UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2018** **THESE 2018 TOU3 2035**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

PAULIGNAN AMBRE

L'APPROCHE OFFICINALE DU PSORIASIS ET LES NOUVELLES THERAPIES ANTI-IL-17

Date de soutenance

25 juin 2018

Directeur de thèse: Mme COLACIOS CELINE

JURY

Président : AYYOUB Maha
1er assesseur : COLACIOS Céline
2ème assesseur : ROPARS Céline
3ème assesseur : CABOU Cendrine

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	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. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
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

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	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. BOUAJILA 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 COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAEVE 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 GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
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 MONTFERRAN 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 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 Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1er novembre 2015

RESUME

Le psoriasis est une maladie fréquente non contagieuse, qui touche 2 à 3% de la population française. Le psoriasis évolue par poussées et rémissions, ses manifestations cliniques et ses localisations sont variées. Cette dermatose chronique inflammatoire, sous la dépendance de facteurs génétiques et environnementaux, entraine des lésions cutanées douloureuses et gênantes. Elle influe de manière non négligeable sur la qualité de vie, avec des conséquences physiques et psychosociales.

En première intention, les traitements locaux (émollients, dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D, rétinoïdes, et kératolytiques) sont efficaces et bien tolérés lorsque la surface à traiter est modérée.

Si l'atteinte est plus étendue, il est préconisé d'utiliser la photothérapie et les traitements systémiques (immunosuppresseurs ou rétinoïdes oraux). Les biothérapies sont réservées aux personnes atteintes de psoriasis plus difficiles à traiter.

Parmi ces biothérapies, TALTZ (ixékizumab) et COSENTYX (sécukinumab) sont des anticorps monoclonaux qui bloquent la signalisation de l'IL-17. L'IL-17 (IL-17A) est une cytokine impliquée dans les réponses inflammatoires et immunitaires, qui intervient dans la pathogenèse du psoriasis, et du rhumatisme psoriasique. Ces nouveaux traitements représentent un progrès important et novateur dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

ABSTRACT

Psoriasis is a common non-contagious disease that affects 2% to 3% of the French population. Psoriasis has relapse and remission cycles. Its clinical manifestations and its locations are varied. This chronic inflammatory dermatosis, under the influence of genetic and environmental factors, causes painful and embarrassing skin lesions. It has a significant impact on the quality of life, with both physical and psychosocial consequences.

As a first-line treatment, local treatments (emollients, topical corticosteroids, vitamin D derivatives, retinoids, and keratolytics) are effective and well tolerated when the surface is treated.

If the damage is more extensive, it is recommended to use phototherapy and systemic treatments (immunosuppressants or oral retinoids). Biotherapies are only used for people with psoriasis that is more difficult to treat.

Among these biotherapies, TALTZ (ixekizumab) and COSENTYX (secukinumab) are monoclonal antibodies, which selectively target IL-17 signaling. IL-17 (IL-17A) is a cytokine that participates in inflammatory and immune responses and involved in the pathogenesis of psoriasis, and psoriatic arthritis. These news treatments represent a significant and innovative advance in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse,

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement ma directrice de thèse, Madame COLACIOS Céline, pour sa patience, sa réactivité, sa pédagogie, ses encouragements, ainsi que ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

A Mme ROPARS,

Je tiens à saisir cette occasion pour adresser mes profonds remerciements et ma reconnaissance à Mme ROPARS Céline, qui m'a encadré pendant mes stages. Vous m'avez donné ma chance.

A ma présidente de jury,

Je tiens à exprimer ma gratitude à Mme AYYOUB Maha, qui me fait l'honneur de présider ce jury.

A Mme CABOU,

J'ai apprécié suivre vos cours à la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse, et je suis d'autant plus honorée, que vous ayez accepté d'être membre du jury pour ma soutenance de thèse.

A mes collègues,

A cette équipe au top, qui me fait aller au travail, le sourire aux lèvres chaque matin. Je suis contente de passer mes journées avec vous.

A mes amis,

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai pu délaisser pendant certaines périodes d'examens ou de rédaction de ma thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagné tout au

long de ces années. Je suis si surprise en me disant que vous êtes si nombreux à rendre ma vie plus belle, et à être toujours présents malgré les années qui défilent. Je tiens énormément à vous tous, et j'espère partager encore plus de bons moments avec vous.

***Mélanie,** pour nos longues conversations de filles, **et Perco**, qui a le mérite de les supporter,*

***Antonin et Eugénie**, qui m'accueillent à chaque fois comme si j'étais chez moi,*

***Guillaume**, toujours là après tant d'années, et **Christelle,** il me tarde de mettre en route nos vendredis soir à trois,*

***Marion,** tu me manques, il faut vraiment qu'on se voit,*

***Mathilde**, ma minouch, du bac à sable à aujourd'hui et j'espère pour encore longtemps,*

***Elisabeth, Gaëlle, et Marine,** les copines qu'est-ce que ça fait du bien quand on se voit,*

***Edmond, Perrine, Aurélie, Marina, Isabelle, Julie, et Gwénaël,** des textos de soutien avant les examens aux soirées sans fin, tellement de bons souvenirs de ces années Paces et Pharma avec vous. Cette amitié, je l'espère va dépasser nos années facs pour encore très longtemps.*

***Jenny**, a quand notre prochain dîner presque parfait, soirée au Rex, ou week end à Saint-Chinian?*

***Oriane, Emeline, Raphy, Charlotte, Clémence, Inès, Sébinou, Marc, Victor, JB, Vincent, et Max F,** c'est quand notre prochaine soirée ?*

A ma famille,

A mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines,

A la famille SERRET,

A Yannickou, le chef gnou.

A ma binôme,

Comme le hasard fait bien les choses. Je n'aurai pas pu trouver meilleur binôme pour toutes ses heures passées en blouse blanche, qui se sont concrétisées par une très belle amitié.

A ma Kikounette,

Un soutien indéfectible dans mes études comme dans ma vie de tous les jours. Cette amitié est devenue une évidence. Ton optimisme rafraichissant, ton ouverture d'esprit enrichissante, et ton intégrité me donnent l'impression de me bonifier à ton contact.
A tous ces bons moments passés ensemble.
Bref, tu le sais, je serai toujours là pour toi.

A mes grands-parents,

A toi mamie, qui restait au téléphone avec moi tard le soir après les cours.
A vous tous, qui m'avez toujours encouragé, et donné beaucoup d'amour.

A ma jumelle et à mon petit frère,

Ma vie ne serait pas si bien sans vous.
A ces moments précieux partagés ensemble, à ce lien si particulier et si fort qu'on partage tous les trois. Vous êtes mes mimis pour la vie.

A mes parents,

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée pour ma mère et pour mon père, sans qui, je n'en serai pas là aujourd'hui. Leur patience, leur présence, et leurs encouragements, ne se sont jamais essoufflés.
Je vous suis tellement reconnaissante pour avoir cru en moi à chaque instant, pour m'avoir motivé, m'avoir aidé, et tout simplement pour m'aimer chaque jour.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

JURY 1

RESUME 4

ABSTRACT 4

REMERCIEMENTS 6

TABLE DES MATIERES 9

Table des matières 9

ABREVIATIONS 14

INTRODUCTION 18

I. LA PEAU 20

A. L'histologie de la peau 20

1. L'épiderme 20

2. Le film hydrolipidique de surface 24

3. La jonction dermo-épidermique 24

4. Le derme 25

5. L'hypoderme 25

6. Les annexes de la peau 25

7. Le turn over cellulaire cutané 26

B. Les fonctions de la peau 26

II. LE PSORIASIS 27

A. La clinique et ses variations 27

1. Les lésions élémentaires du psoriasis 27

a) Les psoriasis en plaques, en gouttes, nummulaires 27

b) Le psoriasis du cuir chevelu 28

c) Le psoriasis unguéal 29

2. Le psoriasis palmo-plantaire 30

3. Le psoriasis érythrodermique 31

4. Le psoriasis pustuleux 32

a) Le psoriasis pustuleux généralisé 32

b) Les psoriasis pustuleux localisés 33

5. Le rhumatisme psoriasique 34

6. Le psoriasis du nourrisson, et de l'enfant 35

7. Les localisations plus rares 36
a) Le psoriasis inversé (des plis) 36
b) Le psoriasis génital 36
c) Le psoriasis séborrhéique 37
B. Le diagnostic clinique et l'évaluation de la gravité de l'atteinte 37
1. L'histopathologie 37
2. Les kératinocytes psoriasiques 38
3. Angiogenèse et hypervascularisation 40
4. L'évaluation de la gravité d'un psoriasis 40
C. Evolutions 42
D. Les facteurs étiologiques 42
1. Une maladie multigénique, gènes de susceptibilité 42
2. Les facteurs étiologiques 44
a) Les facteurs environnementaux 44
b) Les facteurs infectieux 45
c) Les médicaments 45
d) Les facteurs psychologiques 48
e) Les facteurs de gravité et de résistances 48
E. Les désordres immunologiques dans le psoriasis 49
1. Les mécanismes immunologiques dans le psoriasis 49
a) Rappels sur les lymphocytes T 49
b) L'activation des cellules dendritiques 50
c) L'activation des lymphocytes T naïfs 51
d) Les lymphocytes Th1 et les Th17 52
e) Les lymphocytes Th2 52
f) Les lymphocytes Treg 53
g) Les Th17 53
h) Les lymphocytes Th 9 et Th 22 54
i) Les lymphocytes T CD8 55
III. LES TRAITEMENTS LOCAUX 56
A. L'hygiène 57
B. Le soin 59
1. Les émollients 59
2. Les agents kératolytiques 61

3. Les dérivés de la vitamine D3 63
4. Les rétinoïdes locaux 66
5. Les dermocorticoïdes 67
IV. LA PHOTOTHERAPIE 73
A. La PUVA thérapie : 73
B. La photothérapie UVB à spectre étroit : 74
C. Les avantages et les inconvénients de la photothérapie : 74
D. Contre-indications à la photothérapie : 74
E. Les effets indésirables de la photothérapie: 75
F. Suivi : 75
G. Déroulement d'une séance de photothérapie : 76
1. Avant le début du traitement 76
2. Avant la séance 76
3. Pendant la séance 76
4. Après la séance 76
H. Mécanisme d'action de la photothérapie : 76
I. La photothérapie associée : 79
J. La photothérapie à domicile : 79
V. LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES 80
A. Les rétinoïdes oraux 82
1. Les indications 82
2. Mécanisme d'action : 82
3. Mode d'administration : 82
4. Programme de Prévention de la Grossesse (PPG): 83
5. Précautions d'emploi : 85
6. Contre-indications : 85
7. Les effets indésirables : 86
B. Les immunosuppresseurs 86
1. Le méthotrexate NOVATREX 86
a) Le mécanisme d'action du méthotrexate 87
b) Les résistances au Méthotrexate: 88
c) Effets indésirables: 88
d) Contre-indications : 89
e) Mise en place du traitement : 90

f) Parmi les questions patient les plus courantes : 93
2. La ciclosporine 95
a) Le mécanisme d'action de la ciclosporine 95
b) Effets indésirables 97
c) Mise en place du traitement : 97
d) Les interactions médicamenteuses : 98
3. L'Aprémilast OTELZA 99
a) Le mécanisme d'action de l'aprémilast 99
b) Mise en place du traitement et posologie 100
c) Effets indésirables 100
d) Interactions 101
e) Précautions d'emploi 102
C. Les biothérapies 102
1. Les agents anti-TNFα 102
a) La cible des 3 anti-TNF α : 102
b) Les différents anti-TNFα : 104
c) Les effets indésirables des anti- TNFα : 106
d) Contre-indications : 107
e) Précaution d'emploi avant le traitement par anti- TNFα : 108
2. L'inhibiteur de l'IL-12 et IL-23 : l'Ustekinumab STELARA 111
a) Qu'est-ce que l'ustekinumab ? 111
b) Les règles de prescription et de délivrance du Stelara 111
c) La posologie du Stelara 112
d) Le mode d'administration du Stelara 112
e) Le mécanisme d'action de l'ustekinumab 113
f) Effets indésirables 114
VI. LES NOUVELLES THERAPIE ANTI-IL-17 115
A. L'ixekizumab TALTZ 116
1. Qu'est-ce-que l'ixékizumab TALTZ ? 116
2. Quel est le mécanisme d'action de l'ixekizumab ? 116
3. Quels sont les essais cliniques de l'ixekizumab? (93) 118
Résultats et discussion 119
4. Mode d'administration de l'ixekizumab 126
5. Quelles sont les conditions de prescription et de délivrance de l'ixekizumab ? 127

6. Quels sont les effets indésirables de l'ixekizumab ? 127
7. Quelles sont les précautions d'emploi de l'ixekizumab ? 127
8. Quelles sont les contre-indications de l'ixekizumab ? 128
B. Le Sécukinumab COSENTYX 128
1. Qu'est-ce-que le sécukinumab COSENTYX? 128
2. Quel est le mécanisme d'action du sécukinumab ? 129
3. Quel est le mode d'administration du sécukinumab? 129
4. Quelles sont les conditions de prescription et de délivrance du sécukinumab? 129
5. Quels sont les effets indésirables du sécukinumab? 130
6. Quelles sont les précautions d'emploi du sécukinumab? 130
7. Quelles sont contre-indications du sécukinumab? 130
VII. CONCLUSION 132
BIBLIOGRAPHIE 134
ANNEXES 141

ABREVIATIONS

ABIN1 : A20 binding inhibitor of NF-κB1

ACR : American College of Rheumatology

ADAMTSL5 : ADAMTS Like Protein 5

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AHA : Alpha-hydroxy-Acides

AMPc : Adénosine Mono-Phosphate Cyclique

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

APC : Acide Pyrolidone Carboxylique

ARN : Acide Ribonucléique

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATCD : Antécédents

bDMARD : biologic disease-modifying antirheumatic drugs

BHA : Beta-Hydroxy-Acides

BSA : Body Surface Area

CAMP : la cathelicidine, ou LL37, ou peptide antimicrobien

CCL : β-chemokine ligands

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COX-2 : Cyclo oxygénase 2

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CTL : Cytotoxic T Lymphocytes

CXCL : α-chemokine ligands

DAS28-CRP : Disease Activity Score 28-C-reactive protein

DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux

DC : Dendritic Cells

DEFB4 : Beta Defensin 4 Precursor

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DHFR : Dihydrofolate Réductase

DLQI : Dermatology Life Quality Index

DMARDs : Disease-modifying antirheumatic drugs

DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite

DTPc : Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche

EGF : Endothelial Growth Factor

FPGS : Folylpolyglutamylate Synthetase

GCSF : Granulocyte-Colony-Stimulating Factor

GM-CSF : Granulocyte- Macrophage Colony-Stimulating Factor

Groα : Growth-Related Oncogene α

GWAS : Genome-Wide Association Study

HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire-Disability Index

Hsp27 : Heat Shock Protein 27

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule

IkB : inhibiteur des protéines kB

IL : Interleukine

INF : Interferon

iNOS : Inducible Nitric Oxide Synthase

IP : Interferon Inductible protein

IV: Intraveineuse

KGF : Keratinocyte Growth Factor

LCE : Late cornified envelope

LDI-B : Leeds Dactylitis Index-Basic

LEI : Leeds Enthesitis Index

LL37 : la cathelicidine ou CAMP

LPS : Lipopolysaccharide

Lymphocyte Th : Lymphocyte T helper

Lymphocyte T reg : Lymphocyte T Régulateur

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

MAPK-K : Mitogen-activated protein kinases kinases

MAPKK-K : Mitogen-activated protein kinases kinases kinases

MCP-1 : Macrophage Chemoattractant Protein-1

mDC : myeloid dentritic cells

MET : Microscopie Electronique en Transmission

MIG : Monokine Induced by IFNγ

MO : Microscopie Optique

NAPSI : Nail Psoriasis Severity Index

NO : Oxyde d'azote

NK : Natural Killer

NMF : Natural Moisturizing Factor

NFS : Numération Formule Sanguine

pDC : plasmacytoid dentritic cells

PASI : Psoriasis Area Severity

PsARC : Psoriatic Arthritis Response Criteria

PDE4 : phosphodiestérase 4

PGA : Physician's Global Assessment

PGE : Prostaglandine

PLA-2 : Phospholipase-A-2

PPG : Programme de Prévention de la Grossesse

PRDX2 : Peroxirédoxine 2

PsA: psoriatic arthritis

PSORS: Psoriasis Susceptibility Gene

RAR : Retinoid Acid Receptor

RFC : Reduce Folate Carrier

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole

RXR : Retinoid X Receptor

S100A7 : la psoriasine

S100A8 : la calgranuline A

S100A9 : la calgranuline B

SIA : Système Immunitaire Acquis

SII : Système Immunitaire Inné

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Single-Nucleotide Polymorphism

sPGA : Static Physician's Global Assessment

SPRR : Small Proline Rich Proteins

TGF : Transforming Growth Factor

TLR : Toll-Like Receptors

TNF: Tumor necrosis factor

TNFAIP3 : TNF α-induced protein 3

TNFR : Tumor necrosis factor receptor

TNIP1 : TNFAIP3-interacting protein 1

TS : Thimidylate Synthase

TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin

UV : Ultraviolet

VCAM : Vacular Cell Adhesion Molecule

VDR : Vitamin D Receptor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique touchant environ 2% de la population mondiale, avec un sex ratio de 1. L'impact de cette maladie sur la qualité de vie peut être important, en particulier pour les formes modérées à sévères. La maladie apparaît souvent avant 20 ans et après 50 ans.

L'histoire du psoriasis est ancienne et passionnante. Elle est le reflet du progrès remarquable qu'a subit la médecine jusqu'à nos jours, de la clinique à la génétique, de la peau à la molécule.

Depuis les temps bibliques, cette dermatose est responsable d'une exclusion sociale forte. Même si les connaissances ont beaucoup évolué de nos jours, une stigmatisation persiste, et le regard porté sur les gens atteints de psoriasis, est souvent la cause d'une souffrance psychologique.

Historiquement, le psoriasis est nommé « Lepra vulgaris ». C'est clairement le signe d'une confusion ancienne entre deux dermatoses maintenant bien distinctes: la lèpre et le psoriasis.

Une succession d'hypothèses sur l'étiologie de cette dermatose apporte aujourd'hui quelques réponses, mais les causes du psoriasis ne sont pas encore complètement élucidées.

C'est grâce à Robert Willan, en 1805, lors du développement de la sémiologie et de l'étude des lésions élémentaires de la peau, que le psoriasis devient une dermatose à part entière.

En 1872, Koebner décrit le phénomène qui porte son nom. En effet, il conclut qu'un traumatisme de l'épiderme et du derme engendre une lésion cutanée psoriasique chez les patients atteints de cette dermatose.

Un nouveau tournant a lieu dans les années 60, lorsque les recherches de P. de Graciansky démontrent une influence des facteurs psychologiques.

Dans la seconde moitié du XIXème siècle, le développement de l'anatomopathologie apporte de nombreuses précisions sur les lésions psoriasiques dont l'identification de nombreux

phénomènes tels que l'acanthose, la parakératose, les micro-abcès de Munro, et les troubles de la microcirculation du derme.

L'immunopathologie permet une grande avancée sur la compréhension des mécanismes complexes responsables du psoriasis. On découvre alors l'importance des infiltrats de lymphocytes T dans les plaques psoriasiques. Le derme et l'épiderme étant le lieu de prolifération de différentes sous populations de Lymphocytes T CD4 et T CD8.
Par la suite, la biologie cellulaire renseigne plus précisément sur l'implication des médiateurs de l'inflammation et des cytokines mais aussi sur le rôle de cellules telles que les kératinocytes, fibroblastes, les polynucléaires neutrophiles, et les lymphocytes T dans l'initiation et la chronicité des plaques psoriasiques.

Enfin, l'essor de la génétique, a permis une compréhension supplémentaire dans l'origine de cette dermatose squameuse, même si l'étude des facteurs génétiques associés au psoriasis est complexe comme dans toute maladie multifactorielle.
De nombreux acteurs à différentes échelles sont donc mis en jeu dans l'apparition et la persistance de l'atteinte cutanée du psoriasis, et ceci peut expliquer l'hétérogénéité clinique importante du psoriasis.
Grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie du psoriasis, la médecine a pu développer des traitements qui ciblent de plus en plus précisément les acteurs et mécanismes impliqués dans le psoriasis.

Dans un premier chapitre, nous allons revoir l'histologie de la peau saine.
En second lieu, nous allons aborder les désordres histologiques et immunologiques causés par le psoriasis au niveau cutané, les facteurs étiologiques, le diagnostic, les différents types de psoriasis, les évolutions et les complications.
Ensuite, nous allons exposer les choix des produits d'hygiène, de soin de la peau, ainsi que les principes et les différents types de photothérapie.
Enfin, nous verrons les différents traitements systémiques disponibles pour le psoriasis modéré à sévère. COSENTYX et TALTZ, sont des anticorps monoclonaux nommés Sécukinumab et Ixekizumab respectivement, qui bloquent la signalisation de l'interleukine (IL)-17A.

I. LA PEAU

Pour se protéger des nombreuses agressions extérieures et maintenir un équilibre homéostasique, le corps humain possède un organe indispensable et précieux : la peau.
Pour comprendre les dérèglements structurels et immunologiques de la peau d'un sujet atteint du psoriasis, il faut avant tout revoir l'histologie d'une peau saine.

A. L'histologie de la peau

La peau est un organe important sur le plan qualitatif et quantitatif. Cet organe externe recouvre quasiment la totalité du corps, et représente 6 % du poids du corps.
La structure de la peau est complexe. Elle est constituée de plusieurs parties superposées, de la plus superficielle à la plus profonde, on retrouve : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et les annexes de la peau (glandes sudoripares, appareil pilo-sébacé). L'hypoderme fait suite au derme, sans limite franche, mais n'appartient pas à la peau. C'est l'interface entre le derme et les muscles sous-jacents. (1)

1. L'épiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé avasculaire. Il est constitué de plusieurs couches visibles en microscopie optique. De la plus superficielle à la plus profonde : la couche cornée, la couche granuleuse, la couche épineuse et la couche basale (ou germinative). Il contient 4 types cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans, et les cellules de Merckel.
Les kératinocytes représentent 80 à 90% des cellules de l'épiderme et subissent une maturation ascendante kératinisante. Effectivement, ces cellules disposées au niveau de la couche germinative se modifient en migrant vers la surface pour former la couche cornée protectrice. (1)

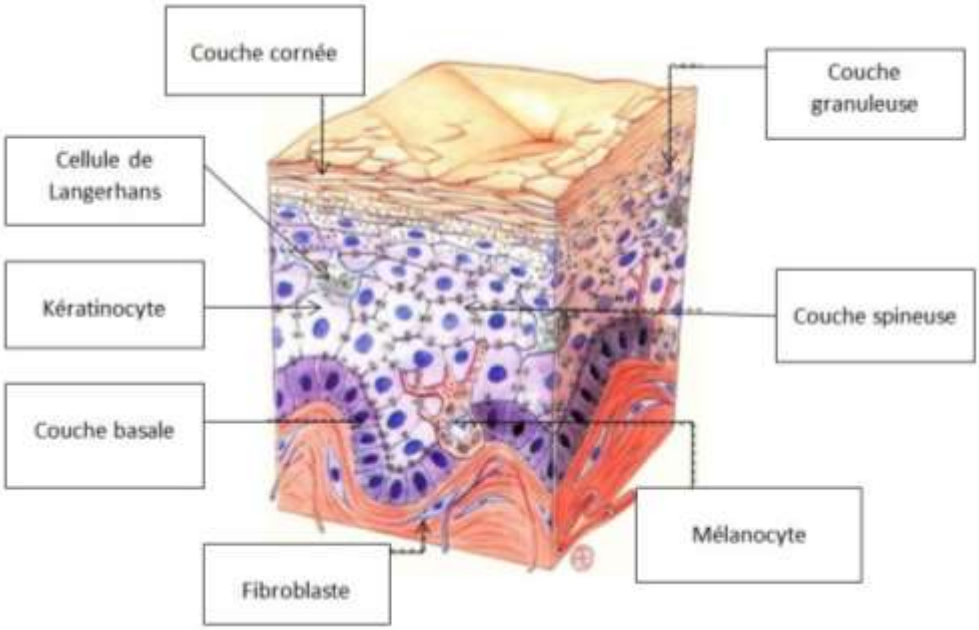


Figure 1 : La structure de l'épiderme. (2)

La couche germinative est une unique couche de cellules prismatiques ou cubo-cylindriques aux noyaux allongés, reposant sur la membrane basale. Elle est le siège de nombreuses mitoses ce qui permet le renouvellement cellulaire de la peau. La moitié des cellules filles vont subir la kératinisation ascendante et l'autre moitié vont maintenir le pool de cellules germinatives. Des filaments intermédiaires de cytokératine sont synthétisés et commencent à s'accumuler dans les kératinocytes. La cohésion entre le derme et l'épiderme se fait grâce aux nombreux hémidesmosomes disposés sur le pôle basal des kératinocytes. Les hémidesmosomes ancrent les kératinocytes basaux de l'épiderme à la matrice extra cellulaire de la membrane basale. Au niveau de cette couche, entre les kératinocytes, on retrouve des mélanocytes qui synthétisent des grains de mélanine. Ce pigment est transféré, grâce aux dendrites des mélanocytes, dans le cytoplasme des kératinocytes. Il permet de donner sa couleur à la peau et de se protéger contre les rayons UV. Les cellules de Merckel sont des cellules neuro-épithéliales, des mécanorécepteurs, présents dans la couche basale uniquement. (1),(3)

La couche spineuse, aussi nommée couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi, est constituée de plusieurs couches cellulaires. Les cellules en contact avec la couche basale sont encore le siège de nombreuses mitoses. La chromatine claire est le témoin de la synthèse des nombreux filaments de cytokératine. Ils mesurent 10nm de diamètre et

s'accumulent dans les kératinocytes en tonofilaments. Ces derniers sont plus nombreux que dans la couche précédente. Les kératinocytes sont de grandes tailles avec des contours anguleux. La cohésion entre eux est possible grâce aux desmosomes. Les desmosomes sont des systèmes de jonction sur lesquels des ponts constitués de filaments de kératine s'ancrent et permettent de lier les kératinocytes entre eux. C'est en observant ces structures au microscope optique, qu'on voit des sortes « d'épines » d'où le nom de cette couche. (1)

Dans la couche granuleuse, le nombre d'assises cellulaires varie de manière importante selon les territoires de peau. Par exemple, au niveau des paupières, où la peau est fine, on aura seulement 1 à 2 couches de cellules, contre 5 ou plus, pour les territoires de peau épaisse tels que la paume des mains et la plante des pieds. Les kératinocytes polyédriques s'aplatissent en se rapprochant de la surface, pour devenir pavimenteux dans l'assise la plus supérieure. Le terme « granuleuse », donné à cette couche, provient des granulations basophiles contenues dans le cytoplasme des kératinocytes.

C'est en microscopie optique (MO), qu'on peut observer les grains de kératohyaline, dont le constituant principal est une protéine phosphorylée: la profilaggrine. On retrouve aussi deux autres protéines à l'intérieur : la loricrine et l'involucrine. Ces deux protéines permettent la constitution de l'enveloppe cornée située sous la membrane plasmique du cornéocyte.

C'est en microscopie électronique en transmission (MET), qu'on peut observer les kératinosomes ou corps d'ODLAND renfermant des phospholipides, du cholestérol, des glucosylcéramides et des protéines enzymatiques.

Les cellules de Langerhans ou cellules dendritiques épidermiques sont produites au niveau de la moelle osseuse, organe hématopoïétique. Par la suite, elles migrent et s'installent dans l'épiderme entre les kératinocytes, surtout au niveau de la couche granuleuse. C'est à cet endroit, grâce à leurs dendrites (prolongements cytoplasmiques), qu'elles reconnaissent l'antigène exogène, le capturent par endocytose afin de l'apprêter. Elles le ré-expriment en surface avec des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elles migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques, où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs. (1)

La couche cornée ou stratum corneum est un empilement de cornéocytes. Ces anciens kératinocytes ont perdu leurs noyaux, leurs organites et se sont enrichi en kératine. Ils

présentent une enveloppe cornée qui est rigide et qui emprisonne l'ensemble du cytosol du cornéocyte. En effet, les phospholipides épaississent la membrane du kératinocyte pour donner à la couche cornée son imperméabilité et sa résistance.

Dans la partie inférieure de la couche cornée, la filaggrine, issue de la déphosphorylation de la profilaggrine, permet de lier les tonofilaments entre eux. C'est dans l'assise la plus supérieure de la couche granuleuse que les kératinosomes ont déversé leur contenu par fusion avec la membrane plasmique dans l'espace extracellulaire. Ils sont à l'origine du ciment intercornéocytaire. Ce ciment est une bicouche lipidique qui retient les molécules d'eau et empêche l'évaporation de l'eau en surface. (1)

Dans la partie supérieure de la couche cornée, la filaggrine finira par être dégradée. Les produits de dégradation de la filaggrine et du métabolisme cellulaire constituent les facteurs hydratants naturels (NMF) contribuant ainsi à l'hydratation de la peau. Les NMF s'entourent de molécules d'eau pour les séquestrer dans les cornéocytes. On peut citer : l'urée, les acides aminés, l'acide pyrolidone carboxylique (APC). Les enzymes déversées à partir des kératinosomes, s'activent grâce au changement de pH et détruisent les cornéodesmosomes. D'où, la desquamation des cornéocytes en superficie de la peau.(4)

La représentation schématique de la couche cornée est celle d'un mur. Les cornéocytes sont représentés par les briques et la bicouche lipidique est représentée par le ciment. Le ciment intercornéocytaire participe à l'hydratation de la peau en retenant les molécules d'eau et joue un rôle barrière. (4)

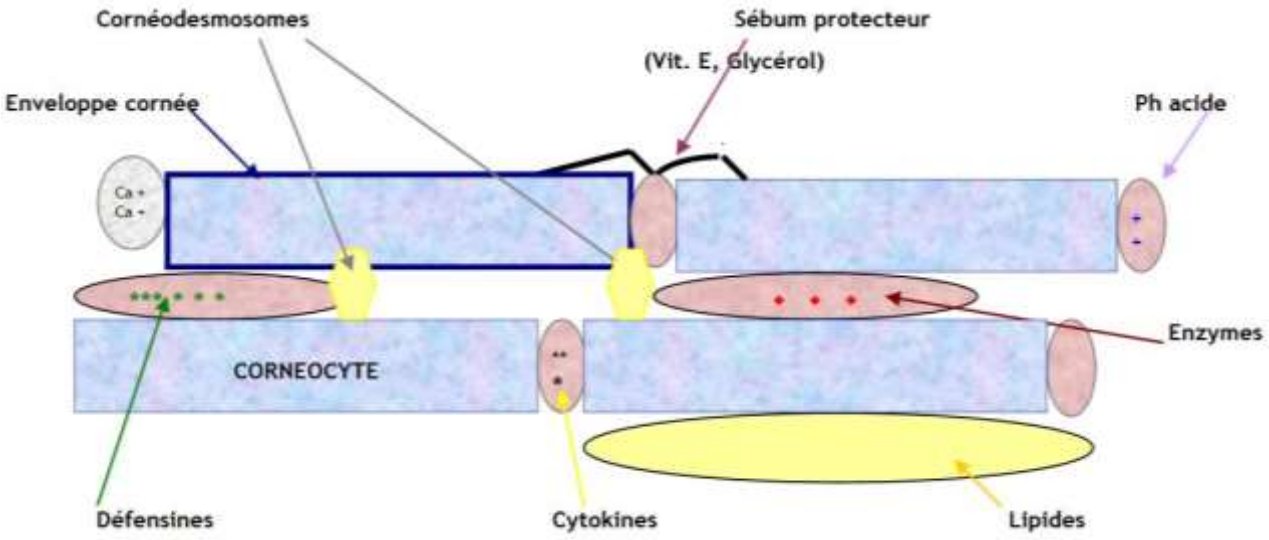


Figure N°2 : Représentation schématique du modèle « brique-ciment » de l'organisation de la couche cornée. (4)

L'épiderme est d'une épaisseur variable selon les régions du corps. Il peut atteindre 1.5 mm au niveau des plantes de pieds ou être réduit à de 50 µm au niveau des paupières. C'est pourquoi, les produits d'hygiène et de soin peuvent parfois varier selon la localisation des lésions psoriasiques. La galénique tient un rôle important et doit être adapté aux zones à traiter.

2. Le film hydrolipidique de surface

Le film hydrolipidique de surface est présent sur l'ensemble du corps sauf sur la paume des mains et la plante des pieds. Il est constitué du sébum des glandes sébacées et de lipides du ciment intercornéocytaire et de la sueur des glandes sudoripares.

Il a pour rôle d'hydrater la couche cornée, et de limiter la perte insensible en eau car il est semi occlusif. Il participe à l'élasticité et la souplesse de la peau. Il participe à la fonction de barrière cutanée en protégeant contre les agressions climatiques et il empêche la pénétration de substances extérieures. Le film hydrolipidique de surface préserve le développement de la flore saprophyte et participe à la desquamation des cornéocytes en maintenant un pH entre 4,2 et 6,1. (1)

3. La jonction dermo-épidermique

Nous avons vu précédemment que les hémi-desmosomes permettaient la cohésion entre le derme et l'épiderme. La jonction dermo-épidermique ou lame basale joue aussi un rôle majeur dans cette cohésion.

En effet, grâce à sa structure irrégulière, on obtient au niveau de la jonction un meilleur ancrage, une meilleure résistance aux forces de traction et une meilleure diffusion des nutriments grâce à une grande vascularisation. L'irrégularité est obtenue par l'alternance de papilles dermiques qui s'enfoncent dans l'épiderme et de crêtes épidermiques qui s'enfoncent dans le derme.

Cette irrégularité au niveau de la jonction se répercute à l'œil nu sur la peau épaisse (la paume des mains et la plante des pieds). Elle correspond aux dermatoglyphes, plus connus sous le nom d'empreintes digitales. (1)

4. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif dérivant du mésoblaste. Il est extensible, élastique et abrite les annexes cutanées. Le tissu conjonctif du derme est constitué de fibroblastes, de substance fondamentale composée de mucopolysaccharides acides, de fibres de collagène, et de fibres d'élastine. Il se scinde en 2 zones distinctes : le derme papillaire superficiel et le derme réticulaire sous-jacent.

Le derme papillaire est constitué des papilles dermiques, c'est un tissu conjonctif lâche, richement vascularisé pour assurer la nutrition de l'épiderme, et richement innervé. Le derme réticulaire est un tissu conjonctif dense vascularisé et innervé contenant les follicules pilo-sébacés, les muscles arrecteurs des poils et les canaux excréteurs des glandes sudoripares.

On trouve également des récepteurs sensoriels permettant la détection de sensations mécaniques (pressions, vibrations, étirements) et thermiques (chaud, froid). (1)

5. L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche qui dérive du mésoblaste. Il est riche en adipocytes qui assurent la synthèse, le stockage et la dégradation des triglycérides. Ces adipocytes constituent une réserve énergétique pour l'organisme. L'hypoderme joue aussi un rôle mécanique de soutien et de protection contre les chocs. Il est vascularisé, innervé et il abrite les annexes cutanées. (1)

6. Les annexes de la peau

L'appareil pilo-sébacé est composé du follicule pileux, du muscle arrecteur du poil et de la glande sébacée. Cette glande sébacée participe à la formation du film hydrolipidique. La glande sudoripare produit la sueur et participe à la thermorégulation.

Les ongles sont constitués de kératine dure et résistante. On distingue 3 régions : la racine, le corps et l'extrémité libre. Les kératinocytes de l'ongle subissent une kératinisation ascendante oblique vers l'avant. La kératine est plus résistante. L'hyponychium est la jonction entre l'extrémité du doigt et l'extrémité libre de l'ongle. (1)

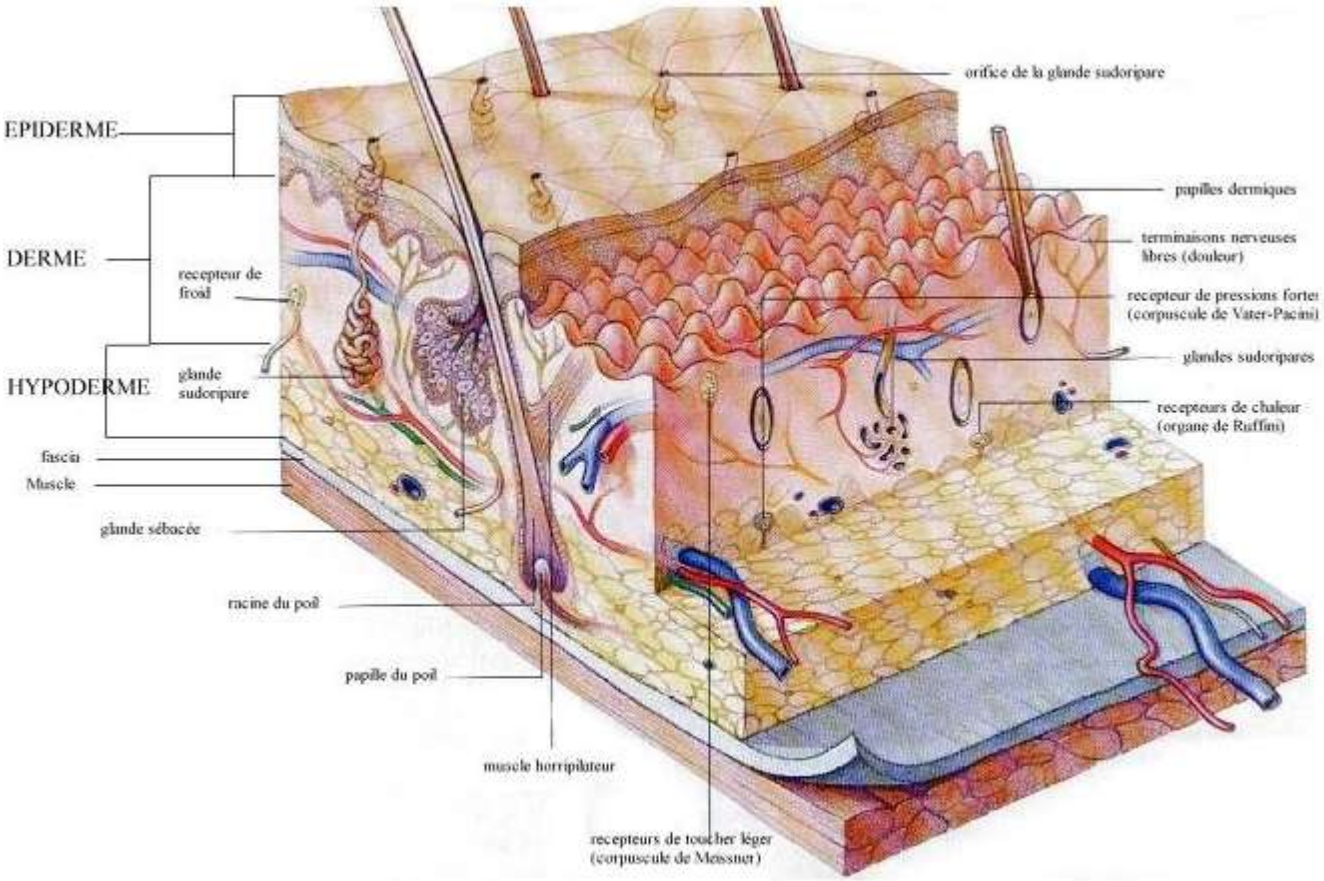


Figure N°3 : La structure de la peau. (5)

7. Le turn over cellulaire cutané

Un kératinocyte qui subit la maturation ascendante kératinisante met 21 jours entre la couche basale et le moment où il desquame à partir de la couche cornée.

B. Les fonctions de la peau

La barrière cutanée est indispensable à la vie et remplit de nombreuses fonctions. Elle est l'organe sensoriel responsable du toucher. La peau participe aussi à l'homéostasie du corps. Elle limite les pertes hydriques, permet la synthèse de la vitamine D, contribue à la thermorégulation. La barrière cutanée nous protège contre les agressions extérieures : physiques (stress mécaniques, traumatismes, rayons UV), chimiques (produits toxiques, allergènes), et biologiques (agents infectieux). En effet, la peau joue un rôle dans l'immunité. (4)

II. LE PSORIASIS

La pathogenèse du psoriasis met en jeu différents types cellulaires et différentes molécules impliquées dans l'inflammation, ainsi que les cellules du système immunitaire inné (SII) et adaptatif (SIA) chez des individus génétiquement prédisposés.(6)

A. La clinique et ses variations

1. Les lésions élémentaires du psoriasis

a) Les psoriasis en plaques, en gouttes, nummulaires

Les lésions élémentaires du psoriasis se manifestent par des taches érythémato-squameuses bien limitées, arrondies ou ovalaires dont la taille varie. Les squames blanches argentées peuvent être épaisses ou décapées par un traitement laissant apparaître l'érythème sous-jacent.

L'épaisseur, la taille, le nombre des lésions ainsi que la surface du corps atteinte sont variables. On distingue le psoriasis en gouttes (petites plaques de psoriasis moins épaisses et moins desquamatives que les plaques de psoriasis vulgaire, dont la taille est inférieure à 1 cm), nummulaire (lésion de la taille d'une pièce de monnaie), et en plaques (lésions érythémato-squameuses caractéristiques).

La disposition est souvent symétrique sur les convexités et les zones de frottements : les coudes, le bord cubital de l'avant-bras, les genoux, les jambes, la région lombosacrée, et le cuir chevelu.

D'autres localisations se font plus rares: les ongles, les paumes des mains et les plantes des pieds, le visage, et les organes génitaux externes (vulve, gland).

Le prurit est présent lors des poussées dans 30 à 60 % des cas. Quand une lésion psoriasique régresse, elle ne laisse pas de cicatrices.

Photo N°1 De gauche à droite : psoriasis en plaques (7), psoriasis nummulaire (8), psoriasis en gouttes (9).

b) Le psoriasis du cuir chevelu

On observe pour le psoriasis du cuir chevelu, des plaques érythémato-squameuses prurigineuses plus ou moins étendues, arrondies, bien limitées, qui vont, être traversées par les cheveux. Rarement, les lésions peuvent recouvrir l'ensemble du cuir chevelu, engainer le follicule pileux et causer une alopécie réversible.

Ces plaques sont le plus souvent localisées au niveau occipital et derrière les oreilles. Parfois, les lésions peuvent dépasser la lisière du cuir chevelu.

Photo N°2 : Plaque de psoriasis situé sur le cuir chevelu, derrière les oreilles. (10)

c) Le psoriasis unguéal

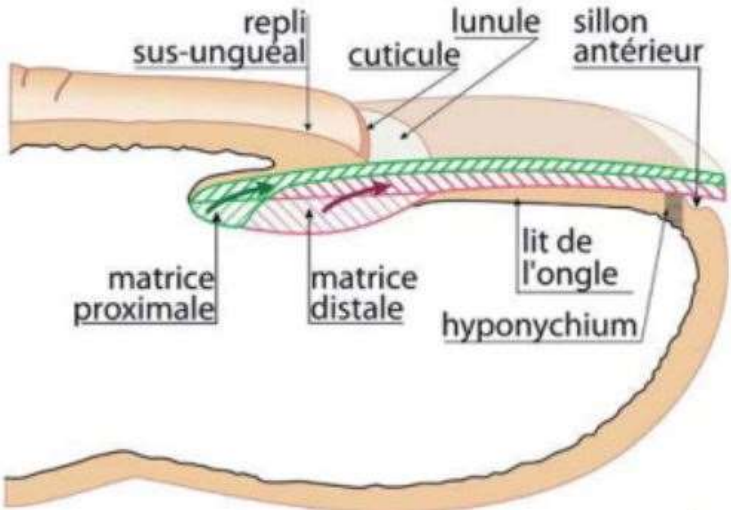


Figure N°4 : Coupe anatomique de l'appareil unguéal. (11)

Ce type d'atteinte va concerner près de 90% des patients psoriasiques au cours de leur vie. Le psoriasis unguéal peut toucher: un ou plusieurs ongles et une partie ou la totalité de l'ongle. En fonction de la partie atteinte, l'aspect de l'ongle va être différent.

Une atteinte du lit de l'ongle ou de l'hyponychium déclenche une onycholyse, des taches orangées médio-unguéales (aussi nommées oil drop ou taches saumon) ou une hyperkératose sous-unguéale (épaississement du lit de l'ongle). L'onycholyse est un décollement partiel ou total de l'ongle ce qui se traduit par une zone opaque blanchâtre. Les hématomes filiformes sont des petites hémorragies dues à un traumatisme des capillaires au niveau de la partie distale du lit.

Une atteinte de la matrice proximale ou une inflammation prolongée du repli sus-unguéal va occasionner des anomalies de surfaces: des dépressions ponctuées (ou cupuliformes ou ongles en « dé à coudre »), des trachyonychies (rugosités) et des lignes de Beau (ou dépressions horizontales).

Une atteinte de la matrice distale entraine un aspect marbré de la lunule et parfois une leuconychie (opacification de la tablette unguéale).(12)

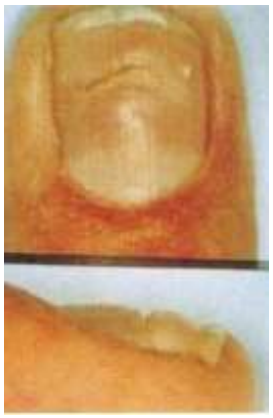


Photo N°3 : de gauche à droite : dé à coudre, lignes de Beau, extraite respectivement des publications 42, 41

Photo N°4 : A: taches saumon, **B:** onycholyse, **C:** hyperkératose sous-unguéale, **D:** hématomes filiformes, **E:** dépressions ponctuées, **F:** effritements dans les quadrants proximaux de la plaque unguéale, **G:** leuconychie (13)

2. Le psoriasis palmo-plantaire

Le psoriasis palmo-plantaire concerne les paumes des mains et les plantes des pieds. Il présente des lésions sous forme de plaques arrondies, bien limitées, avec des squames jaunâtres sèches et dures. Les plaques peuvent confluer et s'entendre sur l'ensemble des mains. Des fissures peuvent apparaitre, elles sont profondes, très douloureuses, et invalidantes. L'aspect clinique des lésions d'un psoriasis palmo-plantaire est atypique et donc difficile à diagnostiquer. Le diagnostic est facilité lorsque les lésions débordent sur les

poignets (aspect plus caractéristique), ou que le psoriasis palmo-plantaire est associé à un psoriasis en gouttes ou en plaques. Parfois, le psoriasis recouvre les paumes des mains et les plantes des pieds avec une carapace épaisse et dure, c'est une kératodermie. (10)

Photo N°5 : Psoriasis palmo-plantaire avec des plaques confluentes (à gauche) et avec des lésions symétriques (à droite). (10)

3. Le psoriasis érythrodermique

C'est une forme sévère. Le psoriasis érythrodermique est un érythème inflammatoire généralisé, qui touche plus de 90% de la surface du corps. Il survient souvent sur un psoriasis préexistant. La desquamation est abondante. Il existe une forme sèche et une forme humide. La forme humide présente des fissures et un prurit important.

On observe une altération de l'état général (asthénie, anémie, amaigrissement). La barrière cutanée n'exerce plus correctement son rôle. Le patient est alors plus sensible aux surinfections et aux septicémies. Le risque de déshydratation augmente et des troubles hydroélectrolytiques apparaissent. De la fièvre peut s'ajouter au tableau clinique et la thermorégulation est altérée, c'est pourquoi on observe des frissons chez le patient. La vasodilatation périphérique des vaisseaux cutanés entraine une perte de chaleur excessive et donc une hypothermie. La vasodilatation et la perte des protéines vers les tissus (hypoprotidémie) sont responsables des œdèmes. Des insuffisances cardiaque, hépatique et rénale peuvent aussi survenir chez un patient atteint de psoriasis érythrodermique. (14) (8) (10) Ces complications sont fréquentes, graves et entraînent l'hospitalisation du patient.

Photo N°6 : Psoriasis érythrodermique. (10)

4. Le psoriasis pustuleux

Il existe 2 types de psoriasis pustuleux bien distincts : le psoriasis pustuleux généralisé et celui localisé. Dans le psoriasis pustuleux localisé, on trouve : le psoriasis palmo-plantaire et le psoriasis pustuleux acral ou acrodermatite de Hallopeau.

a) Le psoriasis pustuleux généralisé

Le psoriasis pustuleux généralisé dit de Von Zumbusch est une forme grave de psoriasis car elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Cette forme est caractérisée par un début brutal avec une altération de l'état général, et une fièvre de 40°C. Ce psoriasis pustuleux se caractérise, comme son nom l'indique, par l'apparition de petites pustules lors d'une ou plusieurs poussées. Au début, de grandes plaques érythémateuses rouges vives peuvent s'étendre sur tout le corps, et être responsable d'une érythrodermie. Puis, les pustules caractéristiques apparaissent, et n'épargnent, ni les muqueuses buccales, ni les muqueuses génitales. Enfin, ces pustules sèches et laissent place à un état squameux. Les démangeaisons peuvent être importantes et surtout des sensations de brûlures peuvent être présentes pour cette forme particulière de psoriasis. (10)

b) Les psoriasis pustuleux localisés

Le psoriasis palmo-plantaire touche, comme son nom l'indique, la paume des mains et/ou la plante des pieds souvent de façon symétrique et bilatérale. De même que pour la forme généralisée, l'évolution se fait par poussées avec l'apparition de pustules blanches jaunâtres aseptiques et spongiformes, sur un érythème. Les pustules peuvent confluer ou rester séparées. Puis, elles sèchent, deviennent brunes rougeâtres, et une desquamation apparait. Un prurit peut être présent ainsi que des douleurs. (10)

Le psoriasis pustuleux acral ou acrodermatite de Hallopeau se situe à l'extrémité des doigts et sur les ongles, néanmoins les paumes des mains et les plantes des pieds sont épargnées. Il peut s'étendre sur les membres et devenir une forme généralisée. On observe un onyxis et un périonyxis. Il y a une inflammation, sans infection au départ, avec un érythème et une desquamation. Les ongles sont épaissis, jaunâtres, et au niveau du lit unguéal, il y a une hyperkératose. Cela peut aboutir à une chute de l'ongle et le revêtement cutané ne redevient pas souvent normal. De plus, pour les formes chroniques, une résorption osseuse peut apparaitre. (15)

Ces formes localisées peuvent être un handicap physique avec des difficultés pour la marche et l'utilisation des mains. Les lésions étant visibles, cela peut engendrer une gêne sociale et relationnelle.

Photo N°7 et N°8: Photos d'un psoriasis pustuleux sur une jambe (10), et d'un doigt atteint d'un psoriasis pustuleux acral (16)

5. Le rhumatisme psoriasique

Dans le grand groupe des spondylarthrites, on retrouve le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, les arthrites réactionnelles, et les arthrites associées aux maladies inflammatoires du tube digestif (la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique). Le rhumatisme psoriasique est séronégatif, c'est-à-dire que le facteur rhumatoïde est absent, ce qui le distingue de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ce type de psoriasis est souvent associé à des lésions psoriasiques cutanées.

L'inflammation touche la membrane synoviale (synovite) et l'enthèse (zone d'attache des tendons et des ligaments sur les os, on parle d'enthésite). Elle est responsable de l'ossification progressive des tendons et des ligaments, ainsi que de la destruction osseuse à type d'érosion. (17), (18)

Le rhumatisme psoriasique peut être axial, périphérique ou localisé aux enthèses. L'atteinte axiale va toucher la colonne vertébrale, les articulations sacro-iliaques, et le thorax. L'atteinte périphérique se concentre sur les articulations des genoux, des haches, des épaules, des doigts et des orteils. L'atteinte des enthèses va se porter majoritairement au niveau des coudes et des talons.

Le rhumatisme psoriasique se distingue des autres spondylarthrites car souvent l'atteinte est asymétrique et les interphalangiennes distales sont touchées. Ces inflammations sont responsables de douleurs qui surviennent au repos. Une phase de dérouillage matinal est nécessaire. Les articulations touchées sont gonflées à cause de l'épanchement de synovie créé par l'inflammation. Au bout d'un certain temps, une ankylose (réduction de la mobilité) et des déformations des articulations peuvent apparaitre. La fatigue est un élément très présent chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. (10)

Photo N°9 : Photo d'un rhumatisme psoriasique touchant les phalanges proximales et distales des orteils ainsi que les ongles. (10)

6. Le psoriasis du nourrisson, et de l'enfant

Selon l'âge, on observe différentes formes cliniques de psoriasis. Chez le nourrisson, on voit plutôt un psoriasis des plis, « des langes ». Chez l'enfant, ce sera un psoriasis en gouttes et palmoplantaire. Chez l'adolescent, c'est le psoriasis en plaques qui est le plus couramment retrouvé. Le psoriasis « des langes » est caractérisé par des plaques érythémateuses au niveau des couches. Cette atteinte est à différencier de l'érythème fessier. L'atteinte du visage est courante chez les enfants. Une amygdalectomie est envisageable pour traiter une forme chronique de psoriasis en gouttes déclenchée par une angine streptococcique. (19)

Photo N°10 : Psoriasis du nourrisson. (7)

7. Les localisations plus rares

a) Le psoriasis inversé (des plis)

Pour le psoriasis inversé, les plaques sont localisées dans les grands plis interfessiers, axillaires, inguinaux et sous-mammaires. Les petits plis (interorteils, nombril) et les faux plis, liés au surpoids et à l'obésité (abdominaux et médiodorsaux) peuvent aussi être le siège de ce psoriasis. Dans le psoriasis inversé, les lésions sont plates, peu ou pas desquamantes car la sueur hydrate la kératine. Elles sont rouges, lisses, brillantes, ovalaires ou linéaires, bien délimitées entre la zone saine et la zone psoriasique. Parfois, une fissure peut apparaitre. (7)

Photo N°11 : Psoriasis inversé. (7)

b) Le psoriasis génital

Le psoriasis génital est fréquent, et généralement associé au psoriasis en plaques ou inversé. Ce psoriasis a un retentissement important sur la qualité de vie.

Pour le psoriasis génital masculin, le diagnostic est souvent manqué quand il est localisé uniquement sur le pénis. Le gland, le prépuce, le fourreau ou le scrotum peuvent être le siège de lésions psoriasiques. Ces lésions sont érythémateuses, non squameuses.

Le psoriasis génital féminin, touche les grandes lèvres, le périnée, les petites lèvres, et/ou le pubis. Il est caractérisé par des plaques bien délimitées, non desquamantes qui peuvent confluer. (14)

c) Le psoriasis séborrhéique

Le psoriasis séborrhéique est rare, difficile à différencier d'une dermatite séborrhéique. Les lésions érythémato- squameuses peuvent être localisées sur le nez, les joues, les sillons nasogéniens, le front, les sourcils, le menton, les conduits auditifs externes et le décolleté.

Photo N°12 : Psoriasis séborrhéique sur le visage. (10)

B. Le diagnostic clinique et l'évaluation de la gravité de l'atteinte

1. L'histopathologie

D'un point de vue histologique, une lésion cutanée, chez un patient atteint de psoriasis, est caractérisée par une parakératose, des micro-abcès de Munro-Sabouraud, une acanthose, et une agranulose. L'analyse microscopique des plaques de psoriasis permet d'expliquer l'aspect clinique de la maladie.

L'anomalie de différenciation des kératinocytes a en partie pour conséquence, la persistance des noyaux de kératinocytes dans le stratum corneum : c'est la parakératose. (6)
Les micro-abcès de Munro-Sabouraud correspondent à un amas de polynucléaires neutrophiles (PNN) logés dans l'épiderme.

Dans la peau psoriasique, on est aussi témoin d'une augmentation du nombre de mitoses et donc d'une hyper prolifération épithéliale: c'est l'acanthose. Visuellement, cet épaississement de l'épiderme se traduit par une plaque blanchâtre épaisse qui desquame.

En outre, on observe un allongement des crêtes épidermiques et des papilles dermiques. Les papilles dermiques sont longues, élargies, et possèdent de nombreux vaisseaux sanguins dilatés. On observe au-dessus de ces papilles, une exocytose et un amincissement. L'arrachement du toit des papilles cause un saignement des petits vaisseaux internes dilatés, nommé « rosée sanglante ». On retrouve ce phénomène lors du grattage des squames des plaques de psoriasis à la curette.(20), (21)

L'agranulose correspond à l'absence de couche granuleuse. Chaque caractère histologique n'est pas obligatoirement retrouvé dans tous les types de psoriasis. L'histologie varie d'un forme de psoriasis à l'autre.

Par ailleurs, les polynucléaires neutrophiles sont attirés dans la couche cornée par plusieurs acteurs : les chimiokines sécrétées par les kératinocytes et les lymphocytes T activés, ainsi que par la fraction du complément et les facteurs de coagulation qui s'activent au niveau du stratum cornéum. La migration des PNN au niveau de l'épiderme est favorisée par les vaisseaux hyperdilatés et plus perméables aux cellules. Cette accumulation de PNN forme les micro-abcès de Munro- Sabouraud.

Les PNN sont activés localement et libèrent des enzymes lysosomales, des cytokines (dont l'IL-17), des peptides antimicrobiens (AMP), et des protéases. Les PNN activent les lymphocytes T et les kératinocytes. C'est une spirale entre les PNN, les lymphocytes et les kératinocytes, qui entretien la formation de ces micro-abcès de Munro-Sabouraud. (22)

Il existe de nombreuses hypothèses sur l'étiologie du psoriasis. Dans les parties suivantes, nous allons évoquer les mécanismes immunologiques qui seraient à l'origine du psoriasis.

2. Les kératinocytes psoriasiques

Anomalie de prolifération :

L'action concomitante des cytokines sécrétées par les DC et par les lymphocytes Th1, Th17, Th22, aboutissent à l'hyperprolifération kératinocytaire.

Cette hyperprolifération se manifeste cliniquement par l'acanthose.

Anomalie de différenciation :

On observe une différenciation anormale du kératinocyte, une augmentation de l'activité métabolique, des anomalies de transduction de la membrane au noyau, des anomalies des molécules d'adhésion, et une augmentation de l'expression des récepteurs au VEGF. L'anomalie de différenciation des kératinocytes a, en partie pour conséquence, la parakératose.

Conséquences de l'activation excessive des kératinocytes:

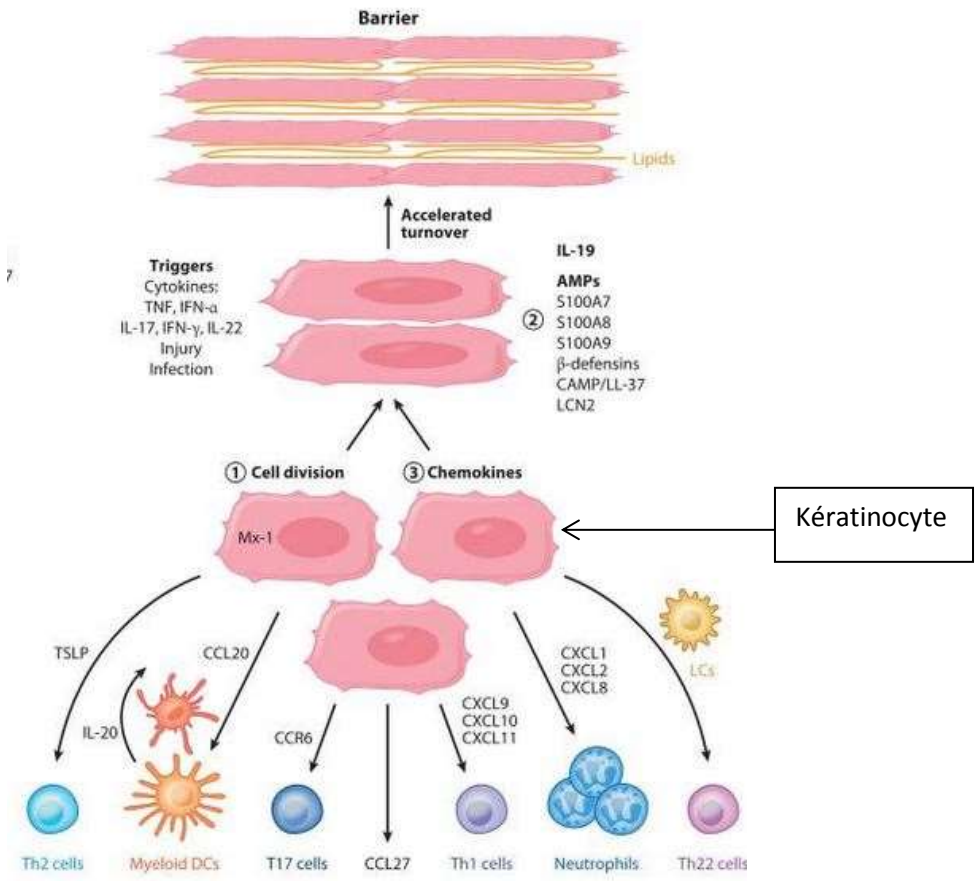


Figure N°5 : Schéma des molécules sécrétées par les kératinocytes. (23)

Les kératinocytes activés sécrètent à leur tour des molécules pro inflammatoires : des cytokines (IL-1β, IL-6, IL-18 et TNFα), des chimiokines (CXCL 10, MCP-1, IL-8, IP-10, CXCL1, CXCL 2, CXCL3, CCL20), des AMP, l'IFN de type I, du VEGF, et de la TSLP. Certaines molécules vont permettre le recrutement et l'activation de nouvelles cellules inflammatoires telles que les lymphocytes Th1, Th17, Th22, les PNN, les NK, les DC et les macrophages.

La voie des lymphocytes Th2 est probablement initiée par la lymphoprotéïne stromale thymique (TSLP).

Les AMP produits par les kératinocytes sont : la S100A7, la S100A8, la S100A9, la lipocaline 2, les β-défensines et la CAMP ou LL- 37. Ils sont surexprimés dans le psoriasis. Ces peptides antimicrobiens possèdent une activité antimicrobienne directe et contribuent à moduler les cellules immunitaires en favorisant la régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et l'IL-10 et les chimiokines telles que l'IL-8 (CXCL8) et la CXCL10. Cela favorise le recrutement de macrophages et de neutrophiles.

Donc les kératinocytes favorisent l'inflammation, leur propre prolifération, l'angiogenèse et l'hypervascularisation des plaques. On peut alors observées des boucles de rétroaction autocrine et paracrine qui entretiennent la plaque de psoriasis.

3. Angiogenèse et hypervascularisation

Le VEGF favorise la migration, la survie et la prolifération des cellules endothéliales. Ceci aboutit à la construction de néo-vaisseaux qui favorise l'infiltration des cellules au niveau de la plaque psoriasique. L'hypervascularisation qui en découle, est responsable de l'érythème cutané observé dans les plaques de psoriasis, ainsi que de la rosée sanglante. Les cellules qui sécrètent du VEGF de manière anormalement élevée dans la peau lésionnelle sont : les kératinocytes, et les macrophages.(6)

4. L'évaluation de la gravité d'un psoriasis

Le diagnostic est surtout clinique. L'examen anatomopathologique d'une biopsie des lésions cutanées est rarement utile, sauf pour un diagnostic différentiel devant un cas atypique. L'évaluation de la gravité d'un psoriasis dépend de plusieurs index.

Le score Psoriasis Area Severity Index (PASI) permet d'évaluer quantitativement la sévérité de la maladie. C'est une mesure combinant la sévérité de la lésion et la zone affectée. Il regroupe plusieurs paramètres (Annexe N°1). Tout d'abord, le questionnaire du score à remplir est divisé en grands groupes de surfaces atteintes : la tête et le cou, les membres supérieurs, le tronc, et les membres inférieurs. Pour chaque groupe, l'examinateur

doit évaluer les lésions élémentaires dont l'érythème, l'induration, et la desquamation entre 0 (absente) et 4 (très sévère). Puis, pour chaque groupe, l'examinateur estime le pourcentage de la surface de la peau avec des lésions et donne une note de 0 (aucune) à 6 (90 à 100 % de surface touchée). Ensuite, l'étendue des lésions, est établie pour chaque groupe en pourcentage de la surface totale du corps : tête (10%), membres supérieurs (20%) tronc (30%) et membres inférieurs (40%). Enfin, en pondérant chacun de ces paramètres, on obtient un score qui va de 0 (absence de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Une réponse PASI 75 signifie que le psoriasis a diminué de 75% et une réponse PASI 100 signifie que le psoriasis est en réémission complète. (24) PASI est un index de référence utilisé dans de nombreuses évaluations de médicaments. Cependant, cet index présente certaines limites. Par exemple, l'évaluation des surfaces atteintes est très arbitraire. Deux méthodes sont possibles : soit on comptabilise le territoire anatomique (jambe, avant-bras, région lombaire) sur lequel une plaque est présente, soit l'examinateur quantifie la surface atteinte en additionnant la surface de chaque plaque. (22) La surface de peau atteinte est évaluée par rapport à la surface de la main. La paume de la main (incluant les 5 doigts) du patient examiné correspond à 1% de la surface corporelle.

Le Dermatology Life Quality Index (DLQI) permet d'évaluer la qualité de vie d'un patient atteint de psoriasis (Annexe N°2). Cette échelle est constituée de 10 questions et permet d'établir un score de 0 à 30, cependant elle est très subjective. Par exemple, il est demandé au patient si au cours des 7 derniers jours, il a rencontré des difficultés à faire du sport, des courses, du jardinage, à travailler ou étudier à cause de son psoriasis. S'il s'est senti gêné ou complexé par son problème de peau. Est-ce que ça l'a fait souffrir, ou est-ce qu'il a rencontré des difficultés dans ses relations professionnelles ou personnelles. Donc, cette échelle évalue l'impact esthétique, l'impact du psoriasis sur sa vie sociale, professionnelle, sexuelle, et sur ses loisirs. Plus le résultat est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère. (18)

Un psoriasis est considéré comme modéré ou sévère, si le patient comptabilise un score PASI > 10, ou un DLQI > 10 ou une atteinte > 10% de la surface corporelle. (18), (25)

C. Evolutions

L'évolution est imprévisible et se fait de manière chronique par poussées (avec des rémissions plus ou moins complètes) ou continue dans le psoriasis sévère. Environ 25% des individus atteints du psoriasis développent une forme modérée à sévère. Le retentissement est majeur sur la qualité de vie, il peut entraîner une dépression, la perte d'un emploi, des addictions, un repli sur soi, et des tendances suicidaires. Le psoriasis peut être associé à diverses maladies telles que la dépression, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, et le diabète. Il peut avoir un impact considérable sur les relations sociales et familiales. [1]

D. Les facteurs étiologiques

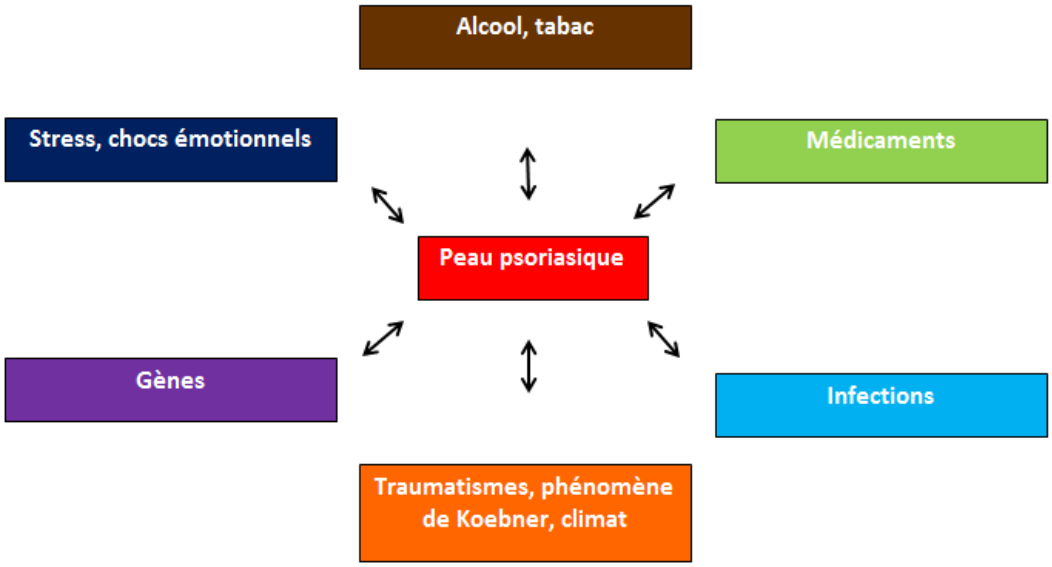


Figure N°6 : Les facteurs étiologiques du psoriasis.

1. Une maladie multigénique, gènes de susceptibilité

Le psoriasis est une maladie multigénique. L'atteinte familiale concerne 30 à 40% des cas. De plus, le taux de concordance est de 70% chez les jumeaux homozygotes. (22) La génétique seule ne peut pas expliquer l'apparition d'un psoriasis chez le patient. Les

antécédents familiaux positifs augmentent significativement le risque relatif chez les parents des patients au premier et au second degré par rapport à la population générale.

Les récents progrès technologiques et de vastes études d'associations pangénomiques (GWAS) ont fourni des preuves solides de l'association entre le psoriasis et plusieurs gènes à l'intérieur et à l'extérieur du CMH. Ainsi, on a pu identifier plusieurs locus qui abritent des gènes de prédisposition au psoriasis (PSORS). Ces gènes de susceptibilité interagissent avec les facteurs environnementaux et génétiques pour augmenter le risque de développer un psoriasis.

Le risque de développer le psoriasis vulgaire ou en plaque est augmenté pour un patient porteur de l'allèle spécifique l'HLA-Cw * 0602 (précision issue du génotypage à haute résolution), aussi nommée HLA-Cw6 du gène codant pour la protéine HLA-C du CMH de classe I qui correspond au locus de susceptibilité PSOR S1 situé sur le chromosome 6p. Cet allèle est présent chez 30% des patients atteints de psoriasis contre 10 à 15% dans la population générale. C'est un allèle de prédisposition majeur (26).

Le gène IL-12B, codant la sous unité p40 commune aux protéines hétérodimériques IL-12 et IL-23, est le premier locus clairement associé au risque de psoriasis et étant indépendant du CMH (26).

On peut citer 2 autres régions chromosomiques majeures associées à la maladie : PSOR S2 sur le chromosome 17q et PSOR S3 sur le chromosome 4.

De nombreuses autres régions chromosomiques sont impliquées de manière inconstantes, contenant des gènes impliqués dans l'homéostasie de la peau. Les produis codés par les gènes participent à la différenciation terminale de l'épiderme, à différentes voies cellulaires, à des vois de signalisations, à la régulation de l'immunité innée et acquise. (7) (26)

L'IL-23 est nécessaire pour les fonctions de croissance, de survie et d'effecteur des cellules Th17 produisant de l'IL-17. (27) L'IL -23 et les cellules Th17 sont abondantes dans les lésions du psoriasis, peut-être comme un effet direct des variations génétiques dans les régions régulatrices des gènes IL-23A, IL-12B et IL-23R. (23) L'IL-23 est un hétérodimère composé d'une sous-unité p19 (codée par IL-23A) et p40 (codée par IL12B). (6) La surexpression de la voie IL-23 / Th17 joue un rôle fondamental dans la pathogenèse du psoriasis.

Ces 3 gènes à risque associé au psoriasis (IL-23A, IL-12B et IL-23R) sont des composants de l'axe IL-23-IL-17. Des SNP (Single Nucleotide Polymorphism ou substitution d'une paire de bases pour une autre) significatifs ont été identifiés dans ces gènes de susceptibilité au psoriasis. (27), (23)

2. Les facteurs étiologiques

a) Les facteurs environnementaux

L'effet du soleil sur la peau psoriasique est paradoxal, il possède à la fois des effets bénéfiques et néfastes sur le psoriasis. Les UV sont bénéfiques sur les lésions du psoriasis lors d'une exposition de courte durée au soleil. Ils sont utilisés en thérapie. Cependant un coup de soleil est néfaste et peut déclencher une poussée. Chez certains patients, le soleil aggrave le psoriasis.(22)

Le docteur Koebner décrit en 1872 le phénomène auquel il donnera son nom. Le phénomène Koebner touche 1/3 des patients atteints de psoriasis. Il est caractérisé par l'apparition de lésions sur une peau saine suivant le trajet d'un traumatisme. En effet, une irritation ou un traumatisme cutané (tatouage, grattage, cicatrice, patch, frottement) engendre une lésion de psoriasis uniquement à l'endroit où le traumatisme a eu lieu.
Un patient qui présente un phénomène de Koebner le fera pour l'ensemble de ses traumatismes cutanés. Inversement, un patient psoriasique qui ne présente pas de phénomène de Koebner n'en fera jamais. C'est « la loi du tout ou rien ». Un patient peut présenter un phénomène de Koebner à un certain moment de sa vie, puis ne plus en faire, le contraire est possible aussi. (10)

Photo N°13 : Phénomène de Koebner, psoriasis linéaire sur la taille provoqué par un vêtement serré. (10)

b) Les facteurs infectieux

Une infection streptococcique de la gorge, chez des patients génétiquement prédisposés, peut déclencher ou aggraver le psoriasis en goutte, à cause des superantigènes ou antigènes streptococciques médiés par HLA-Cw6.

Effectivement, au cours d'une infection streptococcique de la gorge (par exemple les angines et les rhinopharyngites), les lymphocytes T amygdaliens naïfs sont stimulés par ces antigènes, ce qui entraine leur prolifération et leur différenciation en lymphocytes T effecteurs et mémoires avec un phénomène de homing. C'est pourquoi, une partie de ces lymphocytes vont se retrouver au niveau de la peau et entretenir une inflammation. (26)

Plusieurs homologies entre les antigènes streptococciques (protéine M, RopA, RecF et FcR) et les protéines kératinocytaires (kératines 6, 16, et 17, ézrine, maspine, peroxirédoxine 2 et hsp27) ont été mises en évidence. Ce mimétisme moléculaire entre les antigènes streptococciques et les auto-antigènes serait responsable de l'activation des lymphocytes T CD8 de la peau et du maintien de la plaque de psoriasis. Il y a une perte de tolérance aux auto-antigènes épidermiques.

Donc, les antigènes streptococciques seraient en partie à l'origine de l'initiation des lésions de psoriasis, à la suite d'une infection streptococcique de la gorge, chez des patients génétiquement prédisposés. Tandis que certains peptides kératinocytaires, seraient à l'origine du maintien de l'activation des lymphocytes T, et donc du cercle vicieux. (28)

D'autres auto-antigènes peuvent être citées, en plus de ceux vu précédemment: la ß-défensine-4, la S100A7, la S100A8 et la S100A9, les protéines riches en proline (SPRR) et des protéines LCE. (26)

Cependant, d'autres mécanismes indépendants de l'antigène doivent intervenir (tel que le microbiote) car on observe des infiltrats de lymphocytes T CD4 qui ne sont pas activés grâce aux peptides homologues du streptocoque. (28)

c) Les médicaments

De nombreux médicaments sont potentiellement responsables d'exacerbations ou d'induction du psoriasis (29). Néanmoins, comme le psoriasis est une pathologie imprévisible et complexe, il est difficile de connaitre l'implication exacte d'un médicament. (30)

Lors d'une suspicion d'une iatrogénie médicamenteuse liée au psoriasis, plusieurs questions sont à se poser. En effet, il y a des facteurs d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque au médicament.

L'imputabilité intrinsèque est évaluée à partir de critères chronologiques et de critères sémiologiques. Les critères chronologiques regroupent: le délai de survenue entre la prise du médicament et l'effet indésirable, l'évolution de l'effet indésirable suspecté à l'arrêt, et la réapparition de l'effet indésirable suspecté à la réintroduction éventuelle du médicament. Les critères sémiologiques correspondent aux symptômes. L'imputabilité extrinsèque est issue de l'information bibliographique, telles que les publications, les données des centres de pharmacovigilance (d'où l'importance des déclarations des effets indésirables par les professionnels de santé).

D'autres facteurs sont à en prendre en considération: les facteurs qui déclenchent ou influencent le psoriasis, les antécédents familiaux et personnels, la prise d'autres médicaments. Le psoriasis iatrogène est un diagnostic à poser en dernier lieu, après avoir exclu toutes les autres étiologies.

Relation	Médicaments
Certaine	β-bloquants, lithium, antimalariques de synthèse
Possible	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, interférons, terbinafine, tétracyclines
Occasionnelle	Antagonistes du TNF-α, clonidine, digoxine, amiodarone, quinidine, dihydropyridine, inhibiteurs calciques, carbamazépine, acide valproïque, fluoxétine, acétazolamide, sulfonamides, pénicillines, morphine, procaïne, cimétidine, ranitidine, progestérone

Tableau N°1 : Médicaments inducteurs ou aggravants du psoriasis. (29)

En ce qui concerne le lithium, il peut aggraver un psoriasis préexistant ou induire un psoriasis de novo. Le psoriasis fait partie de ses effets indésirables dose indépendant. (14) Un temps de latence long est présent entre le début du traitement par lithium, et l'exacerbation ou le déclenchement d'un psoriasis. Le lithium induit plus couramment un psoriasis du cuir

chevelu, mais il peut aussi induire les autres formes de psoriasis (pustuleux, unguéal, érythrodermique, rhumatisme psoriasique). Le retrait du lithium permet un retour à la normale (réémission complète ou retour à la situation initiale) au bout de 6 mois environ. Cependant, le lithium n'est pas contre indiqué chez les patients psoriasiques. (29) L'exacerbation est un effet indésirable rare, il faut donc faire la balance bénéfices-risques et mettre en place une surveillance clinique.

Les mécanismes de survenu du psoriasis sous lithium concerneraient deux niveaux : moléculaire et cellulaire. Les modifications moléculaires auraient des répercussions cellulaires. (31) Au niveau moléculaire, le lithium diminuerait les taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et d'inositol. L'AMPc est un intermédiaire dans les cascades de voies de transduction intracellulaire en activant des enzymes qui phosphorylent des protéines intracellulaires. Il a donc un rôle dans de nombreuses fonctions de l'organisme. L'inositol participe aussi aux voies de signalisations intracellulaires, associées à différents neurotransmetteurs, affectant la fonction, la prolifération et la différenciation des cellules. Il permet la libération de calcium intracellulaire qui, dans la peau, permet la prolifération et différenciation des kératinocytes. Donc, la diminution du calcium intracellulaire, causée par la diminution d'AMPc et d'inositol, entrainerait des anomalies ou blocages de différenciation et une augmentation de la prolifération des kératinocytes. On observe aussi une augmentation du taux de PNN, une dérégulation des taux de certaines cytokines, et des altérations biochimiques dans les lymphocytes T.

Tout comme le lithium, les βbloquants peuvent induire un nouveau psoriasis ou exacerber un psoriasis déjà présent. Cet effet indésirable est possible quel que soit la voie d'administration ou la cardiosélectivité du βbloquant. On observe également un temps de latence long avant l'apparition de l'effet indésirable. (29) Le psoriasis serait induit par un blocage des récepteurs β-adrénergiques qui sont couplés à l'adénylate cyclase. Ce blocage diminuerait les taux d'AMPc et de calcium intracellulaire au niveau de l'épiderme. Le renouvellement des kératinocytes serait alors augmenté et la différenciation bloquée. En effet, les kinases qui jouent un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire sont AMPc dépendantes. (32)

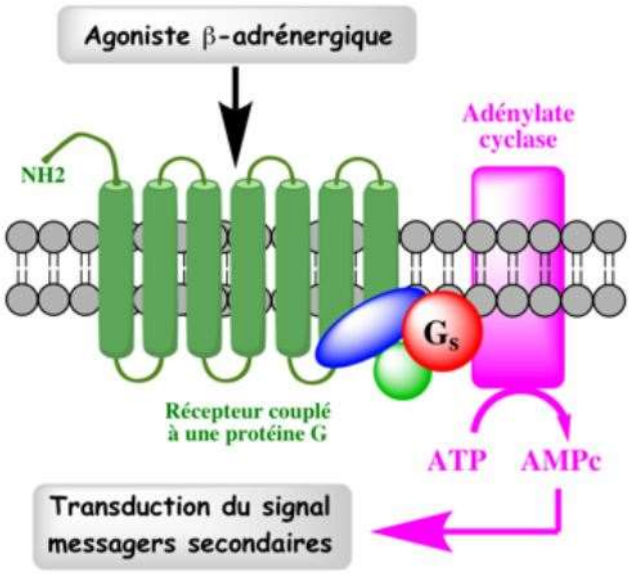


Figure N°7 : Schéma d'un récepteur β-adrénergique couplé à une adénylate cyclase. (32)

Les antimalariques ou antipaludéens de synthèse peuvent aggraver un psoriasis déjà présent mais n'induisent pas de psoriasis de novo. Le temps de latence est souvent intermédiaire : de 1 à 3 mois. L'hypothèse avancée sur le mécanisme de déclenchement d'un psoriasis sous antipaludéens est liée à la structure moléculaire du médicament. Effectivement, il y a une homologie entre la structure moléculaire de l'antimalarique et celle d'un inhibiteur de la transglutaminase. La transglutaminase est impliquée dans la prolifération des kératinocytes. (29)

Les corticostéroïdes par voie systémique ne sont pas utilisés dans le traitement du psoriasis, car il peut y avoir un effet rebond à l'arrêt du traitement. (10)

d) Les facteurs psychologiques

Le stress et les chocs émotionnels déclencheraient des poussées de psoriasis en augmentant la sécrétion de neuromédiateurs pro-inflammatoires. (7)

e) Les facteurs de gravité et de résistances

L'alcool et le tabac sont des facteurs de gravité et de résistance thérapeutique. La consommation excessive d'alcool est associée significativement à la survenue de psoriasis.

Le métabolisme de certains médicaments utilisés dans le traitement du psoriasis serait modifié par l'alcool. Par exemple, pour le méthotrexate, l'alcool augmente sa toxicité. En outre, on peut suspecter des problèmes d'observance. Le tabac est connu pour augmenter les réactions inflammatoires cutanées. (22)

E. Les désordres immunologiques dans le psoriasis

1. Les mécanismes immunologiques dans le psoriasis

D'une part, le psoriasis est caractérisé par une hyperprolifération marquée et une anomalie de différenciation des kératinocytes. D'autre part, la peau est le siège de désordres immunologiques ainsi que d'une inflammation dermique et épidermique dans lesquels interviennent de nombreux réseaux moléculaires complexes et différents types cellulaires. En effet, l'interaction constante des cellules T avec les cellules dendritiques et les kératinocytes induit une boucle auto-amplificatrice pour perpétuer le processus inflammatoire cutané.

a) Rappels sur les lymphocytes T

Le système immunitaire acquis (SIA) ou spécifique est apparue chez les vertébrés. Cette immunité est adaptative, douée de mémoire, spécifique d'un antigène, et non immédiate. Elle correspond à une immunité humorale (les anticorps) et une immunité cellulaire (les lymphocytes B et T). Les lymphocytes B sécrètent les anticorps et les lymphocytes T ont une activité cytotoxique et entrainent la sécrétion de lymphokines.
Par l'intermédiaire de son récepteur de surface TCR, le lymphocyte T reconnait l'antigène apprêté et associé au CMH de type I pour le lymphocyte T CD8+ et CMH II pour le lymphocyte T CD4+. Le complexe moléculaire CD3 associé au TCR, permet la transduction du signal d'activation. On distingue les lymphocytes T effecteurs (CD8+ ou CD4+), mémoires ou naïfs. Le lymphocyte T CD8+ possède une activité cytotoxique. Le lymphocyte T CD4+ se différencie en divers lymphocytes T helper selon l'environnement cytokinique. Les lymphocytes T sont tiennent un rôle majeur dans le déclenchement et le maintien de l'inflammation au cours du psoriasis.

b) L'activation des cellules dendritiques

Tout débute au niveau de la peau par un mécanisme auto-immun. Une lésion de la barrière cutanée entraine la mort de kératinocytes ce qui libère des peptides antimicrobiens (AMP) tels que LL-37, les protéines S100, et les β-défensines. En effet, les kératinocytes expriment plusieurs AMP incluant la psoriasine (S100A7), la calgranuline A (S100A8), la calgranuline B (S100A9), la lipocaline 2, les β-défensines et la cathelicidine (CAMP ou LL-37). Cette libération d'antigènes entraine l'activation des différents types de cellules dendritiques (DC) qui perçoivent un signal de danger. L'infiltration de ces cellules dendritiques est augmentée dans la peau des patients atteints de psoriasis. (33), (34)

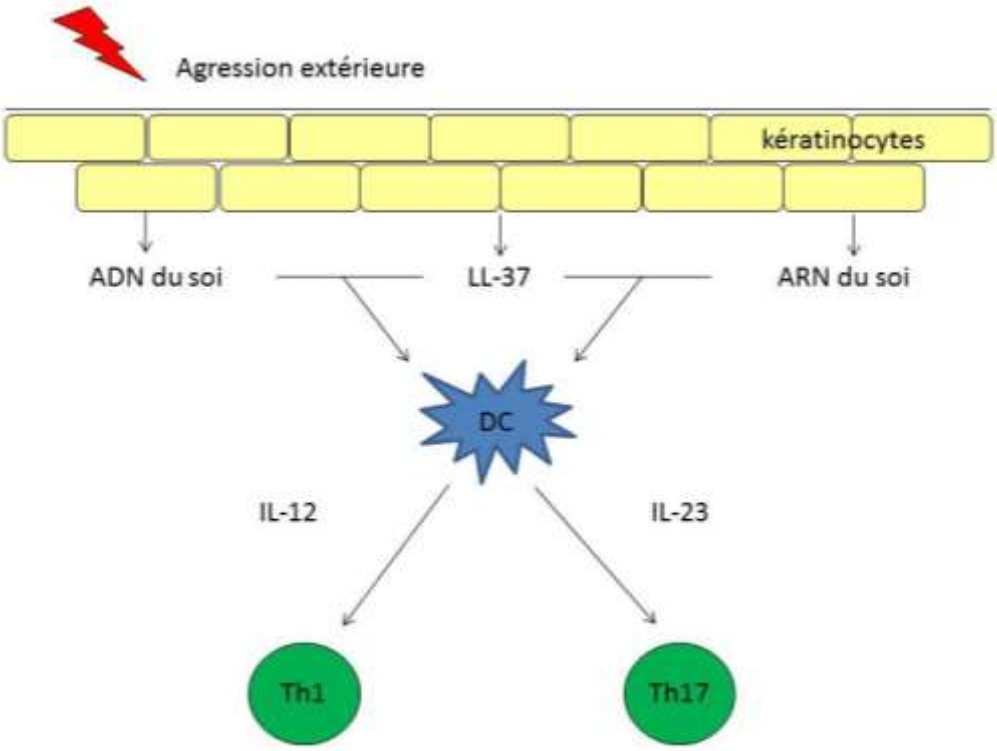


Figure N°8 : Schéma de l'initiation d'une lésion cutanée psoriasique.

Plusieurs auto-antigènes sont imputés dans l'activation anormale des cellules dendritiques: les kératines, les protéines de choc thermique, le peptide antimicrobien LL-37 et l'antigène mélanocytaire ADAMTS-like protein 5 (ADAMTSL5). L'ADN du soi cytosolique seul n'active pas les DC. Néanmoins, en présence du peptide antimicrobien LL-37, l'ADN du soi cytosolique et le peptide antimicrobien LL-37 se lient et forment un complexe ADN du soi/ LL-37 qui va stimuler les récepteurs Toll-like (TLR) 9 situés sur les DC ce qui aboutit à la

production d'interférons de type I (INFα et INFβ), qui vont avec le TNFα, l'IL-6 et l'IL-1β, activer les DC locales. De la même manière, l'ARN du soi cytosolique seul n'active pas les DC. Cependant, couplé avec le peptide antimicrobien LL-37, le complexe ARN du soi/LL-37 active les DC grâce aux TLR8 situé à leur surface. Cette activation est responsable de la sécrétion du TNF-α et de l'IL-6 par les DC.

c) L'activation des lymphocytes T naïfs

Les DC activées migrent dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions drainants) afin de présenter aux lymphocytes T naïfs des auto-antigènes. Les DC sécrètent des cytokines et expriment des molécules de co-stimulation qui permettront aux lymphocytes T activés de proliférer et de se différencier en lymphocytes T effecteurs puis de retourner sur le site de l'inflammation. Le lymphocyte T CD4+ activé peut se différencier en différents types de populations appelées T helper (Th) Th1, Th2, Th17 et Treg selon les cytokines produites par les DC. Par exemple l'IL-12 oriente la différenciation du lymphocyte T CD4+ en Th1 et l'IL-23 en Th17. (6)(6)(6)(6)(6)(6)

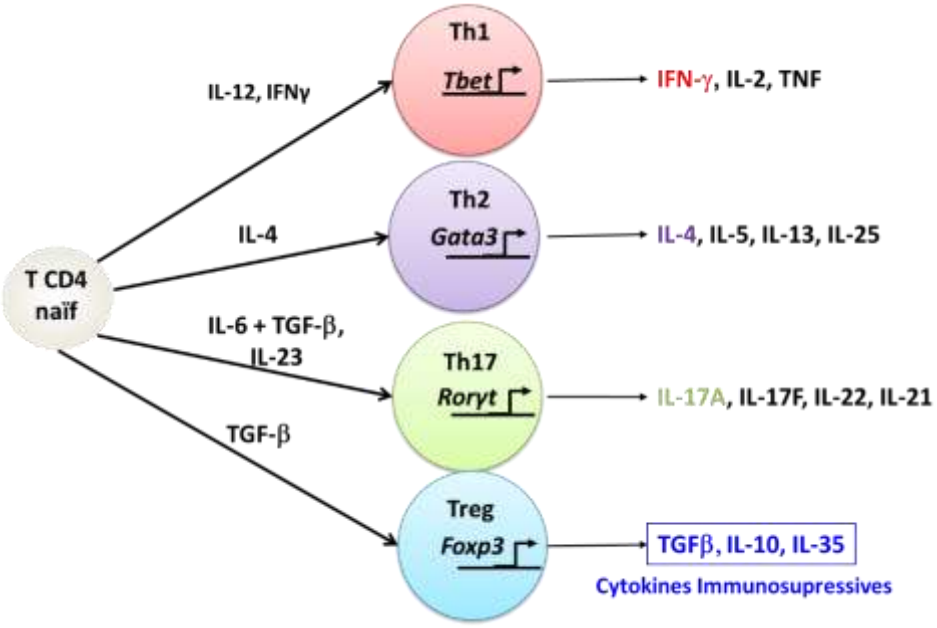


Figure N°9 : Influence des cytokines sur la différenciation des lymphocytes T CD4+**.**

d) Les lymphocytes Th1 et les Th17

Les lésions psoriasiques contiennent un excès de lymphocytes Th1 et Th17. Les cytokines participant à la génération des lymphocytes Th1 sont l'IL-12 et l'IFNγ. Les lymphocytes Th1 sécrètent l'IFNγ, l'IL-2, et le TNFα et expriment le facteur de transcription Tbet.

Les cytokines participant à la génération des lymphocytes Th17 sont le TGFβ, l'IL-6, l'IL-21, l'IL-23, et l'IL-1β. Une fois activés, les lymphocytes Th17 secrètent les cytokines suivantes : l'IL-17 (A → F), l'IL-22, l'IL-21, et expriment le facteur de transcription Rorγt.

L'IL-17, l'IL-22 et le TNF-α favorisent nettement le recrutement cellulaire, l'hyperplasie kératinocytaire et l'angiogenèse, via l'expression de médiateurs de l'inflammation tels que :

- Le MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1) aussi appelé CCL2 induit la migration des monocytes sanguins vers les tissus, où ils se différencient en macrophages.
- Le Groα (growth-related oncogene α) aussi appelé CXCL1, et l'IL-8 qui stimulent le recrutement des PNN.
- Le G-CSF (granulocytes colony-stimulating factor) et GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) favorisent la production médullaire de nouvelles cellules phagocytaires.
- L'IL-6 et la prostaglandine E2 (PGE-2) amplifient l'inflammation locale.

Par conséquent, les lymphocytes Th1 et Th17 contribuent à la physiopathologie psoriasique en sécrétant des molécules pro-inflammatoires aux fonctions très variées. Cela entraîne une boucle auto-amplificatrice, où les cytokines des lymphocytes Th1 et Th17 agissent sur les DC, les lymphocytes T, les kératinocytes et les PNN pour perpétuer le processus inflammatoire cutané. (23)

e) Les lymphocytes Th2

Les lymphocytes Th2 produisent plus particulièrement de l'IL-4 et de l'IL-13 qui régulent négativement la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 et Th17. Cette régulation négative est bénéfique pour diminuer la cascade physiopathologique du psoriasis. Néanmoins, des variations génétiques au niveau des locus des gènes codant pour l'IL-4 et l'IL-13, entrainent une diminution de la voie Th2 et favorisent la voie Th1 et Th17. (27)

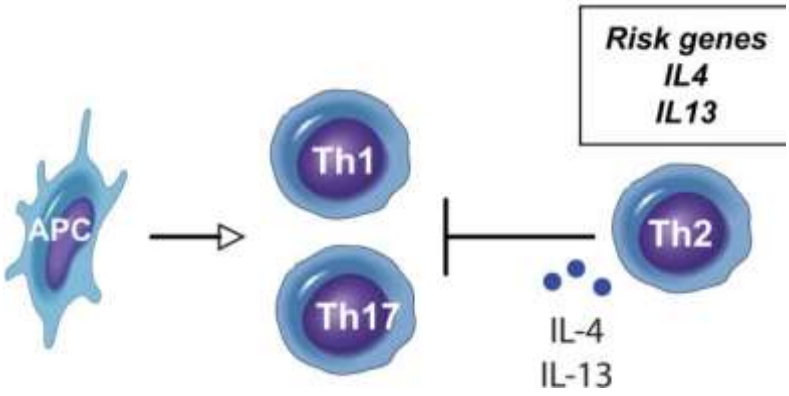


Figure N°10 : Schéma du modèle d'interactions des lymphocytes Th1, Th2, Th17 (27)

f) Les lymphocytes Treg

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) jouent un rôle clef dans le maintien de la tolérance en limitant l'activité des lymphocytes T mais aussi d'autres cellules de l'immunité. Ils permettent surtout de contrôler les lymphocytes T auto-immuns et d'inhiber l'inflammation chronique. Les lymphocytes Treg sont caractérisés par l'expression du facteur de transcription Foxp3, la surexpression de CD25, et la production de TGFβ et d'IL-10. Les Treg peuvent inhiber l'activation et la prolifération des Th17. Un défaut qualitatif des Treg a été décrit dans le psoriasis. (35), (36)

g) Les Th17

L'IL-17A est une cytokine pro-inflammatoire majeure. L'IL-17A est produite par de nombreuses cellules dont les lymphocytes Th17, les PNN, les mastocytes et les NK. La forme active d'IL-17A est soit un homodimère IL-17A, soit un hétérodimère IL-17A-IL-17F. L'homodimère présente une activité biologique plus importante. IL-17A est surexprimée dans la peau et dans le sang d'un patient atteint de psoriasis. (6)

Cette interleukine est impliquée dans la prolifération et l'activation des kératinocytes. Elle recrute et active les PNN, et d'autres cellules de l'immunité sur les sites inflammatoires.

Les kératinocytes expriment le récepteur à l'IL-17: IL-17R composé de deux sous-unités IL-17RA et IL-17RC. L'activation de l'IL-17R induit l'activation de la voie de signalisation NF-kB qui induit des phénomènes inflammatoires.(6)

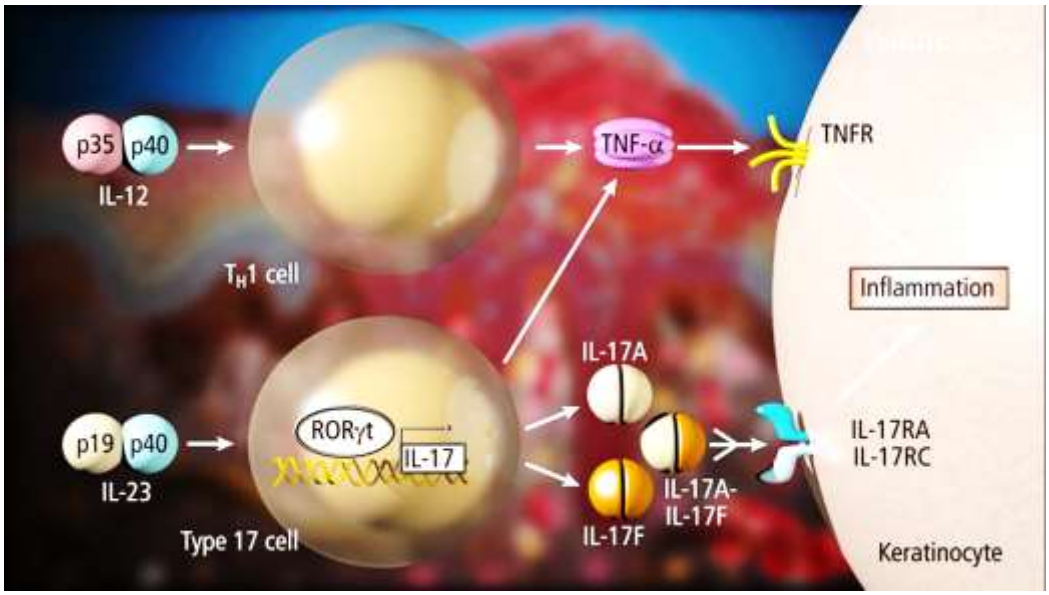


Figure N°11: Schéma de l'IL-17 de sa production à sa cible. (37)

L'IL-17 induit la production de l'IL-6 par les fibroblastes. IL-6 est impliquée dans une boucle de rétroaction positive qui perpétue l'inflammation Th17.

L'IL-23 permet la survie et la prolifération des Th17. (38) De plus, l'IL-23 peut contribuer à l'hyperprolifération des kératinocytes, et donc favoriser le développement du psoriasis. Les cytokines IL-12 et IL-23 sont des protéines hétérodimériques constituées de deux sous-unités : p35 et p40 pour IL-12 ainsi que p19 et p40 pour IL-23. Les DC et les macrophages sont la principale source d'IL-12 et d'IL-23. L'expression de la p19 et de la p40 est augmentée dans la peau psoriasique, mais pas l'expression de la p35, ce qui suggère que c'est le taux d'IL-23 qui est augmenté et pas celui de l'IL-12.

h) Les lymphocytes Th 9 et Th 22

Le rôle de deux nouvelles sous population de lymphocytes T CD4 helper a été mis en évidence dans le psoriasis : les Th9 et les Th22. (39), (40), (41) Les Th9 sont des cellules productrices d'IL-9 et les Th22 des cellules productrices d'IL-22 qui vont augmenter la réponse Th17.

i) Les lymphocytes T CD8

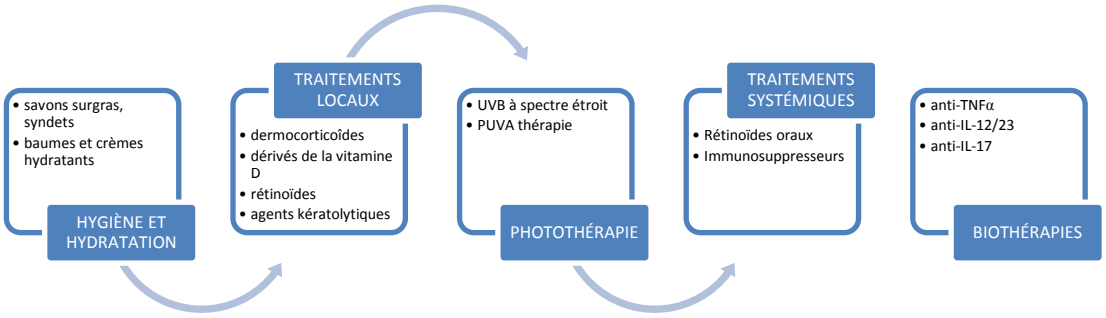
Comme nous l'avons vu, il existe une prédisposition génétique à développer le psoriasis en plaque chez les patients porteurs de l'allèle HLA-Cw6 du gène codant pour la protéine HLA-C du CMH de classe I dans le locus de susceptibilité PSORS1. Les molécules de CMH de classe I présentent des peptides aux lymphocytes T CD8 qui peuvent se différencier en lymphocytes T cytotoxiques (CTL : Cytotoxic T Lymphocytes). Johnston et al ont montré qu'il existe des lymphocytes T CD8+ capables de reconnaitre des antigènes du soi des kératinocytes qui partagent des épitopes avec des protéines M du streptocoque. De ce fait, à cause d'un mimétisme moléculaire, les CTL producteurs de perforines et de granzymes augmentent la mort des kératinocytes et le signal de danger induit par ces dommages cellulaires. (39)

III. LES TRAITEMENTS LOCAUX

A ce jour, la médecine n'a pas encore trouvé de traitements curatifs pour le psoriasis. Cependant, les professionnels de santé disposent de traitements locaux et systémiques efficaces qui permettent de faire disparaitre, de manière transitoire, les lésions psoriasiques, d'espacer les crises, et de soulager le patient.

Le choix d'un traitement thérapeutique dépend de plusieurs facteurs : la gravité et le type de psoriasis, l'étendue des lésions, et le retentissement sur la qualité de vie (qui n'est pas directement proportionnel à la gravité de l'atteinte). Les conséquences fonctionnelles, esthétiques, sociales, professionnelles, ainsi que le retentissement psychologique impactent directement cette qualité de vie. Les effets indésirables des traitements sur le court, le moyen et le long terme influencent le choix du traitement. Certains patients sont découragés, c'est alors que le pharmacien, par ses conseils avisés, peut remotiver le patient et l'aider à se prendre en charge.

Afin d'améliorer la qualité de vie des patients, on va réduire l'intensité des lésions (prurits, squames, saignements) en mettant en place un traitement personnalisé.



Les produits dermocosmétiques d'hygiène et d'hydratation tiennent une place importante dans la prise en charge du psoriasis. Ils doivent être utilisés quotidiennement.

Les traitements locaux sont indiqués seuls dans les psoriasis avec une surface limitée, ou en association aux traitements systémiques dans les psoriasis plus étendus. Parmi ces traitements locaux, on trouve : les dermocorticoïdes, les dérivés de la vitamine D, les rétinoïdes topiques, et les kératolytiques dont les acides glycoliques, l'acide salicylique, l'acide lactique et l'urée.

A. L'hygiène

Le monde de la recherche médicale s'évertue sans cesse à trouver de nouvelles thérapies. Dans cette course, on oublie parfois un élément fondamental et incontournable : l'hygiène.

Pour l'hygiène quotidienne des peaux psoriasiques, il faut préférer les syndets (agents tensio-actifs), les huiles lavantes, les savons et les pains surgras. Il faut bannir le savon de Marseille qui décape la peau et éviter tout ce qui contient du parfum ou de l'alcool.

Pour cela, de nombreux produits sont disponibles en pharmacie. Nous allons parler de 4 gammes très connues : A-DERMA, AVENE, BIODERMA et LA ROCHE POSAY, mais il existe de nombreux autres laboratoires. Chaque produit contenant du parfum est annoté avec la mention «*» et chaque actif breveté, est annoté un «®».

Des réflexes sont à acquérir lors de l'hygiène quotidienne afin de nettoyer sa peau en douceur, sans l'agresser, et de commencer à apaiser les démangeaisons.

Le patient doit se sécher la peau en tamponnant et non en frottant. Il doit éviter les douches trop longues (le calcaire dessèche la peau), trop chaudes (la chaleur réactive l'inflammation) et les bains. Il doit bannir les gants de toilettes et les brosses de douche. Le patient doit utiliser des brosses à cheveux à poils doux, éviter le sèche-cheveux, les colorations et les shampoings avec de l'alcool ou des parfums. Les gommages sont déconseillés. Il est plutôt préconisé d'utiliser un rasoir électrique qu'un rasoir manuel. En ce qui concerne l'épilation, il faut favoriser le rasoir électrique aux épilateurs électriques, aux crèmes et à la cire. Il est recommandé de contourner les plaques de psoriasis.(40)

Dans la gamme A-DERMA, on retrouve Exoméga huile lavante émolliente*, Exoméga gel lavant émollient, Exoméga gel moussant émollient, Exoméga bain apaisant, Exoméga gel douche surgras*, Exoméga gel moussant apaisant*, Exoméga pain dermatologique, Exoméga pain surgras*. Les produits Exomega sont composés de : l'extrait de plantules d'avoine Rhealba qui apaise les irritations, la Filaxérine® association de 2 composés issus de la gelée royale et de l'huile d'onagre, riche en acides gras Omega 6 qui permettent la reconstruction de la barrière cutanée. Selon les produits, il existe ou non une base lavante douce, de la glycérine hydratante, et de la vitamine B3 qui aide à la reconstruction de la barrière cutanée.

Exoméga bain apaisant s'utilise entre Exoméga huile lavante émolliente et Exoméga baume émollient extra riche. On le met dans le bain, pour obtenir un pouvoir apaisant encore plus fort, il ne se rince pas.

La gamme AVENE est constituée de: Xera Calm A.D. huile lavante relipidante, TriXera nutrition nettoyant nutri-fluide*, et cold cream pain surgras*. Dans les produits Xera Calm A.D., la composition est la suivante : I-modulia® qui diminue les sensations de démangeaisons, apaise les rougeurs et les irritations, Cer-Omega® qui répare et nourrit la peau, renforce le film hydrolipidique, et l'eau thermale d'AVENE qui apaise et adoucit la peau. Les produits TriXéra contiennent de l'eau thermale d'AVENE et du Selectiose® qui restaure la barrière cutanée. Selon les produits, on a du glycéryl mono oleate, un trio-lipidique végétal, qui est un agent relipidant.

Dans la gamme BIODERMA, on trouve Atoderm huile de douche*, Atoderm crème de douche*, Atoderm gel de douche*, Atoderm intensive gel moussant, et Atoderm pain.
Les produits Atoderm renferment: des biolipides végétaux qui calment les sensations de tiraillement et recréent le film hydrolipidique, la vitamine PP qui stimule la reconstruction de la barrière cutanée, la Skin Barrier Thérapy® qui empêche le staphylocoque doré de se fixer sur la peau (il aggrave les irritations) et le complexe DAF® qui augmente le seuil de tolérance de la peau.

La gamme LA ROCHE POSAY est constituée de: Lipikar Syndet AP+, Lipikar Huile Lavante*, Lipikar Surgras Douche Crème*, Lipikar Surgras Pain*, Lipikar Gel Lavant*. Les produits Lipikar ont la composition suivante : une base lavante ultra-douce, du Beurre de Karité, du Niacinamide (apaisant) et de l'Aqua Posae Filiformis® (rétabli et stabilise l'équilibre du microbiote, restaure et préserve la barrière cutanée). (Annexe N°3)

Tous les shampoings, s'appliquent sur le cuir chevelu humide, puis il faut masser délicatement et rincer abondamment à l'eau tiède. Dans Kérium doux de LA ROCHE POSAY, on retrouve : l'eau thermale de La Roche-Posay aux propriétés apaisantes et anti-irritantes, le polysorbate 21 qui est un optimiseur de la tolérance. Pour le cuir chevelu, il faut laisser poser Akérat 30 toute la nuit puis, le lendemain matin, émulsionner avec un shampoing doux

sur cuir chevelu sec non lavé et rincer avec de l'eau. Le Nodé K Shampoing de BIODERMA, contient des kératolytiques et des kératoréducteurs (l'acide salicylique et l'hydrolat de cade), des agents apaisants (la Forskoline et le Zanthoxylum), ainsi qu'une une base lavante douce. Le Nodé K concentré kératoréducteur de BIODERMA, possède dans sa formulation des agents kératolytiques et kératoréducteurs (l'acide glycolique et de l'acide salicylique), des agents émollients (le karité et la vaseline), des agents apaisants (la Forskoline et le Zanthoxylum) et le DAF® qui augmente le seuil de tolérance. (Annexe N°4)

B. Le soin

1. Les émollients

Les émollients ne s'utilisent pas en monothérapie, mais comme adjuvants aux traitements locaux et généraux. Un émollient remplit 4 fonctions essentielles : réparer la barrière cutanée, maintenir l'intégrité et l'aspect de la peau, réduire la perte hydrique transépidermique, et restaurer la capacité de la barrière lipidique pour fixer et redistribuer l'eau. De surcroît, il va améliorer la pénétration des dermocorticoïdes utilisés en association.

Premièrement, les substances hygroscopiques et hydrophiles, en captant l'humidité de l'air et en capturant l'eau lors de sa fuite transépidermique, permettent d'augmenter la fixation d'eau par la couche cornée, ils augmentent l'absorption de l'eau par l'épiderme. Les substances humectantes les plus courantes sont : le glycérol/glycérine, les NMF (l'urée et des acides aminés), l'acide lactique. (40)

Deuxièmement, les filmogènes hydrophiles de surface tels que le collagène, l'acide hyaluronique, et l'élastine, retiennent l'eau et régulent la perte insensible d'eau en formant un réseau hydraté en surface. De même, les filmogènes lipophiles ont un effet occlusif de surface, ils sont gras et empêchent la perte d'eau à travers la barrière cutanée. Les filmogènes hydrophobes sont la vaseline, la paraffine, la lanoline, les huiles minérales, les silicones (par exemple diméthicone), et les cires végétales ou animales. (41)

Troisièmement, la bicouche lipidique qui constitue le ciment intercornéocytaire participe à l'hydratation de la peau en retenant les molécules d'eau. Les correcteurs du ciment intercornéocytaire sont les céramides, les phospholipides, et les acides gras essentiels tels

que l'acide linolénique et linoléique (ω3 et ω6). Ils augmentent la teneur en lipides de la couche cornée, et l'assouplissent. (41)

La gamme A-DERMA est constituée de: Exoméga baume émollient extra riche, Exoméga baume émollient D.E.F.I. (stérile), Exoméga crème émolliente riche, Exoméga crème barrière, et Exoméga lait émollient fluide pour hydrater quotidiennement le corps.

Dans la gamme AVENE, on trouve: Xera Calm A.D. baume relipidant et Xera Calm A.D. crème relipidant, TriXera nutrition baume nutri-fluide, et TriXera nutrition lait nutri-fluide*. On a aussi Akérat 10 pour le corps et Akérat 30 pour des zones localisées (genoux, coudes, cuir chevelu, pieds, mains), qui sont des crèmes pour des peaux à tendance kératosiques et squameuses. Dans cette gamme, l'urée et l'acide lactique favorisent l'hydratation, l'acide salicylique est kératorégulateur, et l'eau thermale d'Avène est apaisante.

La gamme BIODERMA est constituée de: Atoderm PP baume, Atoderm intensive baume, et Atoderm crème.

La gamme LA ROCHE POSAY est composé de: Lipikar Baume AP+, Lipikar Lait, et ISO-UREA MD baume psoriasis. Le produit ISO-UREA MD baume psoriasis, est un complexe kératolytique à base d'urée qui élimine les squames, et d'APF® (Activating Proteases Factor) qui potentialise l'action de l'urée, associé à du Procerad® favorisant la reconstruction de la barrière cutanée, avec de l'eau thermale de La Roche-Posay.

Pour le soin des mains, on peut proposer au patient : le Cold Cream crème mains concentrée et le Cicalfate mains (AVENE), l'Atoderm mains et ongles (BIODERMA), la Crème Mains (A-DERMA), le Lipikar Xerand et le Cicaplast mains (LA ROCHE POSAY).

Lors des crises, l'application d'émollients classiques peut être douloureuse si la lésion est à vif. C'est pourquoi, on préfèrera utiliser des crèmes réparatrices apaisantes, type Cicaplast baume B5 (LA ROCHE POSAY), Cicalfate (AVENE), Dermalibour (ADERMA). On peut pulvériser les eaux thermales de LA ROCHE POSAY et d'AVENE à n'importe quel moment de la journée, ou avant l'application d'émollients.

2. Les agents kératolytiques

L'hyperkératose observée dans la plaque de psoriasis, empêche la pénétration des principes actifs, et pose des problèmes esthétiques au patient. De ce fait, en premier lieu, on va utiliser des agents kératolytiques afin de décaper les plaques grâce à leurs actions exfoliantes. Toutefois, ce ne sont pas les seuls avantages que représente l'utilisation des kératolytiques dans le psoriasis. Ces agents adoucissent la peau, hydratent le stratum corneum, soulagent le prurit, réparent la barrière cutanée, et améliorent la pénétration d'autres topiques utilisés en association. (42)

Les agents kératolytiques sont : les AHA ou α-hydroxyacides qui sont l'acide glycolique et l'acide lactique, les BHA ou β-hydroxyacides qui sont l'acide salicylique, et l'urée. (30)

Mécanisme d'action :

Tout d'abord, nous allons parler du kératolytique le plus connu et le plus utilisé : l'acide salicylique. Il possède différentes propriétés selon la concentration à laquelle il est utilisé. A faible concentration, entre 0.1 et 0.5 %, il est bactériostatique, assainissant, astringent, photoprotecteur et antiprurigineux. Pour les concentrations intermédiaires, entre 0.5 et 10%, celles qui nous intéressent dans le psoriasis, il a une action kératolytique. Pour des dosages élevés, jusqu'à 20%, il traite les verrues. (32)

Sa fonction kératolytique provient de sa capacité à détruire le ciment intercornéocytaire. L'acide salicylique abaisse le pH de la couche cornée. Hors, nous avons vu précédemment que le fonctionnement de certaines enzymes est pH dépendant. À pH acide, les enzymes favorisent la cornéodesmolyse en dégradant les cornéodesmosomes (qui servaient de pont entre les cornéocytes) dans la partie supérieure de la couche cornée.

De plus, l'acide salicylique inhibe la cholestérol-sulfotransférase. Cette enzyme permet d'obtenir du sulfate de cholestérol. Bien que le rôle précis du sulfate de cholestérol dans l'épiderme n'ait pas encore été clairement établi, il fait partie des composants du ciment intercornéocytaire, et donc participe au développement de la barrière cutanée. Il retarde la desquamation en inhibant les sérines protéases dans le stratum corneum. Ces dernières détruisent les cornéodesmosomes. Il est capable de réguler la transcription du gène de l'involucrine, constituant protéique majeur de l'enveloppe des cornéocytes. Avec la

diminution de sulfate de cholestérol, le cornéocyte desquame plus facilement, car son équilibre membranaire est altéré. Par conséquent, l'inhibition de la production de sulfate de cholestérol entraine une desquamation en jouant sur la différenciation des kératinocytes et sur la formation et la dégradation de la barrière. (42), (43)

L'urée a de nombreuses propriétés, elle est hydratante, protéolytique, hygroscopique, antiprurigineuse. Elle peut réduire l'hyperprolifération kératinocytaire et augmenter la pénétration d'autres topiques. L'urée serait capable de rompre les liaisons hydrogènes, d'interférer avec la structure quaternaire de la kératine, mais sans dénaturer la barrière cutanée. Elle est utilisée à une concentration de 10 à 20% pour décaper les lésions de psoriasis. (44)

À l'image de l'acide salicylique, les AHA diminuent le pH de la peau et donc brisent les cornéodesmosomes. Dans le derme, les AHA favorisent la biosynthèse des glycosaminoglycanes et du collagène. C'est pourquoi, utilisés en association avec les dermocorticoïdes, ils réduisent l'atrophie cutanée induite par les stéroïdes.
Il a été prouvé que l'utilisation de l'acide salicylique en traitement adjuvant des dermocorticoïdes permet d'obtenir de meilleurs résultats que l'utilisation du dermocorticoïde seul. Le traitement néo-adjuvant ou concomitant avec l'urée peut également améliorer l'efficacité d'autres thérapies topiques. (42)

Mode d'utilisation :

L'acide salicylique peut se retrouver sous forme de préparation magistrale (vaseline salicylée ou huile salicylée dosée à 5 ou 10%), ou sous forme de spécialité pharmaceutique.
Les spécialités contenant l'acide salicylique associé avec la bétaméthasone sont DIPROSALIC en lotion ou en pommade. La spécialité contenant l'acide salicylique associé avec l'acétonide de triamcinolone est la LOCALONE lotion. (20), (45) L'application se fera 2 fois par jour pendant 1 à 2 semaines en traitement d'attaque. Puis 1 fois par jour en traitement d'entretien. L'arrêt doit être progressif car ces spécialités contiennent des dermocorticoïdes.
Le patient doit rester vigilant et ne pas s'exposer au soleil, si l'application se fait en journée, à cause du caractère photosensibilisant du dermocorticoïde contenu dans la spécialité. (20)

Effets indésirables :

L'acide salicylique utilisé en topique représente un risque de passage systémique très faible. Les effets indésirables systémiques peuvent survenir lors d'un traitement prolongé sur de grandes surfaces, en particulier chez les enfants et les patients souffrants d'insuffisance rénale ou hépatique grave. Les symptômes d'une intoxication aux salicylés sont : des acouphènes, des nausées, des vomissements, des symptômes gastriques, des céphalées, des vertiges, une acidose métabolique, de l'hyperventilation, une tachycardie associée à de l'hypotension, une dépression respiratoire, de la fièvre, des confusions et des convulsions. Les effets secondaires locaux sont une irritation, une sensation de picotement, de brûlure, une dermatite de contact, ou une sècheresse.
L'urée est très sécuritaire, seule l'irritation cutanée locale a été rapportée comme effet secondaire. C'est pourquoi, elle est utilisée chez les enfants.

3. Les dérivés de la vitamine D3

Longtemps cantonnée à son rôle dans le métabolisme phosphocalcique, la vitamine D et ses dérivés sont aujourd'hui reconnus pour leur rôle dans de nombreux processus physiologiques cellulaires. La vitamine D est une vitamine liposoluble mais aussi une hormone. Elle provient de l'alimentation et de la synthèse qui a lieu à partir du 7-déshydrocholestérol dans la peau sous l'action des UVB. La 1,25-dihydroxy-vitamine D3 est la forme active, nommée cholécalciférol ou calcitriol. Le calcipotriol est un analogue structurel du calcitriol, il se lie avec la même spécificité élevée au récepteur de la vitamine D (VDR). (46), (47), (48)

Mécanismes d'action :

Le calcipotriol, et le calcitriol sont utilisés dans le traitement du psoriasis. Ils ont une action antiproliférative, immunomodulatrice et réparatrice de la barrière cutanée.
En effet, ils vont inhiber la prolifération et induire la différenciation des kératinocytes.
L'effet antiprolifératif du Calcitriol sur les kératinocytes et les lymphocytes T activés est médié par l'induction de l'apoptose précoce de ces cellules. (36), (48)

Le calcitriol favorise la différenciation des kératinocytes en augmentant la synthèse des kératines (K1 et K10), de l'involucrine, de la transglutaminase, de la loricrine et de la filaggrine, dans la couche épineuse. Mais encore, le calcipotriol favorise la synthèse de céramides en activant la sphingomyélinase. Cette enzyme catalyse la transformation de la sphingomyéline en céramide. Ce lipide est nécessaire à l'intégrité de la barrière, et il améliore également l'effet pro-différenciateur du calcitriol sur les kératinocytes. (46)
Par ailleurs, le rôle immunomodulateur du calcitriol proviendrait de sa capacité à inhiber la production de cytokines pro inflammatoires (l'IL-2, l'IL-6, l'IFN-y), des β-défensines et de la psoriasine. Inversement, ce dérivé de la vitamine D stimule l'expression de cytokines anti-inflammatoires. Il oriente la différenciation en lymphocytes Treg et en lymphocytes Th2, qui favorisent la tolérance et inhibent l'immunité après stimulation par l'antigène. (46)

Plus précisément, les effets thérapeutiques de la vitamine D topique surviennent par l'intermédiaire de 2 mécanismes. Le premier est un mécanisme génomique, nucléaire par l'intermédiaire du récepteur spécifique VDR. De très nombreux types cellulaires possèdent ces VDR dont les kératinocytes et les lymphocytes T. Le second est un mécanisme non génomique, cytoplasmique et membranaire direct.
Les mécanismes indépendants des gènes sont dus à la capacité de la vitamine D à réguler les taux de calcium intracellulaire. Ces taux sont contrôlés par divers moyens : l'induction d'un influx calcique transmembranaire, et la stimulation de la phospholipase C. La phospholipase C entraine la production de diacyglycérol qui stimule la protéine-kinase C, et la production d'inositol triphosphate qui libère le calcium intracellulaire. La prolifération et la différenciation cellulaire font partie des fonctions de la cellule régulées par le taux de calcium intracellulaire.
Les mécanismes génomiques, font intervenir le récepteur nucléaire à la vitamine D. Les dérivés de la vitamine D et des corépresseurs ou coactivateurs s'associent au VDR, et le complexe ainsi formé se lie à l'ADN sur les régions promotrices des gènes dont l'expression est activée ou réprimée. Des polymorphismes du gène VDR peuvent entrainer une diminution de l'expression du VDR. (49)

Les avantages de la vitamine D:

De nombreuses études cliniques ont prouvé l'efficacité et l'innocuité des dérivés de la vitamine D. Les dérivés de la vitamine D présentent l'avantage de ne pas entrainer d'atrophies cutanées, ni de tachyphylaxie, contrairement aux dermocorticoïdes. La tachyphylaxie correspond en la nécessité de devoir augmenter la dose de médicament, pour conserver le même effet thérapeutique au cours du temps. Les dérivés de la vitamine D n'ont pas d'effets indésirables graves. Ils peuvent alors être utilisés sur des zones difficiles à traiter comme le visage et les régions inguinales. De même, ils peuvent être utilisés chez les personnes âgées et les enfants. On évitera l'application de la pommade à base de calcipotriol (DAIVONEX) sur les zones sensibles (les plis, les régions génitales, le visage), en préférant le calcitriol (SILKIS). Il n'y a pas de limitation dans la durée de traitement. Les dérivés de la vitamine D, utilisés en association avec des dermocorticoïdes topiques puissants, ont une efficacité supérieure que leur utilisation séparée en monothérapie.

Mode d'administration:

Seuls, ils s'appliquent 1 à 2 fois par jour. Lorsqu'ils sont associés aux dermocorticoïdes, ils s'utilisent 1 fois par jour en phase d'attaque. Par exemple, la spécialité DAIVOBET s'applique 1 fois par jour pendant 1 mois pour le cuir chevelu et pendant 2 mois pour le reste du corps. L'intérêt de cette association repose sur une plus grande efficacité que les actifs utilisés séparément en monothérapie. Les spécialités disponibles sur la marché sont les suivantes : le calcipotriol seul (DAIVONEX pommade), le calcipotriol associé à la bétaméthasone (DAIVOBET gel et pommade et XAMIOL gel), et le calcitriol (SILKIS pommade). Le calcipotriol est inactivé par l'acide salicylique et les UVA. Cependant, il peut être associé aux UVB afin de réduire la dose d'irradiation.

Effets indésirables :

L'irritation est possible lors de l'utilisation des dérivés de la vitamine D. Les troubles du métabolisme phosphocalcique sont rares sous dérivés de la vitamine D topiques utilisés aux posologies recommandées. (44)

L'hypercalcémie, la grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.
Dans les associations, les irritations locales causées par le calcipotriol sont fortement atténuées par l'effet anti-inflammatoire du corticoïde. Inversement, l'atrophie cutanée et les vergetures retrouvées avec la bétaméthasone sont atténuées par l'association. (50)

4. Les rétinoïdes locaux

Le Tazarotène est un dérivé de synthèse de la vitamine A. L'utilisation du Tazarotène concerne les adultes ayant un psoriasis en plaques léger à modéré avec une atteinte inférieure à 10% de la surface corporelle. Le ZORAC existe en 2 dosages : ZORAC 0.05% et 0.1%.

Mécanisme d'action :

Même si le mécanisme d'action précis du Tazarotène reste inconnu, on sait qu'il agit sur la prolifération et la différenciation des kératinocytes, ainsi que sur l'inflammation.
Cet analogue structural de l'acide rétinoïque, est une prodrogue qui va se transformer en forme active: l'acide tazaroténique. Cette dernière agit sur les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR), et non sur les récepteurs du rétinoïde X (RXR). Une fois activé, le récepteur RAR modifie la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, dans la différenciation kératinocytaire et dans l'inflammation. (51)

Mode d'administration :

L'initiation du traitement se fait généralement avec la forme dosée à 0.05%, afin d'évaluer la tolérance cutanée. Par la suite, on peut rester à ce dosage ou passer à la forme plus concentrée à 0.1%. Tazarotène 0.1% agit plus rapidement et plus significativement mais présente des effets indésirables potentiellement plus marqués et la rémanence reste identique. (18) Ce gel s'applique uniquement sur les lésions psoriasiques à cause des irritations qu'il peut causer, en fine couche le soir (à cause de son caractère photosensibilisant), pendant 3 mois. Comme pour les autres traitements locaux, il faut conseiller au patient de se laver les mains après l'application. Il ne peut pas être utilisé sur le

visage, le cuir chevelu ou les plis. L'amélioration clinique est visible dès la première semaine de traitement. Le tazarotène peut être utilisé en monothérapie ou être associé à des corticostéroïdes. Néanmoins, du fait de son potentiel irritant, il ne sera pas associé à des analogues de la vitamine D.

Effets indésirables :

Contrairement à la forme orale, la forme cutanée ne semble pas tératogène. Cependant, par principe de précaution, il est contre indiqué chez la femme enceinte et allaitante.
Le tazarotène, administré en monothérapie, est associé à une incidence élevée d'irritation au site d'application qui se manifeste sous forme de brûlures, de démangeaisons et d'érythèmes. Il ne doit pas être utilisé dans les zones sensibles telles que les plis, le visage, les régions génitales.
L'utilisation de cosmétiques ou d'émollients doit se faire à distance d'environ 1h après l'application des traitements locaux du psoriasis, afin d'éviter une modification de l'absorption du principe actif. (52)

5. Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes ont représenté une véritable révolution dans la prise en charge thérapeutique de certaines dermatoses lors de leur découverte dans les années 1950. Cependant, des mauvaises conditions d'utilisations ont conduit à des effets indésirables sévères. Ceci a engendré une certaine méfiance, persistant au fil des années envers ces médicaments. Néanmoins, leur utilisation, dans le respect strict des recommandations, permet d'avoir une balance bénéfice risque favorable et de soulager grandement les patients atteints de psoriasis. La place des dermocorticoïdes dans la prise en charge thérapeutique est essentielle.

Mécanismes d'action :

Les dermocorticoïdes sont composés de glucocorticoïdes. Ces derniers agissent sur la transcription de nombreux gènes. En effet, les glucocorticoïdes vont activer ou inhiber, de

manière directe (interaction avec l'ADN) ou indirecte (interaction avec des facteurs de transcription), des gènes cibles par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. Ce récepteur est ubiquitaire, intra cytoplasmique et appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Une fois lié, le complexe ligand-récepteur va être transloqué dans le noyau de la cellule où il va pouvoir agir. Les glucocorticoïdes inhibent la production de cytokines pro inflammatoires, dont le TNFα, et de médiateurs de l'inflammation, telles que la phospholipase A2 (PLA2) et la cyclo-oxygénase 2 (COX2). Les glucocorticoïdes ont aussi une action non génomique sur des récepteurs membranaires et cytosoliques.

Propriétés des dermocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes concèdent ainsi aux dermocorticoïdes des propriétés anti inflammatoires, antimitotiques et immunosuppressives.

Les propriétés anti inflammatoires des dermocorticoïdes s'expliquent par les mécanismes vus ci-dessus et par un phénomène de vasoconstriction. Effectivement, les dermocorticoïdes ont la capacité d'entrainer une vasoconstriction locale qui diminue l'œdème et l'érythème observés sur les lésions psoriasiques.

Les propriétés immunosuppressives des dermocorticoïdes sont liées à leur action sur la diminution du nombre de cellules de Langerhans, sur l'altération du processus de présentation de l'antigène aux lymphocytes T, sur la diminution de la prolifération et de l'activité cytotoxique des lymphocytes T.

Les dermocorticoïdes diminuent la vitesse de formation des plaques, les démangeaisons et l'irritation observées dans le psoriasis.

Les effets indésirables:

Les effets indésirables des dermocorticoïdes peuvent être locaux ou généraux. En effet, si le patient ne respecte les bonnes pratiques d'utilisation, les corticoïdes peuvent avoir un passage systémique.

Les propriétés antiprolifératives des dermocorticoïdes sont à l'origine de certains effets indésirables tels que l'atrophie cutanée épidermique (peau très fine et très fragile) réversible à l'arrêt du traitement, l'atrophie cutanée dermique (retard de cicatrisation, pseudo-

cicatrices, télangiectasies, purpura ecchymotique). Dans les effets indésirables locaux, on retrouve aussi la dépigmentation à long terme (causée par la raréfaction des mélanocytes de la peau), vergetures irréversibles (atteinte du derme causée par la diminution du collagène et des protéoglycannes ainsi qu'une altération des fibres élastiques). Les dermatites rosacéiformes du visage font parties des effets indésirables potentiels qui regroupent l'acné induite, l'aggravation d'une rosacée, et la dermatite péri-orale. La sensibilisation aux dermocorticoïdes peut survenir lors d'une utilisation prolongée.

Les propriétés immunosuppressives sont à l'origine du risque infectieux. On peut observer, soit une modification d'une dermatose primitive, soit l'aggravation d'une infection préexistante.

Les effets indésirables oculaires sont rares, ils sont observés lors d'un traitement chronique au niveau des paupières (déconseillé), cela peut déclencher un glaucome ou une cataracte.

La tolérance ou tachyphylaxie est possible pour les dermocorticoïdes lors d'une utilisation prolongée et continue.

Pour éviter un effet rebond, l'arrêt des dermocorticoïdes doit être progressif. C'est-à-dire qu'il faut diminuer le nombre d'applications, diminuer les doses et si besoin, il faut faire un relais avec un dermocorticoïde moins puissant.

Les effets indésirables hormonaux locaux sont l'hypertrichose, et l'hyperplasie sébacée.

Les effets indésirables généraux sont rares, ils surviennent lors d'un passage systémique : le Syndrome de Cushing iatrogène, un retard de croissance, une hypertension intra crânienne bégnine, une décompensation du diabète ou d'une hypertension artérielle, une ostéoporose, ou une insuffisance surrénalienne.

La biodisponibilité des dermocorticoïdes :

Les facteurs influençant la biodisponibilité cutanée et, par conséquent les effets indésirables, sont nombreux.

D'une part, des caractéristiques extrinsèques influencent la pénétration cutanée. La biodisponibilité dépend de facteurs liés à la peau du patient. L'âge est l'un de ces facteurs. Il faudra donc rester vigilant lors de l'application des dermocorticoïdes chez les nourrissons, les enfants, et les personnes âgées pour lesquels la peau est plus fine. Le rapport surface corporelle sur le poids est plus élevé chez les nourrissons et les jeunes enfants. On tient

compte du degré d'hydratation de la peau, plus elle est hydratée meilleure sera la diffusion. Une altération de l'épiderme augmentera la pénétration du dermocorticoïde. Plus la température cutanée est élevée, plus la pénétration sera forte. L'épaisseur de la peau est un facteur déterminant. Par exemple, l'absorption de l'hydrocortisone peut varier d'un facteur 42 entre la face antérieure des avant -bras et les paupières. (53)

Face antérieure avant-bras	1
Plantes	0,14
Paumes	0,83
Dos	1,7
Cuir chevelu	3,5
Aisselles	3,6
Front	6
Joue	13
Scrotum/paupières	42

Figure N°12 : Rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation. (53)

La surface d'application et la durée de contact, sont des facteurs qui influencent l'absorption. Ainsi, on comprend qu'une occlusion volontaire (film étirable) ou involontaire (couches, protections, grands plis, pansements), joue sur ces facteurs et donc augmente la pénétration cutanée de manière très significative, l'absorption peut être multipliée par 10.
D'autre part, des caractéristiques intrinsèques propres à la molécule et à la forme galénique interviennent. Les facteurs liés au dermocorticoïde sont la liposolubilité et la concentration de la molécule. Plus un principe actif est lipophile ou concentré, plus la pénétration est importante. La nature des excipients tient aussi un rôle. Des excipients gras favorisent la pénétration. Par exemple, la pommade mime un effet occlusif. L'urée et l'acide salicylique augmentent la pénétration.

<u>Critères de choix des dermocorticoïdes dans le psoriasis :</u>

Le choix d'un dermocorticoïde dépend de la pathologie du patient, de la localisation et de l'étendue des lésions, de l'âge du patient, de l'état de la peau, de la forme galénique, de la composition et de la puissance du dermocorticoïde. Par exemple, la forme galénique est choisie en fonction de la localisation de la lésion à traiter. Les dermocorticoïdes sont utilisés

en pommade pour les lésions sèches et épaisses, et en crème ou en gel dans les plis et sur lésions suintantes, ou en lotion sur les zones pileuses (le cuir chevelu). La forme pommade ne doit pas être utilisée sur des lésions suintantes car il y a un risque de macération.
Les dermocorticoïdes d'activité faible à modérée sont utilisés pour les lésions du visage et des paupières. (Annexe 5)

Conseils d'utilisation des dermocorticoïdes dans le psoriasis :

Les dermocorticoïdes doivent être appliqués en fine couche, accompagnés d'un massage doux pour aider le principe actif à pénétrer. En général, une à deux applications par jour sont conseillées, directement après la douche ou le bain. Ils soulagent rapidement, mais la durée du traitement est limitée [2]. Ils sont réservés pour un traitement d'attaque lors des poussées. Dans les dermatoses aiguës, ils peuvent être arrêtés brutalement. Dans les dermatoses chroniques, telles que le psoriasis, ils doivent être arrêtés progressivement. Il faut diminuer le nombre d'applications, on passe d'une application tous les jours, à une application 1 jour sur 2, puis 1 jour sur 3. Si besoin, il faut faire un relais avec un dermocorticoïde moins puissant ou un émollient.

Contre-indications des dermocorticoïdes:

Les dermatoses infectieuses bactériennes, virales (herpès, varicelle), fongiques, parasitaires, les dermatoses ulcérées, les dermatoses faciales (acné, rosacée), l'érythème fessier sont des contre-indications.

Classification des dermocorticoïdes:

La classification des corticoïdes locaux dépend du test de vasoconstriction de McKenzie et des données d'efficacité issues d'essais cliniques. Le test de McKenzie compare l'efficacité des différents dermocorticoïdes, en mettant en relation l'intensité de la vasoconstriction, par rapport à l'activité anti-inflammatoire du glucorticoïde. En pratique, c'est l'association de la biodisponibilité et de l'activité du dermocorticoïde qui détermine sa puissance. L'activité d'un dermocorticoïde est déterminée par l'affinité du dermocorticoïde à son récepteur. Il

existe 4 groupes de dermocorticoïdes : le groupe I à activité anti-inflammatoire faible, le groupe II à activité anti-inflammatoire modérée, le groupe III à activité anti-inflammatoire forte et le groupe IV à activité anti-inflammatoire très forte. (45) (Annexe N°6)
Lors de la délivrance de traitements locaux pour le psoriasis, il faut de conseiller le patient afin de rendre sa prise en charge optimale et d'améliorer l'observance. (54) , (55)

Exemple de conseils à prodiguer lors de la délivrance de DAIVOBET

Tout d'abord, il faut déterminer la meilleure forme galénique. En effet, il existe 3 formes pour ce médicament qui sont au même dosage, et au même prix : la pommade, le gel en flacon et le gel avec applicateur. La pommade est préférée pour les plaques épaisses de psoriasis. Sa texture plus grasse peut jouer sur la non observance. C'est pourquoi, il vaut mieux conseiller la pommade en début de traitement, si elle est prescrite, puis faire un relais avec le DAIVOBET sous forme de gel. Les critères qui influencent l'adhésion et l'observance du patient sont la galénique, la fréquence d'application, la durée du traitement. Le gel est plus agréable, plus facile à appliquer, il est inodore, transparent, et il ne colle pas. Ensuite, il faut rappeler la fréquence d'application (ici 1 fois/j), et la durée du traitement. La durée recommandée pour le DAIVOBET gel est de 1 mois pour le cuir chevelu et de 2 mois pour le corps. Il faut expliquer au patient que même si les lésions ont presque disparu, il faut terminer le traitement car il agit à la fois en surface et en profondeur, au niveau des kératinocytes, des lymphocytes et de l'inflammation.
Le pharmacien doit valider, en accord avec la prescription du médecin, la quantité de flacons qu'il doit délivrer selon la surface à traiter. L'applicateur libère 0.05g de gel par pression. Pour le cuir chevelu, le patient doit laisser poser le gel toute la nuit. Puis le matin, il peut émulsionner son shampoing sur le cuir chevelu sec afin de mieux enlever le reste de gel. Pour le reste du corps, il suffit d'appliquer le produit après la douche. De plus, le pharmacien tient un rôle important dans l'éducation thérapeutique du patient. Pour un bon usage, il doit préciser les modalités d'utilisation. La cartouche et la tête de l'applicateur doivent être assemblées puis, l'applicateur doit être amorcé. Pour cela, il faut appuyer simultanément sur le piston et la gâchette. Il faut rappeler au patient d'agiter le flacon avant chaque utilisation, car la préparation est biphasée à l'intérieur. (56), (50)

IV. LA PHOTOTHERAPIE

Il existe deux types de photothérapies : celle à UVB à spectre étroit et la PUVA thérapie. La photothérapie tient une place importante dans la stratégie thérapeutique du psoriasis. Elle est utilisée en première intention dans les psoriasis en plaques, les psoriasis en gouttes et les psoriasis étendus, modérés et sévères. Ce choix thérapeutique est basé sur l'impact de la dermatose sur la qualité de vie, la sévérité et l'étendue des lésions, la comparaison du rapport bénéfice risque des divers traitements possibles, ainsi que la proximité et la disponibilité du patient. En effet, pour avoir une bonne observance et une efficacité optimale, le patient doit pouvoir se rendre facilement plusieurs fois par semaine aux séances de photothérapie. (57)

La photothérapie est prise en charge par la sécurité sociale, après l'acceptation de la demande d'entente préalable établie par le dermatologue. (58)

A. La PUVA thérapie :

La PUVA thérapie se fait au rythme de 3 séances par semaine, espacées de 48h, avec des doses progressives d'UVA, pour comptabiliser une trentaine de séances au total. Les lampes émettent des UVA entre 320 et 380 nm, avec un pic à 365 nm, et n'émettent pratiquement pas d'UVB. La séance d'irradiation est précédée, 2h à 3h avant, par la prise médicamenteuse de MELADININE méthoxsalène ou 8-méthoxypsoralène, dosé à 10mg. Ce médicament sensibilise les cellules aux effets des rayons ultraviolets de grande longueur d'onde (320 à 400 nm). En réalité, les UVA n'ont pas directement une activité anti-psoriasique. Le psoralène va absorber les UVA et s'activer pour entrainer une immunosuppression, une activité antimitotique, et une photo-inactivation de protéine. Le psoralène, qui est une molécule intercalaire de l'ADN, crée un pontage au niveau de l'ADN. Ce pontage bloque la mitose et donc l'hyperprolifération. Le psoralène photo-activé modifie des protéines et des lipides, et il inactive des enzymes et des récepteurs membranaires. La dose de ce photosensibilisant est fonction du poids. Le psoralène doit être pris avec un yaourt ou un verre de lait pour deux raisons. Cela permet de diminuer les troubles digestifs potentiellement déclenchés par la prise de psoralène. Mais encore, cela favorise l'absorption du médicament.

Au départ, la dose initiale d'UV est déterminée grâce à la dose minimale d'érythème (MED) ou par la classification de Fitzpatrick (ou phototype du patient), l'emplacement et l'épaisseur de la plaque de psoriasis. La dose est augmentée à chaque séance, jusqu'à obtenir une dose efficace et bien tolérée. L'adaptation de dose d'UVA doit aussi tenir compte de l'épaississement de la couche cornée et du bronzage pour continuer à atteindre la couche basale de l'épiderme. (59)

B. La photothérapie UVB à spectre étroit :

La photothérapie UVB à spectre étroit comprend une bande large avec des longueurs d'onde définies entre 280 et 320 nm et une bande étroite avec des longueurs d'onde définies entre 311 et 313 nm. Le déroulement des séances de la photothérapie UVB à spectre étroit est le même que celui de la PUVA thérapie, à la différence que pour la photothérapie UVB, le patient ne prend pas de psoralène avant sa séance. C'est pourquoi, la photothérapie à UVB est indiquée pour les enfants de plus 8 ans, les femmes enceintes, et pour les phototypes les plus clairs.

C. Les avantages et les inconvénients de la photothérapie :

Son efficacité et son absence d'immunodépression systémique, font de la photothérapie un traitement majeur chez les personnes atteintes de psoriasis modéré à sévère. (25)
Le patient doit être disponible pour les nombreuses séances et donc, proche d'un centre de photothérapie. Néanmoins, il existe une alternative récente avec la photothérapie mobile, à domicile.

D. Contre-indications à la photothérapie :

Dues à la photothérapie

Le patient ne doit pas suivre un traitement comprenant des médicaments photo-sensibilisants, il ne doit pas dépasser un nombre de doses d'UV cumulées, il ne doit pas présenter de lésions précancéreuses cutanées ou avoir des antécédents (ATCD) de cancers cutanés, ou de cataracte. (57)

Dues à la prise de MELADININE

Le patient ne doit pas être atteint d'affections cutanées aggravées par le soleil (lupus érythémateux, porphyries), d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance hépatique ou rénale. La PUVA thérapie est contre indiquée chez la femme enceinte. Toutefois, la mise en place d'une contraception n'est pas nécessaire pour suivre un traitement par PUVA thérapie.

E. Les effets indésirables de la photothérapie:

Avant le début de ses séances, le patient signe un formulaire de consentement éclairé.

D'une part, la photothérapie présente des effets indésirables à court terme : le psoralène utilisé dans la PUVA thérapie peut engendrer des troubles digestifs (gastralgie, inconfort abdominal, nausée). Une sècheresse cutanée et un prurit peuvent apparaitre. Le pharmacien peut alors conseiller l'association d'un produit d'hygiène et de soin pour lutter contre cet effet indésirable. Les douleurs cutanées sont très rares. Une hypertrichose modérée peut survenir et disparaitre à l'arrêt du traitement. Une dermatose photo-déclenchée (lucite, poussée d'herpès) peut se déclarer lors d'un traitement par photothérapie. Un érythème ou une brûlure peuvent apparaitre, rarement causés par un surdosage, mais plutôt par la prise concomitante de médicaments photosensibilisants, non déclarés au médecin. (57)

D'autre part, la photothérapie présente des effets indésirables à long terme : un vieillissement accéléré de la peau, des modifications pigmentaires, un risque accru de cancer cutané, et un risque de favoriser une cataracte. A cause du risque de cancer, les séances de photothérapies toutes confondues sont limitées à 250. Il n'existe aucune donnée actuelle sur le risque carcinogène induit par la photothérapie chez des patients ayant aussi été traités par ciclosporine, méthotrexate ou biothérapies.

F. Suivi :

Une fois par an, le patient effectue une visite de contrôle chez le dermatologue pour vérifier l'état de la peau.

G. Déroulement d'une séance de photothérapie :

1. Avant le début du traitement

Des bilans cutané, ophtalmologique, et sanguin sont nécessaires.

2. Avant la séance

La prise du psoralène doit se faire minimum 2h avant le début de la séance d'irradiation et le patient doit commencer à porter, dès cet instant, des vêtements couvrants et des lunettes de soleil à l'extérieur. Il faut stopper les traitements ou cosmétiques locaux minimum 2 heures avant l'irradiation.

3. Pendant la séance

Pendant la séance, le patient doit avoir une protection oculaire (lunettes à coques opaques), une protection du visage et des organes génitaux (avec un sous-vêtement). En plus des effets néfastes des UV sur la vue, le psoralène possède la capacité de se fixer sur les protéines du cristallin, ce qui aggrave rapidement une cataracte. (22)

4. Après la séance

Durant les 12h à 24h qui suivent la séance, il est nécessaire de porter des lunettes de soleil et des vêtements couvrants. Il ne faut pas s'exposer aux UV (ni naturels, ni artificiels), sinon il existe un risque de surdosage en rayon UV et un risque de brûlures.

H. Mécanisme d'action de la photothérapie :

L'irradiation du corps par des rayons UVB ou UVA entraine un blanchiment des plaques de psoriasis. Grâce à la littérature, on peut définir 4 catégories d'action qui expliquent les effets de la photothérapie sur le psoriasis : une modification du profil cytokinique, une induction de l'apoptose, une immunosuppression, et d'autres mécanismes.

En premier lieu, on remarque une modification du profil cytokinique. Dans la peau psoriasique, on peut observer une régulation à la hausse de l'axe pro-inflammatoire Th1/Th17 et une diminution de la voie régulatrice Th2. Ce phénomène conduit à une hyperprolifération kératinocytaire et une inflammation. D'après plusieurs études, la photothérapie entraine une inversion du profil cytokinique. Les cytokines IL-10 et IL-4 issues de la voie Th2 sont plus nombreuses, et les cytokines issues de la voie Th1 et Th17 sont diminuées. Les conséquences de la photothérapie sont indiquées en rouge sur le schéma de la figure N°13.

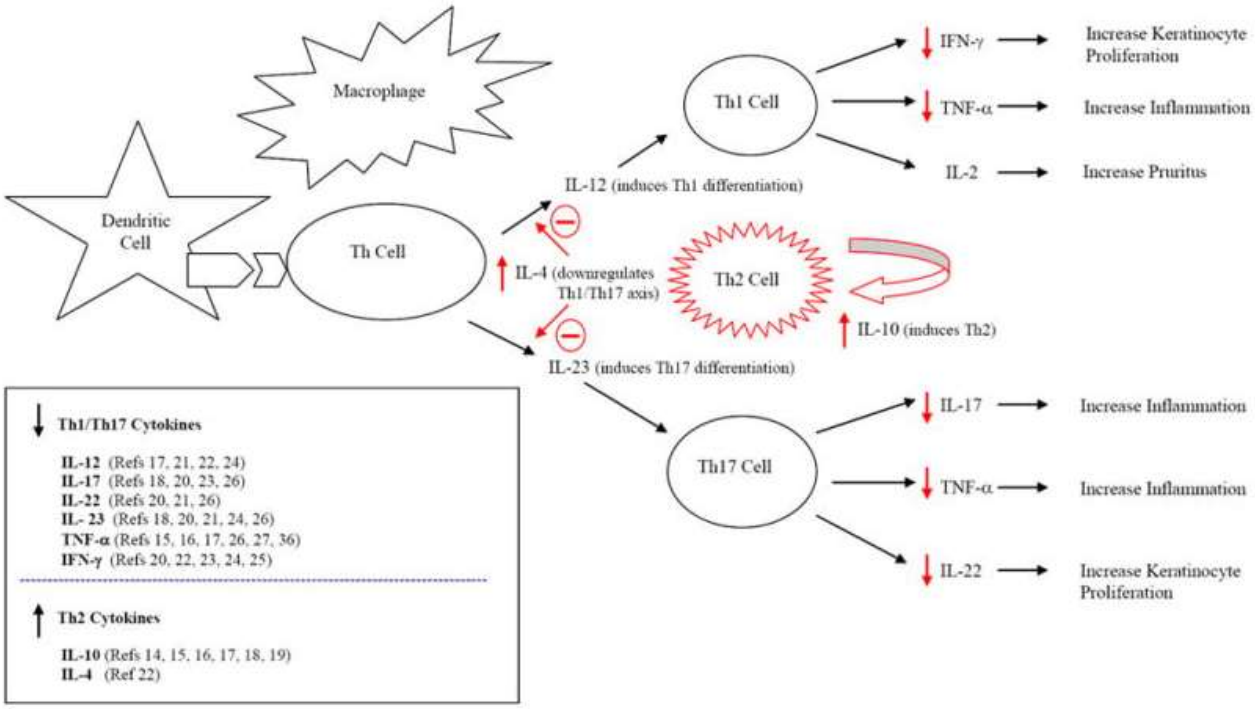


Figure N°13: L'immunopathogenèse du psoriasis et l'impact de la photothérapie sur la modification du profil des cytokines. (60)

En second lieu, on voit que la photothérapie induit une apoptose sélective. Les cellules concernées par cette mort cellulaire programmée, sont les lymphocytes T dermiques et épidermiques, les kératinocytes et les cellules de Langerhans. Cette apoptose médiée par l'irradiation aux UVB, est déclenchée par plusieurs mécanismes. Les dérivés réactifs de l'oxygène (tels que les radicaux libres) endommagent directement l'ADN avec la formation de dimères de pyrimidine, et ils induisent des lésions des membranes cellulaires, mitochondriales, et nucléaires. De plus, on remarque le regroupement et l'internalisation des récepteurs du TNF, de l'IL-1 et de l'EGF sur les surfaces cellulaires, et l'activation des

molécules de surface CD95. Enfin, on note une augmentation du ligand Fas à la surface des kératinocytes, qui se lie ensuite aux lymphocytes T infiltrés dans l'épiderme pour déclencher l'apoptose. Ces modifications morphologiques et ces lésions déclenchent l'apoptose.

En troisième intention, on observe une immunosuppression. D'un côté, on observe une diminution de la densité des cellules de Langerhans dans les plaques de psoriasis et une augmentation des taux circulants. Il y a une sorte de migration des cellules de Langerhans en dehors de la peau, en supplément de la destruction constatée précédemment. Vient s'ajouter à cela, une immunodépression des cellules de Langerhans. D'après des études menées chez l'animal, la dégranulation des mastocytes et la libération d'histamine diminuent dans la peau irradiée par les UVB et lors de la PUVA thérapie. Ce qui a pour conséquence, de diminuer le prurit et l'érythème des lésions de psoriasis. De plus, il y a une augmentation du nombre de lymphocytes Treg qui inhibent la réponse immunitaire.

En dernier lieu, on peut citer d'autres mécanismes hypothétiques qui viennent s'ajouter aux précédents. La photothérapie rétablirait les taux de la protéine p53 et de la cycline D1. La protéine p53 est un facteur de transcription qui induit l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose. L'arrêt du cycle cellulaire, permet d'effectuer les réparations de l'ADN et des dommages cellulaires. La cycline D1 est une protéine promotrice du cycle cellulaire. Dans le psoriasis, les taux de la protéine p53 seraient diminués et les taux de la cycline D1 seraient élevés. Ceci expliquerait en partie l'hyperprolifération et les anomalies de différenciation kératinocytaires.

En dépit des catégories d'action de la photothérapie décrites ci-dessus, on ne peut pas nier une synergie et une interdépendance de ces mécanismes. Par exemple, l'apoptose des lymphocytes Th1 et Th17 peut entraîner une diminution des cytokines sécrétées par ces lymphocytes. (60)

I. La photothérapie associée :

Pour limiter les effets indésirables et augmenter l'efficacité de la photothérapie, le médecin utilise des traitements associés, et synergiques. Les médicaments utilisés sont les suivants: le tazarotène, les dérivés topiques de la vitamine D3, et l'acitrétine.

L'association des UVB ou de la PUVA thérapie avec l'acitrétine :

L'association PUVA thérapie avec l'acitrétine permet d'obtenir la disparition des symptômes en réduisant de moitié l'exposition totale aux rayons, par rapport à la PUVA thérapie seule. L'association UVB avec l'acitrétine permet de diminuer significativement l'exposition aux UVB. (52)

L'association des UVB ou de la PUVA thérapie avec le calcipotriol et le tazarotène :

Le calcipotriol est utilisé en association avec les UVB uniquement. Le tazarotène peut être utilisé conjointement avec les deux types de photothérapies. Ces deux topiques permettent de réduire la dose d'UV nécessaire pour obtenir la disparition des plaques. (52)

J. La photothérapie à domicile :

Des unités de photothérapie portables et légères sont disponibles pour les personnes qui ne peuvent pas se rendre 2 à 3 fois par semaine dans leur centre de photothérapie.

Les avantages de la photothérapie à domicile sont un accès aux soins pour des personnes vivants trop loin des centres de photothérapie, ainsi que pour des personnes ayant des contraintes de temps. Cependant, la zone d'exposition aux rayons UV est limitée avec ces machines. Le cuir chevelu et les plaques résistantes sont des choix intéressants pour cette méthode. Par exemple, pour les plaques du cuir chevelu, il existe des peignes avec des lampes UV intégrées. L'utilisation à domicile sans surveillance médicale directe pouvait soulever des préoccupations quant aux risques d'un usage excessif, insuffisant ou inapproprié. Pour éviter un mésusage et augmenter la sécurité d'utilisation, différents dispositifs ont été intégrés aux appareils mobiles. Par exemple, on peut trouver sur les appareils, des systèmes de minuterie intégré et d'étalonnage automatisé pour limiter la durée et le nombre de séances entre les visites chez le médecin. (59)

V. LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

La plupart des patients atteints de psoriasis souffrent d'une maladie bénigne, pour laquelle les médicaments topiques et la photothérapie sont des traitements suffisants. Cependant, 20% à 30% des patients souffrent d'une maladie modérée à sévère et ont généralement besoin d'un traitement systémique. (61)

Lorsqu'un traitement local devient insuffisant, les médecins peuvent avoir recours aux traitements systémiques. L'orientation thérapeutique est fonction du patient (son état de santé, ses comorbidités, son type de psoriasis, ses anciennes thérapies) et du médicament utilisé (ses propriétés, ses effets indésirables, ses doses cumulées).

En ce qui concerne le patient, de nombreux facteurs entre en compte pour le choix de la thérapeutique utilisée. L'âge est très important, une adaptation de dose sera nécessaire chez les personnes âgées, car une insuffisance rénale et hépatique est souvent présente. Le poids est un facteur non négligeable car l'obésité, entrainant une stéatose hépatique, qui diminuerait l'efficacité des traitements et augmenterait les effets indésirables. La tension artérielle, et le taux de cholestérol peuvent être une contre-indication à la prise de certains traitements.

Les médicaments pris par le patient peuvent avoir un lien avec le psoriasis ou interférer avec certaines molécules thérapeutiques. Les anciennes thérapies suivis par le patient donnent de nombreuses informations notamment sur l'observance, et les résistances. (22)

Les traitements systémiques sont réservés aux patients présentant un psoriasis considéré comme modéré ou sévère : le patient comptabilise un score PASI ≥ 10, ou un DLQI ≥ 10, ou une atteinte ≥ 10% de la surface corporelle, ou s'il présente une résistance aux traitements locaux.

De nouvelles biothérapies sont créées en permanence. En effet, certains patients développent une résistance aux traitements (anticorps anti médicaments), une réponse insuffisante ou même une perte d'efficacité. Des effets indésirables peuvent avoir un impact trop important sur la qualité de vie, ou nécessiter l'arrêt du traitement en cours. De plus, certains traitements innovants peuvent présenter une meilleure efficacité ou engendrer moins d'effets indésirables. Le psoriasis est une réaction en chaîne dont les traitements systémiques ciblent de manière spécifique certaines étapes.

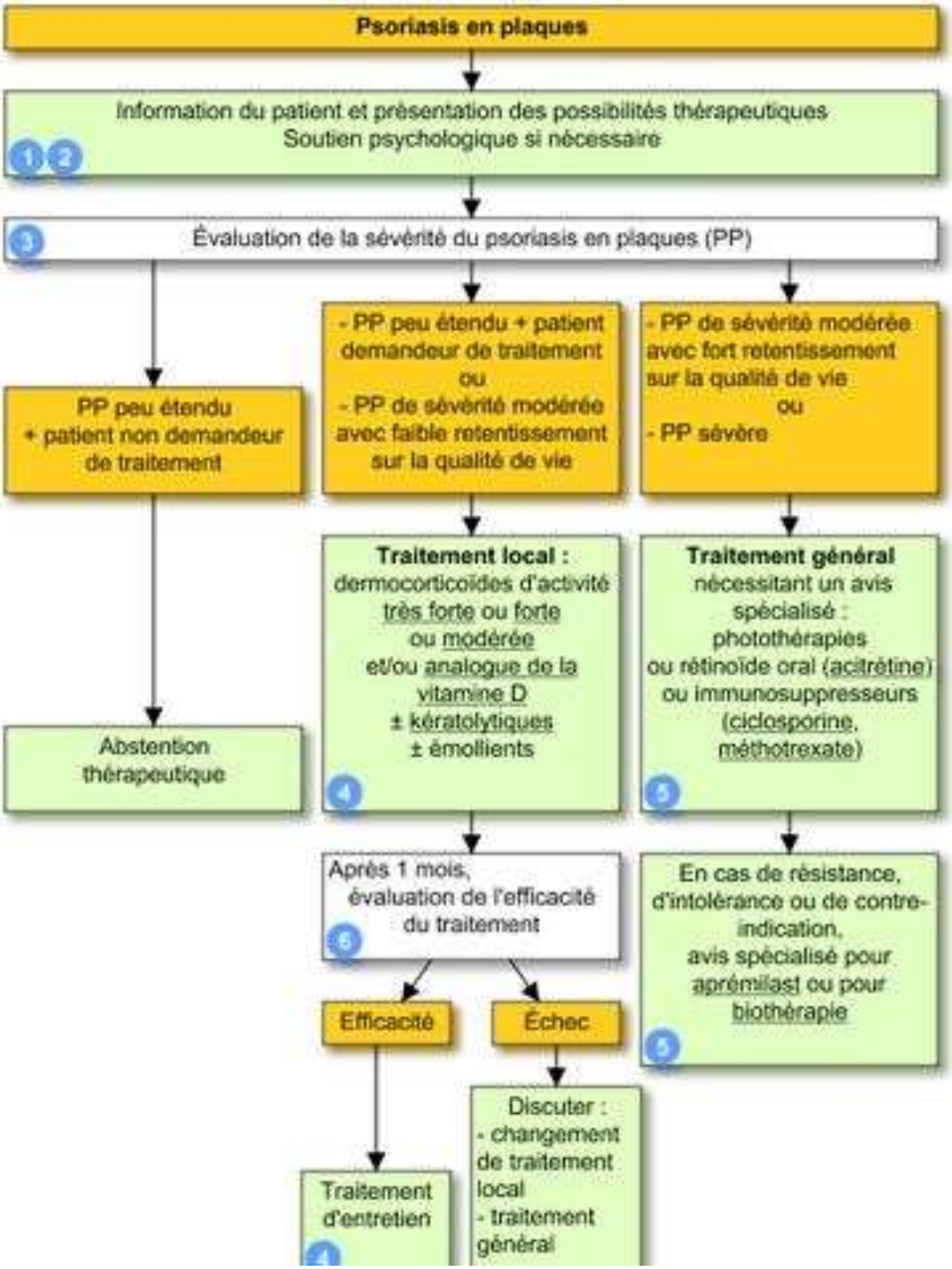


Figure N°14 : Arbre décisionnel de la prise en charge du psoriasis en plaque chez l'adulte.

Extrait du VIDAL RECO

A. Les rétinoïdes oraux

1. Les indications

Dans les rétinoïdes oraux, on retrouve l'Acitrétine SORIATANE, dérivé de la vitamine A. Elle est indiquée dans les formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associée à la PUVA thérapie. (18)

2. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action précis de l'acitrétine n'est pas connu.
L'acitrétine est un dérivé de la vitamine A, c'est un kératolytique. Elle normalise les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme. Elle diminue la prolifération excessive observée dans les plaques de psoriasis, et elle favorise la différenciation des kératinocytes. L'acitrétine inhibe la migration des PNN dans l'épiderme, pour éviter la formation des abcès de Munro-Sabouraud. Elle possède donc une activité anti-inflammatoire. Son action immunomodulatrice passe par l'inhibition de la présentation de l'antigène par les cellules de Langerhans et les kératinocytes. (62)

3. Mode d'administration :

La tolérance dépend de chaque personne, c'est pourquoi la posologie est adaptée au cas par cas. On recherche la dose maximale tolérée. Pour cela, la posologie initiale de 10mg/j est augmentée par palier de 5mg tous les 15 jours, pour atteindre la dose minimale efficace qui est propre au patient et à son atteinte psoriasique. Elle peut être augmentée jusqu'à 75mg/j. Néanmoins, il vaut mieux dans ces cas-là, penser à des associations plutôt que de pousser la posologie vers des doses mal tolérées, qui diminuent la qualité de vie à cause des effets indésirables.
La prise se fera au cours d'un repas ou avec du lait car cela augmente significativement sa biodisponibilité et réduit la variabilité. En effet, il existe une variabilité intra et interindividuelle pour ce médicament. L'acitrétine est lipophile. Dans le sang, elle se lie à 99%, en grande majorité à l'albumine. Contrairement à l'acitrétine, sa forme estérifiée :

l'étrétinate, est très lipophile, et se stocke facilement dans les tissu adipeux. (63)
Le Service Médical Rendu (SMR) évalué par la commission de la transparence reste important dans toutes ses indications y compris le psoriasis. (18) L'association du SORIATANE avec la photothérapie permet d'augmenter l'efficacité des rayons en diminuant le nombre de séances.

4. Programme de Prévention de la Grossesse (PPG):

Pour les femmes en âge de procréer, le PPG né en 2012, encadre la prescription et la dispensation du SORIATANE. En effet, un risque de malformations congénitales chez l'enfant à naitre est élevé lors de l'exposition au SORIATANE au cours de la grossesse. C'est un tératogène puissant. Les conséquences tératogènes de l'acitrétine sur le fœtus sont les suivantes : des malformations du SNC, des malformations cardiovasculaires, des dysmorphies cranio-faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe, des anomalies oculaires, des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes, ainsi qu'une augmentation du risque d'avortement spontané. Il est contre indiqué chez la femme enceinte et autorisé chez la femme en âge de procréer uniquement avec un respect scrupuleux des règles du PPG. (64) C'est pourquoi, il y a des règles particulières de prescription et de dispensation.

Avant toute initiation du traitement, la patiente doit signer un accord de soin (Annexe N°7) stipulant une mise en garde des conséquences potentielles d'une grossesse sous traitement. Elle doit avoir mis en place une contraception efficace (stérilet, pilule oestroprogestative, implant contraceptif) depuis au moins un mois. Une seconde méthode de contraception est conseillée, par exemple une contraception mécanique (préservatif ou diaphragme). Elle se voit remettre par le médecin un carnet-patiente (Annexe N°8) nécessaire pour le suivi et la délivrance du traitement.
Le bon usage du SORIATANE passe par une prescription initiale annuelle réservée aux dermatologues, les renouvellements sont possibles par tout médecin dans l'année qui suit la prescription initiale. Chaque mois, la patiente doit présenter une nouvelle ordonnance d'Acitrétine car tout renouvellement d'ordonnance est interdit. Tout d'abord, la patiente doit effectuer un test de grossesse par prise de sang dans les 3 jours précédant la

prescription. Le résultat doit être négatif, le médecin peut alors établir l'ordonnance. Une fois prescrit, la délivrance de l'acitrétine par le pharmacien doit s'effectuer dans les 7 jours suivants la prescription. Si ce délai n'est pas respecté, il est nécessaire d'effectuer un nouveau test de grossesse plasmatique ainsi qu'une nouvelle prescription.

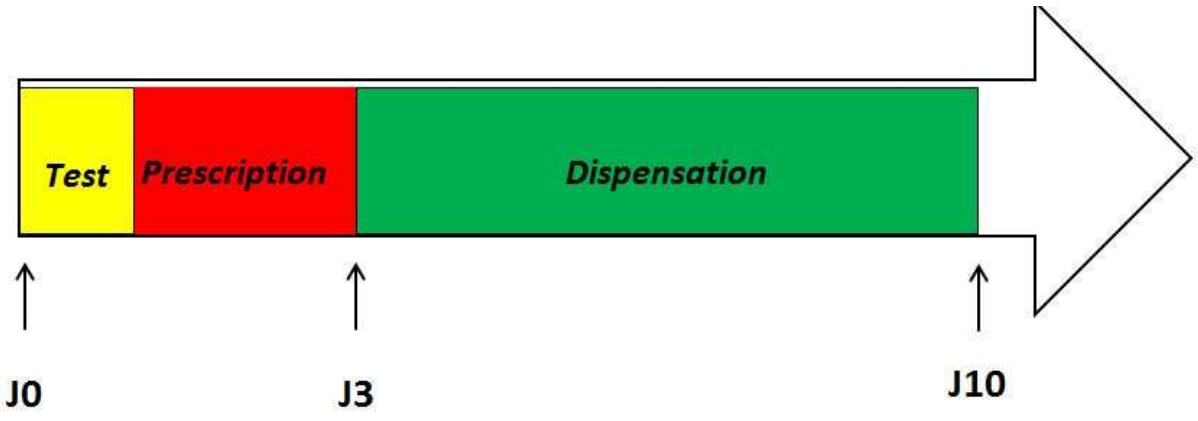


Figure N°15 : Frise chronologique du test de grossesse à la dispensation.

Lors de la dispensation, le pharmacien doit vérifier qu'il est mentionné sur le carnet-patiente : la signature de l'accord de soins et de contraception, la date et le résultat négatif du test de grossesse (hCG plasmatiques) remplis par le médecin.

La contraception doit être poursuivie pendant le traitement et pendant les 3 ans suivant son arrêt. Contrairement à l'isotrétinoïne, où la patiente ne doit prolonger sa contraception que le mois suivant l'arrêt de son traitement. Lorsque la patiente arrête définitivement son traitement, elle doit effectuer un test de grossesse plasmatique 2 mois après l'arrêt, puis aux dates convenues avec le médecin dans les 3 ans suivants cet arrêt.

De plus, la patiente ne doit pas consommer d'alcool pendant le traitement et les 2 mois suivant son arrêt. L'alcool favorise la transformation d'acitrétine en étrétinate. Ce métabolite tératogène a une demi-vie d'élimination d'environ 120 jours, et peut se stocker dans les tissus adipeux pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. C'est à cause de cette forme estérifiée de l'acitrétine, que la contraception doit être prolongée pendant les 3 ans suivant l'arrêt du traitement. C'est un principe de précaution. (18)

En l'absence d'un de ces critères le pharmacien a le devoir et l'obligation de refuser la délivrance de l'acitrétine SORIATANE. Le pharmacien tient un rôle très important dans le bon usage de ce médicament.

5. Précautions d'emploi :

Un traitement sous Acitrétine nécessite une surveillance à plusieurs niveaux et dans certains cas particuliers.

L'élimination de l'acitrétine sous forme de métabolites se fait à peu près à part égale au niveau rénal et biliaire. C'est pourquoi l'utilisation de l'acitrétine est contre indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Les patient sous acitrétine doivent se soumettre à une surveillance régulière des transaminases (avant le traitement, ensuite tous les 15 jours au cours des 2 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois) afin de prévenir la survenue de troubles hépato-biliaires. Toute élévation des transaminases implique un contrôle hebdomadaire. La persistance de taux trop élevés conduit à l'arrêt du traitement. Il en va de même pour le métabolisme lipidique avec les taux de triglycérides et de cholestérol.

Tout patient sous acitrétine peut présenter les symptômes suivants : des céphalées sévères, des nausées, des vomissements, et des troubles visuels. Ils sont évocateurs d'une hypertension intracrânienne bénigne qui impose l'interruption immédiate du traitement. Ce risque d'hypertension intracrânienne explique la contre-indication de l'association entre les tétracyclines et l'acitrétine.

Pour les diabétiques, le contrôle glycémique doit être intensifié pour vérifier l'absence de la modification de ce taux par l'acitrétine. (18)

6. Contre-indications :

L'acitrétine est contre-indiquée avec les tétracyclines (risque majoré d'hypertension intracrânienne), pour les femmes enceintes (risques de malformations), pour les femmes allaitantes (risque de passage dans le lait maternel), pour les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale sévère (risque de surdosage lié à l'élimination de l'acitrétine), avec la prise concomitante d'alcool, pour les patients avec une hyperlipidémie ou pour les patients atteints d'une hypervitaminose A.

L'acitrétine est contre indiquée en association avec le méthotrexate à cause du risque de majoration de l'hépatotoxicité.

L'association du SORIATANE avec la vitamine A ou d'autres rétinoïdes engendre un risque d'hypervitaminose A. Elle cause en partie des chéilites (sècheresses des lèvres, inflammation et fissures des commissures des lèvres), mais aussi des problèmes hépatiques, oculaires et des prurits. Le risque de surdosage en vitamine A provient surtout de l'association avec des médicaments ou des compléments alimentaires, et rarement de la vitamine A contenue dans les aliments (dont les carottes, les piments rouges, les épinards, et les abricots). (65)

La vigilance du pharmacien dans la surveillance de ces médicaments est très importante. Tout effet indésirable grave ou inattendu doit être notifié au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Pour trouver son Centre Régional de Pharmacovigilance, il faut aller sur le site l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). (66)

7. Les effets indésirables :

En plus des effets indésirables vus précédemment, l'acitrétine peut entrainer des troubles cutanéomuqueux qui se manifestent par différents symptômes dont une xérose, un prurit, une chéilite, une conjonctivite et des épistaxis.
Le pharmacien tient un rôle important de conseiller pour lutter contre ses effets indésirables, afin d'éviter l'arrêt spontané du traitement par le patient. Ses effets indésirables cutanéomuqueux ne sont pas graves, mais ont un impact important sur la qualité de vie.

B. Les immunosuppresseurs

Dans les traitements immunosuppresseurs, on retrouve : le méthotrexate NOVATREX et la cyclosporine NEORAL.

1. Le méthotrexate NOVATREX

Le méthotrexate est un anticancéreux disponible depuis plusieurs décennies. Il possède une AMM dans le traitement du psoriasis sévère en plaques. Les doses utilisées

pour ce type d'indication sont plus faibles que celle utilisées en cancérologie. Le méthotrexate existe sous 2 formes : en comprimés de 2.5 ou 10 mg (IMETH, NOVATREX) ou sous forme injectable (METOJECT).

a) Le mécanisme d'action du méthotrexate

Le méthotrexate, ou acide 4-amino-10-méthylfolique, est un analogue structural de l'acide folique. Cet antimétabolique possède des actions anti-inflammatoires et immunosuppressives utiles dans le traitement du psoriasis.

La vitamine B9, ou acide folique, est indispensable à la synthèse de l'ADN et de l'ARN, et donc à la prolifération cellulaire. La dihydrofolate réductase (DHFR) permet la réduction de l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Ce dernier est un cofacteur de la thymidylate synthase (TS). Cette enzyme permet la synthèse de novo des bases puriques et de la thymidine utilisées pour la réparation et la synthèse de l'ADN.

Le méthotrexate pénètre dans les cellules grâce à une protéine de transport des folates réduits : la reduce folate carrier (RFC). A l'intérieur de la cellule, il est métabolisé en polyglutamates par la folylpolyglutamylate synthétase (FPGS). Le méthotrexate est actif lors de la phase S du cycle cellulaire. Les kératinocytes, dans une lésion psoriasique, prolifèrent beaucoup plus rapidement que les kératinocytes normaux.
Le méthotrexate inhibe de manière compétitive la DHFR et les métabolites polyglutamates du méthotrexate inhibent la TS et la DHFR. Effectivement, grâce à son analogie structurale, le méthotrexate se lie à la DHFR à la place de l'acide folique. Les polyglutamates intracellulaires sont responsables de l'effet prolongé du méthotrexate même après disparition du taux de méthotrexate extracellulaire.
Par conséquent, le méthotrexate inhibe la synthèse de novo des purines (adénine, guanine) et des pyrimidines (thymidine). Il possède aussi un effet cytotoxique sur les lymphocytes T.

L'acide folinique prévient les effets toxiques du méthotrexate par plusieurs mécanismes. D'un côté, l'acide folinique peut agir comme un compétiteur pour la protéine de transport transmembranaire. D'un autre côté, l'acide folinique reconstitue les taux intracellulaires de

folates réduits, ce qui compense la perte en folates induite par le méthotrexate. De plus, certains folates réduits intracellulaires seraient capables de rétablir l'activité enzymatique, en dissociant de manière directe la liaison de la DHFR avec le méthotrexate. (67)

b) Les résistances au Méthotrexate:

Plusieurs mécanismes peuvent être incriminés dans la résistance d'un patient au méthotrexate. On peut observer une altération du transport transmembranaire qui empêche l'accumulation intracellulaire de méthotrexate nécessaire à l'inhibition de la DHFR. Un autre mécanisme passe par l'augmentation des taux de DHFR, le méthotrexate ne peut plus saturer tous les sites enzymatiques. En outre, une isoenzyme de la DHFR pour laquelle le méthotrexate a une affinité diminuée apparait. Il y a aussi une diminution de la transformation du méthotrexate en polyglutamates, et une augmentation de l'efflux du méthotrexate par une pompe membranaire. (67)

c) Effets indésirables:

Les effets indésirables du méthotrexate peuvent être gastro-intestinaux : nausées, vomissements, et diarrhées. L'épithélium intestinal est une cible du méthotrexate, du fait de la rapidité de la prolifération de ses cellules, le méthotrexate s'attaquant aux cellules en phase S. Ces effets indésirables sont réduits ou inexistants avec la voie parentérale, le fractionnement de doses et l'association du traitement avec les folates. On peut aussi observer des effets secondaires plus graves tels qu'une stomatite, ou une ulcération. (68)
L'hématotoxicité peut être responsable d'une thrombopénie, d'une anémie, d'une leucopénie, et d'une aplasie médullaire.
L'hépatotoxicité peut se manifester par une atrophie, une nécrose, une cirrhose, une stéatose hépatique et une fibrose périportale.
Le méthotrexate est néphrotoxique par précipitation dans les tubules rénaux.
Le risque infectieux est lié à l'immunodépression causé par le méthotrexate.
Le méthotrexate fait partie des substances tératogènes.

Certains symptômes tels qu'une dyspnée, une toux et une fièvre sont des signes d'alertes qui doivent entrainer une consultation médicale. En effet, le méthotrexate peut causer une pneumopathie interstitielle aigue ou chronique qui impose son arrêt immédiat.
Le pharmacien doit mettre en garde le patient contre le risque de phototoxicité.

d) Contre-indications :

Les contre-indications qui découlent du métabolisme et de l'élimination du méthotrexate sont une insuffisance hépatique ou rénale sévère, l'alcoolisme, la prise concomitante d'AINS. L'association du méthotrexate avec les AINS est une contre-indication absolue au-delà de 20mg par semaine de méthotrexate. L'élimination du méthotrexate sous forme inchangée est rénale à 90% et les AINS diminueraient cette élimination en entrainant la vasoconstriction de l'artériole rénale afférente. De plus, les AINS déplacent le méthotrexate de sa liaison protéique plasmatique. Donc, il y a un risque d'accumulation et de surdosage en méthotrexate.

Le triméthoprime, retrouvé seul dans la spécialité Delprim, ou associé au sulfaméthoxazole dans le Bactrim ou Cotrimoxaz, est un antibiotique qui appartient à la famille des sulfamides. Il va augmenter l'hématotoxicité du méthotrexate par 3 mécanismes distincts. Il déplace le méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques, il diminue son excrétion rénale et il inhibe la DHFR (effet anti folate additif).

D'autres contre-indications telles que les infections aiguës ou chroniques sévères et un syndrome d'immunodéficience, ont pour origine le risque d'aggravation encouru par le patient, à cause l'effet immunosuppresseur du méthotrexate. Sa prise rend le patient immunodéficient, ce qui nécessite des précautions quant au risque infectieux. De la même manière, à cause de son hématotoxicité, le patient qui commence un traitement par méthotrexate ne doit pas présenter de dyscrasies sanguines préexistantes, telles qu'une hypoplasie médullaire, une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie sévère.

A cause du risque tératogène ce médicament est contre indiqué durant la grossesse. En ce qui concerne l'allaitement, il est également contre indiqué car le méthotrexate passe dans le lait maternel.

e) Mise en place du traitement :

Mode d'administration et posologie :

Les points clefs lors la délivrance du méthotrexate au patient sont portés sur : la modalité de prise, les symptômes nécessitant une consultation médicale urgente, les interactions médicamenteuses (surtout avec l'automédication), la mise en garde contre l'effet photosensibilisant du médicament. Le pharmacien tient un rôle important de soutien, d'accompagnement et de conseil.

En effet, il est très important de rappeler au patient que le méthotrexate ne se prend pas quotidiennement. Cette erreur de posologie est responsable de iatrogénies médicamenteuses, et même de décès. Le méthotrexate se prend de manière hebdomadaire. Soit, le patient prend une dose unique une fois par semaine, à heure fixe. Soit, le patient prend la dose hebdomadaire de manière fractionnée. Il prend 2 à 3 doses hebdomadaires avec un intervalle de 12 heures entre les prises. L'avantage d'un fractionnement repose sur une diminution des effets indésirables par rapport à la dose unique. De plus, la biodisponibilité et l'efficacité sont supérieures avec des doses fractionnées par rapport à la dose unique. L'administration est indifférente au repas car les aliments ne modifient pas l'absorption du méthotrexate. (68) La dose hebdomadaire du méthotrexate est comprise entre 7.5mg et 25mg (15mg en moyenne).

L'acide folique ou vitamine B9, est co-prescrit avec le méthotrexate. La prise doit se faire 48 heures après la prise de l'immunomodulateur. Cette vitamine B9 ne diminue en aucun cas l'efficacité du méthotrexate. Le but de cette association est de diminuer certains effets indésirables du méthotrexate tels que les symptômes gastro-intestinaux, les stomatites, l'alopécie, et l'augmentation des enzymes hépatiques. (69)

Surveillance :

La mise en place d'un traitement immunosuppresseur par méthotrexate doit être précédée de certaines précautions.

Vaccination :

Le statut vaccinal du patient doit être revu avant toute initiation d'une thérapie par méthotrexate. Il est nécessaire d'effectuer les injections des rappels environ 2 à 4 semaines avant l'initiation du traitement. Sous immunosuppresseurs, le patient a une immunogénicité diminuée, par conséquent, il peut ne pas répondre de manière efficace à une vaccination. (70), (69)

Pour un patient immunodéprimé, il est contre indiqué de se faire vacciner avec des vaccins vivants atténués (viraux et bactériens). Ces vaccins sont ceux contre : la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR), la tuberculose (BCG), la varicelle, la grippe (si le vaccin est vivant), car il y a un risque de survenue de maladie infectieuse vaccinal.

Pour un patient sous méthotrexate, les vaccins recommandés sont les suivants : celui de la grippe saisonnière (si le vaccin est inactivé) à faire tous les ans, celui du pneumocoque à faire tous les 5 ans, celui de la Diphtérie, du Tétanos, de la Poliomyélite et de la Coqueluche, (DTPc), de l'Haemophilus influenzae b, de l'Hépatite B, du Méningocoque C, du Papillomavirus car il y a un risque accru de développer certaines infections. (69), (71)

Les traitements immunosuppresseurs sont responsables d'un déficit immunitaire acquis ou secondaire, ce qui explique le risque infectieux important pour le patient.

Infections :

Le patient étant plus vulnérable aux maladies infectieuses, il faut vérifier l'absence de foyers infectieux avant l'instauration du traitement. Une attention particulière doit être portée sur ce point pendant tout le traitement. Le dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B ou C doit être effectué pour éviter toute réactivation ou aggravation lors de la thérapie. Une radiographie du thorax doit être effectuée à cause des complications pulmonaires pouvant survenir pendant le traitement (fibroses, pneumopathies). Le dépistage de la tuberculose est recommandé avant l'initiation du traitement même si le risque de réactivation d'une tuberculose latente est faible.

Fonction rénale :

La fonction rénale est surveillée à l'initiation et pendant le traitement en dosant l'urée et la créatinine. Pour les personnes âgées, la fonction rénale diminue, il est donc nécessaire d'adapter les doses de méthotrexate.

Hématologique ***:***

Les risques hématologiques sont surveillés par une numération formule sanguine (NFS) et le taux de plaquettes avant l'initiation du traitement, tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis de manière mensuelle.

Hépatique :

L'hépatotoxicité est surveillée tous les mois grâce à l'albumine, aux transaminases, et à la bilirubine. Pour les personnes âgées, il faut adapter la dose.

Gastro-intestinale :

Les effets indésirables gastro-intestinaux avec le méthotrexate sont importants : la survenue d'une stomatite sévère ou d'ulcérations digestives impose l'arrêt du traitement.

Grossesse :

Des cas de malformations ont été signalés. Le médecin doit vérifier l'absence de grossesse avant la mise en place de ce traitement tératogène. Une contraception efficace doit être conduite pendant le traitement et poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

f) Parmi les questions patient les plus courantes :

Puis-je me faire soigner les dents ?

Selon l'acte dentaire à réaliser, une antibiothérapie préventive peut être mise en place (traitement d'un abcès dentaire, extraction, pose d'un implant). Pour des actes plus habituels (carie, détartrage), il n'y a pas de recommandations particulières. Il faut rappeler au patient de prévenir son dentiste de l'intégralité des traitements médicamenteux en cours.

Puis-je boire de l'alcool ?

A cause du risque hépatotoxique du méthotrexate la consommation d'alcool doit être évitée ou rester très occasionnelle.

Puis-je m'exposer au soleil ?

Le méthotrexate est phototoxique. Par conséquent, le patient doit protéger sa peau avec une crème solaire portant un indice élevé.

Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement?

Il faut rassurer le patient car le méthotrexate n'affecte pas la conduite, il n'entraine pas de troubles de la concentration.

Puis-je me faire vacciner ?

Certains vaccins sont recommandés pendant le traitement, d'autres sont contre indiqués (voir la partie surveillance et vaccination).

Que faire si j'ai oublié de prendre mon médicament ?

Le pharmacien doit être capable de conseiller le patient sur l'oubli d'une prise car c'est un fait courant en officine. Si l'oubli est récent, il faut prendre la prise immédiatement et décaler la prochaine prise d'une semaine. En aucun cas, il ne faut doubler la prise la semaine suivante. (72)

2. La ciclosporine

La ciclosporine est indiquée dans les psoriasis sévères réfractaires de l'adulte, dont le traitement conventionnel (acitrétine ou méthotrexate) a été inapproprié ou inefficace. Son efficacité a été démontrée dans les formes pustuleuses.

a) Le mécanisme d'action de la ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur puissant et sélectif des lymphocytes T CD4. En effet, elle bloque la production de cytokines pro-inflammatoires et la sécrétion d'interleukines par les lymphocytes T effecteurs. La ciclosporine inhibe aussi la prolifération des lymphocytes T. (73)

En premier lieu, l'activation du lymphocyte T par l'antigène entraine l'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire et une activation de la calcineurine. Cette dernière est une phosphatase qui active les facteurs de transcription de gènes codant pour des cytokines : l'IL-2, l'IL -4, le TNFα et l'INFγ. En effet, la calcineurine déphosphoryle le facteur nucléaire inactif (NFAT), qui est alors activé et qui se transloque dans le noyau où il active la transcription des gènes. La ciclosporine se lie aux cyclophilines intracellulaires (protéines facilitant le pliage des protéines), formant un complexe avec une affinité élevée pour la calcineurine (Voir Figure N°16). La calcineurine encombrée de ce complexe, ne peut se lier au NFAT. Par conséquent, en inhibant la calcineurine, la ciclosporine inhibe la fonction des lymphocytes T, ce qui rend compte de sa propriété immunosuppressive. (74)

En second lieu, la voie MAP-K est une cascade de signalisation, composée de 3 enzymes interactives, des protéines kinases : la MAP-K, la MAPK-K et la MAPKK-K. Il y a 3 niveaux d'activation successives : la MAPKK-K phosphoryle et active la MAPK-K, qui à son tour phosphoryle et active la MAP-K. Il existe trois sous-groupes MAP-K distincts : ERK, JNK et p38. La ciclosporine inhibe les voies JNK (MAPK8) et p38 (MAPK14), mais pas la voie ERK. Cette inhibition empêche l'expression du gène de l'IL-2 et d'autres cytokines. (75) Effectivement, p38 et JNK sont impliquées dans de nombreux processus dont la réponse inflammatoire, la mitose et l'apoptose. (76)

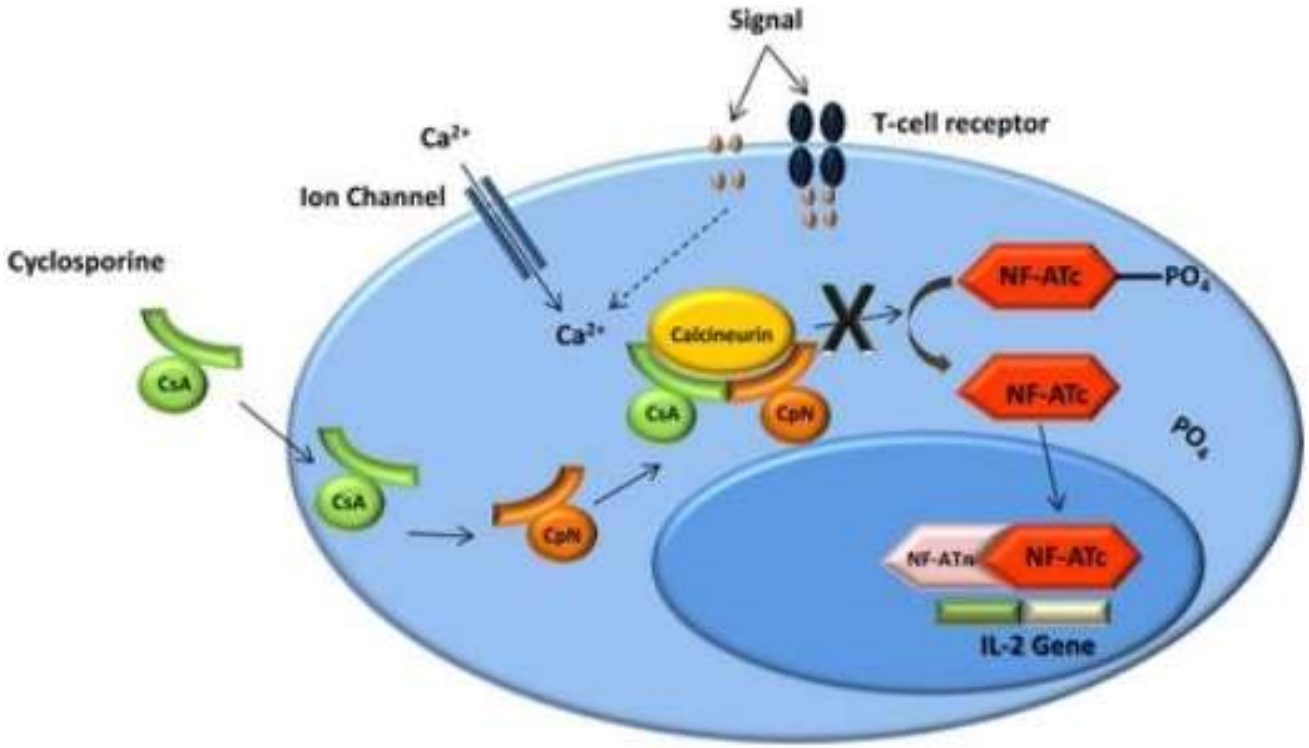


Figure N°16 : Schéma du mécanisme d'action de la ciclosporine. (74)

En troisième lieu, la ciclosporine entrainerait une augmentation de l'expression du facteur de croissance transformant β 1 (TGF-β1). Il n'est pas encore possible d'affirmer que la ciclosporine affecte de manière cliniquement pertinente les taux de TGF-β1 suite à des résultats contradictoires d'études différentes. Néanmoins, il est important de souligner que le TGF-β1 pourrait jouer un rôle dans développement de la néphrotoxicité à cause de ses propriétés fibrogènes. De plus, il aurait des effets immunosuppresseurs dans les lymphocytes T dont l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T dépendants de l'IL-2. (75)

En dernier lieu, la ciclosporine inhibe la production et/ou la libération du facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF). Elle bloquerait les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire. Par conséquent, la ciclosporine inhibe la prolifération des lymphocytes T. (77)

b) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables qui rythment la surveillance biologique et clinique sont l'apparition d'une hypertension artérielle, ou d'une néphrotoxicité.

La néphrotoxicité de la ciclosporine peut être de 2 types. La première néphrotoxicité, dite aigue ou fonctionnelle, est dose-dépendante et réversible, causée par une vasoconstriction qui entraine une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). La seconde néphrotoxicité, dite chronique ou structurelle, est causée par une vasoconstriction chronique, une artériolopathie constituée de dépôts hyalins, une atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle et une glomérulosclérose. (78)

D'autres effets indésirables fréquents peuvent mener le patient à stopper son traitement à cause des désagréments qu'ils représentent. Des diarrhées, des nausées, des vomissements, de l'hirsutisme, ou des tremblements se déclarent parfois.

Comme pour tous les immunosuppresseurs, le risque de développer une infection (bactérienne, virale, fongique, ou parasitaire) est accru.

Le risque de développer des cancers (dont les lymphomes, les syndromes lymphoprolifératifs ou les carcinomes), est dose et temps dépendant.

L'hépatotoxicité, les complications métaboliques et cutanéomuqueuses sont des effets secondaires potentiels de la ciclosporine. (77)

c) Mise en place du traitement :

La commercialisation de la ciclosporine NEORAL se fait sous forme de capsules molles de 10, 25, 50, ou 100mg. Elle est aussi disponible sous forme de solution buvable NEORAL et de solution pour perfusion SANDIMMUN (non disponible en ville).

<u>Avant l'initiation d'un traitement par la ciclosporine chez un patient atteint de psoriasis</u>

Avant l'initiation du traitement, un bilan complet est nécessaire. Ce bilan comprend un bilan rénal (DFG, créatininémie, urée), lipidique, gynécologique (vérification de l'absence de lésions à papillomavirus), et de la pression artérielle. Une NFS et un bilan inflammatoire (VS, CRP) seront aussi effectués.

La surveillance de ces paramètres biologiques et physiques doit se poursuivre pendant le traitement. De plus, pour les patients non transplantés, une surveillance occasionnelle des concentrations sanguines de ciclosporine est recommandée, surtout dans certains cas. Par exemple, pour un patient qui a des interactions médicamenteuses mettant en jeux la stabilité des concentrations de la ciclosporine, ou pour un patient qui développe des résistances ou des intolérances au traitement. (77)

Les modalités d'administration de la ciclosporine chez un patient atteint de psoriasis :

L'amélioration clinique est obtenue en 4 à 6 semaines, avec des doses qui varient entre la dose initiale de 2.5 mg/kg/jour et la dose maximale de 5 mg/kg/jour. Cette dose quotidienne est répartie de manière équilibrée en 2 prises distinctes à 12h d'intervalles.
Le traitement avec la ciclosporine est de courte durée pour obtenir une rémission, mais elle peut être utilisée en traitement continu avec une dose minimale efficace pendant 1 à 2 ans. L'utilisation sur des courtes durées de la ciclosporine s'explique par le fait que certains effets indésirables soient temps dépendants. (77)

d) Les interactions médicamenteuses :

Le métabolisme se fait principalement au niveau hépatique via le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) et l'élimination est essentiellement biliaire.
Les interactions médicamenteuses avec la ciclosporine sont très nombreuses. Ceci s'explique par le fait que la ciclosporine est un inhibiteur du CYP 3A4, un substrat du CYP 3A4 et un substrat de la glycoprotéine P (Pgp). C'est pourquoi, les médicaments inducteurs du CYP 450 3A4 vont diminuer les taux de ciclosporine dans le sang (risque d'inefficacité). Inversement, les médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 vont augmenter les taux de ciclosporine dans le sang (risque plus élevé d'effets indésirables et de toxicité). D'un autre côté, la ciclosporine peut réduire la clairance de la digoxine, de la colchicine, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (le facteur multiplicateur d'exposition des statines peut être de 10) et de l'étoposide.
La ciclosporine augmente le risque d'hyperkaliémie, il faut rester vigilant envers les médicaments hypokaliémiants ou hyperkaliémiants.

Les médicaments néphrotoxiques ou susceptibles de potentialiser le dysfonctionnement rénal sont aussi à prendre en considération lors de la thérapie. (77)

3. L'Aprémilast OTELZA

L'aprémilast OTELZA est un inhibiteur de la phosphodiestérase 4 (PDE4). Cet immunosuppresseur est utilisé dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate, photothérapie).
Il peut aussi être indiqué seul, ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal, dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante, ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.(79)

a) Le mécanisme d'action de l'aprémilast

La PDE4 dégrade l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) en adénosine monophosphate (AMP), ce qui réduit l'activité de la protéine kinase A. On assiste alors à la production de médiateurs pro inflammatoires tels que le TNFα, l'IL-17 et l'IL-23, et à l'inhibition de cytokines anti inflammatoires telles que l'IL-10. La PDE4 s'exprime dans les cellules immunitaires, les kératinocytes, l'endothélium vasculaire, et la synovie. La PDE4 est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. (80), (81)
L'aprémilast est un inhibiteur sélectif de la PDE4 par une liaison compétitive au site catalytique de cette enzyme. Il bloque la dégradation de l'AMPc. Il en découle une augmentation du taux d'AMPc intracellulaire, ce qui entraîne une réduction de la production des cytokines pro-inflammatoires IFN-γ, TNF-α, IL-12, IL-17, et IL-23 et une augmentation des médiateurs anti-inflammatoires. Il s'ensuit une réduction des réponses immunitaires Th1, Th2 et Th17. (81)

ESTEEM 1 et 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis) sont deux études multicentriques, multinationales, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo. Ces essais cliniques ont prouvé l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast dans le psoriasis.(81)

LIBERATE (Evaluation in a Placebo-Controlled Study of Oral Apremilast and Etanercept in Plaque Psoriasis) permet l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de l'aprémilast en comparant celui-ci avec un placebo, mais aussi avec l'étanercept. (81)
Les essais cliniques de phase III PALACE 1, 2 et 3 (Psoriatic Arthritis Long-Term Assessment of Clinical Efficacy) évaluent l'efficacité clinique à long terme sur l'arthrite psoriasique. (81)

b) Mise en place du traitement et posologie

Les doses sont augmentées de manière croissante sur environ 5 jours pour arriver à une posologie optimale de 30mg matin et soir. La prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.

Avantages

L'aprémilast présente de nombreux avantages. Tout d'abord, ce médicament est pris par voie orale. Ensuite, il ne nécessite pas de suivi biologique. De même, il n'est pas nécessaire de dépister la tuberculose ou l'hépatite B avant la mise en place du traitement par aprémilast. C'est une bonne option de traitement en raison de son profil d'innocuité favorable. Il permet de retarder la mise sous traitement par biothérapie. L'aprémilast est une alternative thérapeutique non biologique lorsque les produits biologiques sont contre-indiqués. Il possède la double indication pour le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique. (79)

Inconvénients

L'aprémilast a été commercialisé en octobre 2016. Le manque de recul sur cette thérapie laisse des lacunes en termes d'efficacité sur le long terme, de conséquences lors de l'interruption d'un traitement, et sur les nouveaux effets indésirables potentiels. De plus, son efficacité reste modeste par rapport à l'étanercept. (79)

c) Effets indésirables

Apremilast a démontré un profil d'innocuité favorable, avec des événements indésirables légers à modérés, qui comprenaient des céphalées, des troubles gastro-

intestinaux bénins (dont des nausées, et des diarrhées) survenant tôt au cours du traitement et résolus avec le temps, et des infections des voies respiratoires supérieures. Pour les troubles gastro-intestinaux, une attention particulière doit être portée sur les personnes âgées dont le risque de déshydratation est plus élevé.

Il est admis que les personnes atteintes d'un psoriasis présentent une fréquence supérieure de comportements suicidaires et de dépressions par rapport à la population générale. De plus, les données de pharmacovigilance incluant les études de post-commercialisation, nous informent qu'un lien de causalité entre les idées et comportements suicidaires et l'utilisation de l'aprémilast pourrait exister. Si des symptômes psychiatriques, des idées ou des comportements suicidaires apparaissent ou s'aggravent, il est recommandé d'arrêter le traitement par aprémilast. Les professionnels de santé et le patient doivent être d'autant plus vigilants chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou traités par des médicaments susceptibles de provoquer des symptômes psychiatriques. (82)

Le poids des patients doit être surveillé régulièrement. Toute perte de poids inexpliquée et cliniquement significative, doit entrainer l'arrêt du traitement par aprémilast. (79)

d) Interactions

L'aprémilast n'est pas un inducteur, ni un inhibiteur du CYP3A4. Cependant, il est métabolisé par le CYP3A4. De plus, l'aprémilast est un substrat et un inhibiteur faible de la glycoprotéine P, néanmoins, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à la P-gp.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis) diminuent significativement la concentration d'Aprémilast, ce qui peut entrainer une perte d'efficacité du médicament. Paradoxalement, les inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole) n'ont pas d'impact sur l'efficacité clinique de l'aprémilast.

L'aprémilast peut être co-administré avec le méthotrexate. (79)

e) Précautions d'emploi

Bien que le début du métabolisme de l'aprémilast soit hépatique (CYP3A4), une insuffisance hépatique n'affecte pas la pharmacocinétique du principe actif. C'est pourquoi, une adaptation de dose chez l'insuffisant hépatique n'est pas nécessaire.
A contrario, chez l'insuffisant rénal sévère avec une clairance de la créatinine < 30ml/min une adaptation de dose est nécessaire lors de l'initiation, et pour toute la durée du traitement (30mg d'aprémilast par jour).
Les données sont très limitées sur l'utilisation de l'aprémilast chez les femmes enceintes et allaitantes. Seules certaines informations sont disponibles sur l'effet de l'aprémilast sur la grossesse ou l'allaitement grâce à des études portant sur les souris ou les singes. (79)
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement. L'aprémilast ayant été retrouvé dans le lait maternel des souris, par principe de précaution l'allaitement est contre indiqué pour une patiente sous aprémilast. (79)

C. Les biothérapies

1. Les agents anti-TNFα

a) La cible des 3 anti-TNF α :

Le TNFα est une des molécules au centre de l'inflammation psoriasique. Il joue un rôle dans l'initiation et la persistance des lésions de psoriasis.
Le TNFα est produit par de nombreux types cellulaires dont les lymphocytes T et les kératinocytes. Ces cellules porteuses du récepteur au TNFα, sont activées, et vont à leur tour, sécréter à nouveau du TNFα. C'est une boucle auto amplificatrice.
Parmi ses nombreuses actions, le TNFα entraine la prolifération des lymphocytes T, il a une action pro-inflammatoire directe et indirecte. Il agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires sur la voie pro-inflammatoire de signalisation NF-κB. Le NF-κB est un facteur de transcription qui se lie à l'ADN, et entraine la transcription de gènes codant des protéines de l'inflammation. Ce facteur régit de nombreux mécanismes cellulaires, prépondérant dans

les phénomènes inflammatoires. La surexpression, présente dans le psoriasis, de certaines cytokines telles que l'IL-17, l'IL-1 ou le TNF-α entraine une suractivité de la voie NF-κB et donc une activation de l'inflammation.

Le TNFα augmente l'expression des molécules d'adhérences ICAM-1 et VCAM-1 qui permettent le recrutement des leucocytes sanguins dans la plaque de psoriasis, ce qui provoque une amplification de la réponse inflammatoire.

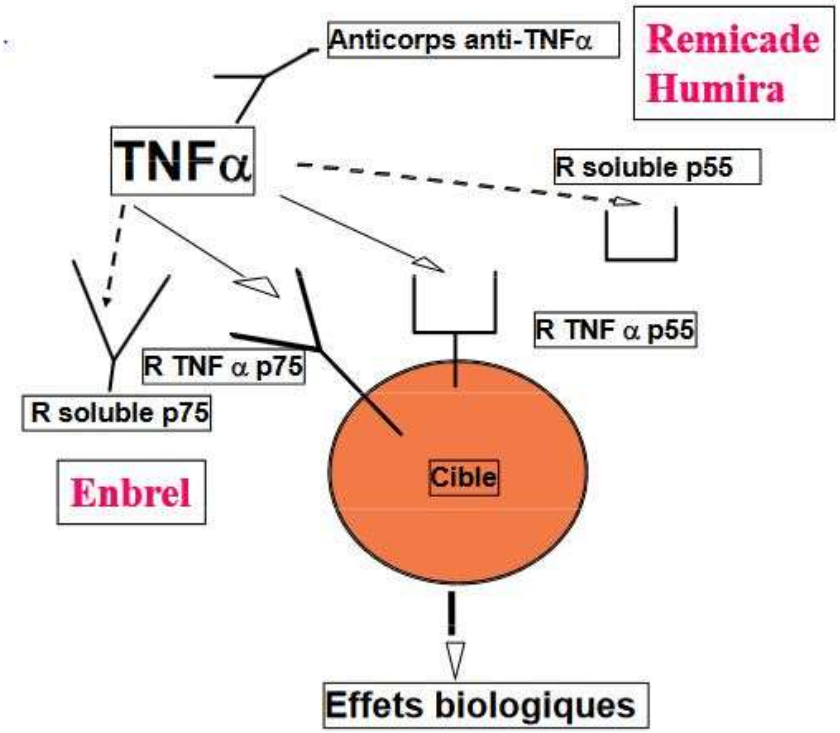


Figure N°17 : Modulation de l'action du TNFα. (83)

Les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75) existent naturellement sous des formes membranaires et solubles.

On distingue les anticorps anti-TNFα (l'adalimumab et l'infliximab) et les anti-récepteurs solubles du TNFα (l'étanercept). (84)

b) Les différents anti-TNFα :

L'Etanercept ENBREL

Indications :

L'étanercept est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. De même, l'étanercept est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, ou à la photothérapie. L'étanercept permet aussi le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. (84), (85)

Mécanisme d'action :

L'étanercept est une protéine de fusion, c'est un dimère, constitué du domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR p75, et du domaine Fc de l'IgG1 humaine. Grâce à son fragment Fc, la molécule a une demi-vie plus longue. C'est donc un récepteur soluble qui mime la cible du TNFα. Cet immunomodulateur fixe le TNFα soluble, et inhibe de manière compétitive la liaison du TNFα à ses récepteurs cellulaires. L'étanercept présente une affinité supérieure pour le TNFα par rapport aux récepteurs. Par conséquent, l'activité biologique du TNFα est bloquée. (84), (85)

Conditions de prescriptions et de délivrance :

L'étanercept est un médicament d'exception, soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et les renouvellements sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. (84), (85)

Mode d'administration et posologie :

L'étanercept est utilisé au rythme d'une injection de 25 mg 2 fois par semaine, ou 50mg 1 fois par semaine pendant 12 semaines. Puis, le traitement se poursuit soit en cures intermittentes, soit en traitement continu. (84), (85)

L’Adalimumab HUMIRA

Indications :

L’adalimumab est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. L’adalimumab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes, mais aussi dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents, en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies, ou lorsque ces traitements sont inappropriés. (84), (85)

Mécanisme d’action :

L’Adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1. Il se lie donc de manière spécifique au TNFα et empêche sa liaison aux récepteurs membranaires TNFR p55 et TNFR p75. (84), (85)

Conditions de prescriptions et de délivrance :

L’adalimumab est un médicament d’exception, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et les renouvellements sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie. (84), (85)

Mode d’administration et posologie :

Le traitement s’effectue à la posologie initiale de 80 mg en sous-cutanée la première semaine, puis 40 mg la deuxième semaine, puis 40 mg toutes les deux semaines en continu.
L’injection lente du produit (environ 1 minute) diminue les réactions au site d’injection.

L’Infliximab REMICADE

Indications :

L'infliximab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

L'infliximab est utilisé pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un traitement de fond précédent a été inadéquate.
L'infliximab doit être administré : en association avec le méthotrexate, ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué. (84), (85)

Mécanisme d'action :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1, constitué de 25% de séquences murines et 75% de séquences humaines. La partie Fab, qui correspond aux régions variables des chaines lourdes et légères, est le site de fixation du TNFα. Le fragment Fc est humain afin de diminuer l'immunogénicité de cet anticorps.
Il se lie avec une grande affinité, à la fois aux TNFα solubles, aux TNFα membranaires, mais aussi sur les complexes TNFα-récepteurs déjà formés. Néanmoins il ne se lie pas à la lymphotoxine α (TNFβ). Il entraîne également une apoptose de certaines cellules (lymphocytes T, macrophages) qui expriment la forme membranaire du TNF-α à leur surface. Cette molécule est la plus efficace des anti-TNF. Cependant, certains effets indésirables sont augmentés tels que les chocs anaphylactiques ou des hypersensibités retardées. (84), (85)

Conditions de prescriptions et de délivrance :

L'infliximab est un médicament réservé à l'usage hospitalier, à cause des réactions allergiques rares mais graves pouvant survenir à la suite de la perfusion. (84), (85)

Mode d'administration et posologie :

C'est à raison d'une perfusion intraveineuse lente (2h environ) de 5 mg/kg, que l'infliximab est administré aux patients, aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. (84), (85)

c) Les effets indésirables des anti- TNFα :

Un patient sous anti- TNFα présente un risque majoré d'infections.
Des atteintes hématologiques, telles que des agranulocytoses, des thrombopénies, des anémies, ou des aplasies sont des effets indésirables possibles qui nécessitent une surveillance biologique et clinique accrue.

Ces biothérapies peuvent engendrer des anti-anticorps et par conséquent, une résistance au traitement.

Une tolérance peut s'instaurer au fil du traitement. C'est pourquoi une diminution de l'efficacité peut être observée chez certains patients.

Certaines personnes peuvent développer une hypersensibilité au médicament : un angiœdème (ou œdème de Quincke), un urticaire, ou une réaction anaphylactique.

Pour tous les anti- TNFα, il peut y avoir des réactions au site d'injection : des érythèmes, des prurits, des douleurs, ou des œdèmes.

L'injection d'infliximab entraîne des réactions aiguës : de la fièvre, des frissons, des prurits, des urticaires, des dyspnées, des douleurs thoraciques, des hypotensions ou des hypertensions artérielles ; et des réactions retardées qui se manifestent 3 jours à 12 jours après la perfusion : des myalgies, des arthralgies, de la fièvre, des éruptions cutanées.

Les anti-TNFα peuvent être responsables d'effets secondaires cardiovasculaires peu fréquents (une arythmie, une insuffisance cardiaque), ou d'épisodes de démyélinisations du SNC ou périphérique, et de certains cancers.

Rarement, des effets indésirables cutanéomuqueux tels que, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été déclarés pour les 3 anti-TNFα.

Paradoxalement, il peut être observé une première atteinte ou une aggravation de psoriasis de manière fréquente pour l'infliximab et l'adalimumab, et peu fréquente pour l'étanercept.

Enfin, d'autres effets indésirables peuvent être observés dont des troubles gastro-intestinaux (à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), de la fatigue, des insomnies, des dépressions, des sensations vertigineuses, des céphalées et des douleurs dorsales.

Les tumeurs bénignes et malignes sont rares chez les patients sous anti-TNFα, mais l'incidence est plus élevée que dans la population générale. (85), (90)

d) Contre-indications :

A cause des effets indésirables des anti-TNFα, il en découle des contre-indications pour leur utilisation chez certains profils de patients. Il est contre indiqué d'utiliser des anti-TNFα chez un patient atteint d'infections actives qu'elles soient aigues ou chroniques, générales ou locales, ainsi que chez un patient présentant une hypersensibilité à l'un des

composants. L'infliximab et l'adalimumab sont contre-indiqués chez les insuffisants cardiaques modérés ou sévères.

e) Précaution d'emploi avant le traitement par anti- TNFα :

Les principaux effets secondaires autour desquels vont s'organiser la surveillance clinique et biologique des anti-TNFα donnent lieu à des bilans avant l'initiation du traitement.

Un bilan infectieux complet doit être réalisé avant l'initiation du traitement par anti-TNFα.
Il faut effectuer une sérologie du VHB, du VHC, et du HIV. Une radiographie pulmonaire ou une intradermoréaction (IDR) pour détecter une tuberculose, qu'elle soit active ou latente, car il existe un risque d'aggravation ou de réactivation. Il faut rester vigilant car une IDR peut s'avérer faussement négative chez un patient immunodéprimé ou sévèrement malade. Pour un patient atteint d'une tuberculose active, le traitement par anti TNFα ne peut être initié. Pour un patient pour lequel une tuberculose latente a été diagnostiquée, un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre. Puis, il convient de peser la balance bénéfice risque avant d'initier un traitement d'anti TNF chez ce patient. Certains signes doivent mener le patient à consulter (toux persistante, fièvre, amaigrissement).
Les vaccins doivent être à jour. Il faut vérifier l'absence de foyers infectieux mycosiques, bactériens, viraux, ou parasitaires.

Un bilan hématologique doit être réalisé pour connaitre la CRP, les leucocytes, la NFS, car des cas de leucopénies, de thrombopénies, de neutropénies, et d'aplasies médullaires ont été rapportés chez les patients sous anti-TNFα. Certains symptômes tels qu'une fièvre persistante, des ecchymoses, une hémorragie, une pâleur doivent pousser le patient à consulter un médecin.

Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement, et une attention particulière doit être portée aux insuffisants cardiaques légers (classe I/II de la NYHA).

Le dosage de la βHCG est systématique chez les femmes en âge de procréer. On propose systématiquement de mettre en place une contraception efficace.
Pour l'étanercept, un taux plus élevé de malformations congénitales majeures a été observé dans le cadre d'une étude observationnelle comparant des grossesses exposées à l'étanercept au cours du premier trimestre avec des grossesses non exposées à l'étanercept ou autres anti-TNFα. De plus, l'étanercept passe la barrière placentaire. On observe une immunosuppression chez l'enfant à naitre et le nouveau-né. C'est pourquoi, il est déconseillé d'utiliser l'étanercept chez la femme enceinte. Si cette dernière a été exposée durant la grossesse à ce médicament, le nourrisson ne doit pas être vacciné avec un vaccin vivant durant les 16 semaines suivant la dernière dose d'étanercept reçue par la mère. (86)
Pour l'infliximab, les recommandations sont les mêmes. Il n'a pas été observé de malformations lors de grossesse sous infliximab mais les données sont peu nombreuses. Ce médicament a été détecté dans le sérum du nourrisson jusqu'à 6 mois après la naissance. Malgré l'absence de connaissance sur le passage du médicament dans le lait maternel, on sait que les immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel et que l'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humanisé à 75% de type IgG1. Par conséquent, l'utilisation de l'infliximab pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.
Pour l'adalimumab, les connaissances sont aussi très limitées. L'adalimumab est un anticorps monoclonal totalement humain de type IgG1, mais on ignore si il est excrété dans le lait maternel. L'administration d'adalimumab pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. Il faudra donc attendre 5 mois avant de pouvoir vacciner avec des vaccins vivants ou d'allaiter le nourrisson après la dernière administration d'adalimumab.

Néanmoins, la balance bénéfice risque sera évaluée pour décider ou non de la poursuite du traitement pendant la grossesse ou l'allaitement. Un traitement par anti-TNFα, après concertation entre les médecins et la patiente, pourra être maintenu jusqu'au deuxième trimestre révolu de grossesse (risque sévère pour la mère ou pour l'évolution de la grossesse). En cas d'apparition de grossesse sous traitement, il n'est pas préconisé de proposer une interruption de grossesse. Une attention particulière doit être porté sur le risque infectieux fœto-maternel, et sur le futur calendrier vaccinal de l'enfant.

Des examens cutanés périodiques sont recommandés pour éviter le développement de mélanomes et de carcinomes.

Une surveillance du bilan hépatique est nécessaire avant, et pendant le traitement avec les antagonistes du TNFα.

Une évaluation neurologique doit être effectuée avant la mise en place du traitement. Les antagonistes du TNF peuvent être responsables de l'exacerbation ou de l'apparition de maladies démyélinisantes du SNC (par exemple: la sclérose en plaque), ou périphérique (par exemple: le syndrome de Guillain-Barré).

La perfusion en IV se fait en milieu hospitalier car il y a un risque allergique important (des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée) avec l'infliximab. Il y a donc une prémédication préventive.

Les vaccins sont à administrer idéalement minimum 3 semaines avant l'instauration d'un traitement par anti-TNFα. Les vaccins vivants, tels que la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, sont contre indiqués sous traitements anti-TNFα et pendant les 3 mois suivants l'arrêt du traitement. Ils peuvent causer une maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Cependant, la vaccination anti pneumococcique (tous les 5 ans), le DTP, et la vaccination antigrippale avec un vaccin trivalent inactivé (tous les ans), sont recommandés pour un patient sous anti-TNFα.

L'utilisation concomitante d'anti-TNFα ou associé avec l'anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1) n'est pas recommandée, en partie à cause d'une augmentation du taux d'infections graves et de l'absence de bénéfice clinique supérieur.

Lors d'une chirurgie programmée, l'étanercept doit être stoppé 15 jours avant, l'adalimumab et l'infliximab 4 semaines avant l'opération, puis il faut attendre la cicatrisation complète avant la reprise du traitement. En ce qui concerne une chirurgie urgente, l'anti-TNFα sera arrêté jusqu'à cicatrisation complète. Les soins buccodentaires habituels (détartrage, carie) ne nécessitent pas l'arrêt du médicament. Pour des interventions à risque infectieux plus

élevé (extraction dentaire, abcès), on peut interrompre le traitement 2 semaines avant (étanercept) ou 4 semaines avant (infliximab, adalimumab). Cette mesure de précaution peut être complétée par la mise en place d'une antibioprophylaxie. Selon l'urgence de la situation, certains délais peuvent ne pas être respectés.

Il est important de préciser au patient, surtout lors de la première délivrance, les conditions de conservation de ces médicaments. Avant ouverture, l'étanercept peut être conservé à moins de 25°C pendant 4 semaines. Avant ouverture, l'adalimumab doit être conservé uniquement entre 2 et 8°C. (87)

2. L'inhibiteur de l'IL-12 et IL-23 : l'Ustekinumab STELARA

a) Qu'est-ce que l'ustekinumab ?

Le Stelara est une solution injectable disponible en flacon ou en seringue pré-remplie contenant 45 ou 90 mg d'ustekinumab, le principe actif, pour soigner le psoriasis. Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, n'ayant pas répondu, étant intolérant à d'autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate, puvathérapie), ou présentant une contre-indication. Il est aussi indiqué dans le rhumatisme psoriasique chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate, dans le cas où la réponse a été insuffisante à d'autres traitements antirhumatismaux non biologiques. Le stelara, dosé à 130mg utilisé en IV, est réservé à l'usage hospitalier afin de traiter la maladie de crohn avec des doses initiales allant de 260 à 520 mg. L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ anti-IL-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant.(88)

b) Les règles de prescription et de délivrance du Stelara

Le Stelara (liste I) est soumis à prescription initiale hospitalière de 1 an. La prescription et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine

interne ou rhumatologie. C'est un médicament d'exception, par conséquent, il doit être prescrit sur une ordonnance à 4 volets. (88)

c) La posologie du Stelara

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés.
Le traitement consiste en une injection sous-cutanée initiale de 45mg, suivie d'une autre injection à 4 semaines, puis tous les 12 semaines. En l'absence de résultat après 28 semaines, le traitement doit être arrêté. Pour les patients ayant un poids supérieur à 100kg, les doses sont de 90mg. Chez l'enfant, la dose est adaptée au poids corporel.

Poids au moment de l'administration	*Dose recommandée*
<60kg	*0,75mg/kg²*
≥60kg à ≤100kg	*45mg*
>100kg	*90mg*

Tableau N°2 : Tableau de la dose de Stelara recommandée en fonction du poids du patient. (88)

d) Le mode d'administration du Stelara

Premièrement, le STELARA doit être sorti du réfrigérateur et de son emballage environ 30 min avant l'injection pour que la solution atteigne une température ambiante confortable pour l'injection. Deuxièmement, la seringue de Stelara doit être mirée pour vérifier l'absence de particules étrangères anormales ou de changement de coloration (décolorée ou laiteuse). La solution du Stelara est normalement limpide à légèrement opalescente (brillante comme une perle), incolore à jaune clair et, peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. La solution ne doit pas être agitée sinon cela peut endommager le médicament. Troisièmement, le patient doit se laver les mains avec du savon et de l'eau chaude pendant 60 secondes. Il convient aussi de nettoyer le site d'injection avec un antiseptique. L'injection se réalise en sous-cutanée, sur le haut de la cuisse, ou sur l'abdomen à au moins 5 cm du nombril, si possible sur des surfaces de peau

saines. Ensuite, le patient procède à l'injection puis, jette la seringue usagée dans une boite à Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux (DASRI). (88)

e) Le mécanisme d'action de l'ustekinumab

Les cytokines IL-12 et IL-23 sont des protéines hétérodimériques constituées de deux sous-unités : p35 et p40 pour l'IL-12 ainsi que p19 et p40 pour l'IL-23. Le lymphocyte T CD4+ activé peut se différencier en lymphocyte Th1 et Th17 selon l'environnement cytokinique. En effet, la différenciation de lymphocytes T CD4+ en Th1 et Th17 est induite respectivement par l'IL-12 et par l'IL-23.

L'ustekinumab se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40, ce qui bloque la liaison de l'IL-12 et de l'IL-23 sur leurs récepteurs. En effet, la p40 de l'IL-12 et l'IL-23 se lie au récepteur protéique IL-12Rβ1 situé à la surface des cellules immunitaires. (89)

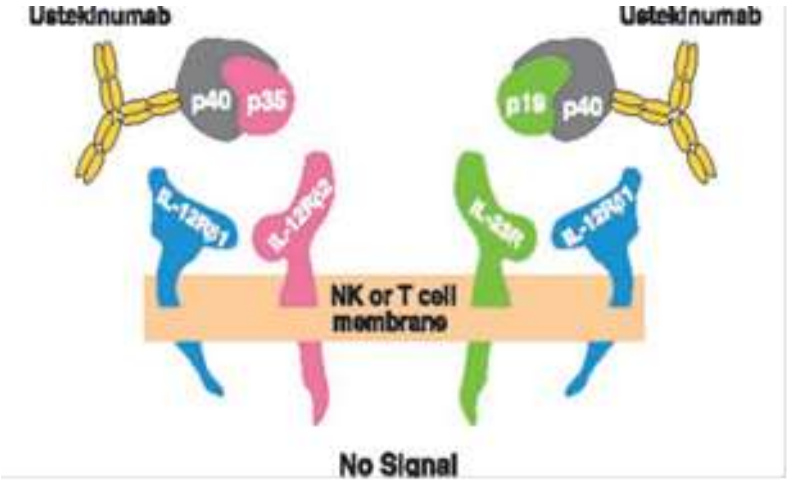


Figure N°18: Illustration de l'ustekinumab, de l'IL-12, de l'IL-23, et de leurs récepteurs respectifs. (89)

Le rôle de l'ustekizumab dans la cyotoxicié médiée par le complément ou par les anticorps des cellules ayant des récepteurs IL-12Rβ1 est peu probable car l'ustekizumab ne peut pas se lier à IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont déjà fixées sur le récepteur IL-12Rβ1.

En inhibant l'action des IL-12 et IL-23 dans l'activation des cellules immunitaires, l'ustekinumab stoppe les signaux et les cascades cytokiniques jouant un rôle important dans la pathologie psoriasique. (89)

f) Effets indésirables

On prend en compte les effets indésirables survenus au cours des études cliniques concernant le traitement du psoriasis avec l'ustekinumab et ceux rapportés depuis sa commercialisation. La plupart des effets indésirables sont légers et ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Ainsi, on peut dénombrer des effets indésirables fréquents (≥1/100 à <1/10): des infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites, des céphalées, des troubles gastro intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements), des prurits, des dorsalgies, des myalgies, des arthralgies, de la fatigue, des érythèmes et des douleurs au point d'injection.

Parmi les effets indésirables peu fréquents (≥1/1000 à <1/100), on peut citer des réactions d'hypersensibilité (rash, urticaire), des dépressions, paradoxalement des psoriasis pustuleux, de l'acné, des paralysies faciales, des réactions au site d'injection (hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit), des infections dentaires, vulvovaginales, et des voies respiratoires.

Dans les effets indésirables rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), on retrouve les réactions d'hypersensibilité graves (anaphylaxie, angioedème), et des érythrodermies.

En ce qui concerne le risque infectieux, l'ustekinumab est un immunomodulateur donc potentiellement ce traitement peut augmenter les risques d'infections graves (bactériennes, virales, fongiques). Il convient alors de traiter toute infection présente chez le patient, avant l'initiation de la thérapie. La tuberculose active ou latente doit être diagnostiquée et traitée lors du bilan pré-thérapeutique.

Comme pour tout traitement immunomodulateur, le risque de développer des tumeurs malignes cutanées et non cutanées, est augmenté. Pour les cancers de la peau, un suivi dermatologique doit être efficient avant et pendant le traitement par l'ustekinumab.

Pour la vaccination les règles sont les mêmes que pour les anti-TNFα. Pour les vaccins vivants viraux (par exemple le PRIORIX) ou bactériens (par exemple le BCG), le traitement par l'ustekinumab peut être initié 2 semaines après la fin des vaccinations, et doit être arrêté au moins 15 semaines avant s'il est déjà en cours.

Comme pour les biothérapies vues précédemment, une apparition d'anti-anticorps est possible. (88)

VI. LES NOUVELLES THERAPIE ANTI-IL-17

	Ixékizumab	Sécukinumab	Brodalumab
Nom commercial	TALTZ	COSENTYX	KYNTHEUM
Cible	IL-17A et IL-17A/F	IL-17A	Récepteur de l'IL-17RA
Indications	Psoriasis en plaque Rhumatisme psoriasique	Psoriasis en plaque Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante	Psoriasis en plaque
Laboratoire	Lilly France	Novartis Pharma	Leo Pharma

Tableau N°3 : Les nouvelles thérapies anti-IL-17.

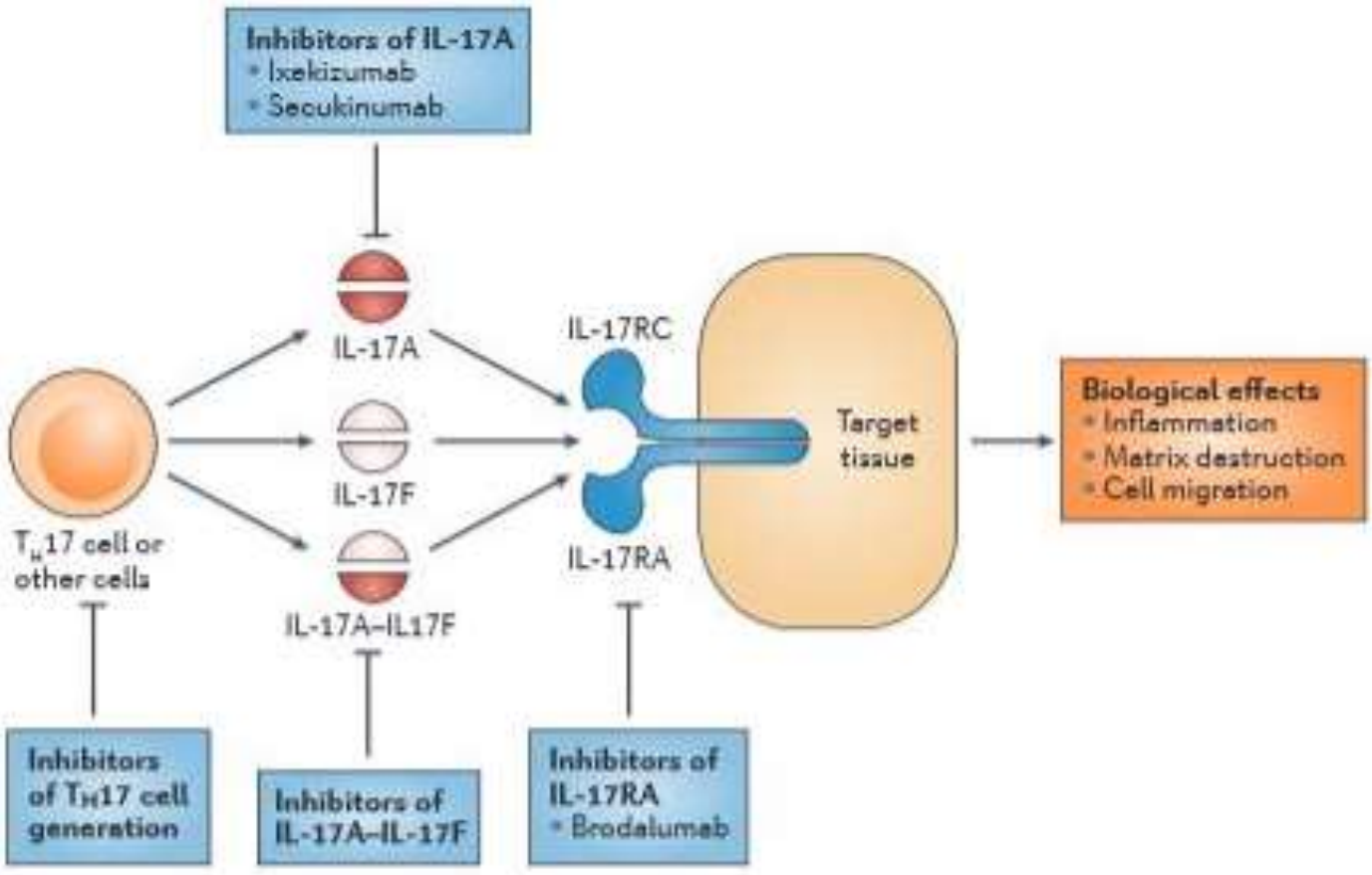


Figure N°19 : Les stratégies d'inhibition de la réponse Th17. (90)

Parmi les nouvelles thérapies qui bloquent la signalisation de l'IL-17, il y a l'Ixékizumab, le Sécukinumab et le Brodalumab (Tableau N°3).

Le Brodalumab (KYNTHEUM) est un anticorps monoclonal humanisé, se liant avec une affinité élevée à l'IL-17RA. Bien que son SMR soit important chez les patients atteints d'un psoriasis en plaque sévère chronique réfractaire, le brodalumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), par rapport à COSENTYX et TALTZ.

Par conséquent, j'ai choisi de décrire surtout les résultats obtenus avec l'Ixékizumab et le Sécukinumab.

A. L'ixekizumab TALTZ

1. Qu'est-ce-que l'ixékizumab TALTZ ?

TALTZ a obtenu son AMM (procédure centralisée) le 25/04/2016. C'est une solution injectable disponible en seringue pré-remplie ou en stylos injecteurs contenant 80 mg d'ixekizumab, le principe actif. Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Pour le rhumatisme psoriasique actif des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), Taltz peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate. (91)

2. Quel est le mécanisme d'action de l'ixekizumab ?

L'ixekizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé produit sur des cellules ovariennes de hamster chinois. L'ixekizumab est un anticorps monoclonal IgG4 de haute affinité, qui cible sélectivement l'IL-17A. En effet, cet immunomodulateur se lie spécifiquement et avec une forte affinité à l'homodimère l'IL-17A et à l'hétérodimère IL17-A/F, mais pas aux IL¬17B, IL¬17C, IL¬17D, IL¬17E ni IL¬17F. L'IL-17A et l'IL-17F ont une grande homologie en acides aminés de 50%. C'est l'homologie la plus élevée entre l'IL-17A et les autres IL-17.

L'IL-17A et l'IL-17F agissent sur une large gamme de cellules, y compris les cellules endothéliales, les fibroblastes, les chondrocytes, les ostéoblastes, les cellules synoviales, les monocytes, les PNN, les lymphocytes T et les kératinocytes.

La principale fonction physiologique des lymphocytes Th17 est la protection contre les maladies infectieuses, et plus particulièrement contre les bactéries extracellulaires et les mycoses.
Pour combattre les infections par les bactéries extracellulaires, les lymphocytes Th17 ont développé plusieurs mécanismes de défense.
Les IL-17 et IL-22, sécrétées par les lymphocytes Th17, vont entrainer la production de peptides antimicrobiens par les cellules endothéliales.
L'IL-22 augmente le renouvellement de l'épithélium, ce qui réduit la colonisation par les bactéries. Par conséquent, l'IL-17 est impliquée dans la prolifération et l'activation des kératinocytes.
L'IL-17 augmente la production de G-CSF par les cellules myéloïdes et stromales. Ceci augmente la production de PNN, qui vont par la suite migrer vers le site infecté. Donc, l'IL-17 recrute et active les PNN, ainsi que d'autres cellules de l'immunité sur les sites inflammatoires.
L'IL-17 active la production de chimiokines par les cellules endothéliales et stromales. Ces chimiokines vont recruter les PNN sur le site de l'inflammation.
Les lymphocytes Th17 produisent du CCL20, qui permet le recrutement d'autres lymphocytes Th17. C'est une des boucles auto-amplificatrices.

Les kératinocytes expriment le récepteur à l'IL-17: IL-17R composé de deux sous-unités IL-17RA et IL-17RC.
L'activation de l'IL-17R induit l'activation de la voie de signalisation NF-kB qui induit des phénomènes inflammatoires.

En se liant à l'IL-17A et à l'IL-17A/F, l'ixekizumab bloque son action. Il réduit l'érythème, l'induration et la desquamation des plaques de psoriasis, le nombre de kératinocytes, de lymphocytes T et de cellules dendritiques en prolifération, ainsi que les marqueurs d'inflammation locale.

En même temps, le blocage de cette voie explique certains effets indésirables plus nombreux chez les anti-IL-17 tels que les candidoses et les infections des voies respiratoires supérieures. (92), (93), (94)

3. Quels sont les essais cliniques de l'ixekizumab? (93)

a) UNDERCOVER-1, UNDERCOVER-2, UNDERCOVER-3

Méthode

Contexte: L'ixekizumab, un anticorps monoclonal de haute affinité qui cible sélectivement l'IL-17A, est approuvé pour le traitement du psoriasis modéré à sévère.
Objectifs: Cette analyse représente un aperçu des résultats d'efficacité de trois études de phase 3 sur le psoriasis.

Méthodes pour UNDERCOVER 1, 2 ET 3 :
Les données ont été intégrées à partir de la période d'induction de 12 semaines de trois études (UNDERCOVER 1, 2 et 3) dans lesquelles les patients ont reçu soit de l'ixekizumab avec deux schémas posologiques, soit de l'étanercept, soit un placebo.
Ce sont 3 études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle.

Pour l'ixekizumab, les patients avaient une dose de 80 mg tous les 2 (IXE Q2W, N = 1169) ou 4 semaines (IXE Q4W; N = 1165) après une dose initiale de 160 mg. Pour l'étanercept (ETN), ils ont reçu 50 mg toutes les deux semaines (N = 740 ; dans 2 études : UNDERCOVER 2 et 3). Enfin, pour le dernier groupe, ils ont reçu un placebo (PBO) (N = 792) pendant les 12 semaines. (92)
L'étanercept a été choisi comme comparateur actif, car il est le traitement biologique le plus couramment utilisé, il est auto-administré en injection sous-cutanée, et il possède un profil d'innocuité et d'efficacité bien établi.

Les critères d'admission des patients dans les essais cliniques UNDERCOVER étaient les suivants :
- patients âgés de 18 ans ou plus ;

- patients ayant un diagnostic de psoriasis en plaques chronique au moins 6 mois avant la randomisation;
- patients avec une atteinte de 10% ou plus de la surface corporelle (BSA);
- patients avec au moins une sévérité clinique modérée, mesurée par une évaluation statique globale des médecins (sPGA) avec un score ≥ 3;
- patients avec un score PASI ≥ 12;
- patients étant candidats éligibles pour la photothérapie, la thérapie systémique, ou les deux.

La thérapie antérieure avec des produits biologiques était permise à l'exception de l'utilisation antérieure d'étanercept, qui était un critère d'exclusion dans UNCOVER 2 et 3.
Seuls étaient autorisés comme autre traitement, des dermocorticoïdes légers avec un usage limité sur le visage, les aisselles ou les régions génitales.

Hypothèses

L'hypothèse 1 émise par les scientifiques responsables de ces études est la suivante : l'ixekizumab serait un traitement très efficace pour les patients avec un psoriasis en plaques modéré à sévère supérieur au placebo et à l'étanercept.
L'hypothèse 2 est que la réponse à l'ixekizumab 80 mg toutes les 2 semaines serait supérieure à la réponse à l'ixekizumab 80 toutes les 4 semaines pour toutes les mesures d'efficacité. (92)

Résultats et discussion

Critères d'évaluation principaux

Les deux critères d'évaluation principaux co-primaires sont : le pourcentage de patients avec une évaluation statique globale des médecins (static Physician's Global Asssessment = sPGA Annexe N°9) blanchi ou minime (0/1), et le pourcentage de patients obtenir une réduction du score PASI d'au moins 75% (PASI 75) à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales.

Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont : le PASI 90, le PASI 100 et le sPGA 0, l'indice de sévérité du score de psoriasis unguéal NAPSI 0 (Annexe N°10), et l'amélioration de la surface

cutanée atteinte de la BSA Body Surface Area (BSA) (Annexe N°11). Mais aussi, il a été évalué comme critères d'évaluations secondaires le début de l'amélioration moyenne du PASI et le temps nécessaire pour obtenir PASI 50 et 75. (92)

Sécurité

L'efficacité et la sécurité sont évaluées dans chacune des études.

Des réactions au site d'injection, des érythèmes au site d'injection, des nausées, et des douleurs oropharyngées sont les événements rapportés significativement plus fréquents dans les groupes ixekizumab (IXE Q2W et IXE Q4W) par rapport au placebo.

Le taux des infections à Candida était de 0,5% avec le placebo, 0,7% avec l'étanercept, 0,6% avec IXE Q4W, et 1,4% avec IXE Q2W. Donc, les infections à Candida sont plus nombreuses sous ixekizumab.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traités par ixekizumab et le placebo, ou entre les groupes traités par ixekizumab et l'étanercept, en ce qui concerne le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave, le taux d'abandon, et les effets indésirables sévères. Les effets indésirables sévères étaient même significativement plus élevés chez les patients du groupe étanercept par rapport aux groupes ixekizumab. (92)

Amélioration de la gravité de la maladie

En ce qui concerne l'amélioration de la gravité de la maladie, les taux de réponse clinique pour les critères d'évaluation PASI 75 et sPGA (0,1) étaient supérieurs pour les deux groupes de traitement par l'ixekizumab, par rapport au placebo et à l'étanercept à la 12eme semaine (Figures N°20 et N°21).

La résolution complète des plaques de psoriasis (évaluée avec les indicateurs suivants : PASI100 et sPGA0), ainsi qu'une résolution presque complète (PASI90), sont atteintes de manière supérieure dans les groupes de l'ixekizumab par rapport au placebo et à l'étanercept à la 12eme semaine (Figures N°20 et N°21).

Il en est de même pour les résultats concernant la BSA et NAPSI.

Avec le schéma posologique IXE 80 mg Q2W, près de 90% des patients atteint la réponse cliniquement significative d'une amélioration de 75% (PASI 75), 70% PASI 90, et presque 40% avaient une résolution complète du psoriasis (PASI 100). Contrairement à ce qui précède, les

taux de ces résultats chez les patients traités par étanercept 48% pour PASI 75, 22% pour PASI 90 et 6% pour une résolution complète. (92)

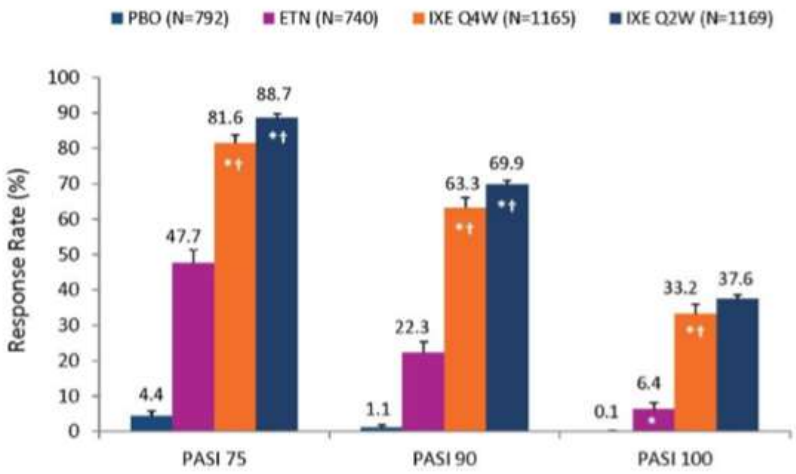


Figure N°20 : Graphique indiquant le pourcentage de patients répondant aux critères de réponse PASI 75, 90 et 100 à la semaine 12. (92)

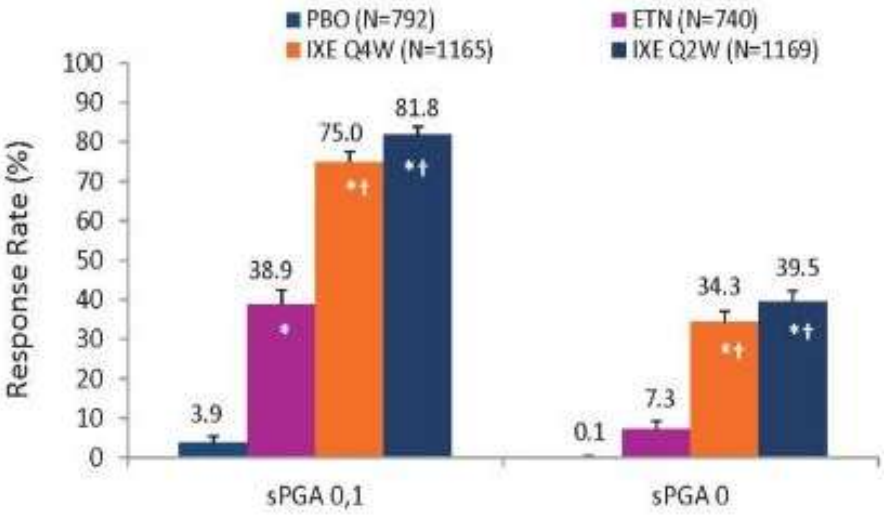


Figure N°21 : Graphique indiquant le pourcentage de patients répondant aux critères de réponse de sPGA (0,1) et sPGA (0) à la semaine 12**.** (92)

Début précoce de l'efficacité

L'ixekizumab a démontré une séparation statistiquement significative du placebo et de l'étanercept au début de la semaine 1, en ce qui concerne l'amélioration moyenne du score PASI et cette différence continue d'augmenter pendant les 12 semaines (Figure N°22).

Les changements moyens des scores PASI étaient significativement plus élevés, et se sont produits plus tôt chez les patients traités par ixekizumab par rapport aux groupes étanercept

et placebo, avec un délai médian de survenue d'un PASI 50 de 2,1 semaines pour l'ixekizumab comparativement à 8,1 semaines pour l'étanercept. (92)

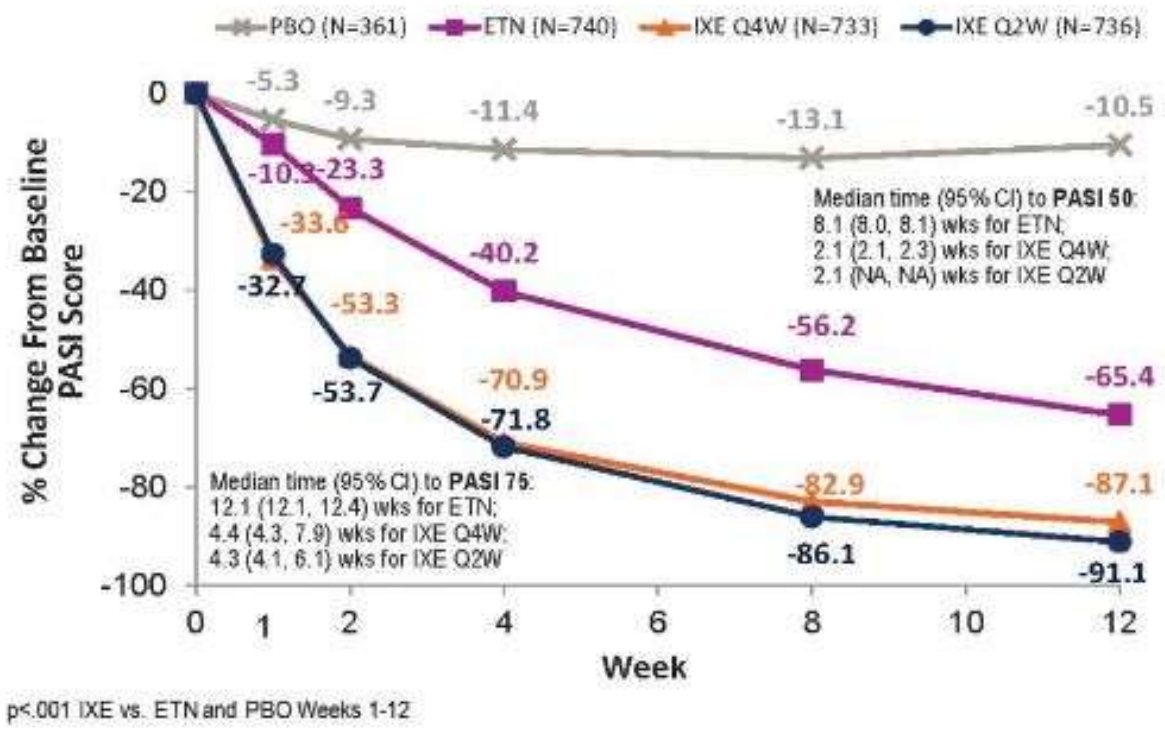


Figure N°22 : Graphique indiquant le pourcentage de changements par rapport aux valeurs initiales du score PASI (92)

Comparaisons entre les schémas posologiques IXE

Les comparaisons entre les deux schémas posologiques d'ixekizumab ont révélé des taux de réponse significativement plus élevés pour les critères d'évaluation co-primaires (PASI 75 et sPGA (0,1)), et secondaires (PASI 90, PASI 100 et sPGA (0)) pour les patients du groupe IXE Q2W comparé à ceux du groupe IXE Q4W (Figure N°23).

Cependant, il n'est pas observé de différences statistiquement significatives entre les 2 groupes IXE Q2W et IXE Q4W pour la BSA et le NAPSI.

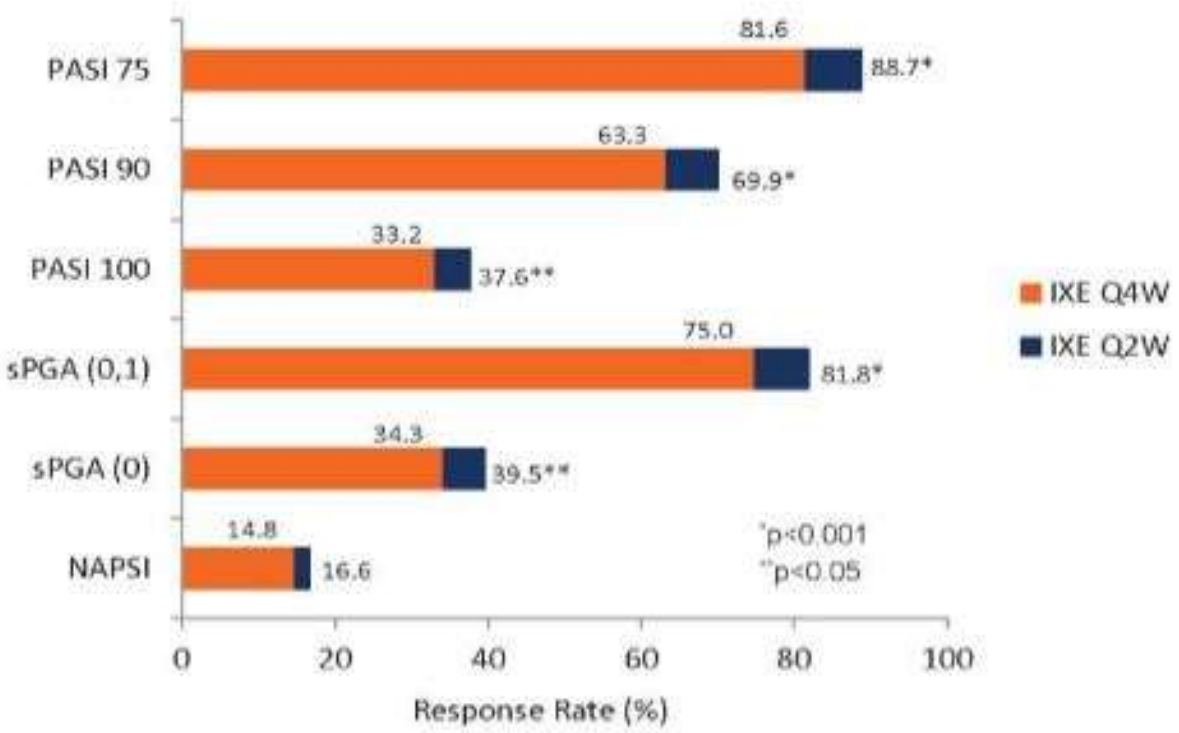


Figure N°23 : Graphique indiquant la comparaison entre les groupes de traitement IXE Q4W et IXE Q2W pour les taux de réponse à travers la plupart des mesures de traitement. (92)

Conclusion

Le traitement par Ixekizumab, aux deux schémas posologiques (IXE Q2W et IXE Q4W), a montré une rapidité d'action et une efficacité supérieure par rapport au placebo et à l'étanercept, avec IXE Q2W fournissant une rapidité d'action et des meilleurs résultats que IXE Q4W au cours des 12 premières semaines de traitement.

b) Un maintien de l'efficacité de l'ixekizumab après la phase d'induction de 12 semaines

Au-delà de ces 12 semaines, on peut connaitre le maintien de l'efficacité de l'ixekizumab grâce à l'analyse des données de UNDERCOVER 1et 2. (95)

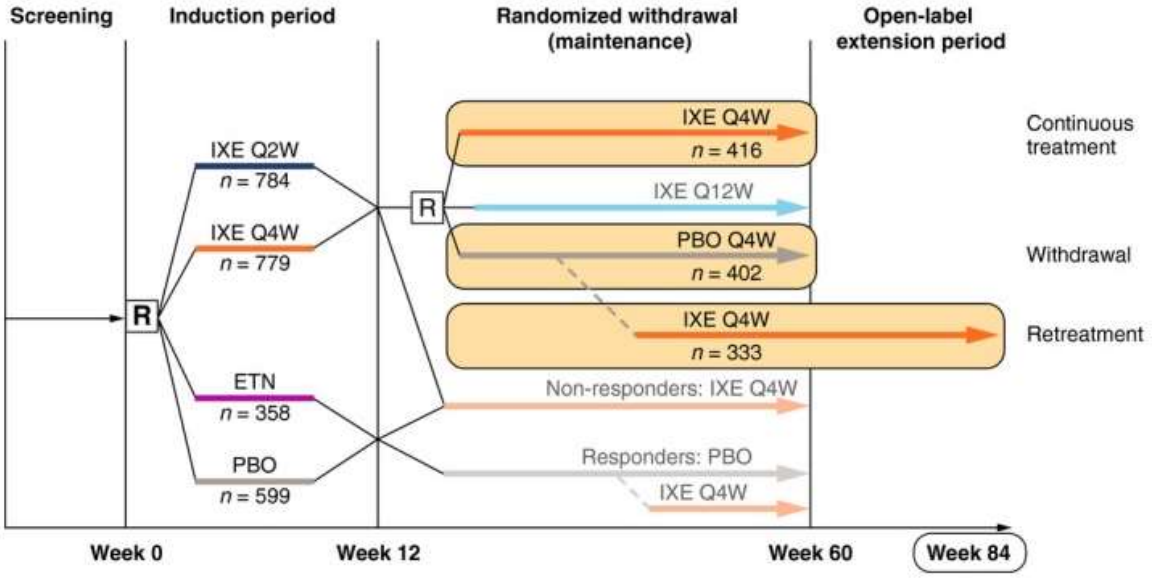


Figure N°24 : Diagramme de UNDERCOVER-1 et UNDERCOVER-2 pendant la période d'induction et de maintenance. (95)

Dans UNCOVER-1 et UNCOVER-2, la période d'induction de 12 semaines a été suivie d'une période d'entretien de 48 semaines (semaines 12 à 60), où les répondeurs à l'ixekizumab à la semaine 12 (sPGA = 0 ou 1) ont été ré randomisés pour appartenir : soit au placebo (PBO Q4W, groupe de sevrage), soit à l'IXEQ4W (groupe traité en continu), soit à l'ixekizumab 80 mg toutes les 12 semaines (IXEQ12W, non inclus dans les analyses).

Les patients du groupe de sevrage qui ont souffert d'une aggravation de la maladie (sPGA ≥ 3, rechute) pendant la période de maintenance, ont été retraités par ixekizumab toutes les 4 semaines, et ont été réaffectés au groupe de retraitement IXEQ4W pour une période de 24 semaines environ. (95)

Cette étude nous fournit des évaluations rigoureuses et randomisées des conséquences de l'interruption du traitement par rapport au traitement continu par ixekizumab.

Il a été mis en avant que le traitement continu par ixekizumab a permis un meilleur maintien de l'efficacité jusqu'à 60 semaines par rapport à l'interruption de traitement. Un délai moyen de rechute de 5 mois a été observé, avec des démangeaisons accrues, un score PASI qui diminue et un score sPGA qui augmente, lorsque le traitement est interrompu (Figure N°). (95)

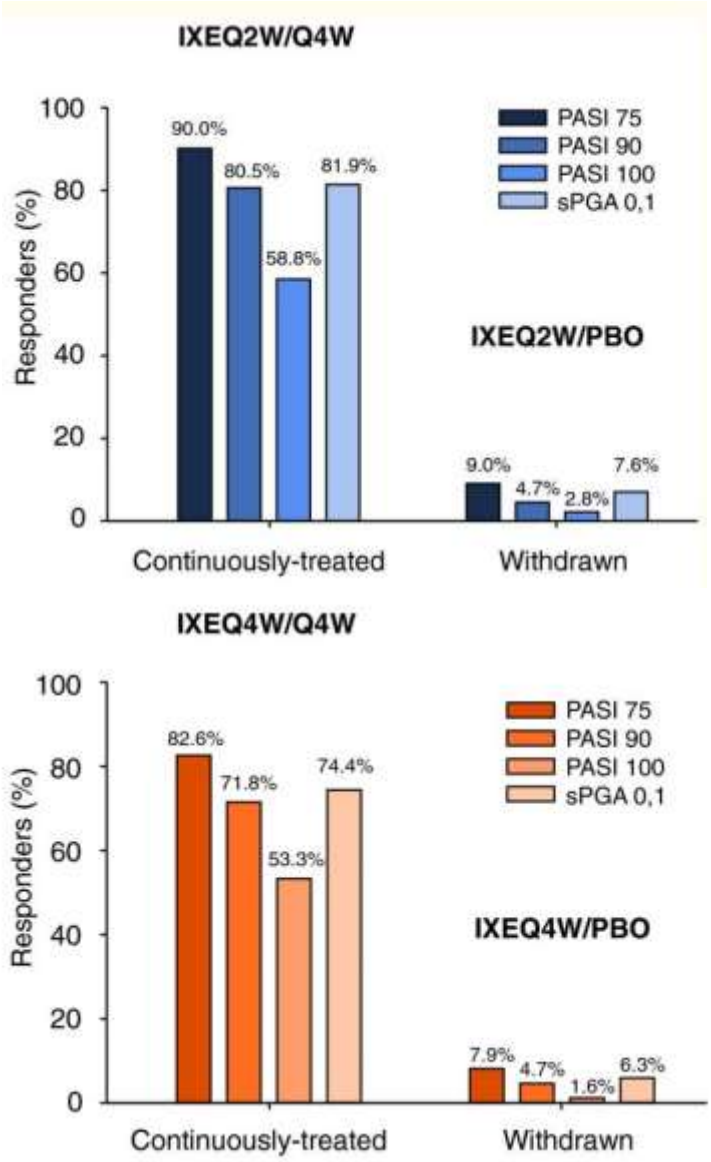


Figure N°25 : Graphiques indiquant les pourcentages des différents critères d'évaluation à la semaine 60 chez les patients traités en continu avec l'Ixekizumab et ceux du groupe placebo lors de la phase de maintien. (95)

On peut voir sur les graphes ci-dessus, qu'à la semaine 60, dans le groupe IXEQ2W / IXEQ4W (patients avec IXEQ2W comme dose d'induction et randomisés à IXEQ4W pendant la phase de maintien) et IXEQ4W / IXEQ4W (patients avec IXEQ4W comme dose d'induction et randomisés pour IXEQ4W en traitement continu), le sPGA (0/1) est de 81,9% et 74.4% respectivement, par rapport au groupe placebo dont le taux s'écroule à 6.3%.

Pour les autres paramètres (PSA 75, PSA 100, PSA 90), des taux de réponse élevés sont atteints ou maintenus jusqu'à la semaine 60 pour les deux groupes IXEQ2W / IXEQ4W et IXEQ4W / IXEQ4W par rapport au groupe placebo.

De plus, les résultats obtenus chez les patients pour les paramètres évalués sont meilleurs lorsque le schéma d'induction est d'une injection de 80mg d'ixekizumab toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis toutes les 4 semaines en entretien, par rapport au schéma où l'injection se fait seulement toutes les 4 semaines pendant la phase d'induction et de maintien. (95)

L'innocuité reste la même pour les groupes traités en continu et retraités. (95)

c) Ixekizumab et rhumatisme psoriasique

L'étude SPIRIT-P1 permet d'étendre l'indication de l'ixekizumab au rhumatisme psoriasique dont souffre environ 30% des patients atteints de psoriasis.
C'est une étude de phase III, multicentrique, en double-aveugle, randomisée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif et naïf de médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie biologique (bDMARD). Cette étude évalue l'efficacité et la tolérance de l'ixekizumab pendant 52 semaines chez ces patients.
Les patients traités par l'ixekizumab, ont démontré une amélioration significative des signes et symptômes, de la qualité de vie, de la fonction physique et de l'inhibition de la progression radiographique de leur rhumatisme psoriasique. (96)

4. Mode d'administration de l'ixekizumab

L'ixekizumab s'utilise selon un schéma posologique en 3 phases successives. Le patient débute le traitement avec 160mg d'ixekizumab, soit 2 injections sous cutanées de 80 mg à la semaine 0. Puis 1 injection toutes les 2 semaines pendant 12 semaines. Enfin, la dose d'entretien correspond à une injection toutes les 4 semaines. En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé.
Le pharmacien doit conseiller au patient d'alterner les sites d'injections, et d'éviter les zones atteintes par les lésions de psoriasis. La conservation de l'ixekizumab se fait au réfrigérateur entre 2 et 8°C, et peut se conserver jusqu'à 5 jours en dessous de 30°C. (91)

5. Quelles sont les conditions de prescription et de délivrance de l'ixekizumab ?

L'ixekizumab est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Cette ordonnance est valable 1 an. Les renouvellements sont possibles sous conditions d'être établis en ville par ces mêmes spécialistes en présentant simultanément la PIH datant de moins de 1 an. (91)

6. Quels sont les effets indésirables de l'ixekizumab ?

Les réactions au site d'injection (surtout des érythèmes et des douleurs) et les infections des voies respiratoires supérieures (essentiellement des rhinopharyngites) sont les effets indésirables les plus fréquents de l'ixekizumab.

Les infections des voies respiratoires supérieures, la candidose buccale, la conjonctivite et les infections fungiques à dermatophytes sont plus fréquentes chez les patients sous TALTZ. (97) L'augmentation d'infections peut s'expliquer par l'effet immunomodulator de TALTZ. Mais aussi plus précisément, par l'inhibition directe de l'IL-17 qui joue un rôle clé dans l'hôte défense muccocutanée contre les pathogènes extracellulaires.

Fréquemment, on a pu observer comme effets secondaires des infections fongiques à dermatophytes, des douleurs oropharyngées, et des nausées.

De manière peu fréquente, des urticaires, des neutropénies, des thrombopénies, des grippes, des rhinites, des candidoses buccales, des conjonctivites, et des cellulites infectieuses se sont manifestées chez les patients sous ixekizumab.

Dans de rare cas, certains patients ont eu des anaphylaxies (dont des chocs anaphylaxiques), des angiœdèmes, et des réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection) incluant urticaire généralisé, dyspnée et titres élevés d'anticorps. Toute réaction grave d'hypersensibilité doit entrainer l'arrêt immédiat de TALTZ. (91)

7. Quelles sont les précautions d'emploi de l'ixekizumab ?

Les conséquences de vaccinations avec des vaccins vivants ou inactivés ne sont pas connues. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'effectuer ces vaccins lors de l'utilisation concomitante de TALTZ.

Il a été rapporté des cas de novo ou des aggravations de maladies de Crohn et rectocolites hémorragiques. Une surveillance étroite des patients souffrants de ces maladies doit être mise en place lors d'un traitement par TALTZ.
Une contraception efficace doit être mise en place chez les femmes en âge de procréer durant le traitement et 10 semaines après l'arrêt de TALTZ. (91)

8. Quelles sont les contre-indications de l'ixekizumab ?

Taltz ne doit pas être administré aux patients qui présentent des infections actives potentiellement graves telles que la tuberculose. D'une part, cette contre-indication s'explique par l'effet immunodulateur de l'ixekizumab. D'autre part, elle s'explique par le fait que l'ixekizumab bloque spécifiquement l'IL-17, qui joue un rôle dans la défense de l'organisme contre les pathogènes bactériens et fongiques extracellulaires et certains agents bactériens intracellulaires telles que Mycobacterium tuberculosis.
Comme les immunoglobulines endogènes, l'ixekizumab est dégradé en peptides et en acides aminés par les voies cataboliques intracellulaires, pour être éliminé. Par conséquent, l'insuffisance hépatique ou rénale ne devrait pas influer la pharmacocinétique de l'ixekizumab. (91)

B. Le Sécukinumab COSENTYX

1. Qu'est-ce-que le sécukinumab COSENTYX?

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain de l'immunoglobuline humaine G1 kappa (IgG1/κ), ayant pour cible l'IL-17A. Il est indiqué dans le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte, dans le rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, et dans la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte, dont les traitements de 1ere intention n'ont pas fonctionné.
Il peut être associé avec le méthotrexate. (99)

2. Quel est le mécanisme d'action du sécukinumab ?

Le sécukinumab, tout comme l'ixékizumab, est un immunomodulateur. Il existe plusieurs essais cliniques de phase III pour le sécukinumab : ceux versus placebo (JUNCTURE 1et 2, FEATURE, ERASURE, SCULPTURE, STATURE), celui versus ustekinumab (CLEAR), celui versus étanercept (FIXTURE). Ces différentes études permettent de définir le schéma posologique le plus efficace avec la meilleure tolérance, et le maintien de l'efficacité avec la durée. Elles vont aussi déterminer la supériorité statistiquement significative en efficacité du sécukinumab par rapport au placebo, à l'étanercept et à l'ustékinumab. Cette évaluation est réalisée grâce à des critères d'évaluations primaires et secondaires, tels que le PASI 75, le PASI 100, le PASI 90, l'IGA0/1, l'ACR 20, et l'ACR 50. (98)

En bloquant l'IL-17, le sécukinumab diminue l'inflammation, la prolifération kératinocytaire et l'angiogenèse. (98)

3. Quel est le mode d'administration du sécukinumab?

L'auto-administration, par voie sous-cutanée, est possible grâce à la forme stylo du sécukinumab. Les sites recommandés sont le dessus des cuisses et le ventre. Pour des raisons de confort (diminuer la douleur), le stylo doit être sorti du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection. Il faut préciser au patient que le stylo est à usage unique.

La posologie d'attaque est de 300 mg de sécukinumab à la semaine 0, 1, 2, 3, 4 suivie d'une dose d'entretien de 300 mg mensuelle (pour psoriasis en plaques, et certains rhumatismes psoriasiques). Le second schéma posologique est le même avec 150 mg de sécukinumab (pour la spondylarthrite ankylosante, et le rhumatisme psoriasique). (99)

4. Quelles sont les conditions de prescription et de délivrance du sécukinumab?

La prescription initiale hospitalière annuelle doit être présentée à chaque délivrance. Les prescriptions de ce médicament d'exception sont réservées aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, ou en médecine interne. (99)

5. Quels sont les effets indésirables du sécukinumab?

Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngites ou rhinites), ou des diarrhées, à cause de son mécanisme d'action. Pour la même raison, le sécukinumab peut engendrer des candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses œsophagiennes), un herpès buccal, des candidoses buccales, un pied d'athlète, ou des otites externes.

Des réactions anaphylactiques, des urticaires, et des conjonctivites peuvent être observés de manière peu fréquente avec le sécukinumab.

Une neutropénie peut survenir sous sécukinumab, dont la plupart des cas sont légers, transitoires et réversibles. (74),

6. Quelles sont les précautions d'emploi du sécukinumab?

Certains symptômes tels qu'une dyspnée, une toux et une fièvre sont des signes d'alertes qui doivent entrainer une consultation médicale. En effet, le sécukinumab induit une immunodépression qui sensibilise le patient aux infections. Le sécukinumab ne doit pas être administré chez un patient avec une tuberculose active. Une surveillance étroite doit être établie pour les patients atteints de la maladie de Crohn car il y a un risque d'exacerbation de la maladie. (74), (75)

7. Quelles sont contre-indications du sécukinumab?

Les infections évolutives et cliniquement graves sont formellement contre-indiquées (par exemple : la tuberculose).

De même que pour tous les immunosuppresseurs évoqués précédemment, le statut vaccinal du patient doit être revu avant toute initiation d'une thérapie par sécukinumab. Il est nécessaire d'effectuer les injections des rappels avant l'initiation du traitement. Pour un patient immunodéprimé, il est contre indiqué de se faire vacciner avec des vaccins vivants atténués. (74), (73) Pour un patient sous sécukinumab, les vaccins recommandés sont les suivants : celui de la grippe saisonnière (si le vaccin est inactivé) à faire tous les ans, celui du

pneumocoque à faire tous les 5 ans, celui de la Diphtérie, du Tétanos, de la Poliomyélite et de la Coqueluche, (DTPc), de l'Haemophilus influenzae b, de l'Hépatite B, du Méningocoque C, du Papillomavirus car il y a un risque accru de développer certaines infections. (73), (75)

VII. CONCLUSION

Le psoriasis est une dermatose chronique incurable. Cependant de nombreuses thérapies sont disponibles pour obtenir une réduction, voire une disparition des symptômes gênants.

La prise en charge officinale est un pilier dans l'éducation thérapeutique et l'observance des patients atteints de psoriasis. Le pharmacien doit encourager ses patients à se traiter, et à suivre les règles hygiéniques. Il doit être à l'écoute, il doit conseiller son patient autant au niveau préventif, que sur l'apparition d'effets indésirables éventuels.

L'ixékizumab et le sécukinumab ont été évalué versus placebo, versus étanercept et versus ustekinumab dans plusieurs études de phase III, dont les résultats ont montré une quantité d'effet importante et supérieure de ces anticorps en termes de réduction de la sévérité et de l'étendue des lésions ainsi que de l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie.

Les résultats d'une méta-analyse (Dias S. Statist. Med. 2010 ; 29 : 932-944) suggèrent une supériorité de l'ixekizumab par rapport au sécukinumab et à l'infliximab. Cependant, des études de comparaison directe devront confirmer ces résultats. (100)

L'ixekizumab et le sécukinumab sont des alternatives thérapeutiques intéressantes pour les psoriasis modéré à sévère. Cependant, cela reste des thérapies de seconde intention à cause des effets indésirables et du manque de recul sur ces molécules.

Le coût financier que représentent ces biothérapies est très élevé, c'est pourquoi elles sont indiquées en seconde intention dans des psoriasis résistants. Une seringue pré-remplie d'ixékizumab coûte 900.45 euros TTC, alors qu'une boite de 10 comprimés de méthotrexate coûte 8.88 euros TTC.

Il est intéressant de souligner que les maladies inflammatoires et auto-immunes ont des pathogenèses intriquées. Par conséquent, une même biothérapie peut traiter différentes pathologies.

D'autres immunomodulateurs qui bloquent la signalisation de l'IL-23 en ciblant la sous-unité p19 sont en essai clinique pour le traitement du psoriasis (guselkumab, tildrakizumab, et risankizumab).

L'avenir thérapeutique tend vers une pratique personnalisée de la médecine dans laquelle, un patient reçoit un traitement plus spécifique pour obtenir un meilleur profil de sécurité, et un meilleur taux de succès thérapeutique. Cette personnalisation passera par l'analyse des profils génétiques des patients afin de déterminer la thérapie idéale pour un sujet précis.

Une nouvelle façon de diagnostiquer, de prévenir et de traiter les patients est en marche grâce au séquençage du génome.

BIBLIOGRAPHIE

1. CEDEF. CEDEF, le Collège des Enseignants en Dermatologie de France [Internet]. cedef.org. [cited 2017 May 24]. Available from: //cedef.org/

2. salame. La structure de la peau et les cellules pigmentaires de l'épiderme — Evolution3.1 [Internet]. [cited 2017 May 24]. Available from: http://acces.ens-lyon.fr/evolution/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2012/un-regard-sur-levolution-de-lhomme/evolution-dans-la-lignee-humaine/quelques-aspects-genetiques-de-levolution-des-populations-humaines-homo-sapiens-sapiens/Histoire%20evolutive%20de%20la%20pigmentation%20de%20la%20peau%20humaine/structure-de-la-peau/

3. Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9:679–91.

4. CEDEF. CEDEF, le Collège des Enseignants en Dermatologie de France [Internet]. cedef.org. [cited 2017 May 24]. Available from: //cedef.org/

5. FR notices-gratuites com-. brulure - Notices et PDF gratuits/ [Internet]. [cited 2017 May 24]. Available from: http://www.notices-gratuites.com/f5b8dfbfa0f5bc6b8390944c86baa135/pdf_brulure.html

6. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. Semin Immunopathol. 2016;38:11.

7. Item 114 – UE 4 – Psoriasis - 073-ITEM-114-psoriasis.pdf [Internet]. [cited 2017 May 25]. Available from: http://document.cedef.org/enseignement/em-consulte/2014//073-ITEM-114-psoriasis.pdf

8. Nicolas J-F, Thivolet J. Psoriasis: De la clinique à la thérapeutique. John Libbey Eurotext, 1997;

9. Koufakis T, Gabranis I. First presentation of guttate psoriasis triggered by acute tonsillitis. Pan Afr Med J [Internet]. 2014;17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191690/

10. Atlas of Psoriasis - 13-An Atlas of Psoriasis, 2nd Edition (Encyclopedia of Visual Medicine)-Lionel Fry-1842142372-Inf.pdf [Internet]. [cited 2017 May 25]. Available from: http://file.zums.ac.ir/ebook/13-An%20Atlas%20of%20Psoriasis,%202nd%20Edition%20(Encyclopedia%20of%20Visual%20Medicine)-Lionel%20Fry-1842142372-Inf.pdf

11. L'ongle pathologique à l'exception des onychomycoses- ClinicalKey [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: https://www.clinicalkey.fr/#!/content/playContent/1-s2.0-S1773035X11709492?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1773035X11709492%3Fshowall%3Dtrue&referrer=http:%2F%2Fwww.google.fr%2Furl%3Fsa%3Di%26rct%3Dj%26q%3D%26esrc%3Ds%26source%3Dimages%26cd%3D%26ved%3D0ahUKEwi4jPvAm43UAhWGfxoKHe5iDRsQjxwIAw%26url%3Dhttp%253A%252F%252Fwww.sciencedirect.com%252Fscience%252Farticle%252Fpii%252FS1773035X11709492%26psig%3DAFQjCNHisxpQKysCLF9z8C6E6aeSuPWI6A%26ust%3D1495876261240592

12. Goettmann S, Baran R. Maladies de l'appareil unguéal. /data/books/9782294020995/body/sc1501/ [Internet]. 2008 [cited 2017 May 26]; Available from: http://www.em-consulte.com/en/article/195581

13. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. Drugs. 2016;76:675.

14. 2 C 1. Item 123 – Psoriasis. /data/revues/01519638/v139i11sS/S015196381200470X/ [Internet]. 2012 [cited 2017 May 26]; Available from: http://www.em-consulte.com/en/article/769233

15. dermato_37 - cours.pdf [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_37/site/html/cours.pdf

16. Les pathologies de l'ongle - Les pathologies de l'ongle.pdf [Internet]. [cited 2017 May 26]. Available from: http://www.cmgb.fr/grosfichiers/Les%20pathologies%20de%20l%27ongle.pdf

17. Sibilia J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. EMC - Médecine. 2005;2:488–511.

18. eVIDAL [Internet]. [cited 2017 May 25]. Available from: https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/home.html

19. Pomarède N. Docteur, j'ai un psoriasis: un guide incontournable pour comprendre le psoriasis et le soigner avec succès. Alpen Editions s.a.m.; 2006.

20. CRIBIER B, BATTISTELLA M. Dermatologie De la clinique à la microscopie. Elsevier Masson;

21. Wallach D. Guide pratique de dermatologie. 3 eme édition. Elsevier Masson;

22. Dubertret L. Le Psoriasis de la clinique au traitement. 2eme édition. MED'COM;

23. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014;32:227–55.

24. Comment disagnostiquer un psoriasis ? [Internet]. Fr. Psoriasis - Assoc. Fr. Psoriasis. [cited 2017 May 25]. Available from: http://francepsoriasis.org/mon-psoriasis/le-diagnostic/

25. Md JMV, Md [a] Teo Soleymani, FAAD[c] [b] and Jashin J. Wu MD. Comparison of Phototherapy Guidelines for Psoriasis: A Critical Appraisal and Comprehensive Review [Internet]. J Drugs Dermatol. 1470227061 [cited 2017 May 21]. Available from: http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961616P0995X

26. Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:535–45.

27. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the Immunologic Basis of Psoriasis. Semin Cutan Med Surg. 2010;29:3–9.

28. Fry L, Baker BS, Powles AV, Engstrand L. Psoriasis is not an autoimmune disease? Exp Dermatol. 2015;24:241–4.

29. L'iatrogenie psoriasique. - IATROGENIE PSO.pdf [Internet]. [cited 2017 May 25]. Available from: http://orbi.ulg.be/bitstream/2268/127846/1/IATROGENIE%20PSO.pdf

30. Kemula.pdf [Internet]. [cited 2017 May 19]. Available from: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/01/Kemula.pdf

31. Pharmacological action of lithium in the pathogenesis of psoriasis [Internet]. ResearchGate. [cited 2017 May 19]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/279589373_Pharmacological_action_of_lithium_in_the_pathogenesis_of_psoriasis

32. Voie signalisation recepteur second messager transduction signal Relation structure fonction proteine protein structure function relationship Enseignement recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej [Internet]. [cited 2017 May 25]. Available from: http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/4RCPGetProteinesG/1RCPGetProtG.htm

33. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Fuentes-Duculan J, Lin S-L, Nussbaum R, et al. Increase in TNF-α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:19057–62.

34. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-α production. J Exp Med. 2005;202:135–43.

35. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional Blood and Target Tissue CD4+CD25high Regulatory T Cells in Psoriasis: Mechanism Underlying Unrestrained Pathogenic Effector T Cell Proliferation. J Immunol Baltim Md 1950. 2005;174:164–73.

36. Zhang K, Li X, Yin G, Liu Y, Niu X, Hou R. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with a family history of the disorder. Br J Dermatol. 2008;158:298–305.

37. nature video. Psoriasis and beyond: targeting the IL-17 pathway [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 21]. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=aYNgLQNpA6E

38. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. Curr Opin Immunol. 2007;19:281–6.

39. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Gudjonsson JE, Johnston A. Psoriasis--as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. Trends Immunol. 2009;30:494–501.

40. Habif TP, Campbell JL, Chapman MS, Dinulos JGH, Zug KA. Maladies cutanées Diagnostic et traitement. 2 eme édition. Elsevier Masson;

41. XHAUFAIRE-UHODA E, HAUBRECHTS C, PIERARD-FRANCHIMONT C, PIERARD GE. Qualité de vie, émollients et agents hydratants. [cited 2017 Aug 23]; Available from: http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/8898/1/QUALITE%20DE%20VIE.pdf

42. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. Dermatol Ther. 2015;5:1–18.

43. Higashi Y, Fuda H, Yanai H, Lee Y, Fukushige T, Kanzaki T, et al. Expression of cholesterol sulfotransferase (SULT2B1b) in human skin and primary cultures of human epidermal keratinocytes. J Invest Dermatol. 2004;122:1207–13.

44. Netgen. Traitements topiques du psoriasis en 2009 [Internet]. Rev. Médicale Suisse. [cited 2017 Aug 24]. Available from: https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-200/Traitements-topiques-du-psoriasis-en-2009

45. VIDAL - Dermocorticoïdes : Classification Vidal [Internet]. [cited 2017 Jul 4]. Available from: https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:733/n:Dermocortico%25C3%25AFdes/

46. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. Rev Endocr Metab Disord. 2017;

47. VIDAL - Calcipotriol [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: https://www.vidal.fr/substances/719/calcipotriol/

48. Raychaudhuri S, Mitra A, Datta-Mitra A. Immunomodulatory Mechanisms of Action of Calcitriol in Psoriasis. Indian J Dermatol. 2014;59:116–22.

49. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action - ocl140001.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 27]. Available from: https://www.ocl-journal.org/articles/ocl/pdf/2014/03/ocl140001.pdf

50. Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. Ther Clin Risk Manag. 2008;4:141–8.

51. RETINOIDES ET ANGIOGENESE : CONCEPTION ET SYNTHESE DE
NOUVEAUX ANALOGUES DE L'ACIDE DOCOSAHEXAENOIQUE (DHA).
NOUVELLES REACTIONS MULTICOMPOSANTS
PALLADOCATALYSEES : VERS DE NOUVEAUX ANALOGUES DU
TAMOXIFENE - document [Internet]. [cited 2017 Jun 1]. Available from: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00011612/document

52. Papp KA, Gulliver W, Poulin Y, Lynde CW. Lignes directrices canadiennes pour la prise en charge du psoriasis en plaques [Internet]. [cited 2017 Aug 25]. Available from: http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/03/Lignesdirectricespsoriasis.pdf

53. 19.2_Corticoides_locaux.pdf [Internet]. [cited 2017 Oct 6]. Available from: http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/19.2_Corticoides_locaux.pdf

54. Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. Elsevier Masson; 2011.

55. Item 174 – Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Ann Dermatol Vénéréologie. 2008;135:F163–7.

56. Autorisation - Accueil [Internet]. [cited 2017 Jul 4]. Available from: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result

57. Informations patients - Fiches information patients - Société Française de Dermatologie [Internet]. [cited 2017 Jun 2]. Available from: http://www.sfdermato.org/informations-patients/fiches-information-patients.html

58. Beani J-C, Jeanmougin M. La photothérapie UVB à spectre étroit dans le psoriasis vulgaire : utilisation pratique et préconisations de la Société Française de Photodermatologie. /data/revues/01519638/v137i1/S0151963809007613/ [Internet]. 2010 [cited 2017 Jun 2]; Available from: http://www.em-consulte.com/en/article/240151

59. Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. F1000Research [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 3];5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946393/

60. Tami Wong BS, Leon Hsu BA, Wilson Liao MD. Phototherapy in Psoriasis: A Review of Mechanisms of Action. J Cutan Med Surg. 2013;17:6–12.

61. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014;7:251–9.

62. Dubertret L. Acitrétine. /data/revues/01519638/v138i12/S0151963811005825/ [Internet]. 2011 [cited 2017 Jul 3]; Available from: http://www.em-consulte.com/en/article/675913

63. first-page-pdf [Internet]. [cited 2017 Jun 29]. Available from: http://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0151963807782546/first-page-pdf

64. Soriatane (acitrétine) : Informations importantes sur son bon usage et sa sécurité d'emploi - Letrre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jul 3]. Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Soriatane-acitretine-Informations-importantes-sur-son-bon-usage-et-sa-securite-d-emploi-Letrre-aux-professionnels-de-sante

65. Vitamine A (rétinol) - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cited 2017 Sep 15]. Available from: https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-a-retinol.html

66. Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jul 4]. Available from: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0

67. MS_1987_4_223.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 17]. Available from: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3664/MS_1987_4_223.pdf?sequence=1

68. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Split doses of Methotrexate in patients with moderate to severe Psoriasis. Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed. 2017;108:603–4.

69. Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, et al. Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed. 2016;107:194–206.

70. Vaccinations et contre-indications vaccinales - Article de revue - INRS [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TP%203

71. Microsoft Word - CalVac_Tab5_immunodeprimés_VF3.doc - 3-5_-_Tableau_des_recommandations_vaccinales_specifiques_chez_les_personnes_immunodeprimees_ou_aspleniques.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/3-5_-_Tableau_des_recommandations_vaccinales_specifiques_chez_les_personnes_immunodeprimees_ou_aspleniques.pdf

72. Layout 1 - A4_Notice_methotrexate.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: https://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Documents/Rhumatologie/A4_Notice_methotrexate.pdf

73. Golden JB, McCormick TS, Ward NL. IL-17 in psoriasis: Implications for therapy and cardiovascular co-morbidities. Cytokine. 2013;62:195–201.

74. Archer TM, Boothe DM, Langston VC, Fellman CL, Lunsford KV, Mackin AJ. Oral Cyclosporine Treatment in Dogs: A Review of the Literature. J Vet Intern Med. 2014;28:1–20.

75. Barbarino JM, Staatz CE, Venkataramanan R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. Pharmacogenet Genomics. 2013;23:563–85.

76. CHAPITRE_VII_ - Chap_7.pdf [Internet]. [cited 2017 Nov 8]. Available from: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_7.pdf

77. VIDAL - Ciclosporine [Internet]. [cited 2017 Nov 4]. Available from: https://www.vidal.fr/substances/4024/ciclosporine/

78. 92.pdf [Internet]. [cited 2017 Nov 26]. Available from: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/92/?sequence=21

79. OTEZLA 10 mg/20 mg/30 mg cp pellic - VIDAL Evidal [Internet]. [cited 2018 Mar 10]. Available from: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/otezla_10_mg_20_mg_30_mg_cp_pellic-151264.html

80. Gooderham M, Papp K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast. Biodrugs. 2015;29:327–39.

81. Young M, Roebuck HL. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor: A novel treatment option for nurse practitioners treating patients with psoriatic disease. J Am Assoc Nurse Pract. 2016;28:683–95.

82. OTEZLA (aprémilast) : risque d'idées et de comportements suicidaires [Internet]. VIDAL. [cited 2018 Mar 10]. Available from: https://www.vidal.fr/actualites/20439/otezla_apremilast_risque_d_idees_et_de_comportements_suicidaires/

83. com.univ.collaboratif.utils.pdf [Internet]. [cited 2018 Mar 18]. Available from: https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402911088

84. Rozieres A, Hennino A, Nicolas J-F. Le TNF-α dans la physiopathologie du psoriasis. Ann Dermatol Vénéréologie. 2006;133:174–80.

85. manuel-pharmacovigilance.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 3]. Available from: http://seme.cer.free.fr/ecologie-sante/manuel-pharmacovigilance.pdf

86. ENBREL 50 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL Evidal [Internet]. [cited 2018 Mar 18]. Available from: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/enbrel_50_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-76735.html

87. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. Par Elsevier Masson. 2013;

88. VIDAL - Ustékinumab [Internet]. [cited 2018 Jun 12]. Available from: https://www.vidal.fr/substances/23169/ustekinumab/

89. Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, Benson J, Plotnick M, Zhou H, et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives--an update. Ann N Y Acad Sci. 2012;1263:1–12.

90. Tse MT. IL-17 antibodies gain momentum. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:815–6.

91. TALTZ 80 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL Evidal [Internet]. [cited 2018 Mar 18]. Available from: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/taltz_80_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-170369.html

92. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M, et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: Integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). Br J Dermatol. 2017;

93. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;50:377–89.

94. Amin M, Darji K, No DJ, Bhutani T, Wu JJ. Review of IL-17 inhibitors for psoriasis. J Dermatol Treat. 2017;1–6.

95. Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, Augustin M, Yosipovitch G, Katoh N, et al. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:1004–13.

96. van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). J Rheumatol. 2018;45:367–77.

97. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:507–17.

98. Abrouk M, Gandy J, Nakamura M, Lee K, Brodsky M, Singh R, et al. Secukinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. Skin Ther Lett. 2017;22:1–6.

99. COSENTYX 150 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2018 Jun 10]. Available from: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/cosentyx_150_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-151262.html

100. Psoriasis : TALTZ (ixékizumab), nouveau principe actif inhibiteur d'IL-17 - Actualités - VIDAL Evidal [Internet]. [cited 2017 Sep 27]. Available from: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/actualites/details/20511-psoriasis_taltz_ixekizumab_nouveau_principe_actif_inhibiteur_d_il_17.html

ANNEXES

ANNEXE 1

FORMULAIRE DE CALCUL DU SCORE PASI

Caractéristiques des plaques	Score d'atteinte	Régions corporelles			
		Tête et cou	Membres supérieurs	Tronc	Membres inférieurs
Erythème	0 = aucun				
Induration	1 = léger				
Desquamation	2 = modéré 3 = sévère 4 = très sévère				
	Sous-totaux	A1 =	A2 =	A3 =	A4 =
Multiplier chaque sous-total par le facteur associé à chaque région corporelle					
		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%				
Multiplier chaque sous-totalB1, B2, B3ou B4 par le score d'atteinte déterminé pour chaque région corporelle					
		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

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)*

DLQI : Dermatology Life Quality Index 0-30

ANNEXE 3

Tableau des produits d'hygiène et de soin à utiliser soit en période de crise soit en entretien

	Traitement des crises		Traitement d'entretien	
	Hygiène	Soin	Hygiène	Soin
A-Derma	Exoméga huile nettoyante émolliente	Dermalibour	Exoméga huile lavante émolliente, Exoméga gel lavant émollient, Exoméga gel moussant émollient	Exoméga baume émollient extra riche, Exoméga baume émollient D.E.F.I., Exoméga crème émolliente riche, Exoméga lait émollient
Avène	Xera Calm A. D. huile lavante relipidante	Akérat 30 Cicalfate	Xera Calm A.D.huile lavante relipidante, TriXera nutrition nettoyant nutri-fluide	Xera Calm A.D. baume et crème, TriXera nutrition baume et lait
Bioderma	Atoderm huile de douche		Atoderm huile de douche, Atoderm crème de douche, Atoderm gel de douche, Atoderm intensive gel moussant	Atoderm PP baume, Atoderm intensive baume, Atoderm crème
La roche posay	Lipikar Syndet AP+	ISO-UREA MD baume psoriasis Cicaplast	Lipikar Syndet AP+, Lipikar Huile Lavante, Lipikar Surgras Douche Crème	Lipikar Baume AP+, Lipikar Lait, ISO-UREA lait

ANNEXE 4

Tableau des shampoings et des soins à utiliser soit en période de crise soit en entretien

	Hygiène		Soin pour les crises	
	Nom du produit	Conseil d'utilisation	Nom du produit	Conseil d'utilisation
A-Derma	Exomega shampoing mousse	Usage fréquent		
Avène			Akérat 30	Laisser poser toute la nuit puis, le lendemain matin, émulsionner avec un shampoing doux sur cuir chevelu sec non lavé et rincer
Bioderma	Nodé K Shampoing	3 fois/sem pdt 3 semaines en période d'attaque, puis en entretien 1 à 2 fois/sem Faire mousser en massant délicatement, rincer puis renouveler l'opération, faire poser 5 min puis rincer	Nodé K concentré kératoréducteur	2 fois/sem pdt 3 semaines en période d'attaque, puis en entretien 2 fois/mois Appliquer sur le cuir chevelu sec non lavé, laisser agir 15 min ou plus, rincer puis faire le shampoing
Ducray	Shampoing extra doux	Usage fréquent		
Klorane	Shampoing extra doux	Usage fréquent		
La Roche Posay	Kerium doux	Usage fréquent		

ANNEXE 5

Tableau des formes galéniques disponibles et leurs principales caractéristiques.(57)

Galénique	Excipients	Commentaire
Pommades	Phase unique anhydre - hydrophile (mélange de polyéthylène glycol) - lipophile (vaseline)	Pénétration augmentée par un effet occlusif Utilisation peu agréable (gras) Pour les lésions très sèches, kératosiques Ne pas utiliser dans les plis ni sur les lésions suintantes
Émulsions (crème ou lait) - « eau dans huile » (proche des pommades) - « huile dans eau » (crème classique)	Deux phases non miscibles aqueuse et huileuse	Bonne pénétration, effet occlusif limité Plus « cosmétique » que les pommades
Lotions	Solutions hydroalcooliques	Propriétés irritantes Ne pas utiliser sur les lésions suintantes
Gels	Phase unique (aqueuse, huileuse ou alcoolique) additionnée de polymères	Biodisponibilité inférieure à celle des crèmes Bonne cosmétique Pour les zones pileuses Ne pas utiliser les gels alcooliques sur lésions suintantes
Shampoing	Éthanol à 96 %, agents tensioactifs	Forme galénique adaptée au traitement du psoriasis du cuir chevelu Nécessite un temps de pose de 15 minutes Effets indésirables locaux possibles (irritation, allergie) Faible passage systémique
Emplâtres	Pansements occlusifs imprégnés	Forme adaptée aux localisations de psoriasis récalcitrantes (coudes, genoux). Non remboursé

ANNEXE 6

Tableaux des dermocorticoïdes en fonction de leur classe et de leur association avec de la vitamine D

CLASSE ACTIVITE ANTI INFLAMMATOIRE	DCI	SPECIALITE	FORME GALENIQUE
Classe IV Très forte	Clobétasol propionate	CLARELUX DERMOVAL 0.05% CLOBEX 0.05%	Crème, mousse Crème, gel Shampoing
Classe III Forte	Bétaméthasone valérate	BETNEVAL 0.1%	Crème, pommade, émulsion
	Bétaméthasone dipropionate	DIPROSONE 0.05% DIPROLENE 0.05%	Crème, pommade, lotion Pommade
	Hydrocortisone acéponate	EFFICORT HYDROPHILE 0.127% EFFICORT LIPOPHILE 0.127%	Crème
	Difluprednate	EPITOPIC 0.05%	Crème
	Fluticasone propionate	FLIXOVATE 0.005% FLIXOVATE 0.05%	Pommade Crème
	Hydrocortisone 17-butyrate	LOCOID 0.1%	Crème, crème épaisse, pommade, émulsion, lotion
	Diflucortolone valérate	NERISONE 0.1%	Crème

CLASSE ACTIVITE ANTI INFLAMMATOIRE	DCI	SPECIALITE	FORME GALENIQUE
Classe III Forte	Diflucortolone valérate Chlorquinaldol	NERISONE C	Crème
	Bétaméthasone dipropionate Acide salicylique	DIPROSALIC	Lotion, pommade
Classe II Modérée	Désonide	LOCAPRED 0.1% LOCATOP 0.1% TRIDESONIT 0.05%	Crème

DCI	SPECIALITE	FORME GALENIQUE
Calcipotriol monohydrate	DAIVONEX	Pommade
Calcipotriol monohydrate Bétaméthasone dipropionate	DAIVOBET XAMIOL	Gel, pommade Gel
Calcitriol	SILKIS	Pommade
Tacalcitol	Apsor	Emulsion, pommade

ANNEXE 7

Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes

Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes

Merci de lire attentivement ce document, de le remplir, le signer puis le remettre à votre médecin.

Le traitement par acitrétine (SORIATANE) peut provoquer des malformations graves chez un enfant à naître si :

- ***Vous êtes enceinte au moment de débuter le traitement par SORIATANE.***
- ***Vous devenez enceinte pendant le traitement par SORIATANE, ou dans les 2 ans suivant son arrêt.***

Tampon du médecin

Je soussignée Mme/Mlle.....née le : /__/__/ /__/__/ /__/__/

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur (nom et adresse du médecin)

.....des risques liés au traitement par SORIATANE.

1. Je comprends que SORIATANE appartient à une classe de médicaments (les rétinoïdes) pouvant provoquer des malformations graves chez un enfant à naître.
2. Je comprends que je ne dois pas prendre SORIATANE si je suis enceinte.
3. Je comprends que je ne dois pas devenir enceinte pendant toute la durée du traitement et dans les 2 ans suivant son arrêt.
4. Je comprends que je ne dois pas consommer de l'alcool (boisson, alimentation, médicament) pendant toute la durée du traitement et dans les 2 mois suivant son arrêt car cela peut conduire à la formation de l'étrétinate, un métabolite de l'acitrétine, qui provoque également des malformations graves chez un enfant à naître.
5. Je comprends que je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace et préférentiellement deux dont une méthode locale (préservatif par exemple) au moins un mois avant le début du traitement par SORIATANE, pendant toute la durée du traitement, et pendant les 2 ans après l'arrêt du traitement.
6. Je comprends que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue de grossesse
7. J'ai lu et compris les documents suivants remis par mon médecin : la brochure d'information sur la contraception destinée aux patientes traitées par acitrétine et le carnet patiente.
8. Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse sanguin avant de commencer le traitement par SORIATANE.
9. Je m'engage à débuter le traitement le plus tôt possible si mon test de grossesse est négatif et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription de SORIATANE.
10. Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse sanguin tous les mois pendant la durée du traitement et 2 mois après la fin du traitement puis régulièrement aux dates convenues avec mon médecin pendant les 2 ans suivant la prise de la dernière dose de SORIATANE.
11. Je comprends que je dois présenter le Carnet-Patiente à mon médecin lors de chaque consultation et au pharmacien lors de chaque délivrance de SORIATANE.
12. Je comprends que je dois cesser immédiatement de prendre SORIATANE et contacter mon médecin si je deviens enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception, ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception pendant le traitement
13. Je m'engage à ne jamais donner ce médicament à quelqu'un d'autre. Je dois rapporter toutes les gélules de SORIATANE non utilisées à mon pharmacien à la fin du traitement.
14. Je m'engage à ne jamais effectuer de don de sang pendant le traitement et au moins pendant les 2 ans qui suivent son arrêt, en raison de la présence du médicament dans le sang.

En signant le présent formulaire :

- Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus.
- Vous acceptez les risques et les mesures de précaution nécessaires associés au traitement par SORIATANE

Votre médecin prescripteur à répondu à toutes vos questions sur SORIATANE.

Signature de la patiente

Fait à _____ le /__/__/ /__/__/ /__/__/

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.
Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.
Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur et un exemplaire à ranger dans le carnet-patiente.

ANNEXE 8

CARNET PATIENTE pour le traitement par SORIATANE

(Pages à remplir par le médecin et le pharmacien)

Avant l'instauration du traitement par SORIATANE

Méthode de contraception	……	*SIGNATURE ET CACHET DU DERMATOLOGUE*
Date de début de contraception	...../……../……..	
Date du prochain rendez-vous	...../……../……..	
Date du prochain test de grossesse	...../……../……..	

	Méthode de contraception	Résultat du test de grossesse	Date effective du test de grossesse	Signature et tampon du médecin	Date du prochain rendez-vous	Date du prochain test de grossesse	Date de délivrance et tampon du pharmacien	Commentaires en cas de non délivrance
1ère prescription	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....		..../..../....	..../..../....		
Premier renouvellement	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....		..../..../....	..../..../....		
Second renouvellement	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....		..../..../....	..../..../....		
Troisième renouvellement	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....		..../..../....	..../..../....		
Quatrième renouvellement	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....		..../..../....	..../..../....		
...	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....		..../..../....	..../..../....		

Date d'arrêt du traitement par SORIATANE :

	Méthode de contraception	Résultat du test de grossesse	Date effective du test de grossesse	Signature et tampon du médecin
1er test de grossesse *1er mois après l'arrêt*	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....	
2ème test de grossesse *2ème mois après l'arrêt*	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....	
3ème test de grossesse	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....	
4ème test de grossesse	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....	
...	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....	
...	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....	
...	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....	
...	.....	☐ Positif ☐ Négatif	..../..../....	

ANNEXE 9

PGA

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

Référence : Richard MA. Psoriasis : bilan préthérapeutique pratique. Ann Dermatol Venereol 2011;138:813-20.

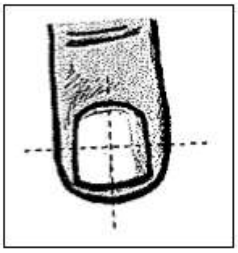
PGA : Physician's Global Asssessment 0-5

ANNEXE 10

NAPSI

Ongle évalué (le plus atteint):.....

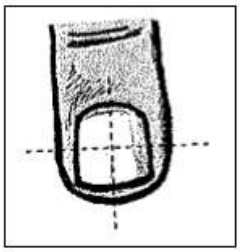
Evaluation de la matrice unguéale
Présence d'au moins un des signes suivants : dépressions en dés à coudre, leuconychie, taches rouges de la lunule ou dystrophie de la tablette.



Score d'atteinte de la matrice unguéale

0 = Aucune
1 = Présence sur 1/4 de l'ongle
2 = Présence sur 2/4 de l'ongle
3 = Présence sur 3/4 de l'ongle
4 = Présence sur 4/4 de l'ongle

Evaluation du lit unguéal
Présence d'au moins un des signes suivants : onycholyse, taches saumonées, hémorragies en flammèches, hyperkératose.



Score d'atteinte de la matrice unguéale

0 = Aucune
1 = Présence sur 1/4 de l'ongle
2 = Présence sur 2/4 de l'ongle
3 = Présence sur 3/4 de l'ongle
4 = Présence sur 4/4 de l'ongle

SCORE NAPSI ...../8

** Rich P, Scher R. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2003; 19(2): 206-12.*

NAPSI : Nail psoriasis severity index

ANNEXE 11

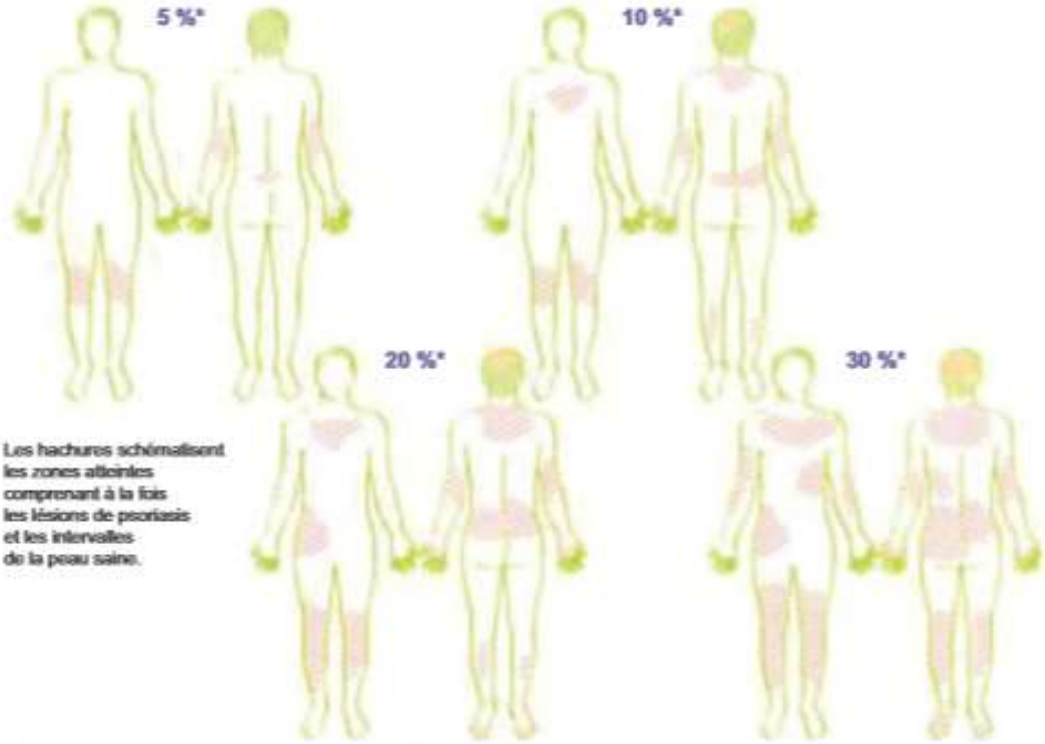
BSA

Évaluation de la surface cutanée atteinte

BSA (*Body Surface Area*)[9]

- Unité de mesure = paume de main (incluant les 5 doigts) du patient examiné
- 1 paume de main = 1 % de la surface corporelle

Exemples :



* Les hachures schématisent les zones atteintes comprenant à la fois les lésions de psoriasis et les intervalles de la peau saine.

Fig. 1. Évaluation de la surface cutanée atteinte. Reproduction de l'outil État-pso (Évaluation transversale de l'Atteinte psoriasique : scores et outils, Outil pratique d'évaluation de la sévérité du psoriasis dans le cadre d'une éligibilité aux biothérapies), avec l'aimable autorisation des laboratoires Wyeth.