquement, la diminution de la réponse Th1 permet donc de promouvoir la survie fœtale. Il a également été démontré que pendant la grossesse le nombre et l'activité des Th17, largement impliqués dans la physiopathologie du psoriasis, étaient diminués⁴⁴.

Ce switch expliquerait que les maladies dans lesquelles les cellules Th1 et Th17 sont impliquées ont tendance à s'améliorer pendant la grossesse (dont le psoriasis mais aussi l'arthrite rhumatoïde par exemple). Au contraire, celles dont la réponse Th2 est majoritaire ont plutôt tendance à s'aggraver (comme la dermatite atopique et le lupus par exemple)⁴⁴.

Pendant le troisième trimestre, et particulièrement lors des dernières semaines de la grossesse, la balance cytokinique est à nouveau inversée au bénéfice des lymphocytes Th1. Ce nouveau switch permettrait de stimuler le travail d'accouchement et de protéger à la fois la mère et son fœtus contre les infections pendant et après la naissance⁴⁵. Cette donnée ajoute une preuve

supplémentaire par rapport à ce qui nous avons vu précédemment avec la chute du taux d'hormones, à savoir l'exacerbation du psoriasis en post-partum.

c. Rôle du CMH

Le CMH est un système de reconnaissance de soi, ses molécules sont présentes à la surface des CPA afin d'activer au besoin les LT. L'expression d'un antigène non classique du CMH est aujourd'hui reconnue comme étant l'un des facteurs permettant l'acceptation de l'allogreffe fœtale : il s'agit du HLA-G, spécifiquement produit par les cellules trophoblastiques fœtales. Par un mécanisme d'inhibition des fonctions des LT, ce HLA-G permet d'inhiber la réponse immune de la mère vis-à-vis des antigènes fœtaux étrangers⁴⁶. Mais quel est le lien avec le psoriasis ? Une étude a démontré que l'HLA-G était produit dans la peau psoriasique, et qu'il induisait un rétrocontrôle destiné à diminuer l'infiltration des LT effecteurs dans la peau⁴⁷. Cette diminution des LT permettrait une diminution de la production de cytokines inflammatoires et par conséquent une évolution positive des plaques de psoriasis. En clair, l'HLA-G produit par les cellules fœtales pourrait également être l'un des facteurs de l'amélioration de la pathologie lors de la grossesse.

Comme énoncé dans la partie I.C.1, le psoriasis présente une forte composante génétique. Parmi les gènes reconnus comme étant impliqués dans la pathologie, il y a l'HLA-Cw6, localisé dans la région du CMH de type I, et dont l'allèle HLA-Cw6*0602 est associé au psoriasis de type I. En effet, les individus hétérozygotes pour cet allèle ont dix fois plus, et les individus homozygotes vingt fois plus de risques d'être atteints de psoriasis que ceux n'ayant pas l'allèle HLA-Cw6*0602⁴⁸. Dans l'une des publications exclues de la revue systématique, des scientifiques ont étudié la rémission du psoriasis pendant la grossesse en fonction de la présence ou non de cet allèle¹⁴. Leurs résultats montrent que les femmes portant l'allèle HLA-Cw6*0602 ont plus de chance d'observer une rémission totale ou partielle pendant leur grossesse que les femmes ne le portant pas. La majorité des femmes ne portant pas l'allèle ont en effet rapporté que leur psoriasis n'avait pas évolué ou s'était aggravé pendant leur grossesse. Ce nouveau point indique donc que l'évolution du psoriasis lors de la grossesse pourrait être génétiquement déterminée dès la naissance.

L'évolution du psoriasis lors de la grossesse dépendrait de multiples facteurs : taux d'hormones sexuelles chez la mère, immunomodulation, et même facteurs génétiques. On ne peut donc pas prévoir à l'avance la réaction d'une femme enceinte par rapport à son psoriasis même si la tendance est plutôt en faveur d'une amélioration ou d'une stagnation de la maladie. En conséquence, en tant que professionnel de santé, le pharmacien doit savoir discuter avec les patientes de tous ces aspects, et doit surtout savoir les rassurer au vu du pourcentage de femmes pour lesquelles le psoriasis ne s'aggrave pas pendant la grossesse (soit 80%). Un des rôles majeurs du pharmacien est aussi d'informer les futures mères sur les traitements autorisés car beaucoup de femmes décident d'arrêter tous leurs traitements, y compris topiques, par crainte d'effets néfastes et surtout par manque de connaissances. C'est pour savoir informer les patientes sur l'importance de la continuité d'un traitement que nous allons maintenant voir les différentes stratégies thérapeutiques du psoriasis et notamment celles autorisées dans le cadre de la grossesse.

D. Quels traitements possibles pendant la grossesse ?

A la découverte d'une grossesse, pour éviter des effets tératogènes, certaines femmes pensent en effet qu'elles doivent arrêter tous leurs traitements en cours, et ce qu'ils soient généraux ou même topiques, sans même en discuter au préalable avec leur médecin. Or, pour leur santé, leur bien-être et leurs connaissances vis-à-vis de leur maladie et de leurs traitements, le pharmacien doit savoir les informer et les conseiller afin que leur grossesse se déroule dans les meilleures conditions possibles.

Pour des raisons éthiques et méthodologiques, les essais cliniques des médicaments réalisés chez la femme enceinte sont rares. Les preuves scientifiques attestant d'une utilisation non dangereuse des médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis chez la femme enceinte sont donc peu nombreuses. La plupart des connaissances d'aujourd'hui proviennent de rapports de cas de femmes qui prenaient des médicaments et qui ne savaient pas encore qu'elles étaient enceintes. De nos jours, grâce à cela et aussi à l'expérience clinique acquise au fil des ans, nous avons néanmoins de plus en plus de données concernant les différentes thérapeutiques utilisées dans le psoriasis.

La décision d'initier ou de poursuivre l'une ou plusieurs de ces thérapies pendant la grossesse doit être évidemment précédée d'une évaluation de la balance bénéfice/risque, prenant en compte le bénéfice dans l'amélioration des crises de psoriasis, mais aussi et surtout le risque pour le fœtus.

Il existe des outils permettant de classifier la sécurité des traitements utilisés pendant la grossesse :

- La classification de la Food and Drug Administration (FDA, Tableau 6)

Tableau 6. Classification FDA des médicaments en fonction de leur tératogénicité

Groupes	Risque en fonction des études disponibles
Groupe A	Etudes humaines contrôlées : innocuité du médicament
Groupe B	Risque faible Absence de risque chez l'animal, mais pas d'études humaines Ou Etudes humaines contrôlées montrant l'absence de risque mais tératogénèse animale
Groupe C	Risque chez l'animal et pas d'études humaines contrôlées Le rapport bénéfice thérapeutique/risque doit être pesé
Groupe D	Risque démontré dans l'espèce humaine Utilisation justifiée si l'indication est bonne
Groupe X	Risque de tératogénèse important, démontré dans l'espèce humaine Absence de bénéfice thérapeutique attendu

- Le site du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)⁴⁹

Nous allons maintenant voir les différentes publications scientifiques disponibles concernant la tératogénicité de l'ensemble des traitements du psoriasis présentés dans la partie I.F afin d'essayer de savoir s'ils peuvent être utilisés lors de la grossesse ou non.

1. Médicaments topiques

a. Crèmes hydratantes et émollients

Ces traitements doivent être considérés comme la première ligne de traitement du psoriasis en rémission mais aussi en poussée en raison de leur balance bénéfique/risque favorable. L'utilisation des crèmes hydratantes et émollientes améliore significativement l'état de la peau, et notamment dans le psoriasis où l'hydratation de celle-ci est primordiale. La peau psoriasique n'est pas une peau particulièrement sèche, mais les crèmes hydratantes et émollientes améliorent la fonction de barrière cutanée et réduisent donc les exacerbations observées dans le psoriasis pouvant être déclenchées par des agents extérieurs⁵⁰. Elles n'agissent pas directement sur l'inflammation comme les dermocorticoïdes, mais peuvent être utiles pour certains types de psoriasis peu inflammatoires et/ou en complément de certains traitements asséchants.

Les crèmes hydratantes sont majoritairement composées d'eau qui n'a qu'un rôle de solvant : en effet, ce n'est pas l'eau en elle-même qui hydrate la peau car elle s'évapore très rapidement après application. Elle laisse cependant derrière elle des excipients hydratants hydrophiles qui vont eux aider à restaurer l'état d'hydratation de la peau. Au-delà de l'effet hydratant de ces crèmes, il a été démontré que ces traitements s'avèrent bénéfiques en tant qu'agents épargneurs de dermocorticoïdes dans le cadre du psoriasis et de la dermatite atopique⁵⁰.

Les émollients contiennent plus de composants lipidiques que les crèmes (« eau dans l'huile »). Ils hydratent, adoucissent et permettent un relâchement de la peau, notamment lorsqu'elle est le siège d'une inflammation. Ils auraient une certaine activité anti-inflammatoire (provoquant un soulagement transitoire lors d'une inflammation), couplée à une activité relipidante. Ils réduiraient également l'épaississement épidermique retrouvé dans les plaques de psoriasis⁵⁰. Une étude ouverte sur ces émollients utilisés en dermatologie a permis de mettre en lumière leurs capacités⁵¹ : ils protègent la peau en minimisant le risque de complications liées aux dommages cutanés, ainsi qu'en permettant une guérison plus rapide. Tout comme les crèmes hydratantes, l'étude a également montré que les émollients sont aussi des agents épargneurs de dermocorticoïdes : l'application une fois par jour de bétaméthasone (crème) associée à un émollient (crème ou lotion) a été significativement plus efficace que l'application une fois par jour de la crème dermocorticoïde seule.

Les crèmes hydratantes et émollientes sont donc des traitements indispensables dans le psoriasis, notamment pour des psoriasis légers. Elles ont l'avantage de ne présenter que très peu d'effets indésirables (allergies ou dermatites) contrairement aux autres thérapeutiques même topiques. Leur utilisation dans la grossesse est donc largement recommandée, et doit être préférée à tous les autres traitements en priorité. Ces crèmes doivent être également considérées comme des traitements adjuvants permettant d'hydrater et de donner une élasticité à la peau quand des traitements comme les dermocorticoïdes ou les rétinoïdes sont asséchants et peuvent être irritants pour celle-ci. L'une de ces crèmes est remboursable et prescrite par les médecins et dermatologues, il s'agit de l'association glycérol/vaseline/paraffine (Dexeryl®). Cependant, un avis de la HAS (Haute Autorité de Santé) datant de 2011 a jugé le Service Médical Rendu (SMR) insuffisant dans l'indication du psoriasis en raison de la pathologie qui n'entraîne pas de sécheresse cutanée particulière. C'est ce qui fait de lui selon la HAS un traitement d'appoint, avec alternatives possibles, pour lequel le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi.

Ainsi sa prise en charge ne se justifie plus par la sécurité sociale dans cette indication⁵². Le Dexeryl® (ou plutôt son générique) reste cependant remboursé pour l'indication « états de sécheresse cutanée liés à la dermatite atopique ou à des états ichtyosiques ».

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans le conseil aux patients sur le choix de ces topiques : crèmes, mais aussi agents lavants (voir Partie III.C.1).

b. Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont les topiques utilisés en première ligne dans le traitement du psoriasis. Ils sont classés selon leur activité (Tableau 7) : classe I = activité très forte, classe II = activité forte, classe III = activité moyenne et classe IV = activité faible.

Tableau 7. Classification des dermocorticoïdes en fonction de leur activité

Activité anti-inflammatoire	DCI	Spécialité	Formes galéniques
Très forte	Clobétasol propionate	Dermoveal ®	Crème, gel
		Clobex ®	Shampooing
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène ®	Crème, pommade
Forte	Bétaméthasone valérate	Betneval ®	Crème, pommade, lotion
		Bétésil ®	Emplâtre
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone ®	Crème, pommade, lotion
	Hydrocortisone acéponate	Efficort ®	Crèmes lipophile et hydrophile
	Difluprednate	Epitopic ®	Crème, gel
	Fluticasone	Flixovate ®	Crème, pommade
	Désonide	Locatop ®	Crème
	Hydrocortisone butyrate	Locoïd ®	Crème épaisse ou non, émulsion fluide, lotion, pommade
Diflucortolone valérate	Nérisone ®	Crème, pommade anhydre ou non	
Modérée	Désonide	Locapred ®	Crème
		Tridésonit ®	Crème
Faible	Hydrocortisone	Cortapaisyl ®	Crème
		Calmicort ®	Crème
		Cortisédermyl ®	Crème

Le choix de la classe et de la galénique se fait en fonction de la sévérité de la maladie, de l'intensité de l'inflammation, et des zones à traiter. On choisira par exemple une pommade pour des lésions très sèches et kératosiques, une crème pour des lésions peu squameuses ou les plis, et une lotion, un gel ou un shampooing pour les zones pileuses (dont le cuir chevelu souvent atteint).

Leur efficacité découle de leur activité anti-inflammatoire par l'inhibition de médiateurs de l'inflammation : les cytokines. Ils possèdent aussi un effet vasoconstricteur, qui permet de diminuer localement l'érythème et l'œdème qui sont les manifestations cliniques de l'inflammation. Egalement utilisés dans beaucoup de dermatoses, les dermocorticoïdes sont un traitement de choix dans le psoriasis car leur mécanisme d'action permet de plus d'inhiber la prolifération des lymphocytes T (éléments clés producteurs de cytokines), mais aussi et surtout d'inhiber la synthèse d'ADN des kératinocytes, et donc de limiter l'hyperkératose caractéristique de la pathologie⁵³.

La littérature contient de plus en plus de données sur l'absorption cutanée des dermocorticoïdes, qui dépend de multiples facteurs tels que la molécule utilisée, la dose, les excipients, le site et la durée d'application etc. :

- Le degré d'absorption cutanée peut en effet varier de 0,5 à 7% pour une peau saine, mais il peut encore plus augmenter avec une peau endommagée et/ou inflammée comme celle du psoriasis. Concernant la grossesse, un des facteurs que nous devons prendre en compte est celui de la biodisponibilité du médicament : il est à noter en effet que la grossesse elle-même modifie le flux sanguin et l'état d'hydratation cutanée de la peau, ce qui peut altérer la biodisponibilité des médicaments⁴⁵.
- Un autre facteur est celui du passage transplacentaire des molécules, et aussi celui de l'activité de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β -HSDH), produite en grande quantité par le placenta et qui est responsable de l'inactivation des corticoïdes. Par exemple, seulement 10 à 15% de la prednisolone présente dans le sang maternel traverse le placenta. D'autres molécules le traversent en quantités supérieures : bétaméthasone à 30%, méthylprednisolone à 45% et dexaméthasone à 67%. Or certains dermocorticoïdes (notamment fluticasone et budésonide) ne sont pas métabolisés par cette enzyme, ce qui signifie qu'ils passeront le placenta sous forme inchangée à 100% de la dose maternelle^{45,54}.

En fonction de tous ces paramètres, chaque molécule va se retrouver en quantités différentes chez le fœtus et donc provoquer plus ou moins d'effets indésirables.

Les dermocorticoïdes font partie de la catégorie C du classement de la FDA. Concernant les études sur les animaux, il a été démontré que l'application topique de stéroïdes pouvait être tératogène : chez les rats et les lapins, l'application topique de crème de diflorasone diacétate a induit l'apparition de fentes palatines, de ralentissements de la croissance fœtale et même de mort fœtale⁵⁴.

Concernant les corticoïdes oraux, plusieurs études ont dénoncé leurs effets néfastes sur le fœtus. Cependant, les publications sur les effets des dermocorticoïdes chez la femme enceinte sont beaucoup moins nombreuses, et sont pour la plupart contradictoires. Chi *et al.* ont conduit une revue en 2009, réactualisée en 2016, sur toutes les études ayant étudié l'effet des dermocorticoïdes pendant la grossesse⁵⁴ :

La revue a inclus 14 études observationnelles (cohortes et cas-témoins) comptant au total plus de 1 600 000 grossesses. La réactualisation de cette revue a permis une augmentation des éléments de preuves en ajoutant sept nouvelles publications. Les auteurs ont comparé chaque étude pour différents paramètres : type de délivrance, accouchement prématuré, malformations congénitales, fentes orofaciales, poids de naissance, et mort fœtale. Ces 14 études n'ont trouvé que peu d'associations significatives entre utilisation de dermocorticoïdes

et effets indésirables pour la grossesse ou le fœtus. Concernant les facteurs cités ci-dessus, en voici quelques exemples :

- Edwards *et al.*⁵⁵ ont démontré une association significative entre fentes labiales ou fentes palatines et utilisation lors du premier trimestre de grossesse de dermocorticoïdes, alors que les sept autres études cas-témoins n'ont pas démontré une telle association. Les auteurs de la revue ont précisé que l'étude d'Edwards n'était pas de bonne qualité car elle n'incluait que peu de sujets (48 cas et 58 contrôles), et avait un gros risque de biais dû à un fort taux de non réponse (plus de 70%).
- Plusieurs études ont montré un risque augmenté de faible poids du nourrisson à la naissance pour les femmes ayant utilisé des dermocorticoïdes d'activité forte à très forte^{56,57}. L'une des études de cohorte menée par Chi *et al.*⁵⁸ a également mis en lumière ce risque, notamment lorsque la dose de dermocorticoïdes (d'activité forte à très forte) dépassait 300g durant tout le long de la grossesse. Une autre étude publiée par Myging *et al.* n'a pas pu démontrer la significativité de cette association, mais les auteurs ont bien observé une tendance révélant une relation dose-effet entre application de dermocorticoïdes pendant la grossesse et faible poids à la naissance⁵⁹. Ces quatre précédentes publications n'ont cependant pas trouvé de corrélation avec les dermocorticoïdes d'activité faible à modérée, ce qui pourrait laisser penser à une meilleure sécurité d'utilisation pendant la grossesse de ces dermocorticoïdes par rapport à ceux ayant une activité plus forte.

En conclusion, les auteurs ont indiqué n'avoir trouvé aucune association entre l'utilisation chez la mère pendant la grossesse de dermocorticoïdes (quelle que soit leur activité) et plusieurs facteurs : accouchements par césarienne, naissances prématurées et malformations congénitales, dont les fentes orofaciales. Il y aurait cependant une possible relation entre l'utilisation par la mère de dermocorticoïdes d'activité forte à très forte et un petit poids de naissance, surtout lorsque de fortes doses ont été appliquées pendant la grossesse.

Il apparait donc que les dermocorticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte, toujours en évaluant la balance bénéfique/risque. Le CRAT confirme d'ailleurs ces propos, en ajoutant qu'il n'est pas justifié d'arrêter ou de modifier un traitement par dermocorticoïdes en prévision d'une grossesse, et que l'utilisation de ceux-ci peut se faire pendant et aussi au cours de l'allaitement. En effet d'après la littérature, leur utilisation ne présente pas de dangers majeurs pour la mère ou pour l'enfant, notamment pour les dermocorticoïdes ayant une faible activité. Par mesure de sécurité et en accord avec son médecin, il faudrait donc conseiller à la femme enceinte atteinte de psoriasis d'appliquer sur ses lésions le topique ayant la plus faible activité possible. Le pharmacien doit donc rassurer ses patientes sur l'utilisation de ces dermocorticoïdes pour leurs plaques de psoriasis, c'est en effet le traitement de référence de cette pathologie dont la sécurité d'utilisation pendant la grossesse a été scientifiquement prouvée.

Bien que les dermocorticoïdes soient les topiques les plus utilisés, d'autres traitements locaux sont également disponibles pour traiter le psoriasis :

c. Kératolytiques

Les kératolytiques sont utilisés lorsque les lésions psoriasiques sont très épaisses, ils permettent en effet une action de « décapage » qui élimine les kératinocytes excédentaires au niveau des plaques. Ces médicaments disponibles de nos jours sont pour la plupart composés

d'une association d'acide salicylique, l'agent kératolytique, et d'un dermocorticoïde pour une synergie d'action : la principale spécialité est le Diprosalic® lotion et pommade (acide salicylique+bétaméthasone).

Aucune étude n'a pour l'instant été menée sur l'utilisation topique d'acide salicylique pendant la grossesse. Cette molécule utilisée en topique n'apparaît pas dans la classification FDA. Selon le Vidal⁶⁰, l'utilisation du Diprosalic pendant la grossesse est possible en respectant les modalités d'administration : application sur moins de 10% de la surface du corps et pendant moins de quatre semaines. En effet, il convient de limiter la dose d'acide salicylique car elle est considérée comme un AINS, molécules formellement contre-indiquées à partir du 6^{ème} mois de grossesse, même par voie cutanée. Les AINS présentent des risques graves pour la santé du fœtus : atteintes cardio-pulmonaires (et notamment fermeture prématurée du canal artériel) et rénales⁶¹. Il est néanmoins possible d'utiliser l'acide salicylique ponctuellement car aux doses topiques recommandées, tout comme pour le Kardégic® utilisé en tant qu'antiagrégant plaquettaire (≥ 500 mg/jour), la molécule n'est pas considérée comme un AINS.

d. Dérivés de la vitamine D

Les dérivés de la vitamine D sont des topiques qui présentent une bonne alternative aux dermocorticoïdes dans certains cas, notamment en traitement d'entretien car l'utilisation au long cours est bien supportée. Un des effets indésirables de ces molécules est l'irritation en début de traitement. L'association avec un dermocorticoïde peut dans ce cas permettre une diminution de cet effet indésirable, ainsi qu'une augmentation de la rapidité d'efficacité. La principale molécule dérivée de la vitamine D est le calcipotriol, contenue dans les spécialités Daivonex® crème (seule) et Daivobet® gel et pommade (en association avec de la bétaméthasone). Le mécanisme d'action de cette molécule est une inhibition de la prolifération des kératinocytes.

Le calcipotriol fait partie de la catégorie C de la classification FDA car une étude chez l'animal a montré une plus forte incidence d'anomalies du squelette et d'ossifications incomplètes des os du bassin et des phalanges chez les fœtus dont les mères avaient été traitées avec du calcipotriol, mais par voie orale⁶². Par voie topique, son utilisation à dose recommandée est considérée comme sans danger, mais en raison de l'absence d'études de tératogénicité chez la femme, la prudence est donc de rigueur avec ce type de médicament.

e. Rétinoïdes locaux

La molécule représentative de cette classe indiquée dans le traitement du psoriasis est le tazarotène (Zorac®). Comme pour beaucoup de traitements topiques, aucune étude publiée n'a été menée chez la femme concernant le potentiel tératogène de cette molécule en utilisation locale. Cependant, concernant la tératogénicité par voie orale, un auteur a rapporté les résultats des études cliniques effectuées par le fabricant chez des animaux⁶³ : la prise de tazarotène aurait augmenté le risque de malformations congénitales et de mort fœtale chez des rats et des lapins, et ce, à des concentrations sanguines plus basses que celles attendues lors d'une application locale chez l'homme. C'est à cause de cela que la FDA a classé le tazarotène en catégorie X des agents tératogènes, il est donc contre-indiqué chez la femme enceinte, mais également chez la femme envisageant une grossesse.

f. Inhibiteurs de calcineurine

Les inhibiteurs de calcineurine sont peu utilisés dans le traitement du psoriasis mais peuvent être indiqués en cas d'intolérance aux dermocorticoïdes, ou pour des zones sensibles telles que le visage ou les parties génitales par exemple. La principale molécule est le tacrolimus (Protopic®), qui n'a cependant pas l'indication « psoriasis » dans sa monographie, même s'il est communément prescrit pour cette pathologie. Aucune étude n'a été faite à ma connaissance sur son utilisation topique dans le cadre de la grossesse, mais des études réalisées sur l'utilisation par voie générale du tacrolimus ont montré une augmentation du risque de naissance prématurée et de faible poids à la naissance⁶⁴. Néanmoins il a été démontré que cette molécule, du fait notamment de sa taille, ne traverse que très peu la barrière cutanée (beaucoup moins que les dermocorticoïdes)⁴⁵. L'utilisation locale du Protopic® pendant la grossesse pourrait donc être considérée comme sans danger, mais par manque de connaissances, la FDA l'a classé en catégorie C.

g. Goudron de houille

Le goudron de houille, qui est une préparation magistrale, n'est quasiment plus utilisé de nos jours. Quelques patients continuent cependant de l'appliquer sur leur peau. Il permet de diminuer l'hyper-kératinisation des plaques de psoriasis, cependant il est très irritant, mal odorant et salissant. Plusieurs études ont montré le potentiel tératogénique du goudron, que ce soit chez les animaux ou chez les humains. Malgré une application topique, il peut y avoir absorption systémique d'hydrocarbures polycycliques aromatiques reconnus comme étant de potentiels mutagènes : ces hydrocarbures ont été retrouvés dans les urines de patients traités pour le psoriasis⁶⁴. Cependant, une étude rétrospective étudiant l'impact du goudron de houille sur la grossesse n'a pas rapporté d'augmentation significative d'effets indésirables ni pour la mère ni pour le fœtus. Les auteurs ont précisé que l'utilisation du goudron doit être interdite pour le premier trimestre de grossesse, et doit être limitée pendant les deuxième et troisième trimestres. Le timing et la dose utilisée par les femmes n'étaient pas clairement établis, l'étude n'est donc pas très significative au niveau des résultats⁶⁵. Le goudron de houille n'est pas classé par la FDA, mais il existe bien des publications sur le caractère tératogène de celui-ci sur les animaux. Bien qu'un tel caractère n'ait pas encore été retrouvé dans des études sur l'humain, l'utilisation du goudron de houille devrait être évitée chez la femme enceinte.

En conclusion pour les traitements topiques, il apparaît que l'utilisation d'une association crème hydratante/émolliente et dermocorticoïdes d'activité faible à modérée est la plus judicieuse chez une femme enceinte.

→ Médicaments topiques : crème hydratante/émolliente +/- dermocorticoïdes d'activité faible à modérée

Nous allons maintenant voir quels traitements autres que topiques sont utilisables dans la population étudiée avec les traitements généraux.

2. Traitements généraux

Les traitements généraux sont des traitements de fond qui se situent en deuxième ligne après les traitements locaux. En effet, leur prescription ne se fera qu'après échec des traitements

locaux et/ou pour un psoriasis sévère ou un psoriasis de sévérité moyenne ayant un fort retentissement sur la qualité de vie. On peut distinguer trois types de traitements généraux : les traitements systémiques (rétinoïde oral ou immunosuppresseurs), les photothérapies (puvathérapie, UVB) et les biothérapies.

a. Traitements systémiques

i. Méthotrexate

Au fil des années, le méthotrexate (MTX) s'est imposé comme le traitement de référence du psoriasis sévère. C'est une molécule anti métabolique, antagoniste de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase. De par l'inhibition de cette enzyme, le médicament bloque la synthèse de thymidine et par conséquent la synthèse d'ADN : les kératinocytes psoriasiques (plus sensibles au MTX que les kératinocytes normaux) se multiplieront par conséquent beaucoup moins sous l'effet de ce médicament. De plus, cette molécule a d'autres actions directes agissant sur le psoriasis : une action anti-inflammatoire (notamment par diminution de synthèse de l'IL-1), ainsi qu'une action immunomodulatoire (par diminution de l'action de certains lymphocytes T)⁶⁶. Le MTX est d'ailleurs utilisé dans certaines chimiothérapies mais à plus fortes doses que celles utilisées pour le psoriasis : l'immunosuppression chez les patients atteints de psoriasis traités par cette molécule est donc faible même s'il convient de rester vigilant à ce propos.

Le MTX peut être administré par voie orale (Imeth[®], Novatrex[®]) ou par voie injectable (Imeth[®], Nordimet[®], Metoject[®]). La dose utilisée dans le cadre du traitement du psoriasis variant de 7,5 à 25mg par semaine. Ce médicament présente néanmoins des effets indésirables même à ces doses-là, notamment des effets digestifs (nausées), mais surtout hépatiques et hématologiques, ce qui nécessite à l'instauration du traitement des prises de sang répétées.

Le MTX passe la barrière placentaire et est reconnu comme étant mutagène, tératogène et embryolétal : il est donc classé en catégorie X par la FDA. De très nombreuses études démontrant ces effets néfastes pour le fœtus ont été publiées chez différents animaux et chez l'homme, et ce depuis plus de soixante ans. Hyoun *et al.* ont publié en 2012 une revue des études de tératogénicité disponibles sur ce médicament⁶⁶ : le MTX est présenté dans celles-ci comme provoquant de nombreuses anomalies congénitales (croissance intra-utérine retardée, fausses couches, raccourcissement des membres, large arrête nasale, yeux proéminents, oreilles implantées plus bas, hypoplasie maxillaire...). L'embryotoxicité a été démontrée chez des souris, des rats, des chats et des singes, mais à des doses plus élevées que celles utilisées en thérapeutique chez l'homme. Feldkamp et Carey ont présenté une période et une dose critique chez la femme de la prise de MTX pour l'apparition de ces malformations⁶⁷ : entre la 6^{ème} et 8^{ème} semaine de grossesse, avec une dose minimale de 10mg par semaine (qui se situe dans la fourchette des doses utilisées pour le psoriasis). De plus depuis leur publication datant de 1993, d'autres auteurs ont rapporté des malformations survenues en dehors de cette période critique et à des doses plus faibles que 10mg par semaine⁶⁴.

Par conséquent, le MTX est totalement contre-indiqué pour le traitement du psoriasis pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer : les femmes doivent donc avoir une contraception efficace. La demi-vie d'élimination du MTX est de trois à quatre heures, la molécule est donc totalement éliminée une journée après la dernière prise⁴⁹. Mais en raison notamment d'une élimination qui peut être très variable selon les individus, le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) des médicaments recommande pour les femmes traitées par

MTX ayant un désir d'enfant de maintenir une contraception efficace trois à six mois (en fonction des spécialités) après l'arrêt du traitement avant d'envisager toute conception⁶⁰. En effet, même après arrêt du traitement, le MTX peut être toujours stocké par les reins (pendant des semaines) et par le foie (pendant des mois)¹⁵. En contradiction, le CRAT n'impose pas un tel délai pour envisager une conception après arrêt du MTX : pour le centre, une conception est possible dès l'arrêt de la contraception après arrêt du traitement⁴⁹.

On peut imaginer que certaines femmes ayant arrêté cette thérapeutique pendant leur grossesse voudraient la reprendre après leur accouchement, et cela pourrait à nouveau poser problème pour l'allaitement. Plusieurs études ont notifié un passage très limité du MTX dans le lait maternel, avec notamment un ratio lait maternel/concentration sanguine égal à 0.08/1 aux doses usuelles pour le psoriasis¹⁵. Cependant ces dosages ne sont le reflet que de prises uniques, on ne peut donc pas extrapoler pour un traitement continu. L'opinion des scientifiques est par conséquent divisée quant à la sécurité d'emploi du MTX lors de l'allaitement. Le CRAT recommande d'attendre au moins un jour (pour que le médicament soit en grande partie éliminé du sang de la mère) après la dernière prise de MTX pour autoriser l'allaitement⁴⁹. Par mesure de sécurité, les mères allaitant leur enfant qui voudraient reprendre le traitement par MTX devraient tout de même attendre d'arrêter l'allaitement pour envisager une telle reprise thérapeutique.

Il apparait donc que dans le cadre du psoriasis, le MTX ne doit pas être considéré comme une thérapeutique envisageable, et ce pour une période allant du désir d'enfant à l'allaitement en passant par la grossesse. Nous allons donc maintenant voir si d'autres traitements systémiques seraient eux envisageables.

ii. Acitrétine

L'acitrétine (Soriatane[®]) est un rétinoïde de deuxième génération pris par voie orale. Son mécanisme d'action est encore mal élucidé mais passe par la différenciation des kératinocytes, la normalisation des processus de prolifération cellulaire et donc la réduction de l'hyperplasie épidermique. Son efficacité n'apparait qu'après six à huit semaines de traitement, alors que les effets indésirables apparaissent plus rapidement (l'effet secondaire le plus fréquemment observé est une sécheresse des lèvres, qui peut faire l'objet d'un conseil pharmaceutique).

Tout comme les autres rétinoïdes systémiques, l'acitrétine est un puissant tératogène : il est classé dans la catégorie X de la FDA. Nombre de rapports de cas et d'études ont été publiés sur les effets tératogènes et l'effet abortif des rétinoïdes, que ce soit chez l'animal ou chez l'homme. Parmi ces études, l'une d'elles⁶⁸ portait sur l'isotrétinoïne, rétinoïde prescrit dans le traitement de l'acné : l'étude de cohorte a suivi 154 femmes enceintes exposées lors de leur 1^{er} trimestre à cette molécule. Elle a montré une large augmentation du risque de malformations fœtales chez ces femmes par rapport aux contrôles (femmes enceintes non traitées par isotrétinoïne), avec un risque relatif de 25,6 ; intervalle de confiance 95% [11,4-57,5]. Ces malformations sont nombreuses et touchent beaucoup de systèmes chez le fœtus : système nerveux central, oculaire, cardiovasculaire, thymus, mais aussi dysmorphies faciales, fentes palatines etc.... Barbero *et al.* ont d'ailleurs décrit la plupart de ces malformations dans le cas d'un nouveau-né exposé à l'acitrétine jusqu'à la 10^{ème} de grossesse pour une dose de 10mg par jour. Les caractéristiques cliniques ont correspondu en tout point avec les deux autres cas publiés de malformations congénitales chez des fœtus exposés à cette molécule à un détail

près : ici la dose était plus faible que pour les deux autres cas⁶⁹. La tératogénicité de l'acitrétine est depuis longtemps connue et avérée, ce traitement est donc formellement contre-indiqué pendant la grossesse. Les patientes sous traitement doivent respecter des directives établies par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) afin d'éviter au maximum les grossesses sous acitrétine (notamment une contraception efficace avant, pendant et après traitement), nous reverrons cela dans la partie prescription et délivrance.

Cet effet tératogène du Soriatane[®] a un retentissement certain pour les femmes traitées avec de l'acitrétine, de par la pharmacocinétique particulière du médicament. En effet, sa demi-vie d'élimination est de 33 à 96 heures⁶⁰, et malgré cette faible demi-vie, l'acitrétine a été retrouvée dans le sang de personnes deux mois après avoir pris la dernière dose du médicament¹⁵. Le problème provient également du métabolite de cette molécule, formé en présence d'alcool : l'étrétinate. Ce métabolite, également tératogène, a été retiré du marché dans les années 1980 car avec sa demi-vie de plus de 150 jours, il peut être stocké dans les adipocytes pendant plusieurs mois à années après l'arrêt du traitement⁶⁰. C'est pourquoi le risque malformatif peut perdurer jusqu'à trois ans après l'arrêt du traitement, notamment chez les femmes ayant consommé de l'alcool pendant le traitement. Les patientes traitées par acitrétine ont donc l'interdiction de consommer de l'alcool pendant le traitement, et même dans les deux mois suivant son arrêt.

Concernant l'allaitement, peu d'informations sont disponibles sur l'excrétion d'acitrétine dans le lait maternel. Des données indiquent que le passage serait de l'ordre de 1%, ce qui amènerait certains experts à dire que d'aussi faibles doses pour un nouveau-né ne seraient pas toxiques¹⁵. Cependant, au vu des effets malformatifs importants et par manque de connaissances sur le sujet, l'acitrétine est contre-indiquée en cas d'allaitement.

Prescription et délivrance : en raison du caractère très tératogène de l'acitrétine, des conditions réglementaires de prescription et de délivrance (CPD) ont été éditées dès la commercialisation en 1988 afin d'éviter au maximum les grossesses sous traitement. A aussi été mis en place un Programme de Prévention des Grossesses (PPG), qui est obligatoire depuis octobre 2012 et qui impose la signature d'un formulaire d'accord de soins et de contraception, la lecture d'une brochure d'information, ainsi que la tenue d'un carnet-patient. Ce carnet-patient est indispensable lors de la délivrance par le pharmacien car il comprend la méthode de contraception ainsi que la date et le résultat des derniers tests de grossesse effectués. Les CPD de ce médicament n'ont pas arrêté d'évoluer depuis la mise sur la marché, grâce notamment à deux rapports qui ont pointé du doigt le non-respect des recommandations de prévention de grossesse chez les femmes traitées par acitrétine (Figure 12)^{27,70} :

- De 1999 à mars 2012 : la durée de prescription était limitée à un an et pour le pharmacien, il n'y avait pas de délai à respecter entre la prescription et la délivrance du médicament. Un test de grossesse devait être réalisé trois jours avant la délivrance et devait évidemment s'avérer négatif pour qu'elle soit possible. Un autre test négatif était nécessaire tous les deux mois pendant le traitement et régulièrement (pendant deux ans) après son arrêt. Une contraception efficace devait être mise en place au moins un mois avant l'initiation du traitement et maintenue jusqu'au moins deux ans après l'arrêt. Mais afin de s'aligner sur les conditions de prescription et de délivrance des autres rétinoïdes, il y a eu un renforcement en mars 2012 de ces conditions.

- De mars 2012 à février 2014 : la durée de prescription était désormais limitée à un mois, et la délivrance par le pharmacien devait se faire dans les sept jours suivant la prescription. Le test de grossesse devait être réalisé tous les mois et dans les trois jours précédant la prescription. Après arrêt de l'acitrétine, d'autres tests devaient être réalisés régulièrement pendant deux ans, dont un obligatoirement deux mois après l'arrêt. Les conditions de contraception n'avaient pas évolué.

Afin d'évaluer le respect des recommandations de prévention de la grossesse déjà existantes, une étude de cohorte a été menée conjointement par l'ANSM et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) de 2007 à 2012. Les résultats de cette étude, présentés dans un rapport⁷⁰ publié en janvier 2014 et également dans une étude⁷¹, ont conduit à un nouveau renforcement des CPD en février 2014.

- A partir de février 2014 : une limitation de prescription concernant l'initiation du traitement apparaît : la prescription initiale de Soriatane[®] est désormais réservée aux dermatologues. Le renouvellement peut se faire par tout médecin dans la limite d'un an : une nouvelle prescription doit donc être effectuée par un dermatologue chaque année. Les conditions qui concernent le délai entre prescription et délivrance, et la réalisation du test de grossesse ou la contraception n'ont pas été modifiées. A noter que le RCP de 2014 apporte une précision sur la population ciblée par la réglementation : sur celui de 2012 était écrit « Ces conditions concernent également les femmes qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle, sauf lorsque le prescripteur estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse ». Dans le RCP de 2014, la phrase à partir du mot « sauf » a été supprimée afin de pas laisser le médecin juge de l'activité sexuelle de sa patiente.

	RCP* (1999 à mars 2012)	RCP* (à partir de mars 2012)	RCP* (à partir de février 2014)
Conditions de prescription et de délivrance (CPD)	Liste 1 Durée de prescription : limitée à 1 an	Liste 1 Durée de prescription : limitée à 1 mois Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription	Liste 1 Durée de prescription : limitée à 1 mois Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription Prescription initiale réservée aux dermatologues Renouvellement de la prescription par tout médecin dans la limite d'un an, puis nouvelle prescription par un dermatologue nécessaire
Tests de grossesse	Initiation : 3 jours avant la délivrance Pendant traitement : tous les 2 mois Arrêt : régulièrement pendant 2 ans	Initiation : 3 jours avant la prescription Pendant traitement : tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription** Arrêt : 2 mois après l'arrêt puis régulièrement pendant 2 ans	Initiation : 3 jours avant la prescription Pendant traitement : tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription Arrêt : 2 mois après l'arrêt puis régulièrement pendant 2 ans
Contraception	Contraception mise en place 1 mois avant initiation, pendant le traitement et jusque 2 ans après arrêt	Contraception mise en place 1 mois avant initiation, pendant le traitement et jusque 2 ans après arrêt	Contraception mise en place 1 mois avant initiation, pendant le traitement et jusque 2 ans après arrêt

Figure 12. Evolution des conditions réglementaires en France de prescription et de délivrance de l'acitrétine²⁷

Afin de prendre réellement conscience du non-respect de ces CPD par les professionnels au fil des ans et des conséquences engendrées, je vais maintenant ici détailler un peu plus les données

fournies par l'ANSM et la CNAM dans l'étude menée de 2006 à 2013 (qui inclue les résultats du rapport de 2014), ainsi que le rapport plus récent de 2017 :

- Etude de Raguideau *et al.*⁷¹ : cette étude de cohorte a été menée de janvier 2006 à décembre 2013 chez 8672 femmes âgées de 15 à 49 ans ayant débuté un traitement par acitrétine. Les auteurs ont étudié le respect des CPD notamment en regardant la conformité des tests de grossesse (s'ils étaient correctement réalisés et combien de temps avant la prescription), ainsi que la survenue de grossesses.

Résultats : le test de grossesse (TGr) n'était effectué dans les délais (trois jours avant la prescription) que pour seulement 12% des initiations de traitement, et que très rarement pendant les deux ans suivant l'arrêt de l'acitrétine. Si l'on prend en compte un plus large délai de quinze jours entre le test et la prescription, seulement 22% des tests étaient réalisés, ce qui montre que pour environ 80% des cas la prescription s'est faite sans qu'aucun test de grossesse négatif ne soit présenté au médecin. Les auteurs ont cependant précisé que ces tests ont été effectués plus fréquemment lors de la dernière année de l'étude (soit 2013) par rapport aux précédentes, ce qui tend à démontrer que les mesures plus sévères prises en 2012 ont porté leurs fruits. Cependant, le taux de tests effectués reste très pauvre. Un distinguo a été fait en fonction des spécialités des médecins prescripteurs : les TGr étaient effectués dans les trois jours avant l'initiation de traitement pour 16% des prescriptions de dermatologues, mais seulement pour 4% des généralistes, démontrant un manque encore plus important du respect des CPD.

D'autres études comparables ont été réalisées pour un autre rétinoïde (l'isotrétinoïne) et ont montré que les TGr étaient réalisés dans environ 60% des cas. L'une d'elle a évalué l'efficacité d'un programme mis en place en Californie similaire au PPG : le respect du test de grossesse et du délai imposé est passé de 68 à 96% après implantation du programme⁷². Il faut donc espérer qu'avec l'évolution des CPD pour l'acitrétine en France nous arrivions un jour à un tel résultat. Les auteurs de l'étude française ont expliqué la différence entre ces deux molécules par le fait que les femmes traitées par isotrétinoïne pour leur acné ont tendance à être plus jeunes que celles traitées par acitrétine. Les praticiens seraient plus vigilants pour le traitement d'une adolescente ou d'une jeune femme que chez une femme plus âgée.

Fait très alarmant, durant l'étude de Raguideau *et al.* 470 grossesses ont été rapportées, dont 287 naissances d'enfants (incluant quatre mort-nés), 173 grossesses interrompues (volontairement ou non) et 10 grossesses extra-utérines. Cette étude n'a malheureusement pas permis d'évaluer d'éventuelles malformations congénitales dans les naissances sous acitrétine de par la méthode utilisée (bases de données).

Pour conclure, cette étude publiée en 2015 a permis de mettre en lumière le non-respect des CPD par les prescripteurs (notamment les généralistes) et les pharmaciens, bien qu'elle ait pointé une amélioration la dernière année. Le TGr n'est pas automatiquement effectué avant une prescription (ce qui devrait pourtant être le cas), et beaucoup de grossesses sont survenues chez des femmes traitées par acitrétine. Ceci montre bien le manque d'informations des patientes mais aussi des prescripteurs et des pharmaciens.

Une partie de ces résultats ont été publiés dès 2014 dans un rapport publié par l'ANSM et la CNAM. Ce rapport a permis de renforcer les CPD comme nous l'avons vu, notamment en réservant la prescription initiale aux dermatologues, plus respectueux que les médecins généralistes vis-à-vis du test de grossesse à effectuer avant toute prescription et pendant le suivi de la patiente. Afin d'évaluer si le respect de la réglementation a évolué depuis, une nouvelle étude a été menée jusqu'en 2015 et a été publiée en 2017, dont je vais maintenant détailler ses résultats.

- Rapport de l'ANSM en 2017²⁷ : ce rapport présente une étude de cohorte menée chez 10 402 femmes âgées de 15 à 49 ans traitées par acitrétine sur la période de janvier 2007 à décembre 2015. Il a permis entre autre d'évaluer l'évolution du respect des CPD depuis le renforcement de celles-ci début 2014.

Premièrement, les auteurs ont constaté que le nombre d'instaurations d'acitrétine chez les femmes en âge de procréer a diminué à partir de 2012 (et le renforcement des CPD), pour atteindre une baisse de 34% en 2015. Cela peut s'expliquer par les contraintes liées à la prescription (test de grossesse à effectuer, visite mensuelle chez son médecin...) ainsi qu'à l'existence d'alternatives thérapeutiques moins contraignantes et tout aussi efficaces.

Condition n°1 : prescription initiale émanant d'un dermatologue

En 2012, avant l'obligation d'une première prescription faite par le spécialiste, 35% des prescripteurs étaient des généralistes. Malgré cette obligation de 2014, en 2015 ils représentent encore 20% des prescripteurs et ne respectent donc pas les CPD. Les règles de prescription de 2014 n'ont donc pas été correctement respectées.

Condition n°2 : délivrance par le pharmacien maximum sept jours après la prescription

Cette réglementation est plutôt bien respectée par les pharmaciens : près de 90% des délivrances sont effectuées moins de sept jours après la prescription. Cela signifie néanmoins que 10% sont effectuées hors délai, nécessitant une vigilance accrue du pharmacien sur ce point.

Condition n°3 : réalisation du test de grossesse trois jours avant la prescription

Le taux de réalisation de ce test pour la première délivrance a augmenté de 19% en 2012 à 37% en 2015, montrant une efficacité du renforcement des CPD de 2012 (Figure 13). Concernant l'évolution de ce taux après 2014 et l'autre renforcement, il est passé de 33 à 37% en 2015. La réalisation des TGr a donc très peu augmenté avec la réglementation de 2014, ce qui peut s'expliquer par le fait que les CPD n'avaient pas changé cette année-là concernant les TGr.

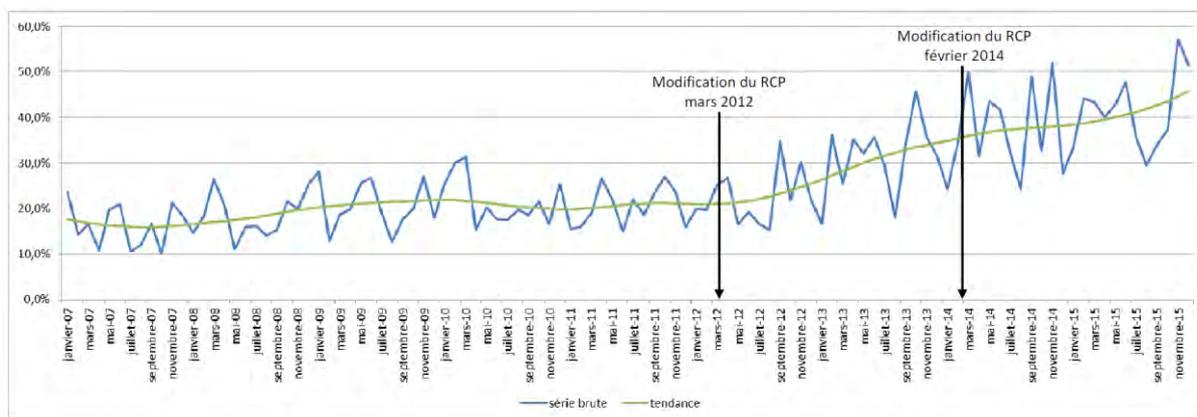


Figure 13. Evolution du pourcentage de première délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance ou le jour de la délivrance entre 2007 et 2015²⁷

Concernant le taux des TGr effectués pendant le traitement, il est passé d'environ 14% en 2007 à près de 50% en 2015 (Figure 14). On note là aussi une nette amélioration en 2012 grâce aux nouvelles recommandations de l'époque de réaliser des TGr mensuels (contre tous les deux mois auparavant). Le rapport de 2014 n'ayant pas conduit à une modification de la réglementation du test de grossesse, on peut observer une stabilisation dans la période d'après février 2014. Cela signifie que sans une information continue et répétée, les recommandations sont peu à peu oubliées des professionnels de santé et des patientes. Cela marque l'importance du pharmacien qui voit beaucoup plus le patient que son médecin, l'alertant quand cela est nécessaire sur les démarches à suivre pour mener à bien le traitement et éviter les risques notamment tératogènes.

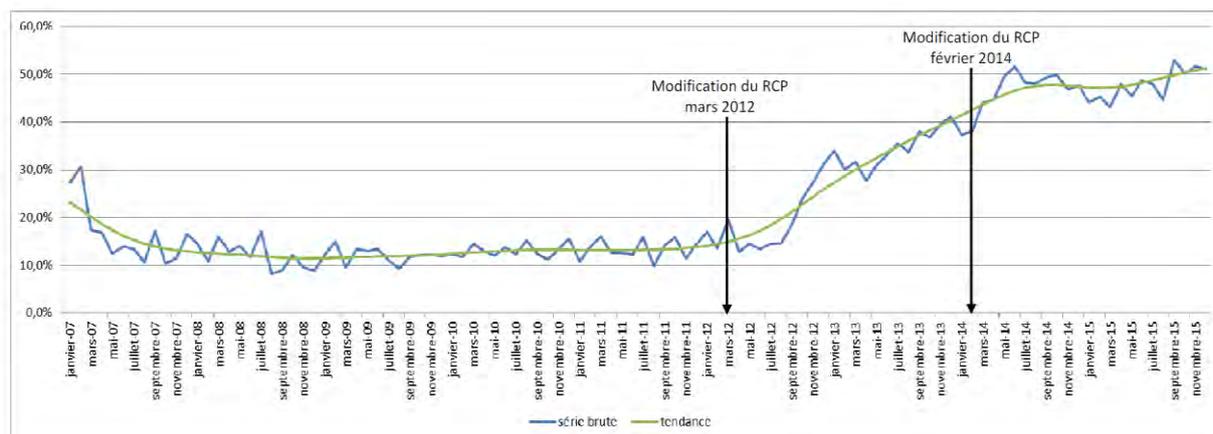


Figure 14. Evolution du taux de réalisation des tests de grossesse au cours du traitement entre 2007 et 2015 (tests effectués entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance)²⁷

Concernant le respect des recommandations pendant le traitement en fonction de la spécialité des médecins : en 2015 les TGr ont été effectués plus fréquemment lorsque la prescription émanait d'un dermatologue (58%) que lorsqu'elle venait d'un généraliste (12%). Le statut de médicaments à prescription initiale restreinte de l'acitrétine instauré en 2014 est donc totalement justifié, l'information donnée par les généralistes étant peut-être beaucoup moins complète que celle de leurs confrères.

L'étude a également regardé si des grossesses étaient survenues chez les femmes traitées par acitrétine. En 2014, 92 grossesses ont été identifiées pendant le traitement ou deux ans après l'arrêt. Pour le premier trimestre de 2015, 17 grossesses sont survenues, pouvant laisser penser à une diminution du nombre de grossesses sous acitrétine pour l'année 2015. La plupart des grossesses ont eu lieu après au moins un an d'arrêt du traitement. Au total sur toute la durée de l'étude, 694 grossesses ont été identifiées. Même si une tendance à la diminution des grossesses sous traitement semble s'être amorcée, elles restent toujours beaucoup trop nombreuses dans une période à risque très tératogène.

En conclusion : malgré le renforcement des CPD en 2012 et en 2014, trop de médecins généralistes réalisent encore la première prescription et trop peu de TGr sont réalisés (avant la première délivrance, pendant le traitement et pendant le suivi). Mais surtout, trop de grossesses à risque tératogène surviennent encore pendant le traitement ou avant les deux ans suivant son arrêt. La réglementation de 2012 a eu plus d'impact que celle de 2014, montrant que les mesures prises par le PPG (information des patientes, recueil du consentement, carnet-patient) ont été les plus efficaces. De plus,

des données récentes de pharmacovigilance rapportées par les auteurs montreraient que le risque tératogène de l'acitrétine s'étendrait au-delà de deux ans, préconisant que la durée de suivi et de contraception soit désormais portée à trois ans.

Le problème de santé publique rencontré avec l'acitrétine n'est donc absolument pas résolu, en conséquence le rôle du pharmacien est de continuer à respecter les CPD, d'informer correctement les patientes du risque tératogène et des conditions à suivre pour la délivrance, ainsi que d'informer les médecins, généralistes et dermatologues s'ils ne les respectent pas.

iii. Ciclosporine

La ciclosporine est un anticalcineurine utilisé comme immunosuppresseur antirejet mais également dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes, dont le psoriasis. Son mécanisme d'action passe par la formation d'un complexe inhibiteur de calcineurine qui altère la production de cytokines telles que l'IL2, le TNF α et l'IFN γ , prédominantes dans la physiopathologie du psoriasis. Ses principaux effets indésirables sont une néphrotoxicité dose-dépendante et l'hypertension artérielle, conduisant à une surveillance particulière lors du traitement. La ciclosporine est classée en catégorie C par la FDA, suggérant une possible utilisation lors de la grossesse avec évaluation du rapport bénéfice-risques.

La ciclosporine est une molécule très lipophile, qui passe facilement la barrière placentaire. Malgré cela, de nombreuses données rassurantes ont été publiées sur l'utilisation de cette molécule chez la femme enceinte. Bar Oz *et al.* ont mené une méta-analyse⁷³ comprenant 15 études ayant inclus 410 femmes traitées versus contrôle afin de déterminer si l'exposition à la ciclosporine est associée ou non à un risque de malformations congénitales, d'accouchement prématuré ou de faible poids à la naissance. Les résultats de cette étude n'ont pas montré que la prise de ciclosporine pendant la grossesse était liée à une augmentation de tératogénicité par rapport aux contrôles, mais ils suggèrent néanmoins qu'elle serait associée à un risque plus important de prématurité et de faible poids à la naissance malgré un manque de significativité.

D'autres études ont trouvé les mêmes résultats rassurants concernant le risque tératogène, concernant également la possibilité d'une augmentation de la prématurité et d'une diminution du poids de naissance^{74,75}. Cependant, ces publications étant généralement réalisées chez des transplantées, on peut se poser la question de si ces issues de grossesse sont dues directement à la molécule, ou si elles ne sont pas plutôt dues aux comorbidités de ces femmes greffées. En effet, les femmes atteintes de psoriasis traitées par ciclosporine, contrairement à celles traitées pour une greffe, ont tendance à être moins sujettes aux comorbidités et à prendre peu de médicaments. De plus, les doses utilisées dans le psoriasis sont moindres par rapport à celles utilisées pour les greffées. Ces femmes psoriasiques présentent donc le tableau le plus sûr pour la prescription de ciclosporine pendant la grossesse⁷⁴.

Concernant les effets indésirables de la molécule, une toxicité rénale a été décrite chez des fœtus de rats et de souris, mais aucune altération de la fonction rénale n'a été détectée chez l'homme pour les enfants exposés in utero à la ciclosporine⁴⁵.

Concernant l'allaitement : plusieurs études ont montré que la ciclosporine passe facilement dans le lait maternel, pouvant faire craindre la sécurité de l'allaitement pour l'enfant d'une mère traitée par ciclosporine. Cependant dans la plupart de ces études aucune concentration n'a été détectée dans le sang des nouveau-nés et aucun évènement particulier n'a

été rapporté à ce jour^{74,76,77}. Selon le RCP du médicament⁶⁰, l'allaitement doit être interdit pendant le traitement. Mais au vu de ces éléments, de la pratique courante et en accord avec le CRAT⁴⁹, les mères traitées par ciclosporine pourraient théoriquement allaiter leur enfant.

iv. Apremilast

L'aprémilast (Otezla[®]) est une molécule récente mise sur le marché depuis octobre 2016. Cet analogue du thalidomide est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4) indiqué dans le traitement du psoriasis quand les autres traitements systémiques (ciclosporine, MTX ou puvathérapie) ne peuvent pas être utilisés (contre-indication, échec). En inhibant la PDE4 il y a une augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans les cellules qui permet de moduler la réponse inflammatoire en diminuant l'expression de cytokines (IL-23, IL-17, IL-10, TNF α ...).

La FDA a classé ce médicament en catégorie C. Les études effectuées chez l'animal (souris et singes) n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformations, mais elles ont cependant montré une augmentation du nombre de fausses-couches et de faible poids à la naissance¹⁵. Concernant l'allaitement, l'aprémilast a été détecté dans le lait de souris allaitantes mais nous n'avons actuellement aucune donnée sur l'excrétion dans le lait maternel humain⁶⁰. L'aprémilast est un analogue du thalidomide, qui a été au cœur d'un des plus gros scandales de santé publique à cause de sa tératogénicité. Bien que des médicaments (dont l'aprémilast) qui dérivent de cette molécule aient été produits afin d'éviter ses principaux effets indésirables, la plus grande prudence est donc de mise concernant la tératogénicité. L'Otezla[®] étant un médicament très récent, nous manquons de connaissances sur ses potentiels effets tératogènes : son utilisation est par conséquent contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante.

En conclusion concernant les traitements systémiques, seule la ciclosporine peut être utilisée chez les femmes enceintes atteintes de psoriasis, bien évidemment si le bénéfice pour la mère justifie le possible risque pour le fœtus.

→ **Traitements systémiques : seulement la ciclosporine**

Parmi les traitements systémiques, d'autres thérapeutiques sont également possibles pour le traitement du psoriasis : il s'agit des photothérapies.

b. Photothérapies

Parmi les traitements systémiques, les photothérapies font partie des traitements de première ligne souvent même avant les traitements généraux. Elles sont souvent associées aux autres traitements (locaux ou généraux) afin d'avoir une synergie d'action, de diminuer les doses de médicaments ou d'UV et donc de diminuer les effets indésirables. Il existe deux types de photothérapies traitant le psoriasis : la puvathérapie, et la photothérapie UVB à spectre étroit.

i. Puvathérapie

La puvathérapie repose sur l'administration orale d'un psoralène photosensibilisant (méthoxsalène, Meladinine[®]) avant le passage dans une cabine à UVA. Cette molécule, en présence de ce type d'UV se lie par liaison covalente à l'ADN, inhibant sa réplication. Ceci

aboutit à une diminution de la division cellulaire et notamment celle des cellules épithéliales. L'effet indésirable majeur de cette thérapie est l'augmentation du risque de cancer cutané à long terme. Le nombre de séances de photothérapies est donc limité à 250 afin de diminuer au maximum ce risque. Un autre effet secondaire qui lui est immédiat est la photosensibilisation induite par le psoralène : elle impose une photoprotection oculaire et cutanée pendant au moins huit heures après la séance.

De par sa liaison covalente à l'ADN, ce médicament est mutagène. Cette caractéristique de la puvathérapie a d'ailleurs été largement décrite dans la littérature⁷⁸. De par ce phénomène mutagène, la puvathérapie est depuis de nombreuses années considérée comme tératogène. Des études chez l'animal ont montré une augmentation du taux de mort fœtale in utero, des retards de croissance et des anomalies du squelette⁷⁹. Voici des études publiées sur la tératogénicité de la puvathérapie chez la femme :

- Gunnarskog *et al.* ont mené une étude⁸⁰ sur des enfants de mères psoriasiques traitées par puvathérapie : 504 nourrissons nés de mères précédemment traitées (groupe 1), 14 de mères traitées pendant la grossesse (groupe 2), et 689 de mères traitées après leur naissance (groupe contrôle). Aucune augmentation significative de décès ou de malformations congénitales n'a été démontrée pour les groupes 1 et 2 par rapport au groupe contrôle, conduisant à des données rassurantes sur l'utilisation de la puvathérapie chez la femme enceinte.
- Stern *et al.* ont mené une étude⁸¹ sur 93 femmes (et au total 159 grossesses) déjà traitées par puvathérapie, dont 19% d'entre elles étaient traitées au moment de la conception ou pendant leur grossesse. Le taux d'avortements (spontanés ou induits) était de 12%, il y a eu deux nourrissons avec malformations congénitales et deux mort-nés. Les incidences de ces trois paramètres sont semblables à celles attendues dans la population générale selon les auteurs. Ils ont donc conclu que la puvathérapie était sûre chez la femme enceinte.
- Elefant *et al.* ont mené une étude⁸² sur 41 femmes ayant été traitées par puvathérapie peu avant ou pendant leur grossesse, jusqu'à la fin de leur premier trimestre. 31 nourrissons sont nés sans malformations congénitales, il y a eu 4 fausses-couches (l'incidence n'étant pas supérieure à celle attendue par les auteurs), et 6 grossesses ont été interrompues délibérément à cause des données insuffisantes sur la tératogénicité de la thérapie. Au vu de ces résultats, les auteurs ont conclu à une absence de risque de la puvathérapie concernant les malformations congénitales.

Aucune étude n'a été publiée sur l'allaitement et la puvathérapie, par mesure de sécurité celui-ci doit donc être évité pendant le traitement. Malgré une absence de données cliniques démontrant la tératogénicité de la puvathérapie, les experts ne recommandent pas son utilisation chez la femme enceinte. En effet, la mutagénicité de cette thérapie étant très bien documentée, le risque tératogène qui en découle reste non négligeable. La puvathérapie est donc contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante.

Un autre type de photothérapie est disponible pour le traitement du psoriasis : il s'agit de la photothérapie UVB spectre étroit.

ii. UVB spectre étroit

La photothérapie UVB à spectre étroit est disponible depuis 1988 et utilise des tubes à émission spectrale très étroite autour de 313 nm. Elle est recommandée en première intention pour la prise en charge des formes étendues et sévères du psoriasis en plaques. Son mécanisme d'action n'est que partiellement connu mais passe par des modifications cellulaires et moléculaires photoinduites : lésions de l'ADN et apoptose des kératinocytes, diminution de l'activité des lymphocytes Th1, augmentation des Treg... En résulte des effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et antiprolifératifs bénéfiques dans le traitement du psoriasis. Les séances se font trois fois par semaine, le blanchiment des lésions psoriasiques étant généralement obtenu au bout de 25 séances, à la suite duquel la photothérapie peut être arrêtée sans séances d'entretien nécessaires. La photothérapie présente de très bons rapports efficacité/tolérance et coût/efficacité, mais se limite par la présence de cabines proches du domicile du patient⁸³.

Le risque de cancer cutané à long terme est toujours présent avec cette photothérapie, même s'il serait moins important qu'avec la puvathérapie. En effet, bien que cette affirmation n'ait pas encore été démontrée dans la littérature, les UVB spectre étroit sont moins cancérigènes que ceux à spectre large, eux-mêmes moins cancérigènes que la puvathérapie. Par extrapolation, il est donc acquis par la communauté scientifique que la photothérapie UVB spectre large est moins à risque de cancer cutané. La limite est néanmoins de 250 séances (de photothérapies en général) dans la vie d'un patient. Un des avantages de cette technique par rapport à la puvathérapie est le moindre risque de photosensibilisation réactionnelle.

Je n'ai à ce jour trouvé aucune étude effectuée sur l'animal étudiant le potentiel tératogène de la photothérapie à UVB spectre étroit, mais le peu de données disponibles dans la littérature concernant son utilisation chez la femme enceinte sont rassurantes⁷⁹. Il a cependant été démontré que le traitement par UVB réduisait le taux d'acide folique et ce inversement proportionnellement au nombre de sessions et à la dose cumulative total. De plus, des études ont montré que le patient atteint de psoriasis avait un taux basal d'acide folique plus faible que celui d'une personne en bonne santé^{84,85}. Le manque d'acide folique peut entraîner une fermeture précoce du tube neural du fœtus et ce au tout début de la grossesse, possiblement lorsque la femme ne sait pas encore qu'elle est enceinte. Il est donc recommandé de supplémenter en acide folique (5mg/jour) toute femme psoriasique en âge de procréer ou enceinte traitée par photothérapie UVB, et particulièrement lors du premier trimestre⁸⁵.

Malgré un manque de connaissances sur la sécurité d'utilisation chez la femme enceinte des séances d'UVB (la FDA ne l'a pas classé dans une catégorie), la pratique quotidienne n'a pas démontré d'effets tératogènes. De par son efficacité et son manque d'effets indésirables, cette photothérapie est donc indiquée en première ligne dans le traitement du psoriasis étendu et sévère de la femme enceinte.

En conclusion, bien que la puvathérapie n'ait pas actuellement démontré d'effets négatifs sur la grossesse chez la femme, son potentiel tératogène reste inquiétant et contre-indique donc son utilisation. Seule la photothérapie à UVB permet de traiter la femme enceinte atteinte d'un psoriasis étendu et sévère et/ou résistant aux traitements locaux. Ce traitement est d'ailleurs placé en première ligne avant les traitements généraux grâce à son efficacité et le peu

d'effets indésirables qu'il entraîne. Cependant, il se limite aux femmes habitant aux alentours de cabines UVB qui accepteraient d'aller faire des séances trois fois par semaine : la photothérapie à UVB spectre étroit n'est donc pas accessible à toutes.

→ **Photothérapies : seulement l'UVB spectre étroit**

Nous venons donc de voir que peu de traitements sont possibles chez la femme enceinte (ciclosporine et photothérapie UVB), mettant l'accent sur la difficulté de traiter cette population si leur psoriasis est étendu et/ou sévère. Néanmoins depuis quelques années sont apparues de nouvelles thérapeutiques qui ont révolutionné le traitement du psoriasis : les biothérapies. Nous allons maintenant détailler s'il est possible ou non de les considérer comme des traitements pour les femmes enceintes.

c. Biothérapies

Les biothérapies sont des traitements assez récents dans l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter le psoriasis puisqu'elles sont apparues dans les années 2000 (Tableau 8, AMM = Autorisation de Mise sur le Marché). Elles représentent le traitement de dernière ligne pour le psoriasis étendu et sévère. Elles ne sont en effet prescrites que lors de réunions de concertation pluridisciplinaire après résistance ou contre-indication à au moins deux traitements systémiques en raison notamment de leur coût très élevé. La prescription initiale est donc hospitalière, et le renouvellement ne peut se faire que par un dermatologue libéral.

L'appellation « biothérapie » provient de leur mode de synthèse biologique : ce sont des anticorps (sauf l'éta nercept) dirigés contre une cible spécifique et produits par des cellules d'origine animale. La nomenclature internationale se définit par le type d'anticorps monoclonal (Ac) produit : suffixe « ximab » pour les Ac chimériques, « zumab » pour les Ac humanisés, et « nu ou mumab » pour humains. La prise par voie orale n'est pas possible car toutes ces molécules produites sont des protéines, le tube digestif les détruirait : ces médicaments sont donc tous injectables (sous-cutané ou intramusculaire).

Tableau 8. Présentation des différentes biothérapies contre le psoriasis
Vert = disponible à l'officine, rouge = non disponible à l'officine

Nom de la molécule	Nom commercial	Cible pharmacologique	Date de l'AMM en France
Infliximab	Remicade [®]	TNF α	Août 1999
	Inflectra [®] Remsima [®]		Janvier 2015 (biosimilaires)
Etanercept	Enbrel [®]		Février 2000
	Benepali [®]		Juin 2016 (biosimilaire)
Adalimumab	Humira [®]		Septembre 2003
Ustekinumab	Stelara [®]		IL12/IL23
Secukinumab	Cosentyx [®]	IL17	Septembre 2015
Ixekizumab	Taltz [®]		Novembre 2016

Les molécules ciblées par ces médicaments dans le cas du traitement du psoriasis sont le TNF α , l'IL12, l'IL23 et l'IL17, toutes impliquées dans le développement des plaques. Ces médicaments permettent d'inhiber l'action de ces cytokines pro-inflammatoires et donc de stopper le cercle vicieux que nous avons vu précédemment. Leur efficacité n'est pas immédiate, elle se juge généralement aux alentours de 12 semaines après la première injection.

Chaque médicament a ses propres effets indésirables, mais certains sont communs à l'ensemble de ces biothérapies. En effet de par leur mécanisme d'action inhibant des cytokines pro-inflammatoires intervenant dans l'immunité protégeant l'organisme face aux infections, ces biothérapies sont considérées comme des médicaments immunosuppresseurs. Elles peuvent donc entraîner un risque augmenté d'infections chez le patient et s'accompagnent avant leur première prescription d'un bilan pré-thérapeutique, vérifiant notamment l'absence d'un cancer sous-jacent ou d'une tuberculose latente.

Les biothérapies étant des traitements assez récents, peu d'études sont disponibles sur l'utilisation chez la femme enceinte. De plus, parmi celles qui ont été publiées, très peu concernent le traitement du psoriasis, la plupart concernent le traitement de femmes atteintes de maladies inflammatoires telles que la maladie de Crohn ou l'arthrite rhumatoïde. Néanmoins, aujourd'hui de plus en plus de données sont récoltées grâce à des études rétrospectives pour ces maladies. Par extrapolation, la sécurité d'utilisation devrait être la même chez des femmes enceintes atteintes de psoriasis.

De par leur conformation antigénique et notamment leur fragment Fc, ces anticorps traversent activement le placenta faiblement à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse et ce passage augmente rapidement à partir du 3^{ème} trimestre. Ces agents biologiques ne traversent cependant pas le placenta dans la même mesure : les immunoglobulines IgG1 (adalimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab) sont préférentiellement transportées par rapport aux IgG4 (ixekizumab)¹⁵. L'étanercept étant une protéine de fusion, il est moins transporté que les anticorps monoclonaux ce qui laisse penser que le Taltz[®] et l'Enbrel[®] pourraient être utilisés plus prudemment pendant la grossesse. Mais par manque de données claires, selon les experts, il est recommandé d'arrêter ces traitements biologiques à partir du stade du 3^{ème} trimestre afin d'éviter une immunosuppression chez le nouveau-né. En effet, certains de ces médicaments ont été retrouvés dans le sang des nourrissons exposés plusieurs mois après la naissance, pouvant faire craindre une immunosuppression en post-partum. Un bébé de 4 mois et demi né en bonne santé ayant été exposé à l'infliximab durant le 3^{ème} trimestre de grossesse est d'ailleurs décédé après avoir développé une tuberculose disséminée suite à une vaccination BCG à l'âge de trois mois⁸⁶. Selon les recommandations, les nourrissons ayant été exposés pendant cette période à des agents biologiques immunosuppresseurs devront donc attendre d'avoir au moins six mois pour se faire vacciner avec des vaccins à agents vivants atténués (BCG, ROR) car ils sont considérés comme immunodéprimés.

Par crainte et par manque d'informations, nombres de femmes arrêtent ces traitements lorsqu'elles découvrent être enceintes, ce qui diminue encore le nombre de données. Mais est-ce qu'un arrêt des traitements biologiques est indispensable pendant la grossesse ? Sont-ils dangereux pour sa poursuite ou pour le bébé ? C'est que nous allons maintenant étudier en exposant quelques exemples d'études disponibles pour chaque médicament.

Les anti-TNF :

i. Infliximab :

L'infliximab (IFX) étant disponible depuis 1999, la littérature contient plusieurs études et rapports de cas sur l'utilisation de cette molécule lors de la grossesse. Plus de 300 grossesses ont pu être évaluées, notamment par la base de données de sécurité de l'infliximab et le registre TREAT (Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool) :

- L'industriel produisant l'infliximab a mis en place une base de données recueillant tous les effets indésirables en lien avec ce médicament, notamment dans le cas d'une grossesse. Katz *et al.* ont pu publier des résultats concernant la sécurité d'utilisation pendant la grossesse en se basant sur cette base de données⁸⁷ : sur 96 grossesses de femmes traitées par infliximab maximum trois mois avant la conception, il y a eu 68 naissances (dont cinq avec des anomalies fœtales), 15% de fausses-couches, et 19% d'interruptions médicales de grossesse. Selon les auteurs, le taux d'évènements indésirables (fausses-couches, malformations congénitales...) est semblable à celui retrouvé chez les femmes atteintes de la maladie de Crohn et à celui de la population générale.
- Le registre TREAT évalue également les effets secondaires des traitements biologiques et notamment de l'infliximab chez des patients atteints de maladie de Crohn. 36 grossesses sous IFX ont été rapportées, et aucune différence n'a été mise en évidence concernant les risques liés au traitement (malformations, fausses-couches...) entre le groupe traité et le groupe témoin (autres traitements de la maladie de Crohn)⁸⁸.

Parmi toutes les autres publications liées au traitement de l'IFX pendant la grossesse, aucune n'a démontré une augmentation significative du risque d'effets secondaires par rapport à la population générale⁸⁹. Avec ce que nous venons de voir, l'utilisation de l'IFX pendant la grossesse semble sans danger.

ii. Etanercept

L'éтанercept (ETN) est une molécule de fusion : ligand extracellulaire du récepteur au TNF + fragment Fc d'un IgG1 humain. Elle a un haut poids moléculaire donc elle traverse moins le placenta et passe moins dans le lait que les immunoglobulines « classiques ».

- Une étude rétrospective publiée en 2017 menée par Carman *et al.* a étudié le risque d'évènements indésirables dus à l'éтанercept chez la femme enceinte et son enfant⁹⁰. 1066 grossesses sous éتانercept ont été étudiées (dont 256 femmes ayant une arthrite inflammatoire chronique, et 810 ayant du psoriasis). Elles ont été comparées à des femmes enceintes malades ayant un traitement autre qu'un anti-TNF, ainsi qu'à des femmes non malades et non traitées pour l'une de ces deux maladies (population générale).

Les prévalences de l'apparition d'au moins une malformation congénitale ont été les suivantes : 2,0% pour le groupe traité par éتانercept, 4,2% pour le groupe traité par un autre traitement, et 4,7% pour le groupe de la population générale, les différences entre chaque n'étant pas significatives.

Groupe psoriasis : les patientes psoriasiques traitées par ETN ont eu une prévalence augmentée de faible poids à la naissance et de prématurité par rapport aux deux autres

groupes (psoriasis traité par une autre molécule et population générale). L'ETN pourrait donc être à l'origine de l'apparition de ces deux paramètres.

Groupe arthrite : pour les femmes atteintes d'arthrite et traitées, les prévalences d'un faible poids à la naissance et de prématurité étaient plus élevées par rapport à celles du groupe témoin. Mais contrairement au groupe psoriasis, aucune différence n'a pu être démontrée entre le groupe traité par ETN et le groupe traité par une autre molécule. Ceci laisserait penser que dans ce cas de figure ce serait plutôt la maladie qui serait pourvoyeuse de faible poids à la naissance et de prématurité, et non le médicament en lui-même. Les deux résultats sont donc un peu contradictoires.

Carman *et al.* ont également étudié le risque de fausses-couches en fonction de l'exposition à l'ETN : il n'a pas été démontré que la molécule engendrait un risque supérieur par rapport à la population générale. Les auteurs ont donc conclu que l'ETN n'était pas un médicament à risque tératogène ou à risque pour la grossesse en elle-même. Ils recommandent néanmoins au vu du faible nombre d'études disponibles dans la littérature confirmant ce résultat que les patientes consultent leur médecin afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque, notamment vers la fin de la grossesse.

- Le réseau universitaire OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) a lui mené une étude prospective étudiant les résultats de grossesses sur des femmes enceintes atteintes d'arthrite rhumatoïde traitées par ETN, comparées à des femmes malades non traitées par anti-TNF et des femmes non malades⁹¹. 29 femmes traitées par ETN ont ainsi été suivies au début de leur grossesse jusqu'à un an après leur accouchement. Sur ces 29 grossesses, il y a eu trois avortements spontanés et une malformation congénitale majeure (trisomie 18). Aucune différence significative n'a été démontrée comparée aux deux autres groupes concernant le risque de fausses-couches et de malformations congénitales. Concernant la prématurité et un faible poids à la naissance, il y a eu une différence significative de leur prévalence pour les deux groupes de malades par rapport aux non malades. Néanmoins aucune différence significative entre les groupes malades n'a été démontrée. Les auteurs ont donc supposé que ces résultats étaient dus à la maladie en elle-même plutôt qu'au traitement.

iii. Adalimumab

L'adalimumab est le dernier anti-TNF sorti sur le marché, nous disposons donc de moins d'études portant sur son utilisation pendant la grossesse.

Le réseau OTIS a également étudié les effets indésirables sur la grossesse pour l'adalimumab :

- Une étude a été publiée en 2015⁹², les auteurs de cette publication ont comparé les grossesses de femmes atteintes d'arthrite rhumatoïde à celles de femmes non malades : 69 femmes malades et exposées à l'adalimumab, 80 femmes malades et non exposées, et 163 femmes en bonne santé. En ce qui concerne les risques d'avortements spontanés, de malformations congénitales, de prématurité, de faible poids à la naissance ou d'infections sévères, aucune différence significative n'a été trouvée entre ces trois groupes. L'adalimumab apparaît donc grâce à cette étude comme sûr pour le traitement du psoriasis pendant la grossesse.
- Une autre publication menée par ce réseau a été publiée en 2017, il s'agit de l'étude prospective APER (Adalimumab Pregnancy Exposure Registry) qui a également étudié les effets indésirables potentiels de ce médicament sur la grossesse de femmes atteintes d'arthrite rhumatoïde⁹³. Ont été comparés un groupe de 74 femmes malades exposées,

un groupe de 80 femmes malades non exposées et 219 femmes non malades non exposées. Les fréquences d'anomalies congénitales et de fausses-couches n'ont pas été différentes entre les trois groupes de femmes. Le profil de sécurité de l'adalimumab est donc une nouvelle fois confirmé avec cette étude.

Nombre d'autres rapports de cas d'utilisation des anti-TNF pendant la grossesse ont été publiés et la plupart sont regroupés dans une revue spécifique pour les traitements biologiques du psoriasis chez la femme enceinte écrite par Ruiz *et al.*⁸⁹. Pour la plupart d'entre elles, des effets indésirables ont été rapportés (prématurité, faible poids à la naissance, malformations congénitales...), mais leur prévalence n'est pas supérieure à celle de la population générale. Tous les anti-TNF sont d'ailleurs classés en catégorie B par la FDA. Les données de la littérature tendent donc à montrer que ces traitements biologiques anti-TNF seraient utilisables au début la grossesse grâce à un profil de sécurité adéquat en évitant tout risque infectieux pour l'enfant. Selon le CRAT par exemple : si le recours à l'adalimumab ou l'infliximab est indispensable, dans la mesure du possible, il faut programmer une dernière administration au début du 3ème trimestre en raison de sa longue demi-vie d'élimination.

Concernant l'allaitement, dans la plupart des études disponibles ces médicaments ne sont pas détectables dans le lait maternel ni chez le nouveau-né, ou alors à des doses très faibles (1/200^{ème} de la dose maternelle)⁹⁴. Cela peut s'expliquer par la taille importante de ces protéines, et par le fait que même si certaines d'entre elles arrivent à passer dans le lait, le système digestif de l'enfant les dénature et elles ne sont donc plus actives. Le peu de données disponibles concernant l'allaitement et les anti-TNF indique qu'il serait possible pour une femme traitée d'allaiter son enfant sans danger, notamment d'immunosuppression. Le CRAT, grâce à des données de suivi d'enfants allaités par des mères traitées par anti-TNF indique d'ailleurs que l'allaitement est possible au vu de la dose contenue dans le lait et de l'absorption par voie orale de l'enfant qui dénature ces protéines.

Les autres traitements biologiques (anti-IL12/IL23 et anti-IL17) :

Ces nouveaux traitements biologiques ont constitué une réelle évolution dans le traitement du psoriasis sévère, les patients n'étant pas contrôlés sous traitements systémiques ou autres biothérapies arrivant généralement à une diminution spectaculaire de leur PASI.

iv. Ustekinumab

C'est une IgG1 inhibant la cascade de cytokines anormalement stimulée dans le psoriasis. Cette molécule étant l'une des plus récentes, peu de cas d'utilisation lors d'une grossesse ont été rapportés. Contrairement aux autres traitements biologiques, les données disponibles sont dans le cas de cette molécule liées au traitement du psoriasis et non de la maladie de Crohn. Les données chez l'animal sont rassurantes : de hautes doses d'ustekinumab chez le singe n'ont pas montré de risque pour le fœtus ou pour la grossesse. A ce jour, environ 65 cas de grossesses sous ustekinumab ont été rapportés : dont 16 naissances de nouveau-nés en bonne santé, 6 fausses-couches (9%), 1 cas de prématurité avec une malformation cardiaque, 2 cas de nourrissons ayant eu la jaunisse et 10 interruptions volontaires de grossesse. Les résultats n'ont pas pu être connus pour les 30 autres cas⁹⁵. Peu d'études spécifiques ont été

publiées et le nombre de rapport de cas reste insuffisant pour donner des conclusions sur la sécurité d'emploi de ce médicament pendant la grossesse. La FDA l'a classé en catégorie B mais l'utilisation de l'ustekinumab pendant la grossesse doit cependant être évitée en raison du manque d'informations sur son potentiel tératogène et de son effet sur la grossesse.

v. Secukinumab et ixekizumab

Concernant ces deux inhibiteurs d'IL17, des études effectuées sur les animaux n'ont pas démontré de toxicité maternelle ou embryofœtale pour des administrations avant la 20^{ème} semaine de grossesse^{60,96}. L'une de ces études effectuée chez des guenons⁹⁷ a également étudié le passage de l'anticorps dans le lait ainsi que la persistance de celui-ci après la naissance : les concentrations d'ixekizumab dans le lait étaient très faibles, suggérant un apport en médicament négligeable pour le nourrisson. Néanmoins les auteurs ont retrouvé cet anticorps chez les nourrissons jusqu'à six mois après leur naissance, confirmant la nécessité d'une précaution concernant les vaccins vivants atténués chez ces enfants dont nous avons déjà parlé.

De par la mise sur le marché récente de ces deux thérapeutiques, aucune donnée n'a pour le moment été publiée à ma connaissance dans des études ou cas rapportés chez la femme enceinte.

Toutes les molécules de biothérapies ci-dessus sont classées dans la catégorie B de la FDA, suggérant un risque faible pour la grossesse et le fœtus. Cependant, comme pour tout nouveau médicament, les autorités sanitaires et les prescripteurs préfèrent avoir de plus amples informations sur l'utilisation de celui-ci avant de l'administrer à des femmes enceintes. La prudence est donc de mise pour l'utilisation de certains de ces biologiques dans le cadre de la grossesse d'une femme atteinte de psoriasis.

→ **Biothérapies : avec prudence, de préférence l'étanercept de par sa conformation**

3. Recommandations existantes

Il existe des recommandations pour la prise en charge de la femme enceinte atteinte de psoriasis qui sont contenues dans les guidelines européennes (réactualisées après la mise sur le marché de l'apremilast et du secukinumab) du traitement systémique du psoriasis vulgaire. Les experts ont formé des consensus pour les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse dans le futur proche⁹⁸ :

- Il est fortement recommandé en première ligne d'utiliser des émoullients topiques, ainsi que des dermocorticoïdes d'activité faible à modérée pour une courte durée.
- Si ces traitements ne suffisent pas, les experts recommandent la photothérapie UVB.
- Pour celles qui ont un psoriasis sévère nécessitant une thérapie systémique, pour qui le bénéfice dépasse le risque, les experts suggèrent l'utilisation de l'étanercept.
- Les experts précisent que dans aucun cas on ne doit utiliser l'acitrétine ou le méthotrexate comme traitement chez une femme enceinte ou voulant le devenir.

Ces recommandations sont bien en accord avec ce que nous venons de voir sur les traitements et les différentes études de tératogénicité, mis à part que les experts ne mentionnent pas l'utilisation possible de la ciclosporine.

4. Exposition aux traitements pendant la grossesse en Haute-Garonne

Afin de pouvoir évaluer le nombre de femmes psoriasiques enceintes et traitées par au moins une molécule anti-psoriasique (qu'elle soit topique ou systémique), j'ai décidé de faire une recherche ciblée dans la base de données EFEMERIS. Cette base est nommée ainsi pour Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques. Elle fournit des données fiables sur la période d'exposition aux médicaments, le suivi des enfants nés jusqu'à deux ans après leur naissance, ainsi que sur les interruptions de grossesse pour des femmes sous le régime général de l'Assurance Maladie en Haute-Garonne. La base permet d'observer les prescriptions de médicaments aux femmes enceintes mais aussi d'évaluer les risques malformatifs et fœtotoxiques.

Après ma requête auprès de la pharmacovigilance, un rapport basé sur les données d'EFEMERIS m'a été transmis concernant l'exposition des femmes enceintes à certains traitements utilisés pour le psoriasis pour la période de juillet 2004 à décembre 2015. Ceci correspond à 114 159 grossesses. L'ensemble des traitements étudiés, le nombre de grossesses exposées ainsi que la période d'exposition sont présentés en annexe 4. La limite de cette base est qu'on ne peut pas identifier l'indication pour laquelle sont prescrits les médicaments. Hors la plupart des médicaments étudiés dans le rapport n'ont pas que le psoriasis comme indication, mis à part le Zorac[®] (tazarotène). Avec ces résultats, nous ne pouvons donc pas savoir si ces femmes enceintes étaient réellement atteintes de psoriasis, ou plutôt d'autres pathologies.

Le tazarotène est contre-indiqué lors de la grossesse. Lors de la période d'étude du rapport, il n'a concerné que deux grossesses (seulement deux pendant le premier trimestre, sûrement lorsque ces femmes ne connaissaient pas encore l'existence de leur grossesse). De plus ce médicament n'est pas couramment prescrit. En effet, grâce à la base de données Médic'AM de l'Assurance Maladie qui recense tous les médicaments remboursés en France⁹⁹, j'ai pu voir que les remboursements de tazarotène ne représentaient que 4 079 boîtes en 2016 (pour environ deux millions de patients atteints en France, soit 0,2%). A titre de comparaison, 7 185 503 boîtes des différentes formes de Diprosone[®] ont été remboursées cette année-là. Afin d'être le plus large possible, et malgré la limite de ne pas savoir si l'indication est la bonne, j'ai décidé d'étudier l'ensemble des spécialités possibles dans le but d'avoir une idée du nombre de ces prescriptions pour les femmes enceintes.

Au moins 7 188 grossesses ont été exposées à au moins un des médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis avant ou au cours de la gestation. Parmi elles, 7 145 concernaient au moins un médicament topique, et seulement 58 au moins un médicament systémique. Cela correspond bien aux recommandations vues précédemment, à savoir que l'on préférera toujours un médicament topique qu'un systémique pour le traitement d'une femme enceinte.

Concernant les traitements topiques, on remarque pendant la période étudiée que :

- Pour les dermocorticoïdes, beaucoup de femmes ont été exposées tout au long de leur grossesse (5 070). Ce sont ceux d'activité modérée à forte qui sont utilisés

préférentiellement par rapport à ceux d'activité très forte, et ce tout au long de la grossesse.

- Pour les dérivés de la vitamine D, associés ou non à un dermocorticoïde, peu de femmes ont été exposées (164), et ce surtout au début de la grossesse.
- Pour les kératolytiques associés à un dermocorticoïde, ils sont surtout utilisés au début de la grossesse (436 femmes exposées).

Concernant les traitements systémiques, on remarque pendant la période étudiée que :

- Pour l'acitrétine, seulement une femme a été exposée lors de son premier trimestre uniquement.
- Pour le méthotrexate, cinq femmes ont été exposées, quatre pendant le premier trimestre et une lors du dernier.
- Pour la ciclosporine, 14 femmes ont été exposées, généralement tout au long de la grossesse.
- Pour les biothérapies, 37 femmes ont été exposées, la plupart du temps au cours des deux premiers trimestres.

Pour des raisons techniques et méthodologiques, je n'ai pas pu obtenir les liens entre ces expositions et les potentiels effets néfastes engendrés. Avec les résultats de ce rapport de la base de données EFEMERIS, on peut néanmoins observer que les traitements les plus utilisés chez la femme enceinte sont les traitements topiques, et parmi eux les dermocorticoïdes. Les contre-indications des traitements topiques et systémiques sont bien respectées. La période d'exposition des biothérapies correspond à ce que nous avons vu précédemment, à savoir que l'on évite les injections lors du dernier trimestre. Tout ceci permet de nous conforter dans ce que nous avons vu précédemment concernant l'utilisation des différents médicaments anti-psoriasiques chez la femme enceinte.

5. Pistes thérapeutiques

De par la complexité de la physiopathologie du psoriasis, il existe de nombreuses nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses pour le traitement du psoriasis sévère, dont pourraient peut-être bénéficier par la suite les femmes enceintes^{28,100} :

- Devraient bientôt arriver sur le marché : un autre anti-IL17 qui a obtenu son AMM en juillet 2017 (brodalumab, Kyntheum®), deux molécules ciblant spécifiquement l'IL-23 qui sont en développement (guselkumab, tildrakizumab)
- En phase de développement très précoce mais prometteuses : anticorps monoclonaux inhibant les lymphocytes T, protéines de fusion chimériques à double action (co-inhibition du VEGF et du TNF α), inhibiteurs de facteurs de transcription et donc de certaines voies (comme la voie Th17 par exemple)

Comme pour la plupart des nouveaux médicaments, si ces molécules viennent à être mises sur le marché, l'utilisation pendant la grossesse chez l'humain ne fera probablement pas l'objet d'études. Le traitement d'une telle population ne pourra s'envisager qu'après des études sur les animaux rassurantes, ainsi qu'après un certain temps d'utilisation et de rapports de cas.

III. Prise en charge et conseil à l'officine

Le pharmacien d'officine est un acteur de première ligne de la santé publique. Il est celui que l'on peut venir voir sans rendez-vous, gratuitement, et sur une large plage horaire. Les délais de rendez-vous chez le dermatologue peuvent être parfois très longs, tout comme chez le généraliste où il faut parfois attendre plusieurs jours avant d'avoir un rendez-vous. Tout cela sans compter le délai d'attente une fois au cabinet. La consultation est souvent perçue comme étant trop rapide, la pathologie et sa prise en charge insuffisamment expliquées, et le patient ne se sent pas toujours libre de parler de sa maladie en détails. Pour des maladies chroniques comme le psoriasis, le pharmacien doit être un interlocuteur informé, accessible et à l'écoute. Le type de psoriasis le plus répandu étant le psoriasis en plaques (plus de 85% des cas), j'ai décidé d'axer les conseils sur ce type particulier de la dermatose.

En plus du manque d'accessibilité des médecins spécialistes et/ou généralistes, il a été démontré que leur vision de la maladie peut beaucoup différer de celle du patient : alors que les praticiens estiment que le symptôme contribuant le plus à la sévérité de la maladie est la localisation et la taille des lésions (52.9%), les patients estiment eux que c'est en majorité le prurit (38%) et la desquamation (21%)¹⁰¹. La différence observée entre les deux diagrammes présentés sur la Figure 15 met en lumière la dualité de perception de la maladie entre le patient et le praticien.

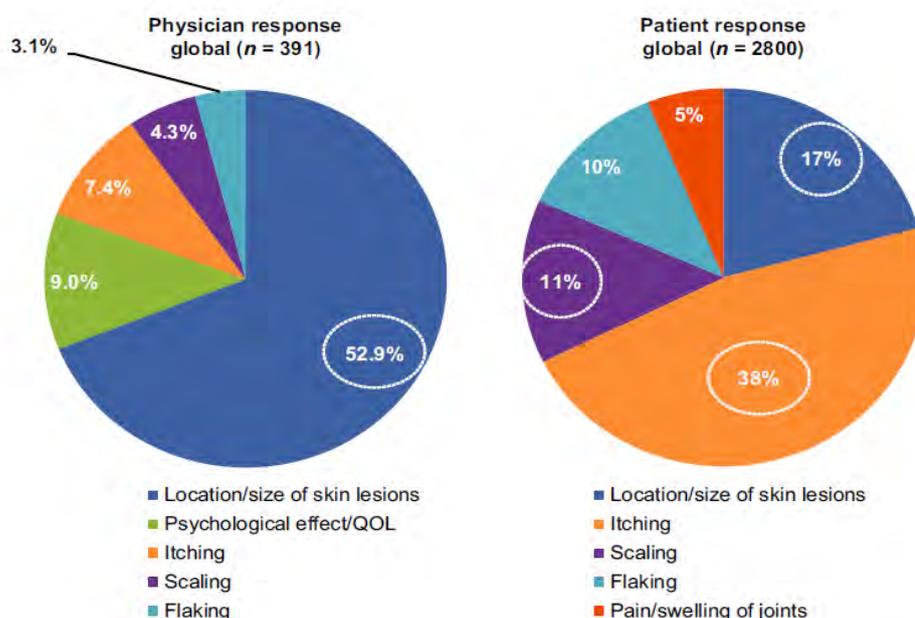


Figure 15. Répartition de l'importance des différents facteurs contribuant à la sévérité du psoriasis, selon 391 praticiens (physician response global) et selon 2800 patients (patient response global)¹⁰¹

Il a été démontré dans une étude publiée en 2017 qu'au moins 20% des patients psoriasiques n'étaient pas satisfaits de leur prise en charge¹⁰². Cette insatisfaction peut se

traduire de plusieurs manières : mécontentement vis-à-vis des dermatologues, du retard au diagnostic et à la prise en charge, des traitements reçus... Des études sur l'insatisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement ont effectivement montré un taux pouvant atteindre plus de 60% (galénique désagréable des traitements topiques, effets secondaires et caractère contraignant de la photothérapie, toxicité des traitements systémiques...). La délivrance au comptoir des traitements anti-psoriasiques, qu'ils soient topiques ou généraux, doit donc toujours s'accompagner de conseils d'utilisation et de prévention des effets secondaires.

A. Conseils associés aux traitements possibles lors de la grossesse

Il est important que les patients sachent que les traitements actuellement proposés pour le psoriasis permettent de le soigner, mais pas de le guérir. La distinction entre ces deux termes n'est pas forcément faite par les patients, qui pourront par conséquent montrer avec le temps des signes de lassitude vis-à-vis de leurs traitements. Une bonne compréhension de la maladie et des thérapies est indispensable pour une bonne observance et une bonne évolution de la maladie. Les conseils vis-à-vis des traitements que doit apporter le pharmacien lors de la délivrance sont donc primordiaux afin de pouvoir espacer les poussées et de diminuer leur sévérité. Je ne présenterai ici que les conseils associés à une délivrance des médicaments utilisables chez la femme enceinte.

1. Traitements topiques

a. Dermocorticoïdes

Comme nous l'avons vu précédemment, les dermocorticoïdes font partie du traitement de choix du psoriasis cutané chez la femme enceinte, voici donc quelques conseils pratiques à donner lors de leur délivrance :

- Règle de la phalange : une quantité de crème ou pommade déposée sur la dernière phalange de l'index doit traiter une zone de peau correspondante à la surface de deux paumes de mains. Une phalange correspond à 0,5 grammes, un tube de 30g de dermocorticoïdes contient donc 60 unités phalanges.
- Application une à deux fois par jour selon la spécialité et la prescription, de préférence le soir, uniquement sur les lésions et en massant très légèrement. Celle-ci doit se faire jusqu'à disparition complète des lésions inflammatoires, jusqu'à la dernière rougeur. Le pharmacien peut prendre une image parlante pour illustrer ce conseil : les pompiers éteignent un feu jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune braise pour éviter une reprise. C'est pareil pour le psoriasis, on doit supprimer totalement l'inflammation pour éviter la rechute d'une poussée et une aggravation de la maladie.
- Le tube de dermocorticoïde peut être placé au réfrigérateur quelques minutes avant application, le froid permet de calmer le prurit et peut soulager la patiente.
- Bien se laver les mains après application.
- Il est important de surveiller la quantité de tubes utilisés par mois par la patiente : un trop grand nombre de tubes signifieraient que la maladie n'est pas contrôlée par les dermocorticoïdes seuls et qu'il faudrait revoir la thérapie, locale ou peut être générale.
- Après blanchiment obtenu grâce à de fortes doses de dermocorticoïdes, un arrêt progressif peut être souhaitable pour éviter un effet rebond. On peut diminuer la fréquence des applications et/ou utiliser un corticoïde d'activité plus faible.

- On n'applique pas de dermocorticoïdes si l'on suspecte une infection (rougeur plus intense, pus, suintement jaunâtre etc...) car cela l'aggraverait.
- Les effets indésirables de ces molécules sont rares quand elles sont utilisées correctement et au bon dosage. Plus la durée d'application sera longue et la molécule puissante et plus ces effets seront en effet nombreux et intenses. Ils se traduisent alors le plus souvent par de l'atrophie cutanée, de la couperose, des vergetures, de l'hypertrichose ou de l'acné.

Délivrance au comptoir d'un tube de dermocorticoïdes :

- Règle de la phalange
- Application jusqu'au blanchiment total de la plaque
- Lavage des mains après application

b. Autres traitements locaux possibles mais non recommandés

- Dérivés de la vitamine D : peuvent être irritants en début de traitement mais cette irritation disparaît avec le temps, il est donc important de prévenir les patientes pour qu'elles puissent continuer leur traitement. Se laver les mains après utilisation. Respecter une dose maximale de 100g par semaine, soit un tube de pommade. En cas d'association avec un dermocorticoïde, l'un des traitements doit être appliqué le matin et l'autre le soir.
- Tacrolimus : applications sur les lésions en traitement d'attaque deux fois par jour jusqu'à disparition puis en entretien une fois par jour deux fois par semaine. Bien laver les mains après utilisation. Un délai de deux heures doit être respecté avec l'application d'un émollissant sur la zone traitée. Une protection solaire est nécessaire durant le traitement.

2. Traitements généraux

a. Photothérapie : UVB

Comme vu précédemment, le traitement par photothérapie UVB est le traitement général de référence du traitement du psoriasis chez la femme enceinte. Même si le traitement ne se délivre pas à l'officine, on peut tout de même apporter quelques conseils aux patientes qui en bénéficient :

- Ne pas s'exposer au soleil ou haute protection solaire (SPF50 = Sun Protection Factor) après les séances pour éviter un « surdosage » en UV et donc des brûlures cutanées.
- De plus, l'exposition aux UVB pendant la grossesse peut accroître le risque de mélasma ou « masque de grossesse », taches hyper pigmentées au niveau du visage et/ou du cou.

- **Conseil pour les femmes sous photothérapie UVB : se protéger du soleil tout au long de la grossesse, pas seulement après les séances**

b. Ciclosporine

- Le traitement s'effectue en deux prises par jour. Il est important de préciser que les comprimés doivent être pris avant le repas (une trentaine de minutes) afin d'augmenter

la biodisponibilité du médicament et ainsi diminuer les doses administrées (plus d'efficacité avec un moindre dosage, et moins d'effets indésirables).

- Les effets indésirables majeurs avec la ciclosporine sont la néphrotoxicité et l'augmentation de la pression artérielle, une surveillance régulière biologique et de la tension sont donc nécessaires pendant la durée de traitement. Le pharmacien peut par conséquent conseiller l'utilisation d'un auto-tensiomètre à la maison si la patiente en ressent le besoin. De par le risque d'immunosuppression induit, la patiente doit prévenir son médecin si un signe d'infection apparaît (fièvre, frissons...). Le pharmacien doit également vérifier que les vaccins de la patiente sont à jour.
- La ciclosporine est métabolisée par le CYP3A4. Il faudra donc conseiller à la patiente de ne pas consommer de pamplemousse (frais ou jus) car il inhibe ce cytochrome et augmenterait la biodisponibilité du médicament. Attention également à tous les médicaments inhibiteurs (macrolides, azolés...) et inducteurs du CYP3A4. La ciclosporine est elle-même inhibitrice de ce cytochrome, prudence donc avec tous les médicaments métabolisés par celui-ci (statines...).

Délivrance au comptoir de ciclosporine :

- **Prise 30 minutes avant le repas**
- **Surveillance tensionnelle et des signes d'infection**
- **Attention aux médicaments inducteurs/inhibiteurs du CYP3A4**

c. Biothérapies

Les biothérapies, bien que récentes sur le marché, pourraient être utilisées chez la femme enceinte et notamment l'étanercept. Il est néanmoins important d'apporter quelques précisions et conseils associés :

- Rassurer les patientes sur le délai d'efficacité des biothérapies, il est normal de ne pas observer d'effet immédiat après la ou les premières injections. L'évaluation de l'efficacité varie pour chaque spécialité, mais peut aller jusqu'à 28 semaines pour l'ustekinumab par exemple.
- Pour l'injection, sortir le médicament du frigo environ 15 minutes avant et réchauffer dans les mains si nécessaire pour diminuer la douleur. Une poche de froid peut préalablement être appliquée sur la zone d'injection pour un effet anesthésiant. La patiente doit effectuer une rotation au niveau des sites d'injection.
- Les biothérapies entraînent un risque d'immunosuppression, le pharmacien doit donc vérifier que les vaccins de la patiente sont à jour, et le cas échéant conseiller de se faire vacciner (notamment vaccin contre la grippe et le pneumocoque). Les vaccins vivants ne doivent cependant pas être administrés pour la même raison.
- De par le risque d'immunosuppression, il y a un risque accru d'infections materno-fœtales (toxoplasmose, listériose...). La patiente doit donc être vigilante à tout symptôme évoquant de telles infections, sachant que les anti-TNF α peuvent masquer une fièvre. La vigilance se doit donc d'être d'autant plus accrue pour tout symptôme anormal ressenti par la patiente.

Délivrance au comptoir d'une biothérapie :

- **Sortir le médicament du frigo 15min avant l'injection**
- **Rotation des sites d'injection**
- **Surveillance des signes d'infection**

B. Conseils hygiéno-diététiques

Afin d'être le plus précise possible, je ne vais ici présenter que des conseils hygiéno-diététiques spécifiques aux femmes enceintes atteintes de psoriasis, et non tous ceux pour une femme enceinte en bonne santé. Il est important de pouvoir soulager leurs symptômes, de prévenir l'apparition de nouvelles plaques, mais aussi d'agir sur les causes du psoriasis.

1. Conseils d'hygiène basiques

- Une bonne hygiène du corps et du visage est indispensable : on préférera les syndets (synthetic detergents, nettoyants moussants liquides sans savon) ou les pains surgras sans savon plutôt que les gels douches classiques (pH pas forcément adapté à celui de la peau) ou le savon de Marseille (trop décupant et asséchant). Pour aider les patientes à reconnaître les produits trop irritants et agressifs pour la peau, on peut leur conseiller de vérifier que le produit ne contienne pas de lauryl sulfate de sodium, surfactant anionique très présent dans les produits d'hygiène « classiques ».
- Les bains sont en général déconseillés car ils assèchent la peau, mais on peut en faire un s'il n'est pas trop long. L'eau doit être tiède (la chaleur réactive l'inflammation déjà présente dans les plaques) et une huile lavante doit y être ajoutée afin de neutraliser le calcaire et le chlore qui assèchent la peau. Les douches, plus conseillées, doivent également être courtes et avec une eau tiède. A la sortie de la douche ou du bain, il faut se sécher par tamponnements plutôt que frotter afin d'éviter les irritations et le phénomène de Koebner.
- Après la toilette, une hydratation quotidienne est indispensable, même si la peau psoriasique n'est pas obligatoirement une peau sèche. L'hydratation permet de diminuer les squames, de restaurer la barrière cutanée, d'espacer les poussées, de diminuer le prurit, et comme nous l'avons vu d'utiliser une moindre quantité de dermocorticoïdes. Cependant, l'hydratation quotidienne peut vite devenir une contrainte pour les patientes. Elles doivent donc essayer de l'assimiler à un geste beauté, à un réel soin pour leur peau avant d'appliquer leur éventuel traitement topique.
- Après la toilette et le soin, il convient de bien choisir son type de vêtement : on préférera les vêtements amples en coton, car les vêtements trop serrés peuvent être source de frottements et les textiles synthétiques de démangeaisons (et par conséquent de phénomène de Koebner).
- Les patientes doivent savoir qu'il est important de ne pas gratter leurs lésions ni d'arracher les squames, car cela ne fait qu'aggraver les symptômes et la durée de la poussée. Elles pourraient se dire qu'un gommage serait idéal pour enlever les squames, mais ce n'est pas conseillé car trop irritant. Pour diminuer les squames, seuls les traitements et l'hydratation sont conseillés et efficaces.

- **Douche tiède avec un produit adapté sans savon, séchage par tamponnements**
- **Hydratation quotidienne avec des produits adaptés**
- **Ne pas gratter les plaques ni arracher les squames**

2. Conseils d'hygiène de vie

- L'alcool et le tabac sont contre-indiqués pour la grossesse. Comme nous l'avons vu, ils sont également facteurs d'apparition et de gravité du psoriasis, mais aussi de résistance thérapeutique. Les conseils de sevrage pour une future mère psoriasique qui fume et/ou boit sont donc essentiels pour le pharmacien. On peut renvoyer la patiente vers son médecin traitant ou un médecin spécialisé, sa sage-femme, mais aussi vers des organismes spécialisés tels que le site tabac-info-service¹⁰³. Ce site participe à de nombreuses campagnes de sensibilisation et offre un espace de dialogue et de conseils. Il permet aussi aux professionnels de santé d'accéder à des documents d'information et d'aide au sevrage à distribuer aux patients, dont certains sont spécifiques à la grossesse¹⁰⁴. Depuis le 1^{er} novembre 2016, la sécurité sociale rembourse les substituts nicotiques d'aide au sevrage tabagique à hauteur de 150€/an pour tous les Français, ce qui peut se révéler être une réelle aide pour les patients.
- Les patientes doivent faire particulièrement attention au soleil, de par leur maladie dermatologique mais également de par la grossesse où comme nous l'avons vu le risque de mélasma est important. Une très haute protection solaire (SPF50) est donc à conseiller, et il est important de préciser que les patientes doivent se protéger également en hiver, même en cas de temps nuageux. Il existe pour améliorer le confort des patientes des crèmes de jour contenant des SPF afin de pouvoir s'hydrater tout en se protégeant du soleil.
- L'activité physique est importante même pendant une grossesse : il faut éviter une prise de poids excessive, en contrôlant son alimentation, mais également en maintenant une certaine activité. En effet, l'obésité ou le surpoids induisent un état pro-inflammatoire permanent néfaste pour le psoriasis. Il est conseillé aux femmes enceintes de faire de la marche (au moins 30min/jour), de la natation (bénéfique pour le dos) mais pas d'activités traumatiques (ex : ski, sports de combat, équitation, « running ») qui pourraient être néfastes pour la maman et l'enfant à naître. L'activité physique a également une action bénéfique non négligeable sur le stress et le moral des patientes.
- Comme nous l'avons vu, le stress est une composante importante du psoriasis, mais aussi de la grossesse. Les patientes doivent savoir se relaxer, gérer leur stress, et ce grâce à différentes techniques propres à chacune (ex : yoga, activité physique, balade en plein air). Le pharmacien peut conseiller différentes thérapies pour ce stress, comme l'homéopathie ou l'aromathérapie que nous allons voir par la suite.

- **Pas d'alcool ni de tabac**
- **Protection solaire tout au long de la grossesse**
- **Activité physique adaptée (natation, marche...)**
- **Gérer le stress**

3. Conseils diététiques

Les conseils diététiques sont primordiaux pour une femme enceinte, et peuvent être importants pour une femme atteinte de psoriasis. Le changement d'habitudes alimentaires ne doit cependant pas remplacer un traitement conventionnel mais plutôt être un adjuvant aux traitements en cours. Pour tous les conseils diététiques liés à la grossesse, un guide nutrition de la grossesse créé par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) dans le cadre du PNNS (Programme National Nutrition Santé) est disponible sur site de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé)¹⁰⁵. Voici des conseils particulièrement adaptés aux femmes psoriasiques :

a. Régimes hypocaloriques

Des études ont montré une diminution du PASI et du DLQI chez des patients ayant effectué un régime hypocalorique associé à de l'exercice comparés à un groupe contrôle. Il a également été démontré que la perte de poids peut améliorer l'efficacité de certains traitements, notamment les biothérapies et la ciclosporine¹⁰⁶. De tels régimes alimentaires sont cependant contre-indiqués chez la femme enceinte car sont sources de carences, et la croissance fœtale serait par conséquent compromise.

b. Oméga-3

Il existe deux types d'acides gras polyinsaturés (AGP) : oméga-3 (ω 3) et oméga-6 (ω 6). En général, on consomme trop peu d' ω 3 par rapport aux ω 6 (rapport de l'ordre de 1/20 alors que le rapport idéal est de 1/5)¹⁰⁷. Ces AGP ne sont pas synthétisés par l'organisme, l'apport est donc exclusivement alimentaire. Les principaux ω 3 sont l'acide docosahexaénoïque ou DHA et l'acide eicosapentanoïque ou EPA. Ils peuvent être retrouvés dans certains types d'aliments, d'origine animale (poissons gras, huiles de poisson comme l'huile de foie de morue) ou végétale (huile de noix, de colza, fruits à coques comme amandes, noix, noisettes).

L'acide arachidonique (AA) qui dérive des ω 6, et surtout son métabolite le leucotriène B4, font partie des médiateurs de l'inflammation du psoriasis. Ils ont d'ailleurs été retrouvés en plus grande quantité dans la peau psoriasique¹⁰⁸. Les ω 3 sont métabolisés par la même enzyme que l'AA. Par compétition, ils diminuent donc la transformation d'AA en leucotriène et atténuent par conséquent l'inflammation provoquée¹⁰⁹. On peut donc considérer que les ω 6 ont des propriétés pro-inflammatoires, alors que les ω 3 sont plutôt anti-inflammatoires. Ces ω 3 auraient un effet positif sur les poussées de psoriasis car ils peuvent moduler l'activité pro-inflammatoire induite par l'AA et les ω 6¹¹⁰.

L'efficacité de la consommation d'huile de poisson (riche en ω 3) sur les poussées du psoriasis a été évaluée par plusieurs études, et les résultats ont été assez contradictoires, montrant pour l'une une efficacité et pour l'autre une absence d'effet¹⁰⁶. La supplémentation en AGP pourrait diminuer les effets indésirables de certaines thérapies, et notamment la néphrotoxicité induite par la ciclosporine¹⁰⁶. Même si les effets bénéfiques des AGP sur le psoriasis sont actuellement discutés, une supplémentation raisonnable ne présente quasiment pas d'effets indésirables, et peut donc être conseillée aux femmes enceintes ou désireuses d'avoir un enfant. Les ω 3 possèdent également des actions bénéfiques sur le système cardiovasculaire, ce qui dans notre cas est intéressant à la vue des comorbidités plus largement retrouvées dans la population psoriasique (cf. partie I.C.3.).

Concernant la grossesse, l'apport en $\omega 3$ est nécessaire au bon développement du fœtus (notamment au niveau du système nerveux), mais aussi au bien-être de la maman (au niveau psychologique, une carence pouvant être responsable du baby-blues). L'apport suffisant en $\omega 3$ est donc indispensable pour une femme enceinte, surtout si elle est atteinte de psoriasis car ces AGP pourraient contribuer à l'amélioration de la maladie. Par conséquent on peut conseiller à ces patientes de manger des poissons gras bien cuits deux fois par semaine (pas plus car ils contiennent également certains composés nocifs comme le mercure), ainsi que des fruits à coque et de l'huile de colza ou de noix. Attention cependant à la consommation d'huile de foie de morue qui n'est pas recommandée chez la femme enceinte car elle contient également beaucoup de vitamine A (associée à des malformations du fœtus).

Comme nous venons de le voir, l'AA est impliqué dans une réponse inflammatoire aggravant le psoriasis. Cet acide est retrouvé en grande quantité dans les aliments à graisses saturées (viande rouge, œuf, friture...) qui sont par conséquent propices à l'inflammation¹¹¹. Une trop grande consommation de ces aliments est donc à éviter.

c. Vitamine D

L'efficacité des traitements topiques dérivés de la vitamine D est très bien reconnue, mais le potentiel bénéfique d'une supplémentation par voie orale reste incertain. En effet, plusieurs études ont été publiées avec des résultats contradictoires, concluant à une efficacité de la supplémentation ou au contraire à une absence d'amélioration au niveau du psoriasis¹⁰⁶.

La vitamine D joue un rôle majeur dans la minéralisation du squelette du bébé, et peut ne pas être produite en assez grande quantité, notamment chez les femmes peu ou pas exposées au soleil. Pour chaque grossesse, une supplémentation consistant en une ampoule de cholécalciférol à 100 000 UI est par conséquent recommandée par la HAS au 6^{ème} mois de grossesse¹¹². La vitamine D est retrouvée en grande quantité dans les mêmes poissons gras que ceux où l'on retrouve beaucoup d' $\omega 3$, le conseil de consommer ces aliments deux fois par semaine permet donc également un apport en cette vitamine.

d. Acide folique ou vitamine B9

Pour éviter une fermeture du tube neural trop précoce lors d'une grossesse, la HAS recommande de débiter la prise d'acide folique (400 μ g/jour) au moins plusieurs semaines avant la conception, jusqu'à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée. En effet, près de trois quarts des femmes en âge de procréer n'ont pas d'apports suffisants en vitamine B9. L'apport alimentaire de folates n'est en effet généralement pas suffisant car on ne consomme pas assez d'aliments qui en sont riches (épinards, mâche, melon, noix, châtaignes...). En 2010, seulement 40% des femmes ayant eu un enfant ont bénéficié d'une supplémentation, et pour 64% d'entre elles elle a été trop tardive par rapport aux recommandations¹¹³.

Comme nous l'avons vu précédemment, les patients atteints de psoriasis ont tendance à avoir un taux d'acide folique plus bas que la normale. De plus, il a été démontré que le taux d'acide folique était inversement proportionnel au PASI, suggérant une possible amélioration du psoriasis pour un taux plus élevé de vitamine B9¹⁰⁶. La supplémentation pour les femmes atteintes de psoriasis est par conséquent très importante. Il est donc indispensable que le pharmacien (qui est au plus près des patientes et qui peut être le premier témoin d'un désir de grossesse) conseille aux femmes en âge de procréer désireuses d'enfant de discuter avec leur médecin d'une telle supplémentation.

Il existe plusieurs compléments alimentaires spécifiques de la grossesse disponibles à l'officine contenant tous ces types d'acides gras, minéraux et vitamines :

- Femibion grossesse metafolin + DHA[®] : acide folique (800µg de folates), ω3 (200mg de DHA), vitamines B, C, D et E, fer, magnésium, iode...
- Gynefam plus[®] : acide folique (400µg), ω3 (146mg de DHA), vitamines B, D, E, fer, magnésium, iode...
- Synergia sérénité grossesse[®] : acide folique (400µg), ω3 (650mg dont DHA et EPA), vitamines B, C, D, E, magnésium, iode...

Cependant, l'ANSES a récemment mis en garde les consommatrices et les professionnels de santé sur ces compléments alimentaires en raison de signalements à la nutrivigilance. En effet, des cas d'hypercalcémies néonatales et d'hypothyroïdies congénitales seraient susceptibles d'être liés à la consommation de ces compléments¹¹⁴. La supplémentation en vitamine D et en iode ne doit donc pas être prise à la légère. L'ANSES souligne l'importance de ne pas cumuler les sources de vitamines et minéraux sans suivi biologique régulier. La prise de compléments alimentaires pour la femme enceinte doit se faire sous contrôle médical, le pharmacien ne devrait donc pas conseiller de lui-même ces produits. Pour résumer, les conseils diététiques que l'on peut donner aux femmes enceintes atteintes de psoriasis sont :

- **Eviter une prise de poids excessive et pratiquer un exercice physique adapté**
- **Pas de régime hypocalorique**
- **Consommer un poisson gras cuit deux fois/semaine (riche en ω3 et en vitamine D), des noix (riches en ω3 et en acide folique), de la mâche, du cresson (riches en acide folique)**
- **Eviter trop de viande rouge, œuf, friture car riches en ω6 sources d'inflammation**
- **Penser à discuter avec son médecin ou sa sage-femme de la supplémentation en acide folique en pré-conception et au début de la grossesse, ainsi que de la supplémentation en vitamine D au 6^{ème} mois de grossesse si besoin**
- **Eviter l'automédication avec des compléments alimentaires à la composition complexe (et contenant beaucoup de vitamine D et d'iode) sans besoins établis et sans avis médical**

C. Produits de parapharmacie

En complément des traitements du psoriasis, il est indispensable de trouver des produits d'hygiène et d'hydratation adaptés. Ces deux paramètres font en effet partie des clés de la prise en charge des poussées, et permettent également d'allonger les périodes de rémission. Le pharmacien a donc là un rôle très important à jouer dans le conseil associé à la délivrance. De nos jours, il existe un très large choix de produits et de gammes adaptés aux dermatoses, dont le psoriasis. Il est donc important de les connaître afin de pouvoir conseiller au mieux nos patients. Les produits adaptés au psoriasis sont souvent les mêmes que ceux adaptés pour la dermatite atopique car les bénéfiques recherchés sont les mêmes : hydratation, anti-irritation, anti-prurit...

1. Produits pour l'hygiène et les soins au quotidien

Voici quelques exemples de laboratoires ayant développé des gammes adaptés aux dermatoses du type psoriasis :

a. Avène®

- Gamme XeraCalm A.D (pour anti-démangeaisons)¹¹⁵
 - Hygiène : huile lavante relipidante (douche ou bain)
 - Soins : crème relipidante ou baume relipidant (beaucoup plus nourrissant que la crème). Ces soins sont dotés d'une technologie DEFI (Dispositif Exclusif Formule Intacte), un système de conditionnement qui permet de conserver la stérilité de la formule même après ouverture du tube. Ces produits ne contiennent donc pas de conservateurs. En plus de l'absence de parfum, cela peut être un bon argument de vente pour les futures mamans venues nous demander conseil
- Gamme Akérat¹¹⁵, crème corporelle ou crème pour zones localisées qui contiennent de l'acide salicylique (kératolytique) et des agents hydratants et apaisants, à appliquer en périodes de poussées

b. A-Derma®

- Gamme Exomega¹¹⁶
 - Hygiène : huile nettoyante émolliente, gel lavant émollient
 - Soins : baume, lait et crème émollissants (les conditionnements tubes sont également dotés de la technologie DEFI)

c. Ducray®

- Gamme Dexyane¹¹⁷
 - Hygiène : gel nettoyant surgras
 - Soins : crème émolliente et baume émollient (anti-irritations et anti-prurit)
- Gamme Kertyol P.S.O¹¹⁷ : crème kératolytique spécifique des états squameux en plaques à appliquer en périodes de poussées
- Gamme Ikériane¹¹⁷ : crème émolliente kératolytique à appliquer en périodes de poussées

d. La Roche-Posay®

- Gamme Lipikar¹¹⁸
 - Hygiène : huile lavante relipidante, syndet AP+ crème lavante relipidante (anti-irritations et anti-prurit), surgras douche crème ou pain
 - Soins : baume AP+ relipidant (anti-irritations et anti-prurit), stick AP+ (anti-prurit, peut être utilisé pour diminuer le prurit et par conséquent le phénomène de Koebner), lait relipidant
- Gamme Iso-urea Pso¹¹⁸ : baume MD psoriasis (élimine les squames, soulage les démangeaisons) à appliquer en périodes de poussées

e. Bioderma®

- Gamme Atoderm¹¹⁹
 - Hygiène : huile de douche relipidante, intensive gel moussant et pain
 - Soins : intensive baume (anti-prurit et renforce la barrière cutanée), SOS spray (apaise les démangeaisons en 60 secondes pour une efficacité de 6h)

f. Uriage[®]

- Gamme Xémose¹²⁰
 - Hygiène : huile lavante apaisante, syndet nettoyant doux
 - Soins : crème et cérat relipidant(e) anti-irritations, lait émoullient apaisant
- Gamme Kératosane¹²⁰ : gel-crème avec action kératolytique grâce à l'urée qu'il contient

→ **Produits d'hygiène et de soin spécifiques, adaptés à chaque type de patiente et de psoriasis**

2. Maquillage médical

Les patientes peuvent vouloir cacher leurs plaques de psoriasis. Mais la plupart ont souvent peur d'appliquer des produits sur leurs plaques en craignant une aggravation de celles-ci. Le pharmacien doit donc être là pour savoir conseiller les bons produits, aux femmes tout comme aux hommes. Tout maquillage doit s'appliquer après une bonne base d'hydratation qui va permettre de lisser les squames et de mieux accrocher le maquillage. Sans hydratation, un fond de teint sera absorbé par la peau sèche et les squames seraient visibles.

Plusieurs laboratoires proposent des gammes de maquillage médical, dont Couvrance d'Avène[®] et Tolériane de La Roche-Posay[®]. Elles offrent une excellente tolérance et une parfaite sécurité aux peaux les plus sensibles, dont font partie les peaux psoriasiques. Voici un exemple de rituel de soin en trois étapes pour camoufler une plaque de psoriasis :

a. Neutraliser

Pour neutraliser l'aspect inflammatoire d'une plaque, les patients peuvent appliquer un stick correcteur vert. La couleur verte va permettre par complémentarité de neutraliser les imperfections à dominante rouge comme la plaque psoriasique inflammatoire. Celui-ci doit s'appliquer au doigt afin d'appliquer la bonne dose de produit : la plaque doit devenir grise, si on voit apparaître du vert c'est que l'on a trop mis de pigments. L'application doit également se faire par tapotement pour ne pas irriter encore plus la plaque par frottements. Les sticks sont généralement résistants à l'eau, à la sueur et au transfert, afin de pouvoir tenir toute la journée en une seule application.

b. Corriger et unifier

Après avoir neutralisé la couleur rouge d'une plaque, on peut maintenant mieux la camoufler grâce à des crèmes de teint compactes. On les préfère aux fonds de teints fluides car elles contiennent beaucoup plus de pigments, ce qui permet une très forte correction. Celles-ci sont disponibles en plusieurs teintes adaptées à chaque peau. Ces crèmes de teint sont comme le stick résistantes à l'eau, à la sueur et au transfert. L'application doit se faire en tapotant avec une éponge afin de ne pas déplacer la correction du stick vert. Elles ont l'avantage de ne pas contenir de parfums ni de conservateurs, et de ne pas être occlusives ce qui permet à la peau de respirer. Pour choisir la bonne teinte, on teste le produit à côté de l'imperfection si celle-ci se situe sur le corps ou sur la base charnue du pouce pour une imperfection située sur le visage. SPF. Il faut toujours utiliser le maquillage en petite quantité : il est plus facile d'en ajouter que d'en retirer.

c. Fixer et matifier

Afin de pouvoir fixer et matifier la peau après les deux premières étapes, la patiente peut utiliser une poudre compacte. Comme après tout maquillage, pour prolonger sa tenue on peut terminer par une fine pulvérisation d'eau thermale à 20cm de la zone maquillée. En s'évaporant, l'eau va permettre de fixer la correction réalisée.

- **Stick correcteur vert pour cacher les rougeurs**
- **Crème de teint compacte pour camoufler les plaques et unifier**
- **Poudre compacte pour matifier et pulvérisation d'eau thermale pour fixer**

D. Homéo, Aroma et Phytothérapies

Ces trois types de thérapies peuvent être considérés comme des traitements alternatifs, mais il est important de notifier aux patients qu'ils doivent être complémentaires et non se substituer aux traitements médicamenteux.

1. Homéopathie

L'homéopathie se base sur plusieurs principes : appréhender le patient dans son individualité et dans sa globalité. De par son principe de dilution, il n'y a pas d'effets secondaires, de contre-indications ni de surdosage, l'homéopathie convient donc tout à fait au traitement d'une femme enceinte.

L'homéopathie doit constituer un complément aux traitements « classiques » mais en aucun cas une patiente ne doit arrêter son traitement de son propre chef pour se traiter exclusivement par homéopathie. En général pour les basses dilutions (4 et 5 CH) la posologie est de deux prises par jour de 5 granules, et pour les plus hautes dilutions (9 à 15 CH) d'une prise hebdomadaire d'une dose (ou de 10 granules). Selon la forme du psoriasis mais aussi selon la patiente, l'homéopathie peut agir sur les symptômes mais aussi sur les causes du psoriasis afin de diminuer les lésions cutanées et prévenir leur apparition.

Traitement de fond du psoriasis¹²¹ :

- *Sepia officinalis* : si pigmentation brune des lésions, notamment au niveau du visage, des plis ou des ongles
- *Psorinum* : si aggravation avec la chaleur et l'eau
- *Natrum muriaticum* : surtout pour le psoriasis du cuir chevelu, chez un sujet avec une peau très sèche
- *Arsenicum album* : si petites squames « poudreuses »
- *Arsenicum iodatum* : si squames plus grandes
- *Thuya* : pour un psoriasis corticodépendant, évolué et récidivant

Traitements à associer pour les facteurs favorisants¹²¹ :

- *Ignatia amara* : atténue les poussées liées au stress, aux traumatismes émotionnels
- *Staphysagria* : atténue les poussées liées aux humiliations, à des pressions sociales
- *Arnica montana* : diminue le phénomène de Koebner

→ Différentes souches à adapter en fonction des symptômes, des facteurs favorisants et aussi de la patiente

2. Aromathérapie

De manière générale, les huiles essentielles (HE) sont déconseillées chez la femme enceinte quelle que soit l'avancée de sa grossesse. En fonction des antécédents de la patiente et du nombre de semaines d'aménorrhée (contre-indication formelle pour le premier trimestre de grossesse et pour l'épilepsie), on peut néanmoins conseiller certaines HE, toujours en évaluant le rapport bénéfice/risque. Il est indispensable d'utiliser les HE dans un support, notamment dans une huile végétale (HV) afin d'éviter tout surdosage et ce d'autant plus pour les femmes enceintes.

Les propriétés que l'on va rechercher dans ces HE pour le traitement du psoriasis sont : anti-inflammatoire, anti-prurigineuse, immunomodulatrice, kératolytique, apaisante, anti-stress... Voici donc quelques exemples d'HE et d'HV intéressantes pour le psoriasis et utilisables chez la femme enceinte (à partir du second trimestre)^{111,122} :

a. Huiles végétales pour diluer les huiles essentielles

- HV de Calendula : anti-inflammatoire (grâce au fariadol qu'elle contient), nourrissante
- HV de Calophylle : anti-inflammatoire, cicatrisante

Pour une femme enceinte, le dosage d'une HE dans une HV ne devrait pas dépasser les 10% (10 gouttes d'HE dans 100 gouttes d'HV). L'application d'un tel mélange ne doit pas excéder quelques gouttes maximum trois fois par jour.

b. Huiles essentielles à conseiller

- HE de Tea tree : application par voie cutanée. Elle est anti-inflammatoire et immunomodulante (diminution de la production des lymphocytes) grâce au terpinène-4-ol qu'elle contient.
- HE de Camomille romaine : application par voie cutanée. C'est un puissant anti-inflammatoire qui a également des actions calmante et relaxante grâce aux esters monoterpéniques qu'elle contient.
- HE de Lavande vraie : administration par voie respiratoire en diffusion, ou par voie cutanée. On peut l'utiliser pour diminuer le stress souvent pourvoyeur de poussées. Cette HE est antalgique, apaisante et relaxante grâce au linalol qu'elle contient. Elle bénéficie d'une monographie EMA (European Medicines Agency)¹²³ (*Lavandula angustifolia* Mill., *aetheroleum*), dans laquelle il est néanmoins précisé que la sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. L'utilisation n'est donc pas recommandée, mais n'est contre-indiquée non plus. L'utilisation de cette HE par voie respiratoire pour les femmes enceintes est tout de même courante, et a priori sans danger pour le fœtus ou la maman¹²⁴.

c. Huiles essentielles contre-indiquées

Certaines HE peuvent être très efficaces dans le traitement du psoriasis, mais sont contre-indiquées chez la femme enceinte quelle que soit l'avancée de sa grossesse. Il est important de les connaître si une femme vient à la pharmacie pour les acheter, ayant vu sur internet ou ayant entendu parler de ces HE bénéfiques pour leur pathologie. Il s'agit :

- Des huiles essentielles kératolytiques, qui sont en général composées de cétones (contenues dans l'HE de romarin à camphre, à verbénone, de menthe, de cèdre...). Elles sont à proscrire pendant toute la grossesse en raison de propriétés neurotoxiques et abortives.
- De l'huile essentielle de gaulthérie, connue pour être un très bon anti-inflammatoire, qui est contre-indiquée tout au long de la grossesse en raison de sa composition (99,5% de salicylate de méthyle).

On retrouve sur certains livres ou sites des propositions de mélanges de plusieurs HE, mais on évitera ces mélanges synergiques chez la femme enceinte. En effet une seule huile étant déjà un mélange complexe de composés réactifs, les mélanger impliquerait ne plus maîtriser les réactions pouvant survenir, et donc multiplier les effets indésirables potentiels.

→ **Voie cutanée : HE de Tea tree, Camomille romaine ou Lavande vraie diluée (maximum 10% et trois fois/jour) dans HV de Calophylle ou Calendula**
 → **Contre-indications : HE contenant des cétones, HE de Gaulthérie**

3. Phytothérapie

La phytothérapie peut être également bénéfique au traitement du psoriasis : certaines plantes possèdent en effet des propriétés intéressantes semblables à celles des huiles essentielles. Pour les patientes, la thérapie par les plantes peut souvent être synonyme de naturel, et donc de « sans danger ». Or tout comme les HE, l'utilisation de certaines plantes pendant la grossesse est contre-indiquée. Le pharmacien doit donc savoir avertir les femmes sur ce point, et savoir quelles plantes peuvent être conseillées ou non.

a. Plantes à conseiller

- Pensée sauvage : calmante et cicatrisante, anti-inflammatoire et dépurative. Administration par voie orale, par infusion ou par voie cutanée.
- Gel d'aloès : très hydratant, cicatrisant. Administration par voie cutanée. Attention, le gel (contenu dans les feuilles de la plante) est utilisable pendant la grossesse mais le latex d'aloé vera (contenu dans la sève et utilisé comme laxatif stimulant) est contre-indiqué¹²⁵.

b. Plante contre-indiquée

- Bardane : plante la plus utilisée pour tout type de dermatose car elle est anti-inflammatoire de surface et régénératrice cutanée. Cependant, son utilisation n'est pas recommandée par l'EMA car elle aurait un effet stimulant sur les contractions utérines et pourrait donc entraîner une fausse-couche ou un accouchement prématuré¹²⁶.

→ **Pensée sauvage par voie orale ou cutanée, gel d'aloès par voie cutanée**
 → **Contre-indication : Bardane**

E. Cures thermales

Peu de patients le savent, mais des cures thermales dédiées aux problèmes de peau existent et peuvent être remboursées par la sécurité sociale en France.

Les cures thermales dédiées à la dermatologie sont au nombre de neuf dans notre pays. La plus importante étant celle de La Roche Posay® (plus de 50% des curistes de dermatologie), suivie par Saint-Gervais® et Avène®. Chacune des stations se caractérise par la composition de son eau thermale et des bienfaits apportés par celle-ci sur la peau. Par exemple, la particularité de l'eau thermale de La Roche Posay® est qu'elle est bicarbonatée calcique, riche en sélénium, ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoire, anti-prurigineuse, et cicatrisante, recherchées dans le traitement du psoriasis. L'eau thermale d'Avène® a quant à elle des propriétés anti-inflammatoire et immunomodulatrice (diminution de la prolifération des lymphocytes et de la production de cytokines).

Les bénéfices attendus d'une cure sont autant une amélioration des symptômes cliniques (blanchiment de la peau, diminution des squames et du prurit, espacement des poussées), que le changement d'environnement et le support psychologique apporté par une cure. Les soins comportent des douches (notamment filiforme, jet à haute pression qui permet de décapier les lésions et un assouplissement de l'épiderme), des pulvérisations, des bains, mais aussi des cures de boisson afin de détoxifier l'organisme. Des questions se posent néanmoins sur un réel effet bénéfique d'une cure thermale sur les pathologies en général : l'amélioration est-elle due aux soins effectués pendant la cure ou seulement à la relaxation et au dépaysement pendant ces trois semaines de thérapie ? Quel que soit la réponse à cette question, une cure thermale peut se montrer très bénéfique pour le psoriasis, voici une étude sur l'efficacité d'une cure de trois semaines à la station Avène® :

- Etude observationnelle de 8 ans évaluant l'évolution du PASI du début à la fin de la cure pour plus de 4000 patients psoriasiques¹²⁷. Elle a cependant été menée par des employés du laboratoire Avène® ce qui peut engendrer un conflit d'intérêt. A la fin de la cure, une diminution significative du PASI a été démontrée : plus de 50% en moyenne (Figure 16). Certains curistes ont vu leur PASI (et donc leur psoriasis en général) s'améliorer de plus de 75%. Les auteurs reconnaissent que l'amélioration des symptômes passe aussi par une approche multidisciplinaire (psychologie, effet de groupe, environnement, éducation thérapeutique).

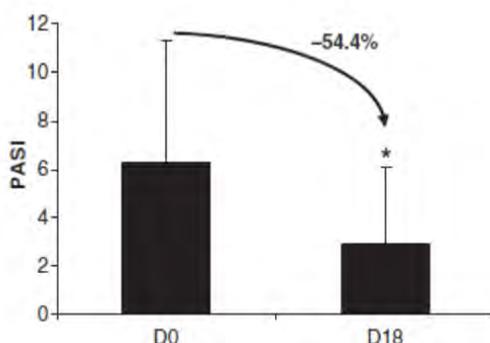


Figure 16. Evolution du PASI après 3 semaines de cure thermale à la station Avène®¹²⁷
D0 = jour d'arrivée à la cure, D18 = 18^{ème} jour de cure. * $p < 0.0001$ vs. D0

Cependant, la grossesse est en général une contre-indication à la cure thermale, sauf dans quelques stations ne comportant que peu de minéraux. Les eaux peuvent par exemple contenir du fluor (pouvant provoquer troubles digestifs et céphalées), ou du brome (pouvant provoquer troubles neurologiques, hépatiques, rénaux, pulmonaires, et perturbations du matériel génétique). Ces minéraux sont donc potentiellement dangereux pour le fœtus et/ou la maman¹²⁸. Si le médecin traitant juge que la patiente peut partir en cure après évaluation de la balance bénéfique/risque, le médecin thermal doit tout de même adapter la prescription des soins thermaux selon la période de la grossesse. Une surveillance plus attentive de l'infirmière sera observée pour ce type de patientes. Les précautions à respecter seront d'éviter le bain hydro-massant et la douche filiforme, trop agressifs pour une femme enceinte¹²⁹. La prise en charge d'une femme enceinte lors d'une cure thermale est donc complexe, qu'il s'agisse des stations possibles ou des soins contre-indiqués.

→ **Le pharmacien ne devrait pas conseiller de lui-même d'avoir recours à une cure thermale**

F. Structures spécifiques pour les patients atteints de psoriasis

Une aide qui peut être beaucoup plus bénéfique qu'on ne pourrait le penser pour les patients réside en l'existence de ces structures spécifiques au psoriasis et notamment les associations de malades.

Association France Psoriasis

En France, la seule association dédiée spécifiquement aux malades atteints de psoriasis est l'association France Psoriasis, créée en 1983. C'est une association loi 1901, reconnue d'utilité publique et agréée par le ministère de la santé. Elle réalise régulièrement des groupes de paroles pour les patients, des actions pour faire connaître la maladie au grand public et aux professionnels de santé, et encourage entre autres la recherche pour l'amélioration des traitements. Elle a même développé un réseau social de type forum, Psolidaires¹³⁰, qui permet aux patients de s'exprimer librement et de s'entre-aider afin de mieux vivre leur maladie. Ce type d'association apporte avant tout un soutien psychologique et social indispensable aux patients et à leurs proches. Grâce à elle, les patientes pourront s'informer d'avantage, et surtout échanger avec des personnes ayant vécu les mêmes choses.

→ **Renvoyer au besoin les patientes vers des associations de patients d'écoute, de partage et de conseils**

On peut maintenant observer que le pharmacien dispose de nombreux moyens de conseiller une femme enceinte atteinte de psoriasis. En tenant compte de ses antécédents, de ses comorbidités, du type et de la sévérité de son psoriasis ainsi que de ses désirs, l'officinal a la capacité de délivrer des conseils personnalisés et de proposer à chaque femme des produits adaptés.

Afin de pouvoir aider le pharmacien ainsi que son équipe, j'ai décidé de réaliser deux tableaux conseils « Psoriasis et grossesse » présentés en annexe 5 et 6. L'objectif de ces tableaux est de permettre à l'équipe officinale de connaître d'une part les traitements possibles lors d'une grossesse, et d'autre part de savoir quoi conseiller à la patiente en fonction de ses désirs et de ses habitudes :

- Exemple 1 : si la patiente est sous traitement dermocorticoïdes et qu'elle s'inquiète car elle est enceinte. Elle envisage même d'arrêter son traitement quitte à ce que son psoriasis s'aggrave. Grâce au tableau, on peut voir qu'elle n'a nul besoin de l'arrêter, ce traitement est possible et recommandé. Le tableau contient également les conseils associés à la délivrance.
- Exemple 2 : si la patiente a besoin de conseils sur un nouveau produit lavant, on peut rechercher dans le tableau les différentes gammes adaptées, ainsi que lui délivrer d'autres conseils généraux (douche tiède, séchage par tamponnements etc.).
- Exemple 3 : si la patiente a l'habitude de se traiter par homéopathie, on peut y trouver quelles souches lui conseiller en fonction des caractéristiques de son psoriasis mais également des facteurs favorisant son apparition.
- Exemple 4 : si la patiente a entendu dire ou vu sur internet que l'huile essentielle de gaulthérie est un produit révolutionnaire pour le psoriasis grâce à son action anti-inflammatoire « naturelle », on peut l'alerter immédiatement des dangers encourus et ne surtout pas lui vendre cette HE.

Ces tableaux permettent de se remémorer rapidement les différentes informations nécessaires à l'accompagnement de nos patientes enceintes psoriasiques. Ils peuvent par exemple être imprimés puis affichés ou stockés dans le back-office de l'officine.

CONCLUSION

Le psoriasis est une maladie dermatologique multifactorielle dotée d'une physiopathologie complexe. L'impact de la pathologie sur les patientes peut être très important et toucher différents aspects de leur vie. Parmi eux, le désir d'enfant et la grossesse peuvent devenir une réelle problématique.

La revue systématique de la littérature que j'ai menée a permis de souligner que l'évolution du psoriasis est dans la plupart des cas favorables lors de la grossesse. Au contraire, une exacerbation est plus largement observée chez les femmes en post-partum. La grossesse entraîne de nombreux changements hormonaux et immunitaires propres à chacune, ce qui conduit à l'hétérogénéité des réponses de l'organisme humain vis-à-vis de la grossesse.

Les médicaments actuellement disponibles pour prendre en charge le psoriasis sont nombreux et agissent sur différentes cibles. Malgré cela, mon travail de synthèse des études disponibles montre que peu d'entre eux peuvent être prescrits mais surtout recommandés à une femme enceinte. Ceci souligne la problématique que pose le traitement d'une telle population.

Peur pour le bébé, pour la continuité du traitement, mais aussi pour l'évolution de la maladie pendant la grossesse, beaucoup de craintes et de questions peuvent être présentes chez ces patientes. C'est pour cela que le pharmacien, professionnel de santé parmi les plus proches des patients et de leur réalité quotidienne, doit savoir être présent et répondre correctement à leurs interrogations. En plus de ce soutien psychologique, l'officinal détient un rôle primordial dans la prise en charge du psoriasis grâce à tous les conseils qu'il peut délivrer aux patientes. Conseils associés aux traitements, à l'hygiène de vie, diététique, produits de parapharmacie pour l'hygiène et les soins, homéo, phyto ou aromathérapie, le champ d'action de notre corps de métier est très large. Il permet d'associer à une thérapie souvent jugée insuffisante ou inadaptée par les patientes des habitudes et des produits accessibles à toutes. Tout ceci n'a qu'un seul but : aider nos patientes pour que chacune puisse vivre le mieux possible sa maladie.

Références bibliographiques

1. Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M., Ashcroft, D. M. & Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* **133**, 377–385 (2013).
2. Wallach, D. Conférence ‘La naissance du psoriasis’ aux Journées Dermatologiques de Paris [En ligne]. (1997). Available at: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhd/ecrits/psorias.htm>. (Accessed: 31st January 2018)
3. World Health Organization. Global report on psoriasis [En ligne]. (2016). Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
4. Griffiths, C. E. M. *et al.* The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br. J. Dermatol.* **177**, e4–e7 (2017).
5. Icen, M. *et al.* Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **60**, 394–401 (2009).
6. Dréno, B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **136**, S247–S251 (2009).
7. Association des collèges des enseignants d’immunologie des universités de langue française. Cours immunologie fondamentale L2 national [En ligne]. Available at: <http://allergo.lyon.inserm.fr/assim.htm>. (Accessed: 31st January 2018)
8. Beauvillain, C. & Jeannin, P. Cours immunité de la peau, Faculté de médecine Université Angers [En ligne]. (2011). Available at: <http://docplayer.fr/8020779-3-derm-1-epide-immunite-de-la-peau-dr-celine-beauvillain-pr-pascale-jeannin-annee-universitaire-2011-2012-ue-revetement-cutane-l2.html>. (Accessed: 31st January 2018)
9. Nosbaum, A. & Nicolas, J.-F. *Physiopathologie du psoriasis*. (European Journal of Dermatology, John Libbey Eurotext, 2009).
10. Nicolas, J.-F. Psoriasis : physiopathologie. Comment l’épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un ‘ménage à trois’ : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bull. Académie Natl. Médecine* **198**, 17–30 (2014).
11. Kagen, M. H., McCormick, T. S. & Cooper, K. D. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Scher. Res. Found. Workshop* **56**, 193–209 (2006).
12. Henseler, T. & Christophers, E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **13**, 450–456 (1985).
13. Matos, T. R. *et al.* Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17–producing $\alpha\beta$ T cell clones. *J. Clin. Invest.* **127**, 4031–4041 (2017).

14. Gudjonsson, J. E. *et al.* Distinct Clinical Differences Between HLA-Cw*0602 Positive and Negative Psoriasis Patients – An Analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-Typed Patients. *J. Invest. Dermatol.* **126**, 740–745 (2006).
15. Rademaker, M. *et al.* Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas. J. Dermatol.* (2017).
16. Boehncke, W.-H. & Schön, M. P. Psoriasis. *The Lancet* **386**, 983–994 (2015).
17. Guillet, G. & Cartier, H. *Dermatologie: guide pratique, dermatologie générale, dermato-allergologie, angéiologie-vénérologie.* (Heures de France, 1998).
18. Basavaraj, K. H., Ashok, N. M., Rashmi, R. & Praveen, T. K. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis: Role of drugs - psoriasis. *Int. J. Dermatol.* **49**, 1351–1361 (2010).
19. Kemula, M. Médicaments inducteurs de psoriasis. *Thérapeutiques En Derm.-Vénérologie* **212**, 1–4 (2012).
20. Ceovic, R. *et al.* Psoriasis: Female Skin Changes in Various Hormonal Stages throughout Life—Puberty, Pregnancy, and Menopause. *BioMed Res. Int.* **2013**, 1–6 (2013).
21. Fortes, C. *et al.* Relationship Between Smoking and the Clinical Severity of Psoriasis. *Arch. Dermatol.* **141**, 1580–4 (2005).
22. Brenaut, E. *et al.* Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **27**, 30–35 (2013).
23. Snekvik, I. *et al.* Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J. Invest. Dermatol.* **137**, 2484–2490 (2017).
24. Dowlatshahi, E. A., Wakkee, M., Arends, L. R. & Nijsten, T. The Prevalence and Odds of Depressive Symptoms and Clinical Depression in Psoriasis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Invest. Dermatol.* **134**, 1542–1551 (2014).
25. Halioua, B. *et al.* Extent of misconceptions, negative prejudices and discriminatory behaviour to psoriasis patients in France. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **30**, 650–654 (2016).
26. France Psoriasis. Enquête inédite sur l’impact du pso dans la vie professionnelle [En ligne]. (2017). Available at: <https://francepsoriasis.org/enquete-inedite-limpact-pso-vie-professionnelle/>. (Accessed: 31st January 2018)
27. ANSM & Assurance Maladie. Conditions de prescriptions et de délivrance de l’acitrétine (Soriatane®) chez les femmes en âge de procréer : Étude d’impact du renforcement de la réglementation [En ligne]. (2017). Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6306f3ba1914189c5801ac6d45ae3e56.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
28. Site web de l’Association France Psoriasis [En ligne]. Available at: <https://francepsoriasis.org/>. (Accessed: 31st January 2018)

29. Cohen-Barak, E., Nachum, Z., Rozenman, D. & Ziv, M. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis and pregnancy outcomes. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **25**, 1041–1047 (2011).
30. Bobotsis, R., Gulliver, W. P., Monaghan, K., Lynde, C. & Fleming, P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br. J. Dermatol.* **175**, 464–472 (2016).
31. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J. Clin. Epidemiol.* **62**, 1006–1012 (2009).
32. Mowad, C. M. *et al.* Hormonal influences on women with psoriasis. *Cutis* **61**, 257–260 (1998).
33. Niepiekło-Miniewska, W., Baran, W., Szepietowski, J. C., Nowakowska, B. & Kuśnierczyk, P. Lack of detectable fetal microchimerism in psoriasis vulgaris lesions and in non-affected skin in spite of its presence in peripheral blood CD34-positive and CD34-negative cells. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **31**, 114–118 (2017).
34. Kanda, N. & Watanabe, S. 17 β -estradiol Inhibits the Production of Interferon-induced Protein of 10kDa by Human Keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* **120**, 411–419 (2003).
35. Farber, E. M., Bright, R. D. & Nall, M. L. Psoriasis. A questionnaire survey of 2,144 patients. *Arch. Dermatol.* **98**, 248–259 (1968).
36. Dunna, S. F. & Finlay, A. Y. Psoriasis: improvement during and worsening after pregnancy. *Br. J. Dermatol.* **120**, 584 (1989).
37. Boyd, A. S., Morris, L. F., Phillips, C. M. & Menter, M. A. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int. J. Dermatol.* **35**, 169–172 (1996).
38. Park, B. S. & Youn, J. I. Factors influencing psoriasis: an analysis based upon the extent of involvement and clinical type. *J. Dermatol.* **25**, 97–102 (1998).
39. Raychaudhuri, S. P., Navare, T., Gross, J. & Raychaudhuri, S. K. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int. J. Dermatol.* **42**, 518–520 (2003).
40. Murase, J. E., Chan, K. K., Garite, T. J., Cooper, D. M. & Weinstein, G. D. Hormonal Effect on Psoriasis in Pregnancy and Post Partum. *Arch. Dermatol.* **141**, (2005).
41. Kanda, N. & Watanabe, S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J. Dermatol. Sci.* **38**, 1–7 (2005).
42. Lin, X. & Huang, T. Impact of pregnancy and oestrogen on psoriasis and potential therapeutic use of selective oestrogen receptor modulators for psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **30**, 1085–1091 (2016).
43. Urano, R., Sakabe, K., Seiki, K. & Ohkido, M. Female sex hormone stimulates cultured human keratinocyte proliferation and its RNA- and protein-synthetic activities. *J. Dermatol. Sci.* **9**, 176–184 (1995).

44. Danesh, M. & Murase, J. E. The immunologic effects of estrogen on psoriasis: A comprehensive review. *Int. J. Womens Dermatol.* **1**, 104–107 (2015).
45. Ruiz, V., Manubens, E. & Puig, L. Psoriasis in pregnancy: a review (I). *Actas Dermosifiliogr.* **105**, 734–743 (2014).
46. Yip, L., McCluskey, J. & Sinclair, R. Immunological aspects of pregnancy. *Clin. Dermatol.* **24**, 84–87 (2006).
47. Aractingi, S. *et al.* HLA-G and NK Receptor Are Expressed in Psoriatic Skin. *Am. J. Pathol.* **159**, 71–77 (2001).
48. Gudjonsson, J. E. *et al.* Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br. J. Dermatol.* **148**, 233–235 (2003).
49. Site web du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes [En ligne]. Available at: <http://lecrat.fr/>. (Accessed: 31st January 2018)
50. Gelmetti, C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am. J. Clin. Dermatol.* **10 Suppl 1**, 7–12 (2009).
51. Watsky, K. L., Freije, L., Leneveu, M. C., Wenck, H. A. & Leffell, D. J. Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis* **50**, 383–386 (1992).
52. Avis de la HAS sur le DEXERYL® [En ligne]. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/dexeryl_07_12_2011_avis_ct11142.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
53. Roguedas-Contios, A.-M. & Garcia-Le Gal, C. Dermocorticoïdes en dermatologie : modes d'action, indications, contre-indications, modalités d'application. *Médecine Thérapeutique* **11**, 130–7 (2005).
54. Chi, C.-C., Wang, S.-H. & Kirtschig, G. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy. *JAMA Dermatol.* **152**, 934–935 (2016).
55. Edwards, M. J. *et al.* Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy. *Am. J. Med. Genet. A.* **120A**, 459–463 (2003).
56. Mahé, A. *et al.* The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **101**, 183–187 (2007).
57. Chi, C.-C., Mayon-White, R. T. & Wojnarowska, F. T. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J. Invest. Dermatol.* **131**, 884–891 (2011).
58. Chi, C.-C., Wang, S.-H., Mayon-White, R. & Wojnarowska, F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol.* **149**, 1274–1280 (2013).

59. Mygind, H., Thulstrup, A. M., Pedersen, L. & Larsen, H. Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **81**, 234–239 (2002).
60. Site web eVidal, accès Docadis [En ligne]. Available at: <https://evidal-vidal-fr.s.docadis.ups-tlse.fr/>. (Accessed: 31st January 2018)
61. Point d'information de l'ANSM. Rappel : Jamais d'AINS à partir du début du 6ème mois de grossesse [En ligne]. (2017). Available at: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-Jamais-d-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-grossesse-Point-d-Information>. (Accessed: 31st January 2018)
62. Etudes sur le médicament DOVONEX - calpotriene crème publiées par le fabricant LEO Pharma Inc. [En ligne]. (2017). Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=75541479-7a55-4e28-b693-04de56f73f7b>. (Accessed: 31st January 2018)
63. Menter, A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J. Am. Acad. Dermatol.* **43**, S31-35 (2000).
64. Bangsgaard, N., Rørbye, C. & Skov, L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am. J. Clin. Dermatol.* **16**, 389–398 (2015).
65. Franssen, M. E., van der Wilt, G. J., de Jong, P. C., Bos, R. P. & Arnold, W. P. A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products. *Acta Derm. Venereol.* **79**, 390–391 (1999).
66. Hyoun, S. C., Običan, S. G. & Scialli, A. R. Teratogen update: Methotrexate. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* **94**, 187–207 (2012).
67. Feldkamp, M. & Carey, J. C. Clinical teratology counseling and consultation case report: Low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* **47**, 533–539 (1993).
68. Lammer, E. J. *et al.* Retinoic Acid Embryopathy. *N. Engl. J. Med.* **313**, 837–841 (1985).
69. Barbero, P., Lotersztein, V., Bronberg, R., Perez, M. & Alba, L. Acitretin embryopathy: A case report. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* **70**, 831–833 (2004).
70. ANSM & Assurance Maladie. Étude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer durant la période 2007 à 2012 [En ligne]. (2014). Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6306f3ba1914189c5801ac6d45ae3e56.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
71. Raguideau, F. *et al.* Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin: compliance with acitretin pregnancy prevention plan recommendations. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **24**, 526–533 (2015).
72. Cheetham, T. C. *et al.* A risk management program aimed at preventing fetal exposure to isotretinoin: Retrospective cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **55**, 442–448 (2006).

73. Bar Oz, B., Hackman, R., Einarson, T. & Koren, G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* **71**, 1051–1055 (2001).
74. Paziana, K. *et al.* Ciclosporin Use During Pregnancy. *Drug Saf.* **36**, 279–294 (2013).
75. Lamarque, V., Leleu, M. F., Monka, C. & Krupp, P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with sandimmun. *Transplant. Proc.* **29**, 2480 (1997).
76. Mazzuocolo, L. D., Andrada, R., Pellerano, G., Neglia, V. & Abeldaño, A. Levels of cyclosporine in breast milk and passage into the circulation of the infant of a mother with psoriasis: Cyclosporine in breast milk. *Int. J. Dermatol.* **53**, 355–356 (2014).
77. Moretti, M. E. *et al.* Cyclosporine excretion into breast milk: *Transplantation* **75**, 2144–2146 (2003).
78. Roelandts, R. Mutagenicity and carcinogenicity of methoxsalen plus UV-A. *Arch. Dermatol.* **120**, 662–669 (1984).
79. Kurizky, P. S., Ferreira, C. de C., Nogueira, L. S. C. & Mota, L. M. H. da. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An. Bras. Dermatol.* **90**, 367–375 (2015).
80. Gunnarskog, J. G. Psoralen Photochemotherapy (PUVA) and Pregnancy. *Arch. Dermatol.* **129**, 320 (1993).
81. Stern, R. S. Outcomes of Pregnancies Among Women and Partners of Men With a History of Exposure to Methoxsalen Photochemotherapy (PUVA) for the Treatment of Psoriasis. *Arch. Dermatol.* **127**, 347 (1991).
82. Elefant, E. Pregnancy Outcome After Periconceptional and First-Trimester Exposure to Methoxsalen Photochemotherapy. *Arch. Dermatol.* **131**, 492 (1995).
83. Schmutz, J.-L. Flash sur la photothérapie en 2014. *Derm. Mag* **2**, 49–51 (2014).
84. Juzeniene, A., Stokke, K. T., Thune, P. & Moan, J. Pilot study of folate status in healthy volunteers and in patients with psoriasis before and after UV exposure. *J. Photochem. Photobiol. B* **101**, 111–116 (2010).
85. El-Saie, L. T., Rabie, A. R., Kamel, M. I., Seddeik, A. K. & Elsaie, M. L. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis. *Lasers Med. Sci.* **26**, 481–485 (2011).
86. Djokanovic, N., Klieger-Grossmann, C., Pupco, A. & Koren, G. Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod. Toxicol.* **32**, 93–97 (2011).
87. Katz, J. A. *et al.* Outcome of Pregnancy in Women Receiving Infliximab for the Treatment of Crohn’s Disease and Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Gastroenterol.* **99**, 2385–2392 (2004).
88. Lichtenstein, G. R., Cohen, R. D., Salzberg, B. A., Langholff, W. & Morgan, J. Pregnancy outcomes in patients with Crohn’s disease treated with Infliximab: results from the TREAT registry. *United Eur. Gastroenterol. J.* **1 Suppl 1**, A66 (2013).

89. Ruiz, V., Manubens, E. & Puig, L. Psoriasis in pregnancy: a review (II). *Actas Dermosifiliogr.* **105**, 813–821 (2014).
90. Carman, W. J., Accortt, N. A., Anthony, M. S., Iles, J. & Enger, C. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **26**, 1109–1118 (2017).
91. Pregnancy outcomes in women exposed to etanercept: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *J. Am. Acad. Dermatol.* **56**, AB10 (2007).
92. Chambers, C. D., Johnson, D., Luo, Y., Xu, R. & Jones, K. L. Pregnancy Outcome in Women Treated With Adalimumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: An Update on the OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Gastroenterology* **148**, S-405 (2015).
93. Burmester, G. R. *et al.* Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 414–417 (2017).
94. Horst, S. & Kane, S. The Use of Biologic Agents in Pregnancy and Breastfeeding. *Gastroenterol. Clin. North Am.* **43**, 495–508 (2014).
95. Venturin, C. *et al.* Fetal death in utero and miscarriage in a patient with Crohn’s disease under therapy with ustekinumab: case-report and review of the literature. *BMC Gastroenterol.* **17**, (2017).
96. Porter, M. L., Lockwood, S. J. & Kimball, A. B. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int. J. Womens Dermatol.* **3**, 21–25 (2017).
97. Clarke, D. O., Hilbish, K. G., Waters, D. G., Newcomb, D. L. & Chellman, G. J. Assessment of ixekizumab, an interleukin-17A monoclonal antibody, for potential effects on reproduction and development, including immune system function, in cynomolgus monkeys. *Reprod. Toxicol.* **58**, 160–173 (2015).
98. Nast, A. *et al.* European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **29**, 2277–2294 (2015).
99. Rapport Medic’AM annuel pour l’année 2016, données annuelles sur les médicaments remboursés par l’Assurance Maladie [En ligne]. (2017). Available at: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2016.php>. (Accessed: 31st January 2018)
100. Bouaziz, J. . Reste-t-il des voies à moduler dans le psoriasis ? Concepts actuels et futures voies. *Thérapeutiques En Derm.-Vénérologie* **256**, (2016).
101. Van de Kerkhof, P. C. M. *et al.* Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **29**, 2002–2010 (2015).
102. Mahé, E. *et al.* Patients atteints de psoriasis : analyse de la population insatisfaite de sa prise en charge. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **144**, 497–507 (2017).

103. Site tabac-info-service [En ligne]. Available at: <http://www.tabac-info-service.fr/>. (Accessed: 31st January 2018)
104. Site tabac-info-service espace professionnels de santé. Situations particulières : grossesse, allaitement et contraception [En ligne]. Available at: <http://pro.tabac-info-service.fr/Grossesse-allaitement-et-contraception/Des-outils-pour-votre-pratique>. (Accessed: 31st January 2018)
105. ANSES. Le guide nutrition de la grossesse [En ligne]. Available at: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1059.pdf>. (Accessed: 31st January 2018)
106. Murzaku, E. C., Bronsnick, T. & Rao, B. K. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **71**, 1053.e1-1053.e16 (2014).
107. Pomarède, N. L'alimentation et la peau : psoriasis, dermatite atopique, sécheresse, photoprotection, acné et vieillissement cutané. *Nouv Dermatol* **26 Suppl. 10**, 1–20 (2007).
108. Wolters, M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br. J. Dermatol.* **153**, 706–714 (2005).
109. Ricketts, J. R., Rothe, M. J. & Grant-Kels, J. M. Nutrition and psoriasis. *Clin. Dermatol.* **28**, 615–626 (2010).
110. Duarte, G., Barbosa, L. O. & Rosa, M. E. The management of psoriasis through diet. *Psoriasis Targets Ther.* **2**, 45–53 (2012).
111. Festy, D. *Ma bible des huiles essentielles: guide complet d'aromathérapie*. (LEDUC.S, 2012).
112. Commission de la transparence de la HAS sur le médicament UVEDOSE 100 000UI, solution buvable en ampoule. [En ligne]. (2013). Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12890_UVEDOSE_RI_Avis1_CT12890.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
113. Vincent, I. & Noirot, L. Folate et désir de grossesse : informer et prescrire au bon moment [En ligne]. Available at: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1430.pdf>. (Accessed: 31st January 2018)
114. ANSES. Compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes [En ligne]. (2017). Available at: <https://www.anses.fr/fr/content/complements-alimentaires-destines-aux-femmes-enceintes>. (Accessed: 31st January 2018)
115. Site web Eau thermale Avène [En ligne]. Available at: <https://www.eau-thermale-avene.fr/>. (Accessed: 31st January 2018)
116. Site web A-Derma [En ligne]. Available at: <https://www.aderma.fr/fr-fr>. (Accessed: 31st January 2018)
117. Site web Ducray [En ligne]. Available at: <https://www.ducray.com/fr-fr/>. (Accessed: 31st January 2018)

118. Site web La Roche-Posay [En ligne]. Available at: <https://www.laroche-posay.fr/>. (Accessed: 31st January 2018)
119. Site web Bioderma [En ligne]. Available at: <http://www.bioderma.fr/>. (Accessed: 31st January 2018)
120. Site web Uriage [En ligne]. Available at: <https://www.uriage.com/FR/fr>. (Accessed: 31st January 2018)
121. Masson, J.-L. *L'homéopathie de A à Z*. (2008).
122. Compagnie des sens. Se débarrasser d'un psoriasis avec les huiles essentielles [En ligne]. Available at: <https://www.compagnie-des-sens.fr/psoriasis-huiles-essentielles/>. (Accessed: 31st January 2018)
123. EMA. Monographie HE lavande vraie (*Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum) [En ligne]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/06/WC500128644.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
124. Couic Marinier, F. Conférence d'aromathérapie Le comptoir Aroma, niveau plante, dispensée par un docteur en pharmacie à la faculté de pharmacie de Toulouse. (2017).
125. Vidal EurekaSanté. Fiche sur l'Aloès (*Aloe vera*) [En ligne]. (2012). Available at: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aloes-barbadensis-vera-capensis.html>. (Accessed: 31st January 2018)
126. EMA. Monographie Bardane (*Arctium lappa* L., radix) [En ligne]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/04/WC500105233.pdf. (Accessed: 31st January 2018)
127. Merial-Kieny, C., Mengual, X., Guerrero, D. & Sibaud, V. Clinical efficacy of Avène hydrotherapy measured in a large cohort of more than 10,000 atopic or psoriatic patients: Benefit of hydrotherapy in atopic and psoriatic patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **25**, 30–34 (2011).
128. Entretien par e-mail avec le Docteur PAGES, médecin référent des Thermes de Rochefort. (2017).
129. Entretien par e-mail avec l'équipe des Thermes d'Avène. (2017).
130. Psolidaires : ensemble contre le psoriasis ! [En ligne]. Available at: <http://psolidaires.fr/>. (Accessed: 31st January 2018)

Table des abréviations

AA : Acide Arachidonique	HAS : Haute Autorité de Santé
AGP : Acides Gras Polyinsaturés	HE : Huile Essentielle
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien	HIV : Human Immunodeficiency Virus
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	HV : Huile Végétale
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	IFN γ : Interféron γ
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	IFX : Infliximab
BCG : Bacille de Calmette et Guérin	IL : Interleukine
BSA : Body Surface Area	LT : Lymphocyte T
CD : Cellule Dendritique	LB : Lymphocyte B
CL : Cellules de Langerhans	MTX : Méthotrexate
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité	PASI : Psoriasis Area and Severity Index
CNAM : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie	PNN : PolyNucléaire Neutrophile
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène	PNNS : Programme National Nutrition Santé
CPD : Conditions de Prescription et de Délivrance	PPG : Programme de Prévention des Grossesses
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes	PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
DALY : Disability-Adjusted Life Year	RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
DEFI : Dispositif Exclusif Formule Intacte	ROR : Rougeole Oreillons Rubéole
DHA : Acide DocosaHexaénoïque	SG : Semaines de Grossesse
DLQI : Dermatology Life Quality Index	SMR : Service Médical Rendu
E2 : 17 β -estradiol	SPF : Sun Protection Factor
EFEMERIS : Evaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques	TGr : Test de Grossesse
EMA : European Medicines Agency	TNF α : Tumor Necrosis Factor α
EPA : Acide EicosaPentanoïque	TREAT : Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool
ETN : Etanercept	Treg : Lymphocyte T Régulateur
FDA : Food and Drug Administration	UV : Ultra-Violet
	VEGF : Vascular endothelial growth factor
	ω 3 : oméga-3
	ω 6 : oméga-6

Tables des illustrations

Figure 1. Schéma d'une coupe transversale de l'épiderme (source : http://microbiologiemedicale.fr)	4
Figure 2. Sous-populations des LT CD4+ ⁸	6
Figure 3. Histologies de deux coupes de peau au même grossissement : peau psoriasique (à gauche) et peau normale (à droite) ¹⁰ . Caractéristiques de la peau psoriasique :	8
Figure 4. Physiopathologie du psoriasis en 5 étapes ¹⁰	9
Figure 5. Répartition mondiale des DALYs du psoriasis pour tous les âges et pour les deux sexes ³	19
Figure 6. Diagramme de sélection des articles pour la revue de la littérature	26
Figure 7. Evolution du psoriasis pour les patientes dans l'étude de Boyd AS et al ³⁷	28
Figure 8. BSA de chaque groupe de malades psoriasiques (study = femmes enceintes et control = femmes non enceintes) lors des différents check-points de l'étude ⁴⁰ . * = p<0.05.....	30
Figure 9. Evolution du BSA pendant la grossesse ⁴⁰	30
Figure 10. Rôles des œstrogènes sur les différentes cellules dermiques et épidermiques, relations avec la physiopathologie de certains états de la peau ⁴¹	32
Figure 11. Corrélation entre le taux d'hormones au 3 ^{ème} trimestre de grossesse et la réduction relative du BSA ⁴⁰	33
Figure 12. Evolution des conditions règlementaires en France de prescription et de délivrance de l'acitrétine ²⁷	46
Figure 13. Evolution du pourcentage de première délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance ou le jour de la délivrance entre 2007 et 2015 ²⁷	48
Figure 14. Evolution du taux de réalisation des tests de grossesse au cours du traitement entre 2007 et 2015 (tests effectués entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance) ²⁷	49
Figure 15. Répartition de l'importance des différents facteurs contribuant à la sévérité du psoriasis, selon 391 praticiens (physician response global) et selon 2800 patients (patient response global) ¹⁰¹	62
Figure 16. Evolution du PASI après 3 semaines de cure thermale à la station Avène ^{®127}	76
Tableau 1. Traitements topiques du psoriasis	21
Tableau 2. Traitements généraux du psoriasis	21
Tableau 3. Evolution du psoriasis pendant la grossesse pour chaque étude de la revue.....	27
Tableau 4. Evolution du psoriasis en post-partum pour les études de la revue l'ayant évalué	27
Tableau 5. Evolution du psoriasis pendant la grossesse en fonction de sa sévérité dans l'étude de Park & Youn ³⁸	28
Tableau 6. Classification FDA des médicaments en fonction de leur tératogénicité.....	36
Tableau 7. Classification des dermocorticoïdes en fonction de leur activité	38
Tableau 8. Présentation des différentes biothérapies contre le psoriasis	54

Image 1. Lésion élémentaire du psoriasis (source : https://www.dermnetnz.org/)	7
Image 2. Psoriasis unguéal (source : obtention grâce à Mme Livideanu, dermatologue).....	10
Image 3. Psoriasis en plaques sur le genou (source : https://www.dermnetnz.org/).....	10
Image 4. Psoriasis en gouttes (source : https://www.dermnetnz.org/).....	11
Image 5. Psoriasis pustuleux (source : obtention grâce à Mme Livideanu, dermatologue).....	11
Image 6. Psoriasis érythrodermique (source : https://www.dermnetnz.org/).....	12
Image 7. Psoriasis et phénomène de Koebner dû à un pansement (source : https://www.dermnetnz.org/)	15
Image 8. Psoriasis et phénomène de Koebner après une exposition solaire trop prolongée (source : https://www.dermnetnz.org/).....	16

Deux des photographies m'ont été transmises par Madame Livideanu, dermatologue au CHU Larrey de Toulouse (France), qui a autorisé leur publication dans cette thèse. Les autres photographies présentées proviennent du site DermNet New Zealand, une bibliothèque d'images en ligne. Celle-ci permet l'utilisation de ces photos à des fins éducatives et non commerciales conformément aux exigences réglementaires Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 (New Zealand), disponibles sur le site <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/nz/legalcode>.

Table des annexes

Annexe 1 : Formulaire de calcul du score PASI.

Annexe 2 : Formulaire de calcul du score DLQI.

Annexe 3 : Recommandations Vidal pour le traitement du psoriasis en plaques.

Annexe 4 : Rapport de la base de données EFEMERIS sur l'exposition des femmes enceintes aux traitements du psoriasis.

Annexe 5 : Tableau conseil Psoriasis et grossesse → traitements.

Annexe 6 : Tableau conseil Psoriasis et grossesse → conseils à l'officine.

Annexe 1



Psoriasis

Formulaire de calcul de score PASI

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
Erythème	0 = aucun 1 = léger 2 = modéré 3 = sévère 4 = très sévère				
Induration					
Desquamation					
Sous-totaux		A1 =	A2 =	A3 =	A4 =
<i>Multiplier chaque sous-total par le facteur associé à chaque région corporelle</i>					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1 =	B2 =	B3 =	B4 =
Score d'atteinte (%) pour chaque région corporelle (score pour chaque région de 0 à 6)	0 = aucun 1 = 1 à 9% 2 = 10 à 29% 3 = 30 à 49% 4 = 50 à 69% 5 = 70 à 89% 6 = 90 à 100%				
<i>Multiplier chaque sous-total B1, B2, B3 ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle</i>					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1 =	C2 =	C3 =	C4 =
Le score PASI du patient est la somme de C1 + C2 + C3 + C4				PASI =	

PASI : Psoriasis Area and Severity Index – 0 à 72

Annexe 2



DLQI

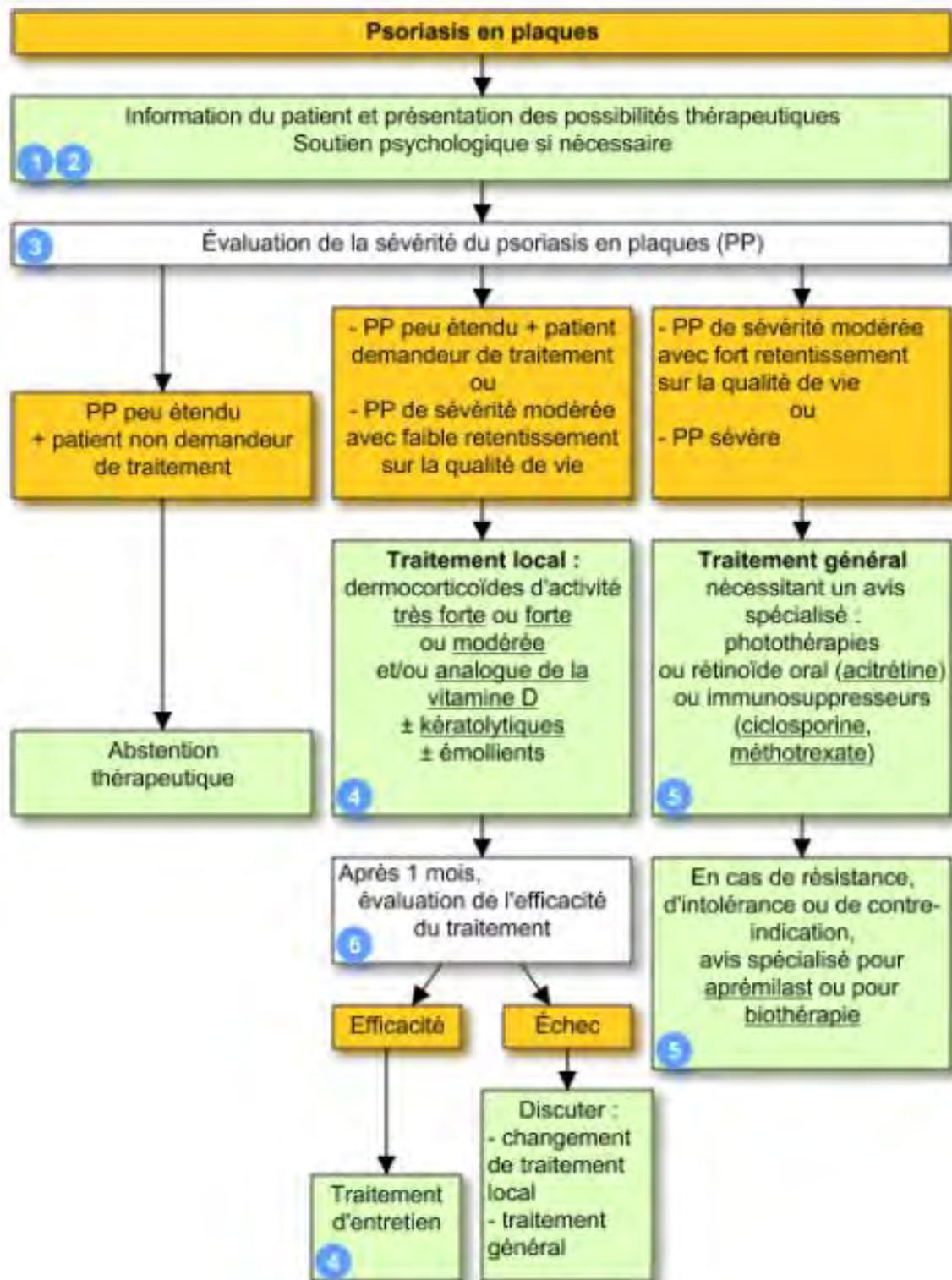
DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
3 Oui 0 Non 0 Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre **vie sexuelle** difficile ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 3



Annexe 4

Spécialités	Avant grossesse	Pendant grossesse	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3
	N=104 117	N=114 159	N=114 159	N=114 159	N=114 159
Au moins un médicament cité ci-dessous (N=7 188)	2 444 (2,3%)	5 315 (4,7%)	2 310 (2,0%)	2 065 (1,8%)	1 531 (1,3%)
<i>Au moins un médicament topique (N=7 145)</i>	2 403 (2,3%)	5 281 (4,6%)	2 277 (2,0%)	2 045 (1,8%)	1 518 (1,3%)
<i>Au moins un médicament systémique (N=58)</i>	47 (0,1%)	42 (0,04%)	37 (0,03%)	23 (0,02%)	13 (0,01%)
Clobex® (N=176)	97 (0,1%)	108 (0,1%)	71 (0,1%)	28 (0,02%)	27 (0,02%)
Diprosone® (N=4 000)	1 251 (1,2%)	2 977 (2,6%)	1 213 (1,1%)	1 132 (1,0%)	908 (0,8%)
Flixovate® (N=759)	223 (0,2%)	563 (0,5%)	209 (0,2%)	245 (0,2%)	156 (0,1%)
Locatop® (N=754)	212 (0,2%)	560 (0,5%)	200 (0,2%)	216 (0,2%)	170 (0,1%)
Locapred® (N=1 134)	304 (0,3%)	862 (0,8%)	365 (0,3%)	322 (0,3%)	208 (0,2%)
Diprosalic® (N=643)	255 (0,2%)	436 (0,4%)	257 (0,2%)	148 (0,1%)	72 (0,1%)
Daivobet® (N=268)	178 (0,2%)	117 (0,1%)	71 (0,1%)	39 (0,03%)	20 (0,02%)
Daivonex® (N=107)	68 (0,1%)	47 (0,04%)	34 (0,03%)	12 (0,01%)	11 (0,01%)
Zorac® (N=3)	2 (0,002%)	2 (0,002%)	2 (0,002%)	0 (0%)	0 (0%)
Protopic® (N=43)	33 (0,03%)	12 (0,01%)	8 (0,01%)	3 (0,002%)	3 (0,002%)
Imeth® (N=4)	3 (0,003%)	2 (0,002%)	1 (0,001%)	0 (0%)	1 (0,001%)
Novatrex® (N=5)	3 (0,003%)	3 (0,002%)	3 (0,002%)	0 (0%)	0 (0%)
Soriatane® (N=1)	0 (0%)	1 (0,001%)	1 (0,001%)	0 (0%)	0 (0%)
Neoral® (N=14)	9 (0,01%)	14 (0,01%)	11 (0,01%)	10 (0,01%)	7 (0,01%)
Enbrel® (N=13)	12 (0,01%)	9 (0,01%)	8 (0,01%)	4 (0,003%)	2 (0,002%)
Humira® (N=21)	20 (0,02%)	14 (0,01%)	14 (0,01%)	9 (0,01%)	3 (0,002%)
Stelara® (N=1)	1 (0,001%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Annexe 5 : Psoriasis et grossesse → traitements

Traitements anti-psoriasiques		Conseils associés aux traitements	
Topiques	Possibles et recommandés	Emollients + dermocorticoïdes d'activité faible à modérée	Règle de la phalange Application jusqu'au blanchiment total de la plaque
	Non recommandés mais possibles	Kératolytiques	Seulement en poussée
		Dérivés de la vitamine D	Irritation normale en début de traitement
		Tacrolimus	
	Contre-indiqués	Tazarotène	
Goudron de houille			
Généraux	Possibles et recommandés	Photothérapie UVB spectre étroit	Protection solaire
		Etanercept	Sortir le médicament du frigo 15min avant l'injection, rotation des sites, surveillance des signes d'infection
	Non recommandés mais possibles	Autres biothérapies	
		Ciclosporine	Prise 30min avant le repas, surveillance tensionnelle et des signes d'infection, attention aux médicaments ind/inh du CYP3A4
	Contre-indiqués	Méthotrexate	
		Acitrétine	
		Apremilast	
Puvathérapie			

Annexe 6 : Psoriasis et grossesse → conseils à l'officine

Conseils hygiéno-diététiques	Hygiène au quotidien	Douche tiède avec produit sans savon , séchage par tamponnements , hydratation quotidienne, ne pas gratter les plaques ni arracher les squames, éviter les gommages
	Hygiène de vie	Pas d'alcool ni de tabac , protection solaire tout au long de la grossesse, activité physique adaptée (natation, marche...), gérer le stress
	Diététique	Pas de régime hypocalorique ni de compléments alimentaires sans avis médical, consommer un poisson gras deux fois/semaine, des noix , de la mâche ... Penser à la supplémentation en acide folique dès le désir de conception, supplémentation en vitD au 6 ^{ème} mois
Conseils en parapharmacie	Gammes des laboratoires	Avène [®] → XeraCalm A.D, Akérat / A-Derma [®] → Exomega Ducray [®] → Dexyane, Kertyol P.S.O, Ikériane / La Roche Posay [®] → Lipikar, Iso-urea Pso Bioderma [®] → Atoderm / Uriage [®] → Xémose, Kératosane
	Maquillage médical	Stick correcteur vert pour cacher l' érythème , crème de teint compacte pour camoufler , poudre compacte pour matifier , eau thermale en pulvérisation pour fixer
Homéopathie	Traitement de fond	<i>Sepia officinalis</i> → si pigmentation brune / <i>Psorinum</i> → si aggravation à la chaleur et l'eau <i>Natrum muriaticum</i> → si pso du cuir chevelu et peau très sèche <i>Arsenicum album</i> → petites squames / <i>Arsenicum iodatum</i> → grandes squames <i>Thuja</i> → pso corticodépendant , évolué et récidivant
	Traitement des facteurs favorisants	<i>Ignatia amara</i> → stress , traumatisme émotionnel / <i>Staphysagria</i> → humiliations , pressions sociales / <i>Arnica montana</i> → diminue phénomène de Koebner
Aromathérapie	Huiles essentielles à conseiller	Tea tree , camomille romaine ou lavande vraie par voie cutanée
	Huiles végétales	Calendula ou Calophylle (dilution des HE à 10% max, 3 fois/jour)
	HE contre-indiquées	Cétones (romarin, menthe, cèdre...) et gaulthérie
Phytothérapie	Plantes à conseiller	Pensée sauvage → voie orale ou cutanée / Gel d'aloès → voie cutanée
	Plante contre-indiquée	Bardane
Associations de patients	Association France Psoriasis	Site avec actualités, informations, actions locales : https://francepsoriasis.org/ Réseau social et forum : http://psolidaires.fr/

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

ABSTRACT

PATIENT MANAGEMENT OF PSORIASIS DURING PREGNANCY : STATE OF KNOWLEDGE AND ROLES OF THE DISPENSARY PHARMACIST

SUMMARY :

Psoriasis is a multifactorial dermatologic disease with a complex pathophysiology that affects more than two million French people. This illness may have high repercussions and may greatly influence different aspects of patients' life. For instance, conception and pregnancy can become real issues for a woman in terms of both disease evolution and treatment decisions. This thesis aims to assess the impact of pregnancy on psoriasis using a systematic literature review. Furthermore, I have written a summary of studies published in medical literature. This synthesis investigates teratogenic or adverse effects of psoriasis treatments for the mother and her fœtus. Moreover, this project presents all dispensary pharmacist roles, from subject knowledge to pharmaceutical advice and support to psoriatic pregnant women.

**PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS PENDANT LA GROSSESSE :
ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ET RÔLES DU
PHARMACIEN D'OFFICINE**

RÉSUMÉ :

Le psoriasis est une maladie dermatologique multifactorielle dotée d'une physiopathologie complexe qui touche plus de deux millions de patients en France. L'impact de la pathologie peut être très important et toucher différents aspects de la vie des malades. Parmi eux, la conception et la grossesse peuvent devenir une réelle problématique pour une femme, tant au niveau de l'évolution de la maladie que de la prise en charge thérapeutique. Cette thèse a pour objectif d'évaluer l'impact de la grossesse sur le psoriasis grâce à une revue systématique de la littérature. D'autre part, une synthèse des études publiées dans la littérature ayant examiné la tératogénie et les effets indésirables des médicaments anti-psoriasiques sur la mère ou le fœtus a été réalisée. Ce travail présente également l'ensemble des rôles que doit tenir le pharmacien d'officine, tant en matière de connaissances sur ce sujet que de conseils associés ou de soutien aux patientes enceintes atteintes de psoriasis.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLÉS : Psoriasis - Grossesse - Revue systématique - Traitements - Pharmacien d'officine

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex

DIRECTEUR DE THÈSE :

Docteur Émilie JOUANJUS