

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 04/06/2018

Par Mlle Louyer Pauline

**Sujet : Le psoriasis, intérêts et limites des nouveaux
traitements.**

Membres du jury :

Président : Roger Nadine, Maître de conférences, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Université Lille 2

Assesseur : Carnoy Christophe, Maître de conférences, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Université Lille 2

Membre extérieur : Florack Fabien, Pharmacien d'officine à la Grande Pharmacie de
Paris- Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
----	--------	------	---------------------

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme		Béatrice	Toxicologie
	GRAVE		
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Béregère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

La thèse est une étape clé du parcours professionnel d'un étudiant en pharmacie car elle nous permet d'obtenir le titre de Docteur en Pharmacie et c'est la dernière étape de notre cursus après six années d'études. Je souhaite donc, dans un premier temps remercier mes parents et mon frère pour leur soutien et leurs encouragements au cours de ces six années. Une attention particulière à Guillaume Boche, mon fiancé, qui m'a toujours soutenu et motivé dans cet exercice de rédaction de thèse.

J'aimerais également remercier, Justine Markowski et Hortense Decroq pour notre motivation collective à propos de la rédaction de nos thèses. De bons souvenirs de « week-ends thèse » resteront gravés.

Mon expérience au sein du Laboratoire Janssen, au service Marketing Immunologie Stelara®, m'a permis de me lancer dans cette thèse en découvrant l'univers de la dermatologie, et en particulier du psoriasis avec toutes les innovations qui l'entourent. Je tenais donc à remercier Céline Chevrier, Wisam Karmous et Thomas Rouchon.

Une pensée particulière destinée à Fabien Florack. Je tiens à lui témoigner toute ma reconnaissance pour m'avoir fait découvrir, apprécier et aimer, à travers le quotidien de l'officine, le métier du pharmacien.

Je tiens aussi à remercier Christophe Carnoy, mon responsable de thèse, pour son investissement, sa gentillesse, ses nombreux conseils tout au long de la rédaction et aussi pour la confiance qu'il m'a accordé.

Un grand merci aussi à Nadine Roger d'avoir accepté d'être un membre du jury.

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

Table des matières

GRAVE	4
Liste des abréviations	14
Introduction	16
Première Partie : Le Psoriasis	17
1) Le psoriasis	18
2) Les différentes formes de psoriasis	18
2.1) Le psoriasis en plaques	18
2.2) Le psoriasis inversé	19
2.3) Le psoriasis en gouttes	20
2.4) Le psoriasis érythrodermique	21
2.5) Le psoriasis pustuleux	21
2.6) Le psoriasis unguéal	22
2.7) Le psoriasis des muqueuses	23
2.8) Le psoriasis du visage	24
2.9) Le rhumatisme psoriasique	24
3) Les origines de la maladie	25
3.1) La prédisposition familiale	26
3.2) Les facteurs environnementaux (15)	27
4) Physiopathologie du psoriasis (16)(17)(15)	28
4.1) Etape 1 : L'activation de l'immunité innée	29
4.2) Etape 2 : L'activation de l'immunité adaptative	29
4.3) Etape 3 : Amplification de la réponse immunitaire par les lymphocytes	31
4.4) Etape 4 : L'angiogenèse	32
4.5) Etape 5 : Le cercle vicieux	32
5) Diagnostic et évaluation la sévérité de la maladie	33

5.1) Index de surface corporelle atteinte (4)	34
5.2) Le score PASI (19)	34
5.3) Le Score PGA (21)	36
5.4) Le Score DLQI (23)(21)	37
6) Comorbidités associées au psoriasis.....	39
7) Epidémiologie (28)(13)	40
8) L'errance thérapeutique.....	41
Deuxième partie: Les traitements	42
1)..... La stratégie thérapeutique	43
2) Les traitements.....	45
2.1) Les traitements locaux (30)(31)	45
2.1.1) Les dermocorticoïdes	45
2.1.2) Les analogues de la vitamine D	47
2.1.3) Les kératolytiques.....	48
2.1.4) Les bains et les émoullients	49
2.1.5) Les rétinoïdes	49
2.1.8) Les goudrons et l'anthraline	49
2.2) La photothérapie	50
2.2.1) La puvathérapie (32)(33)	50
2.2.2) La photothérapie par UVB (33).....	51
2.2.3) Luminothérapie à LED Bleue (34)(35)(36)	51
2.3) Les traitements systémiques	52
2.3.1) Les rétinoïdes (37).....	52
2.3.2) Les immunosuppresseurs	54
Le méthotrexate (38)(39).....	54
La ciclosporine (40)	55
2.3.3) Inhibiteur de PDE4 (41)	56
2.3.4) Les biothérapies	58

2.3.3.1) Les anticorps anti-TNF	58
Etanercept (Enbrel ®) (43)(44)(45)(46).....	59
Infliximab (Remicade®) (47) (48).....	60
L'étude SPIRIT(49).....	61
L'étude EXPRESS(50).....	61
Adalimumab (Humira ®) (51).....	61
L'étude REVEAL (52).....	62
2.3.3.2) Les anticorps anti interleukines	63
Ustekinumab (Stelara ®).....	63
L'étude PHOENIX 1.....	65
L'étude ACCEPT.....	66
Secukinumab (Cosentyx ®) (56).....	67
L'étude FIXTURE (57).....	68
L'étude CLEAR(58).....	69
Ixékizumab (Taltz ®) (59).....	70
L'étude UNCOVER-3 (60).....	70
2.3.4) Conclusion	71
Troisième partie:.....	73
Informé, dédramatiser et accompagner.....	73
3.1) Contexte.....	74
3.1.1) Opération « Point conseil ».....	74
3.1.2) Enquête : psoriasis et discrimination (64).....	76
3.1.3) Enquête : Idées reçues sur le psoriasis (65)	77
3.2) E-santé.....	78
3.2.1) Page Facebook : Psoriasis Parlons en ! (66)	78
3.2.2) Web Série	79
3.2.3) L'application Dailypso (68).....	79
3.2.4) Jeux éducatif.....	81
3.2.5) Les communautés de patients.....	81

3.3) L'éducation thérapeutique	82
3.3.1) Définitions (70).....	82
3.3.2) En pratique (71)	83
3.3.3) Education thérapeutique dans la prise en charge du psoriasis (72) (73)	84
3.3) Conclusion	85
Conclusion	86
Tables des figures	88
Bibliographie	90

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine MonoPhosphate
AMPc : Adénosine MonoPhosphate Cyclique
ASMR : Amélioration du service médical rendu
BSA : Body Surface Area
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CSP : Catégories socio-professionnelles
CT : Commission de Transparence
DHFR : Dihydrofolate réductase
DLQI : Dermatology Life Quality Index
ETP : Education Thérapeutique
HAS : Haute Autorité de Santé
HLA : Human Leucocyte Antigen
IFN α : Interferon alfa
IFN γ : Interferon gamma
IgG : Immunoglobuline
IL : Interleukine
LED : Diode électroluminescente
LT : Lymphocyte T
NK : Natural Killer
PASI : Psoriasis Area and Severity Index
PDE 4 : la phosphodiesterase 4
PGA : Physician's Global Assessment
PSORS : Psoriasis Susceptibility
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
TNFR : Tumor Necrosis Factor alpha Receptor
TTC : Toute Charge Comprise
SIDA : Syndrome de l'Immuno Déficience Acquise

UV : Ultra-Violet

UVA : Ultra-Violet A

UVB : Ultra-Violet B

Introduction

Le psoriasis est une maladie chronique de la peau, non contagieuse, sans cause définie et déclarée non guérissable. Le psoriasis tient son nom du grec « psôra », prurit, et de « psoreïn », gratter, s'en aller en poussière.(1) C'est Robert Willan, le fondateur de la dermatologie moderne, qui a mis un nom sur cette pathologie. En 1805, il décrit pour la première fois cette pathologie. Antérieurement, toutes les maladies de peau étaient décrites de façon vague dans les textes, ce qui rendait impossible l'identification du psoriasis et les autres maladies de peau. (2)

Le psoriasis est une maladie complexe, l'impact sur la qualité de vie des patients peut être très important. Chez certains sujets, le psoriasis représente même un lourd fardeau par ses répercussions sur les fonctions physiques et psychologiques qui peuvent être comparées à celles du cancer, de l'hypertension, des maladies cardiaques ou du diabète.

Le psoriasis touche des personnes de tout âge et tout pays. Le psoriasis est un problème de santé mondial grave avec au moins 100 millions de personnes touchées. Cette pathologie est souvent mal prise en charge, nombreux sont les patients qui sont en errance thérapeutique. Ils sortent du parcours de soins soit à la suite d'échecs thérapeutiques, soit à cause des contraintes qu'imposent les traitements ou par manque d'informations sur la pathologie et les traitements. Le psoriasis est une maladie encore trop souvent perçue comme une simple maladie de peau.

La première partie de cette thèse concerne les généralités du psoriasis, puis la deuxième partie s'intéresse aux traitements disponibles et pour terminer une dernière partie sur la prise en charge globale des patients.

Première Partie : Le Psoriasis

1) Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie chronique inflammatoire de la peau, qui se caractérise par des atteintes cutanées dues à une hyper prolifération des cellules épithéliales (les kératinocytes). En effet, chez un individu sain, les kératinocytes se renouvellent en 28 jours, alors que chez les patients psoriasiques ce renouvellement se fait en 5 à 7 jours (3). C'est ce processus accéléré ainsi qu'une anomalie au niveau de la différenciation des cellules épithéliales qui provoque une inflammation de la peau, visible sous la forme de plaques rouges souvent irritantes, ainsi qu'une accumulation de peaux mortes appelées squames, qui peuvent se situer sur tout le corps avec des localisations particulières au niveau des bras, du torse, des genoux, des pieds, des ongles, du visage et/ou du cuir chevelu.

2) Les différentes formes de psoriasis

Il existe plusieurs formes de psoriasis :

2.1) Le psoriasis en plaques

C'est la forme la plus fréquente, il représente environ 75% des cas (4). Le psoriasis en plaques est aussi appelé le « psoriasis vulgaire ». Il se caractérise par des plaques rouges, bien limitées, épaisses, recouvertes de squames blanchâtres (figure 1), qui se situent préférentiellement sur le cuir chevelu, les coudes, les genoux et la région lombaire. Cependant les plaques peuvent aussi apparaître et se développer

sur d'autres parties du corps. La taille des plaques peut varier d'un centimètre à plusieurs centimètres.

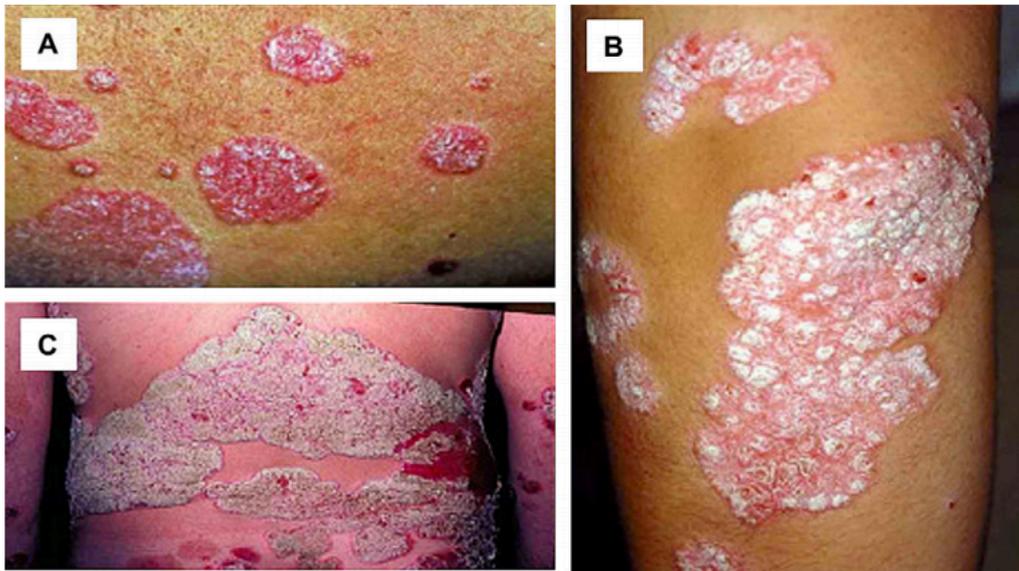


Figure 1 : Photo de lésions de psoriasis en plaques. (A : petites plaques ; B: plaques épaisses ; C: grandes plaques) (5)

2.2) Le psoriasis inversé

Le psoriasis inversé ou psoriasis des plis représente moins de 10% des cas. C'est une forme caractérisée par des lésions dans les plis cutanés. Les plaques se situent notamment au niveau du pli inter-fessier, des creux axillaires, des plis inguinaux, des plis sous-mammaires et le nombril (5). Dans cette forme, les lésions sont caractérisées par des plaques rouges continues, brillantes, lisses et bien délimitées. On ne retrouve pas de squames dans cette forme (figure 2) .

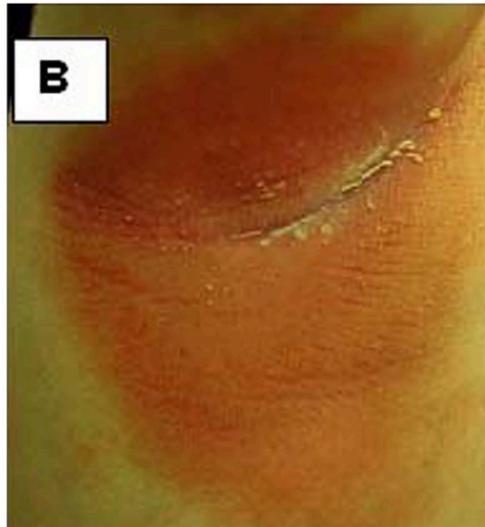


Figure 2 : Photo de lésions de psoriasis inversé au niveau de la zone des aisselles(5)

2.3) Le psoriasis en gouttes

Cette forme représente moins de 15% des cas (4). Elle apparaît souvent chez les enfants et les adolescents, à la suite d'une angine ou après une vaccination par le BCG. Elle survient soudainement, sous la forme d'une multitude de petites plaques de quelques millimètres de diamètre, principalement sur le tronc (figure 3). Cette forme de psoriasis peut dans certains cas évoluer vers un psoriasis en plaques.



Figure 3 : photo d'une lésion d'un psoriasis en goutte au niveau du tronc (5)

2.4) Le psoriasis érythrodermique

Cette forme généralisée de psoriasis est très rare (7 % des personnes atteintes de psoriasis) mais elle est grave et doit être traitée rapidement (4). Elle touche l'intégralité de la surface de la peau sous forme de pustules disséminées. 90 % de la surface de la peau est touchée y compris les ongles et les cheveux, seules les muqueuses sont épargnées. La peau devient très rouge comme brûlée, les desquamations sont très nombreuses et les démangeaisons sont intenses (figure 4). Une hospitalisation peut être envisagée si le patient développe des troubles de la thermorégulation, des troubles cardiaques et/ou une surinfection (6).



Figure 4 : photo d'une lésion de psoriasis érythrodermique (5)

2.5) Le psoriasis pustuleux

Encore plus rare, cette forme se caractérise par l'apparition de minuscules pustules sur des plaques rouges (figure 5). Ces pustules ne contiennent pas de microbes, elles sont liées à l'intensité de l'inflammation (4).

On distingue deux formes :

- La forme localisée, qui atteint seulement la plante de pieds et/ou les paumes des mains (pustulose palmo-plantaire).
- La forme qui touche le bout des doigts, dont les pustules se renouvellent constamment.

Cette forme peut être une complication du psoriasis en plaques ou peut être déclenché par la prise de certains médicaments.



Figure 5: photo lésion d'un psoriasis pustuleux (5)

2.6) Le psoriasis unguéal

Le psoriasis des ongles peut se produire dans tous les sous-types de psoriasis. Il concerne 50% des patients psoriasiques. Bien qu'il soit fréquemment rencontré et que son impact sur la qualité de vie est important, il est souvent négligé ou mal diagnostiqué. Il est parfois confondu avec une mycose qui peut mimer les symptômes du psoriasis unguéal. Il se caractérise par différentes formes. Il peut provoquer un décollement de l'ongle (onycholyse), une hyperkératose (épaississement sous l'ongle), des dépressions punctiformes donnant un aspect d'ongle en « dé à coudre », ou bien provoquer des anomalies de coloration avec des taches rouges-orangées sur l'ongle(Figure 6)(7).

Le psoriasis des ongles est un défi thérapeutique important car il existe peu de traitement efficace contre cette forme de psoriasis.



Figure 6 : Photo de lésions de psoriasis unguéal (4)

2.7) Le psoriasis des muqueuses

Cette localisation du psoriasis est l'une des moins fréquentes et il est rare que cette forme ne touche qu'uniquement les muqueuses. Les zones touchées sont la muqueuse buccale comme ci dessous sur la figure 7, ou les muqueuses génitales aussi bien chez les hommes que chez les femmes.



Figure 7 : Photo d'une lésion de psoriasis de la langue (8)

Au niveau buccal, le psoriasis se manifeste par des stries irrégulières blanchâtres qui cernent une zone érythémateuse et inflammée dont le contour est géométrique. Alors qu'au niveau génital, il est caractérisé par des plaques rouges, plus ou moins

squameuses qui peuvent entraîner des douleurs et des troubles de la sexualité, entraînant secondairement des problèmes psychologiques(9) (10).

2.8) Le psoriasis du visage

Les enfants sont deux fois plus touchés que les adultes par cette forme de psoriasis. Les taches sont caractérisées par : leur couleur rouge, le contour bien limité, avec des fines squames sèches, ou plus grasses. C'est la raison pour laquelle on le confond parfois avec une dermatite séborrhéique. A noter, que ce type de psoriasis peut avoir un retentissement psychologique important par la localisation des plaques. En effet, chez l'enfant, les lésions sont fréquemment localisées sur les paupières et autour de la bouche. Chez l'adulte, les lésions du visage sont généralement accompagnées de plaques sur d'autres régions du corps (9) (11).

2.9) Le rhumatisme psoriasique

En plus de la peau, le psoriasis peut être associé à une arthrite inflammatoire : le rhumatisme psoriasique. En effet, 20 à 25 % des personnes atteintes de psoriasis développent aussi un rhumatisme psoriasique à l'origine de douleurs, raideurs et gonflements au niveau des articulations (12). En Europe près de 3 millions de personnes sont touchés.

Les atteintes articulaires associées à cette maladie touchent principalement la colonne vertébrale (atteintes axiales), les articulations périphériques telles que les mains, les genoux, les doigts et les pieds (atteintes périphériques) et les zones d'insertion des ligaments et des tendons sur l'os (atteintes enthésitiques). Les signes

cliniques sont variables ce qui rend le diagnostic parfois difficile. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont des douleurs articulaires, l'enthésite, l'arthrite des doigts et la dactylite (gonflement important des doigts ou des orteils) (figure 8). Le rhumatisme psoriasique peut entraîner en plus des douleurs chroniques, un changement de l'apparence physique. L'impact sur la qualité de vie des patients est important car ils cumulent problèmes cutanés et problèmes articulaires (13)(14).



Figure 8 : Photo de lésions de psoriasis et rhumatisme psoriasique (5)

3) Les origines de la maladie

Le psoriasis est dû à une inflammation chronique de la peau dont l'origine n'est pour l'instant pas encore déterminée, mais on sait qu'elle provoque un renouvellement accéléré de l'épiderme. Les patients souffrant de psoriasis ont un terrain génétique sur lequel des circonstances favorisantes vont déclencher des poussées de la maladie.

Certains facteurs ont néanmoins été identifiés pour avoir un rôle dans le déclenchement du psoriasis et des poussées.

3.1) La prédisposition familiale

Il existe une prédisposition génétique pour le psoriasis, en effet au moins 30% des cas correspondent à des formes familiales. Plusieurs gènes sont maintenant identifiés sans qu'il ne soit encore possible de dire aujourd'hui leur niveau exact de responsabilité. En effet, 9 locus de susceptibilité sont identifiés (nomenclature PSORS 1-9) mais il faut probablement la conjonction de plusieurs anomalies génétiques pour exprimer la maladie. Les études montrent que le locus PSORS1 est un déterminant majeur dans le psoriasis. Il se situe sur le chromosome 6, qui est associé aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de Classe 1, et notamment à l'allèle HLA-Cw6. Les porteurs de cet allèle ont 10 fois plus de risque de développer un psoriasis. De plus, l'allèle HLA-Cw6 est retrouvé dans 85% des cas chez les patients qui développent un psoriasis dans l'enfance, versus 15 % chez les patients qui ont développé la maladie plus tardivement. De plus, PSORS 1 est localisé près du gène d'une protéine clé dans de la desquamation. PSORS4 est près des gènes qui codent la différenciation kératinocytaire. On constate donc que le psoriasis est une maladie multigénique. Beaucoup de progrès sont encore à effectuer dans l'étude des prédispositions génétiques.

La maladie s'exprime par l'association d'un terrain génétique particulier et de facteurs environnementaux favorisants (15).

3.2) Les facteurs environnementaux (15)

Différents facteurs environnementaux peuvent aggraver ou favoriser l'expression du psoriasis chez des personnes génétiquement prédisposées. Parmi ces facteurs, on retrouve :

- Les facteurs psychologiques : stress, choc émotionnel ou traumatisme affectif.
Il est fréquent d'observer une poussée de psoriasis à la suite d'une situation conflictuelle ou d'un deuil. A titre d'exemple, le stress joue un rôle important pour 30 à 40% des patients.
- Certains médicaments tels que : les bêta-bloquants, le sel de lithium, certains antihypertenseurs (inhibiteur de l'angiotensine), interféron alpha (IFN- α), antipaludéens de synthèse, AINS ou l'arrêt brutal d'une corticothérapie
- La reconnaissance d'un auto-antigène (qui n'est pas encore identifié)
- Certains facteurs infectieux sont suspectés de déclencher un psoriasis chez un enfant lors d'un épisode rhinopharyngé, ou par exemple, les angines à streptocoques pour les psoriasis en goutte.
- Le facteur mécanique : l'apparition d'une plaque sur une peau saine à la suite d'un traumatisme cutané (brûlures, grattages, frottements ...)
- L'immunodéficience : on remarque la survenue ou l'aggravation d'un psoriasis chez des patients atteints du SIDA. En effet, plus l'immunodéficience progresse plus il y a de risque de développer un psoriasis.
- Le taux d'hormones : certaines femmes ont une augmentation de leurs lésions au moment de leurs règles, d'une grossesse ou de la ménopause
- Le facteur climatique : le soleil peut, dans certains cas, améliorer le psoriasis, ou bien l'aggraver.

- L'hygiène de vie : l'alcool et le tabac apparaissent comme des facteurs aggravants et comme des facteurs de mauvaise réponse aux traitements mais ne sont pas considérés comme des facteurs déclenchant la maladie. L'obésité est aussi un facteur aggravant.

4) Physiopathologie du psoriasis (16)(17)(15)

Le psoriasis est une maladie auto immune (figure 9). La constitution d'une plaque se déroule en 5 étapes successives et trois types de cellules rentrent en jeu : les kératinocytes, les lymphocytes T (LT) et les cellules dendritiques (DC) (figure 9).

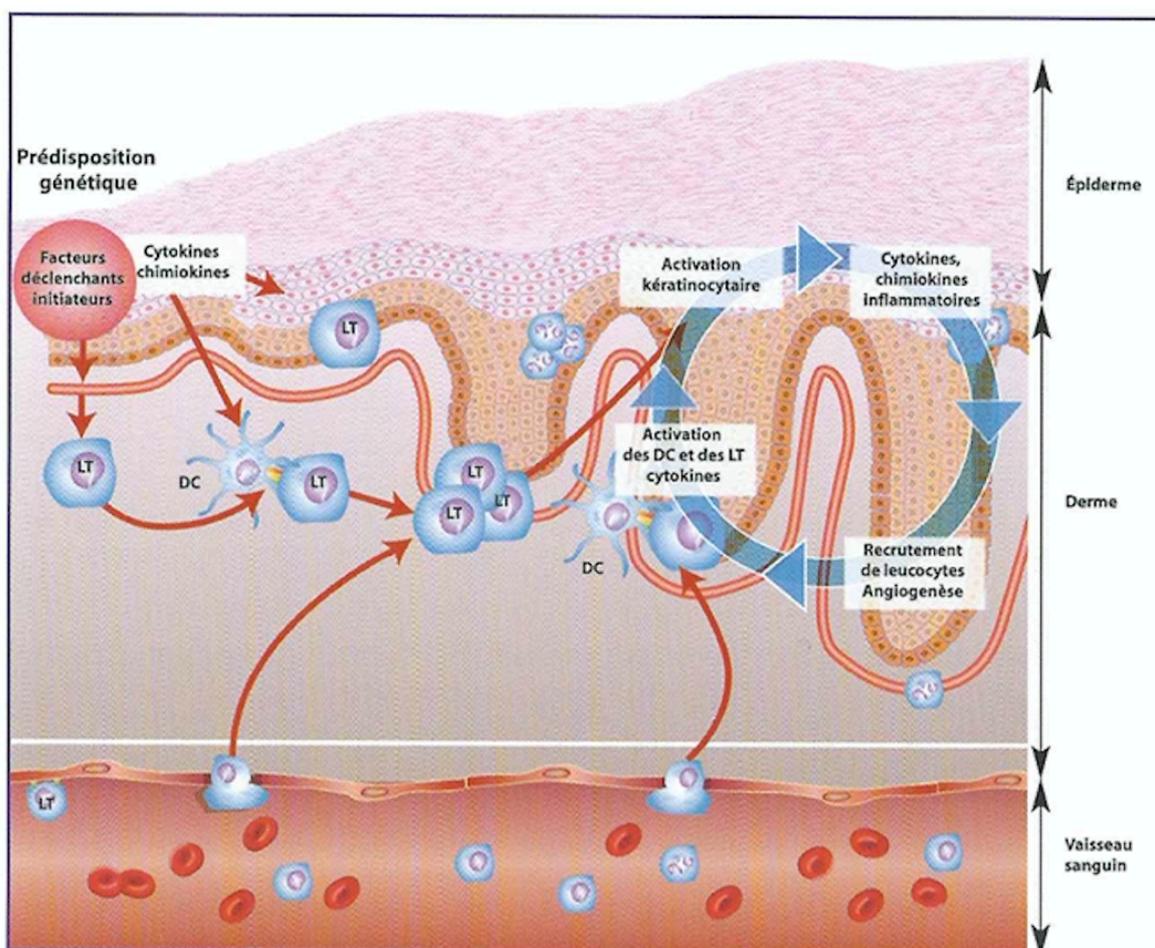


Figure 9 : Physiopathologie du psoriasis (15)

4.1) Etape 1 : L'activation de l'immunité innée

La première étape est l'activation de l'immunité innée cutanée via les kératinocytes qui reçoivent des stimuli environnementaux. Les stimuli sont à l'origine de l'activation des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les cellules dendritiques sont des CPA qui assurent la veille immunologique à l'interface de l'immunité innée et adaptative. Elles captent et présentent les antigènes aux lymphocytes T naïfs et produisent alors de grandes quantités de cytokine. Au niveau des lésions psoriasiques, on retrouve un grand nombre de cellules dendritiques qui vont être activées via les facteurs déclenchant du psoriasis.

4.2) Etape 2 : L'activation de l'immunité adaptative

Suite à l'activation de l'immunité innée, il y a l'activation de l'immunité adaptative par les lymphocytes T (Th1 et Th2) qui ont été stimulés par les cellules dendritiques qui secrètent de l'IL-12 et du TNF.

Trois signaux sont nécessaires pour initier l'activation lymphocytaire (figure 10). Le premier signal est la reconnaissance du complexe antigène/complexe CMH par le récepteur TCR des LT naïfs. L'endroit de contact entre la cellule dendritique et le lymphocyte est appelé « synapse immunologique ». Ce processus entraîne l'activation des lymphocytes. L'activation complète des LT nécessite des signaux de co-stimulation, c'est le deuxième signal. Ceci est rendu possible par des ligands de surface spécifiques qui relient la cellule dendritique au LT et renforcent le premier signal permettant la différenciation et l'expansion du lymphocyte. Le troisième signal, correspond à la sécrétion de cytokines par les cellules dendritiques induisant la différenciation des lymphocytes CD4+ en cellules effectrices et la prolifération de ces derniers (figure 10). Différents types de LT CD4+ existent, ils se différencient les uns

des autres par leur sensibilité différente aux diverses cytokines. Dans le psoriasis, les cellules dendritiques vont sécréter d'important taux d'IL-12 et IL-23, qui entraînent la différenciation des LT naïfs en LT Th1 et Th17.

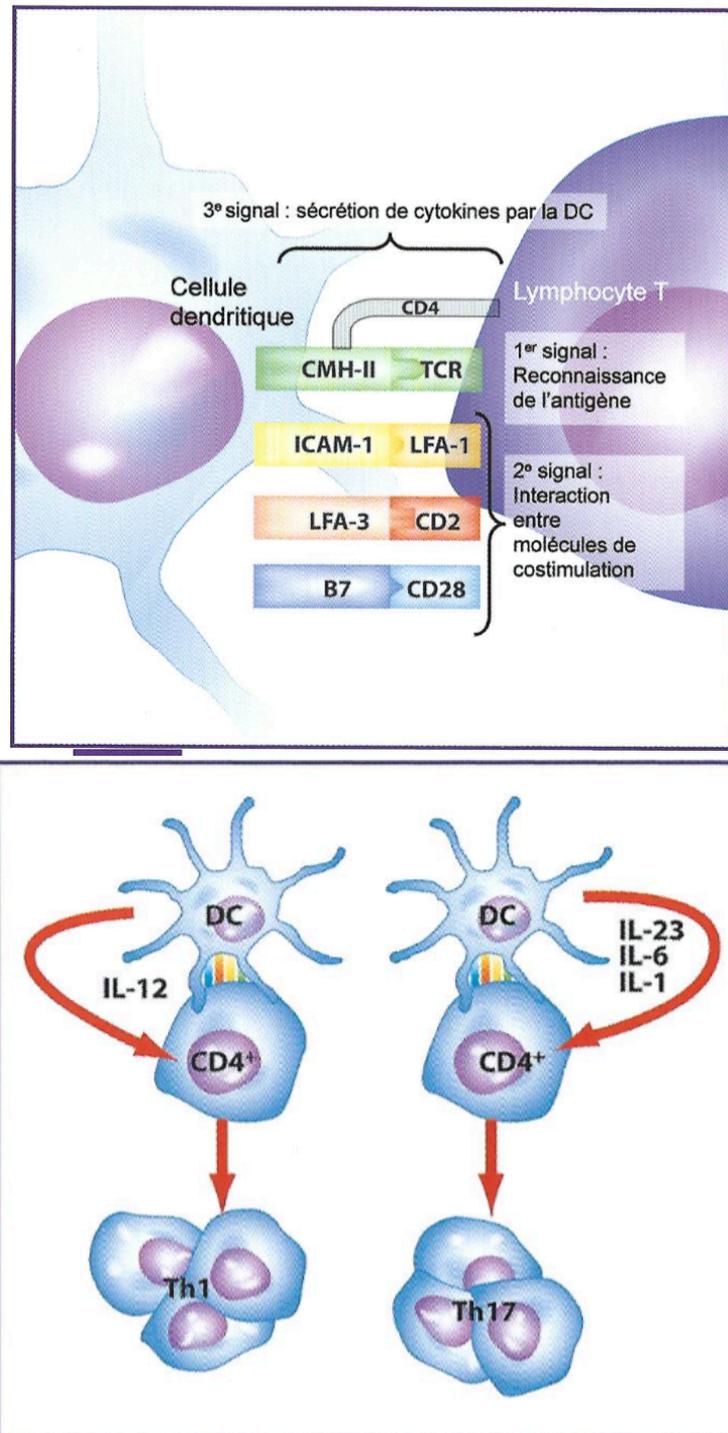


Figure 10 (à gauche) : les signaux d'activation du lymphocyte (15) , (à droite) : Troisième signal dans le psoriasis (15)

4.3) Etape 3 : Amplification de la réponse immunitaire par les lymphocytes

Après l'activation et la différenciation des lymphocytes, la troisième étape est la production en grande quantité de cytokines et chémokines par les kératinocytes, les cellules dendritiques et les LT. Les lymphocytes Th1 activés produisent et sécrètent de l'INF γ et du TNF : ce qui entraîne le développement et la persistance des lésions psoriasiques (figure 11). Les lymphocytes Th17, eux, libèrent de l'IL-17, IL-22 et du TNF responsables de l'angiogenèse, du recrutement cellulaire, de l'hyperplasie kératocytaire (figure 11).

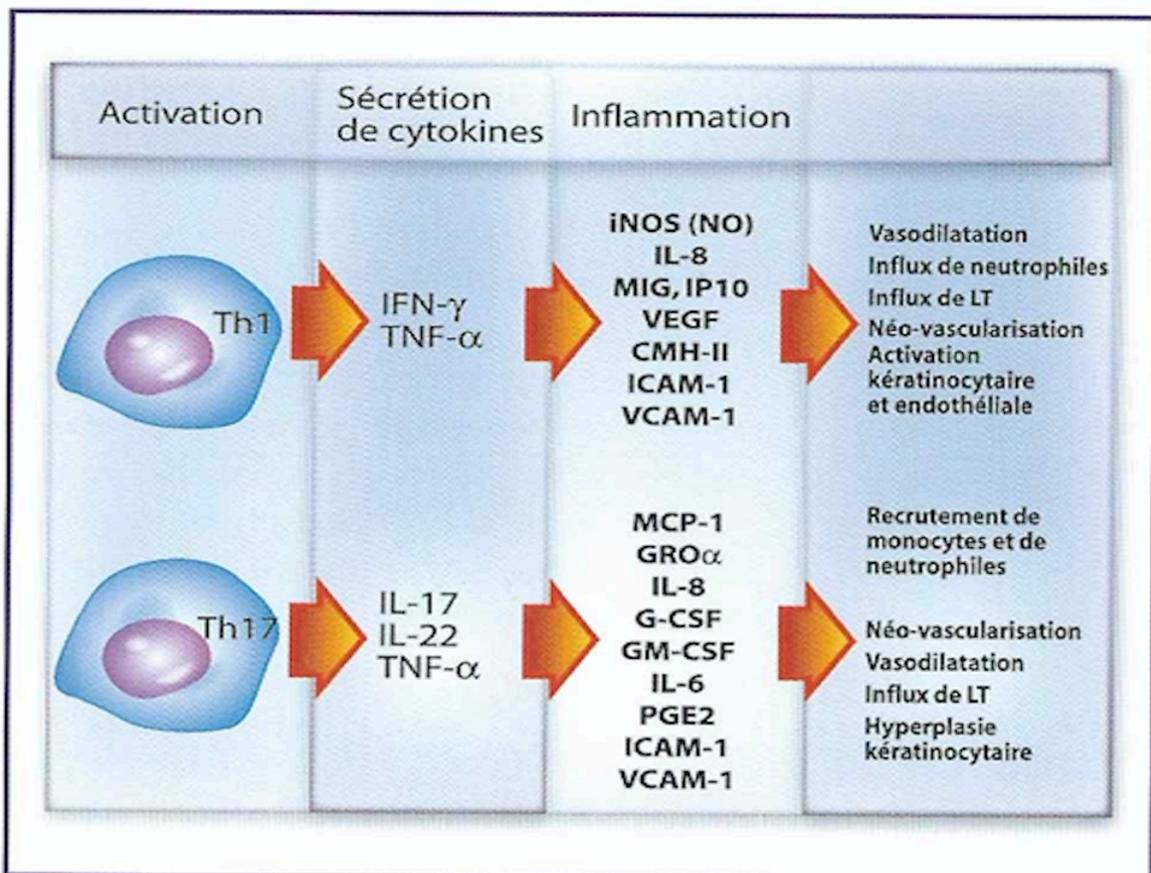


Figure 11 : activation des lymphocytes Th1 et Th17 (15)

4.4) Etape 4 : L'angiogenèse

Le processus se poursuit par l'activation de l'endothélium vasculaire, l'angiogenèse et le recrutement de leucocytes dans l'épiderme où les kératinocytes sont activés perpétuellement. La durée du cycle cellulaire est réduite dans le psoriasis et la production de kératinocyte est augmentée. Le renouvellement est donc anormalement augmenté chez les patients ayant du psoriasis.

4.5) Etape 5 : Le cercle vicieux

Les kératinocytes activés prolifèrent avec leur programme de différenciation altéré, ce qui aboutit à la génération des lésions psoriasiques. De plus, ils produisent des chémokines et cytokines qui favorisent le recrutement cellulaire, l'inflammation et la dérégulation de leur prolifération (figure 12). C'est le cercle vicieux du psoriasis.

L'interaction entre les kératinocytes, cellules dendritiques et les lymphocytes T est à l'origine du cercle vicieux de l'inflammation du psoriasis. La figure 12 ci-dessous, illustre bien la complexité de la cascade inflammatoire qui se produit lors d'une poussée de psoriasis.

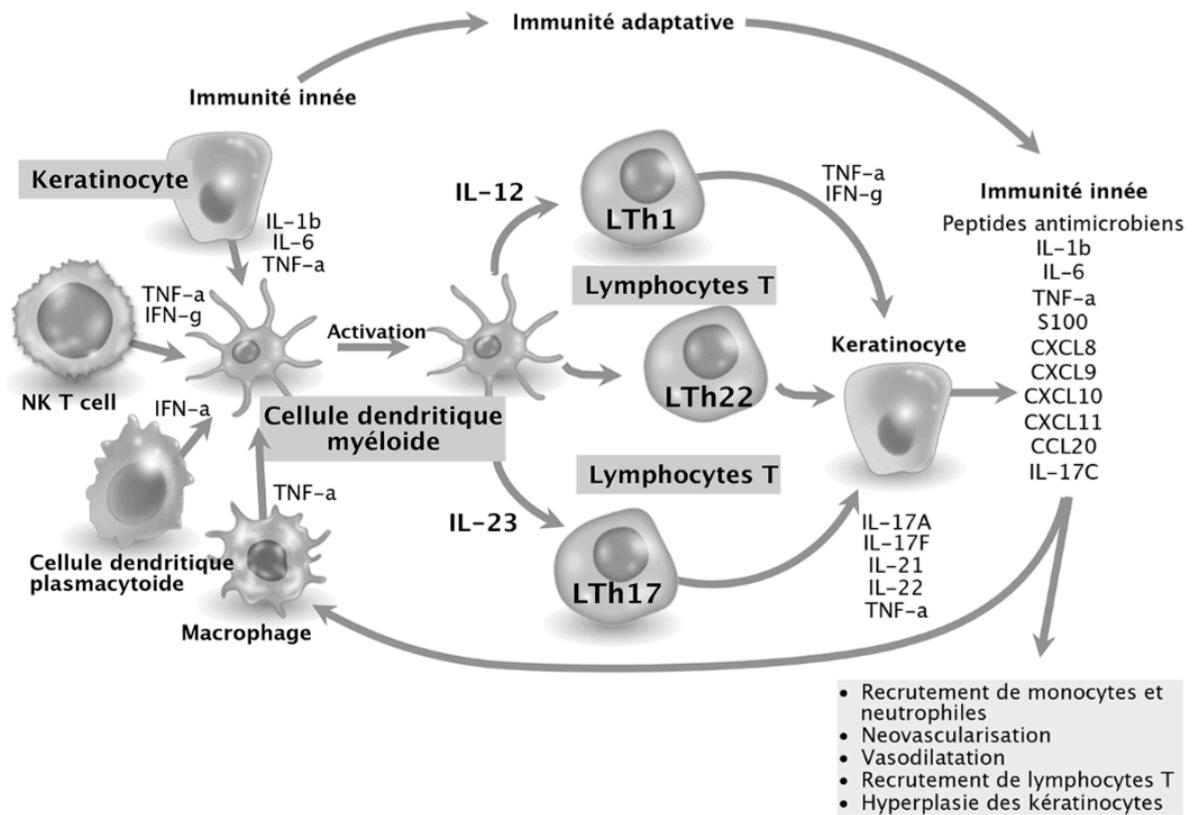


Figure 12 : cercle vicieux du psoriasis (18)

5) Diagnostic et évaluation la sévérité de la maladie

Le diagnostic du psoriasis est presque toujours posé à la suite d'un examen clinique visuel. Le dermatologue examine les sites de localisation préférentiels tels que le cuir chevelu, les genoux, les coudes, la région lombaire et les ongles à la recherche de lésions caractéristiques. Les personnes atteintes de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique sont souvent étonnées de ne pas être soumises à des examens plus poussés pour confirmer le diagnostic. Le degré de sévérité de la maladie peut être évalué par le pourcentage de la surface de peau touchée mais peut aussi être évalué grâce à diverses échelles et scores. Il est essentiel de prendre en compte les différents critères et scores d'évaluation de la sévérité du psoriasis dans le but

d'adapter le traitement du patient.

5.1) Index de surface corporelle atteinte (4)

Aussi appelé score *Body Surface Area* (BSA) c'est l'un des outils les plus utilisés pour évaluer la sévérité de l'atteinte cutanée. Pour le calculer, il faut évaluer le nombre de « mains » (surface de la paume et des doigts) du patient correspondant à la surface des lésions psoriasiques constatées. On considère que la surface d'une main équivaut à environ 1% de la surface totale du corps. On parle de :

- psoriasis sévère lorsque plus de 10% de la surface du corps est touchée
- psoriasis modéré lorsque la surface touchée est comprise entre 3 et 10%
- psoriasis léger lorsque l'atteinte corporelle est entre 1 à 2 % soit 1 à 2 mains

5.2) Le score PASI (19)

Le score *Psoriasis Area & Severity Index* (PASI) est un score qui permet aux professionnels de santé d'évaluer l'efficacité d'un traitement. Il est très utilisé comme critère primaire dans les essais cliniques mais rarement utilisé en pratique. Le score est calculé avant, pendant et après un traitement pour déterminer la réponse du patient au traitement.

L'indice PASI combine:

- L'évaluation de la proportion de peau atteinte par le psoriasis sur plusieurs parties du corps: le tronc, la tête, les membres supérieurs, et les membres inférieurs.

- La gravité selon les trois signes suivants : desquamation, érythème et épaisseur/induration.

- La part de chacune de ces parties du corps dans la surface corporelle totale.

Cette évaluation est indispensable afin de mieux prendre en charge le psoriasis.

A titre d'exemple, un patient qui est PASI 75 correspond à un patient qui a eu une amélioration de 75% de ces symptômes. Un PASI 100 signifie que le patient est « blanchi » c'est à dire que le patient ne présente plus aucune lésion cutanée.

Ci joint le formulaire pour calculer ce score :

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

PASI : Psoriasis Area and Severity Index – 0 à 72

Figure 13: Formulaire de calcul du score PASI de la société française de dermatologie (20)

5.3) Le Score PGA (21)

Le *Physician Global Assessment* (PGA) ou aussi appelé *Investigator's Global Assessment* (IGA) est l'outil le plus souvent utilisé dans la pratique courante pour mesurer la sévérité du psoriasis. L'investigateur estime la gravité globale de la maladie à un moment précis en s'appuyant sur une échelle en 6 points qui caractérise les lésions de « très sévère » à « blanchi » (figure 14).

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

Figure 14 : Formulaire de calcul du score PGA de la société française de dermatologie (22)

5.4) Le Score DLQI (23)(21)

La qualité de vie est un élément important à prendre en compte au moment du diagnostic car la maladie peut avoir un impact très différent d'un patient à l'autre. L'influence du psoriasis sur la qualité de vie du patient est de plus en plus prise en considération. Une apparition de plaques de psoriasis au niveau du visage ou sur les mains est généralement plus difficile à assumer pour le patient que des plaques qui se situent sur des zones plus discrètes du corps. L'échelle DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est la plus utilisée pour évaluer la qualité de vie des patients. Elle est fondée sur 10 questions (figure 15) portant sur l'impact du psoriasis, au cours de la semaine précédent la consultation, au niveau de la vie professionnelle, des loisirs, du couple, ...

Le score va de 0 à 30. Plus le score est élevé, plus le psoriasis a un impact important sur la qualité de vie du patient.

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout

2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout

3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

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

9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

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

Score final DLQI : (0-30)

Figure 15 : Formulaire de calcul du score DLQI de la société française de dermatologie (22).

6) Comorbidités associées au psoriasis

Bien qu'auparavant le psoriasis était considéré comme une maladie affectant uniquement la peau et/ou les articulations, il s'est avéré qu'il est à l'origine de comorbidités associées. Des preuves récentes ont même suggéré une augmentation du risque global de mortalité chez les patients atteints de psoriasis sévère (24).

Les comorbidités les plus fréquemment rencontrées sont :

- Les maladies cardiovasculaires et syndrome métabolique

Plusieurs facteurs contribuent à l'augmentation de la prévalence de maladies cardiovasculaires chez les patients psoriasiques. En effet, il est démontré que ces patients sont plus souvent en surpoids, ont une incidence accrue de diabète et d'hypertension comparativement à la population générale. A titre d'exemple, le diabète de type 2 est trois à neuf fois plus fréquent dans cette population de patients. Il est de même pour le syndrome métabolique qui est 5 fois plus élevé (25).

- Les maladies auto-immunes

Le risque de développer une maladie de Crohn chez les patients atteints de psoriasis est de 1,5 à 4 fois plus important que dans la population générale (26). Certains facteurs de l'inflammation tels que le TNF ou IL-23 sont responsables de cette comorbidité. La maladie de Crohn serait due, comme le psoriasis, à une rupture de la tolérance immunitaire. Le système immunitaire réagit alors contre la flore

commensale intestinale ce qui engendre les symptômes de la maladie comme des crampes abdominales, des douleurs intestinales après les repas, de la fatigue ainsi que des diarrhées chroniques.

- La dépression

Le psoriasis est souvent associé à un manque d'estime de soi et à une prévalence accrue des troubles de l'humeur, y compris la dépression. La prévalence de la dépression chez cette population de sujets est de 60% (27). Généralement, la mise en place d'un traitement efficace permet de diminuer ce syndrome voir de le résoudre. Si la dépression persiste malgré tout, un traitement pourra être envisagé ainsi qu'une aide psychologique.

- Le rhumatisme psoriasique

7) Epidémiologie (28)(13)

Le psoriasis est un problème de santé mondiale, 125 millions d'individus seraient touchés dans le monde. Cependant la prévalence est plus importante dans les pays développés. En France le psoriasis est une maladie fréquente qui concerne 2 à 3 % de la population. Cette maladie affecte les personnes de tout âge et le sexe des sujets n'a pas influence, il y a autant de femmes que d'hommes touchés.

Près des deux tiers des personnes atteintes de psoriasis ont une forme bénigne de la maladie, avec moins de 3% de la surface corporelle atteinte. Cependant certains patients ont des lésions plus étendues avec un fort impact sur la qualité de vie.

8) L'errance thérapeutique

Comme vu précédemment, la peau est un organe privilégié et visible dont l'atteinte peut bouleverser l'image que les individus ont d'eux-mêmes et leur intégration sociale. Cela implique que devant une maladie cutanée, le patient est souvent déterminé pour rétablir son image. Mais, dans le cas d'une maladie cutanée chronique, cette volonté peut être altérée pour différentes raisons, notamment, le parcours de soins de ces patients est semé d'obstacles (traitements fastidieux, manque d'efficacité, rupture, isolement).

De plus, outre le problème de l'inobservance et/ou de la rupture de soins des patients psoriasiques, il y a encore un certain nombre de praticiens peu informés sur les nouveaux traitements innovants disponibles tels que les biothérapies. Ceci freine l'orientation des patients vers les centres spécialisés et prolonge l'utilisation des traitements locaux contraignants ou de la puvarthérapie.

Deuxième partie: Les traitements

1) La stratégie thérapeutique

Certes, le psoriasis ne se guérit pas mais les traitements proposés et la meilleure connaissance de ces derniers permettent aujourd'hui de mieux contrôler les poussées de psoriasis et son évolution.

Il existe un arbre décisionnel pour la prise en charge du psoriasis en plaques (figure 16).

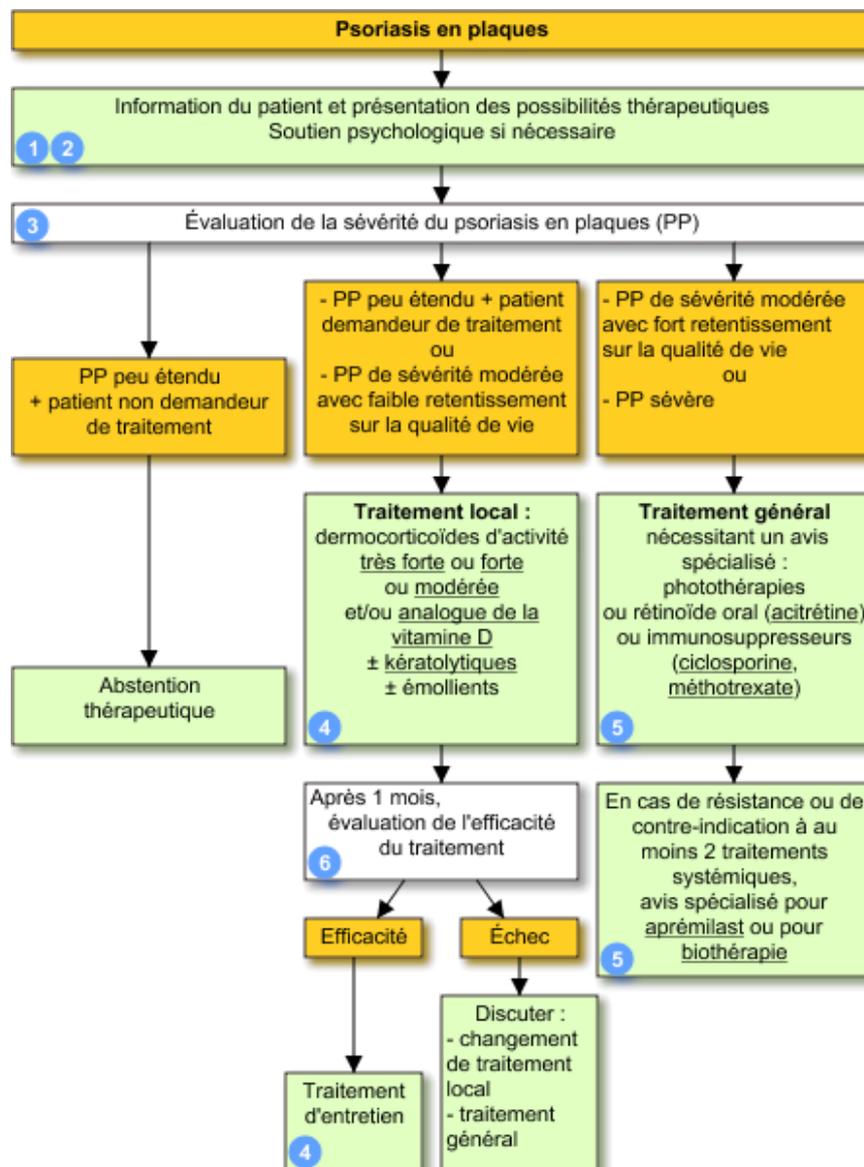


Figure 16 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du psoriasis (29).

Cependant il n'y a pas « un » mais « des » psoriasis, donc des réponses thérapeutiques multiples en fonction de la forme du psoriasis, de la tolérance aux traitements, de l'efficacité observée et du mode de vie du patient. La stratégie thérapeutique doit donc être adaptée à chaque patient en fonction de l'étendue du psoriasis, de son impact sur la qualité de vie, son mode de vie, son état général de santé ... dans le but de maintenir un traitement d'entretien afin d'éviter et/ou de prévenir la récurrence des poussées de psoriasis.

Pour le traitement d'un psoriasis léger, il est recommandé d'utiliser un traitement local tel que des crèmes, des pommades, des gels ou des lotions à base de corticoïdes, seul ou en association avec de la vitamine D (Daivobet®) ou avec de l'acide salicylique (Diprosalic®, Nerisalic®, Betnesalic®). Des préparations magistrales à base de cortisone, d'acide salicylique, d'hydratants, d'antiprurigineux (anti démangeaisons) ou d'émollients peuvent aussi être dispensées. Les goudrons dont l'huile de cade, étaient auparavant très utilisés en application locale sur les plaques de psoriasis mais ces traitements étaient fastidieux et particulièrement salissants.

Pour le traitement d'un psoriasis modéré à sévère ou lorsque la surface touchée est trop importante pour que le patient traite son psoriasis uniquement avec un topique, il est recommandé de passer à un traitement systémique. De même, si la surface corporelle atteinte est faible mais que le psoriasis touche des zones visibles du corps et impacte la qualité de vie du patient, il est recommandé d'instaurer un traitement systémique.

Parmi les traitements systémiques on retrouve la puovathérapie et certains immunosuppresseurs comme le méthotrexate (Novatrex®, Imeth®, Métoject®...), l'acitrétine (Soriatane ®), ou la ciclosporine (Néoral®).

Les biothérapies arrivent en dernière intention dans le traitement du psoriasis. Ce sont des traitements innovants indiqués dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

2) Les traitements

2.1) Les traitements locaux (30)(31)

Comme vu précédemment, les traitements locaux sont indiqués en première intention dans la prise en charge du psoriasis. 80% des patients atteints d'un psoriasis léger à modéré sont pris en charge via ce type de traitements. Cependant, ils sont souvent perçus comme contraignants par les utilisateurs de par la fréquence d'application, la texture... ce qui entraîne régulièrement des problèmes d'observance voir même des arrêts de traitements conduisant par la suite à une errance thérapeutique. Par exemple, pour les dermocorticoïdes l'observance est de 50% (31).

2.1.1) Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes constituent le traitement de référence du psoriasis en plaque. Leur mode d'action repose sur 3 propriétés :

- une action anti-inflammatoire : en inhibant la synthèse de nombreuses cytokines inflammatoires, médiateurs de l'inflammation de l'acide arachidonique (précurseur de molécule impliquées dans l'inflammation).

- Des propriétés anti-mitotiques : en réduisant la prolifération des cellules superficielles de la peau.
- Des propriétés immunosuppressives : en réduisant le nombre de cellules immunitaires.

Généralement, la corticothérapie dans le psoriasis est utilisée pour les formes peu étendues et en traitement d'attaque en association avec un traitement systémique. Cela permet d'obtenir rapidement un blanchiment complet ou partiel des lésions idéal pour les vacances, mariages, situation professionnelle ...

Pour un effet à plus long terme, un traitement d'entretien est nécessaire pour maintenir le blanchiment et éviter la récurrence. Dans ce cas là, les dermocorticoïdes seront utilisés comme « starter » en association avec un médicament d'une autre classe thérapeutique utilisé sur le long cours mais dont l'effet thérapeutique met quelques temps avant de se manifester. Ils peuvent aussi être utilisés en association pour augmenter l'efficacité et la tolérance.

L'arrêt progressif des corticoïdes est conseillé, un arrêt trop brutal peut être à l'origine d'une récurrence ou d'une aggravation.

Ces corticoïdes existent sous différentes formes galéniques, de la lotion à la pommade et ils ont un niveau d'activité plus ou moins fort. Il est donc nécessaire de choisir le bon corticoïde pour le bon patient en fonction de la maladie et de la localisation des plaques.

Dans le psoriasis, les corticoïdes les plus couramment utilisés sont des ceux de forte activité ou très forte activité (Dermoval®, Diprosone®, Betneval®...). Pour les zones plus fines du corps, tels que le visage, le scrotum, les plis cutanés, des corticoïdes locaux d'activité modérés sont recommandés (Locapred®, Tridesonit®). L'âge du patient est aussi un critère important à prendre en compte pour le choix du

dermocorticoïde car l'épaisseur de la peau varie avec l'âge. Chez les enfants et les personnes âgées la peau est plus fine.

Les principaux effets indésirables locaux des dermocorticoïdes sont l'atrophie cutanée, l'amincissement de l'épiderme, la couperose, les vergetures, les dépigmentations localisées, l'apparition de lésions d'eczéma. Ces effets indésirables sont directement liés à la puissance de la molécule, à la durée du traitement, à l'utilisation en grande quantité et au long cours, à l'occlusion, à la surface traitée, à l'intégrité cutanée et à l'âge du patient.

2.1.2) Les analogues de la vitamine D

Les analogues de la vitamine D constituent un autre traitement local du psoriasis en plaques. Ce sont des molécules qui se lient au récepteur de la vitamine D des kératinocytes dans la même mesure que la vitamine D3 naturelle. Ils ont pour effets de réduire l'inflammation cutanée en agissant sur des médiateurs du processus inflammatoire, d'inhiber la prolifération des kératinocytes et de stimuler en même temps leur différenciation, corrigeant ainsi les anomalies des kératinocytes constatées dans le psoriasis.

Seules trois spécialités existent:

- Le calcipotriol (Daivonex[®])
- le tacalcitol (Apsor[®])
- le calcitriol (Silkis[®]).

Leur activité sur le psoriasis est comparable à celle obtenue avec les dermocorticoïdes mais plus lente. Le blanchiment des lésions survient en 4 à 6 semaines. L'avantage de cette classe réside dans les moindres effets indésirables. Une association avec un dermocorticoïde est possible, par exemple bétaméthasone et calcipotriol permet d'obtenir une efficacité supérieure mais la durée maximum de prescription de cette association est de 4 semaines. Les principaux événements indésirables des analogues de la vitamine D sont l'irritation cutanée, les démangeaisons et l'hypercalcémie (lors de l'utilisation du tacalcitol et du calcipotriol à forte dose).

2.1.3) Les kératolytiques

Les traitements kératolytiques sont utilisés lorsque les plaques de psoriasis sont trop épaisses pour permettre aux substances actives de pénétrer dans les couches profondes de la peau. Ce sont des produits à base d'acide salicylique qui, utilisés avec un excipient gras tel que la vaseline, décapent les lésions très squameuses favorisant l'élimination des cellules mortes de la peau. Son utilisation, peut être intéressante en particulier avant l'application de tout autre traitement local, car la pénétration sera nettement améliorée. Les kératolytiques peuvent être utilisés seuls ou en association avec un dermocorticoïde comme, par exemple, la pommade Diprosalic®. L'action kératolytique va permettre aux corticoïdes de pénétrer plus facilement. Le principal effet indésirable relatif à l'acide salicylique est son effet irritant. Il est facilement absorbé par la peau, pouvant alors entraîner des effets indésirables généraux. Il est donc préférable de l'appliquer sur des petites surfaces et de ne pas l'utiliser chez les enfants et les femmes enceintes.

2.1.4) Les bains et les émoullients

Les bains à base d'huile ou d'amidon de blé ainsi que les émoullients (produits hydratants) font partie intégrante du traitement du psoriasis. Ils ont des propriétés pour décapier les lésions et les soulager. Ils permettent aussi de calmer l'inflammation, lutter contre le tiraillement, assouplir et adoucir la peau et de calmer les démangeaisons. De plus dans le psoriasis, certains traitements assèchent la peau tels que les kératolytiques et les rétinoïdes d'où l'importance d'une bonne hydratation cutanée. Cependant leur action est de courte durée. L'intérêt majeur de ces produits, est la prévention du dessèchement et le maintien du film hydrolipidique de la surface de la peau.

2.1.5) Les rétinoïdes

Le tazarotène (Zorac[®]) est le seul médicament de cette classe thérapeutique. Il agit en modulant la prolifération et la différenciation anormale des kératinocytes et réduit l'inflammation. Dans le traitement du psoriasis en plaques il peut être utilisé que si la surface totale des zones à traiter ne dépasse pas 10 % de la surface totale de la peau. De plus, il est irritant et tératogène.

2.1.8) Les goudrons et l'anthraline

Le goudron de houille est un liquide noir, riche en matière organique, provenant de la houille. Ce traitement est connu depuis des siècles mais est très peu utilisé dans le psoriasis en raison de son côté inesthétique, malodorant, salissant mais aussi pour

le coté irritant. De plus, ces produits seraient potentiellement cancérigènes. Ils ont une action keratolytique, antiprurigineuse et antiproliférative.

L'anthraline ou dithranol est un dérivé de l'arbre araroba. Il agit sur la croissance des keratinoctytes et réduit l'inflammation. C'est un traitement efficace notamment sur les plaques coriaces mais il est irritant pour la peau et provoque des taches brunes sur les vêtements et la peau. Il est donc rarement utilisé en France.

2.2) La photothérapie

Le bénéfice du soleil sur la peau est connu depuis plusieurs années. C'est ainsi que la photothérapie artificielle a vu le jour, dans le but de traiter certaines pathologies cutanées. Dans le cas du psoriasis, la photothérapie est considérée comme le traitement de première intention pour des patients atteints de psoriasis en plaque étendus et sévères, dont plus de 40% de la surface corporelle est touchée.

Deux types de photothérapies existent : la puvathérapie et la photothérapie UVB. Dans les deux cas, une fois le blanchiment des lésions obtenu, aucun traitement d'entretien n'est justifié.

2.2.1) La puvathérapie (32)(33)

La puvathérapie est fondée sur le principe de l'irradiation du corps par des rayons ultraviolets A (UVA) dont la longueur d'onde est comprise entre 320 et 400 nm. Il est nécessaire de prendre deux heures avant le rendez-vous, un agent photosensibilisant de la famille des psoralènes pour maximiser l'efficacité. L'agent photosensibilisant une fois activé, développe une activité anti mitotique par interaction directe à l'ADN, une activité immunosuppressive et inactive des protéines. Les

séances se déroulent chez les dermatologues disposant de cabines spécifiques. On peut faire des UVA sur le corps entier ou localement (pieds / mains). Cette méthode est appréciée par les patients car elle n'est pas aussi contraignante que les traitements locaux et les résultats sont satisfaisant. Chez 88% des patients, on observe un blanchiment ou une amélioration importante après 20 séances soit environ 6 semaines de traitement. Le principal risque de ce traitement, en cas de surexposition est le vieillissement prématuré de la peau et le cancer cutané. Le nombre de séances est donc limité à 200 dans une vie. De plus, le port de lunettes noires protectrices est indispensable pendant la séance et durant les huit heures qui suivent et il n'est conseillé de s'exposer au soleil qu'après l'absorption du psoralène.

2.2.2) La photothérapie par UVB (33)

La photothérapie par UVB est fondée sur le même principe que la puvathérapie via une irradiation du corps par des UV mais cette fois via des UVB de longueur d'onde comprise entre 290 et 320 nm. Ces ultraviolets B appartiennent à une famille de rayons solaires. La photothérapie UVB est souvent utilisée chez les patients atteints de psoriasis en gouttes peu sévère, soit en monothérapie, soit en association avec des préparations à base de goudron de houille, comme photo-sensibilisant.

2.2.3) Luminothérapie à LED Bleue (34)(35)(36)

La photothérapie UV ayant ses limites, et ses risques, une nouvelle alternative semble prometteuse dans le traitement du psoriasis : la luminothérapie LED bleue.

Les lampes de type LED sont des lampes électriques qui utilisent des diodes électroluminescentes qui consomment très peu d'énergie. Ces lampes ont une action anti-proliférative. Elles réduisent notamment la prolifération des kératinocytes tout en favorisant leur différenciation. Elles ont aussi une action sur les LT en diminuant la production de cytokines. Les plaques de psoriasis doivent être bien limitées et il faut savoir que le traitement est long (plusieurs semaines à plusieurs mois), et les résultats sont limités, 50% d'amélioration en 12 semaines. Aujourd'hui un seul dispositif est disponible, il s'agit du dispositif Blue Control de chez Philips distribué par les laboratoires Laboderm. Il s'agit d'un dispositif de photothérapie portable pour faire son traitement à domicile. L'utilisation doit être quotidienne et d'une durée de 30 minutes par zone. Le dispositif coûte environ 500 €.

2.3) Les traitements systémiques

Les traitements systémiques sont généralement proposés pour les patients souffrant d'un psoriasis modéré à sévère. Ils sont de mise quand la surface cutanée touchée par le psoriasis est conséquente. En effet, la mise en œuvre de traitements locaux quotidien est quasi impossible de par la surface importante du corps et de la durée du traitement. L'autre raison qui peut justifier l'utilisation d'un traitement systémique est une altération importante de la qualité de vie plus ou moins associée à l'échec préalable d'autres thérapeutiques.

2.3.1) Les rétinoïdes (37)

L'acitrétine est un médicament appartenant à la classe des rétinoïdes (dérivées de la vitamine A). De même façon que les rétinoïdes locaux, ils régulent la différenciation

des kératinocytes ainsi que leur prolifération et possède un effet anti-inflammatoire. C'est un traitement efficace dans la prise en charge du psoriasis modéré, ainsi que pour les formes de psoriasis érythrodermique et pustuleux. Il peut être pris en monothérapie, associé aux traitements locaux ou à une photothérapie. L'association à la photothérapie est très efficace et permet d'utiliser de faibles doses de rétinoïdes et de minimiser les effets indésirables.

De par ces nombreux effets indésirables et son risque tératogène, la prescription initiale de l'acitrétine est réservée aux dermatologues. La prescription est fortement encadrée et règlementée. Pour les femmes en âge de procréer, la prescription nécessite le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patient. De plus, la prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription. Pour cette nouvelle prescription, un test de grossesse négatif est nécessaire et doit être réalisé dans les 3 jours précédant la prescription. Par la suite, la date et le résultat du test de grossesse doivent être indiqués dans le carnet-patient et la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription. Les autres effets indésirables de ces traitements sont :

- la sécheresse de la peau et des muqueuses (lèvres, conjonctives, nez),
- une élévation des graisses dans le sang (triglycérides, cholestérol),
- une toxicité hépatique
- augmentation de la photosensibilité
- risque de dépression
- des troubles ostéo-articulaire

Une surveillance particulière est donc nécessaire pour les patients sous ce traitements : prise de sang, test de grossesse...

2.3.2) Les immunosuppresseurs

Le méthotrexate (38)(39)

Le méthotrexate est indiqué dans plusieurs indications en rhumatologie, dermatologie et même oncologie. En effet, le méthotrexate a été initialement mis sur le marché comme traitement antinéoplasique. Les libellés d'indications ne sont pas identiques entre les différents produits actuellement sur le marché. Pour ce qui est du psoriasis, le méthotrexate constitue le traitement systémique de référence du psoriasis sévère de l'adulte.

C'est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Le méthotrexate agit donc comme un immunosuppresseur dont l'effet repose sur 3 niveaux d'action :

- Une action anti-inflammatoire, en inhibant l'attraction des polynucléaires neutrophiles sur les zones de l'inflammation et en diminuant l'activité pro-inflammatoire de l'interleukine 1 (chimiotactisme)
- Une action immunosuppressive, en réduisant le nombre de cellules de Langerhans dans l'épiderme
- Et enfin, une action antiproliférative, en réduisant la prolifération des lymphocytes, et des kératinocytes dans une moindre mesure

Sa prescription peut être réalisée par le médecin généraliste mais elle nécessite une vigilance particulière liée à son risque tératogène. La dose utilisée est de 5 à 30 mg par semaine en une prise, une fois par semaine. La durée médiane d'entrée en action du méthotrexate est de 2 à 6 semaines. Afin d'améliorer la tolérance du méthotrexate, une supplémentation en acide folique peut être recommandée, à raison de 5 mg par semaine, à ne pas prendre le même jour que le méthotrexate. Dans le psoriasis, il est surtout utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires plutôt

que pour ses propriétés antiprolifératives et est administré à des doses 10 fois moins fortes dans le psoriasis que dans les cancers. Les effets secondaires du méthotrexate sont très bien connus et bien surveillés, ils ne présentent quasiment pas de danger pour le patient. Il est tout de même nécessaire de réaliser régulièrement des prises de sang afin de dépister tout effet secondaire. Dans le psoriasis, la durée du traitement par méthotrexate varie de plusieurs mois à plusieurs années en fonction de la tolérance. L'efficacité du traitement est variable en fonction des patients. On constate une amélioration très importante du psoriasis dans environ 70 % des cas et l'effet maximum est atteint au bout de trois à quatre mois environ.

La ciclosporine (40)

La ciclosporine est un médicament appartenant à la classe des immunosuppresseurs. Elle est connue dans la prise en charge des rejets de greffes d'organes solides ou de moelle osseuse. Elle possède aussi des indications dans plusieurs domaines thérapeutiques comme en ophtalmologie, rhumatologie, néphrologie et dermatologie. L'action de la ciclosporine sur le psoriasis repose sur deux effets :

- un effet immunosuppresseur, réalisé par l'inactivation des lymphocytes T,
- un effet anti-inflammatoire, réalisé par l'inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (comme l'interleukine 2 et le TNF) et des réactions inflammatoires à médiation cellulaire.

Dans le cas du psoriasis, elle est indiquée en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux traitements classiques : photothérapies, méthotrexate ou rétinoïdes. Concernant le mode d'utilisation de la ciclosporine, son administration est réalisée deux fois par jour, par voie orale, selon la posologie suivante : dose initiale de 2,5 mg/kg/jour,

jusqu'à une dose maximale de 5 mg/kg/jour. L'association de la ciclosporine avec des traitements locaux est possible et sa durée médiane d'entrée en action est de 4 à 8 semaines. La durée du traitement par la ciclosporine varie de quelques mois à un ou deux ans maximum en fonction de la tolérance et de l'efficacité de la molécule. On constate généralement une efficacité importante avec une amélioration du psoriasis chez 60 à 80 % des patients.

Bien que ce traitement soit très efficace, il présente néanmoins certains effets indésirables connus tels que :

- toxicité rénale
 - augmentation de la tension artérielle
 - modification des lipides dans le sang.
 - augmentation du risque de développer des lymphomes et d'autres cancers, en particuliers des cancers cutanés de par son action immunosuppressive.
- L'exposition prolongée au soleil et le traitement concomitant par des UVB ou une PUVA- thérapie sont fortement déconseillés.

De plus, 10 à 20 % des patients présentent une fatigue, un tremblement des doigts, des sensations de fourmillement dans les doigts ou dans les pieds, des céphalées (mal à la tête), des douleurs musculaires.

Un bilan sanguin de contrôle est à réaliser chaque mois pour vérifier le dosage de la créatinine, du cholestérol, des triglycérides et des électrolytes.

2.3.3) Inhibiteur de PDE4 (41)

L'aprémilast est le premier inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), administré par voie orale à être indiqué dans le traitement du psoriasis. Cette petite molécule chimique a reçu l'AMM dans le traitement du psoriasis par la Commission

Européenne, en 2014. C'est donc un traitement récent. Il agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La PDE4 est une phosphodiesterase spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et est prédominante dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPC, ce qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF, de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMP cyclique module également les taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Ces médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires sont impliqués dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

Il est indiqué comme traitement de seconde intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes en échec de traitements, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Bien qu'il présente une efficacité modeste, il possède une bonne tolérance, il permet de retarder la mise sous traitement par biothérapie. L'autre avantage de ce traitement est que c'est un traitement qui se prend par voie orale. La dose recommandée d'Otezla® est de 30 mg deux fois par jour par voie orale, le matin et le soir à environ 12 heures d'intervalle, sans conditions de prise alimentaire. Un schéma d'initiation du traitement doit être appliqué voir figure 17.

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

Figure 17 : schéma d'initiation de l'apremilast (42)

2.3.4) Les biothérapies

L'arrivée des biothérapies dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques a été une vraie révolution. Elles ont une place de plus en plus importante dans la prise en charge thérapeutique. Ces médicaments ciblent des composants spécifiques du système immunitaire et à différents stades du processus immuno-inflammatoire. Ils constituent une avancée technologique majeure par rapport aux médicaments immunosuppresseurs traditionnels.

Sur le marché, deux groupes de biothérapies sont disponibles :

- Les anti-TNF
- Les inhibiteurs d'interleukines

Dans le psoriasis, ces traitements sont indiqués pour le traitement du psoriasis modéré à sévère en échec thérapeutique, c'est-à-dire ceux pour lesquels au moins deux des traitements suivants sont inefficaces ou contre-indiqués: la photothérapie, la ciclosporine, le méthotrexate.

2.3.3.1) Les anticorps anti-TNF

Le TNF (*Tumor Necrosis Factor* : facteur de nécrose tumorale) est une molécule présente naturellement dans l'organisme. C'est un acteur clé de l'inflammation et du système immunitaire. L'inflammation dans les maladies chroniques dermatologiques, digestives ou encore rhumatologiques se manifeste généralement par des rougeurs, des gonflements (œdèmes), ou des douleurs. Elle peut également entraîner une altération des organes touchés comme une difficulté à bouger une ou

des articulations ou la présence de lésions dans les intestins. Au cours de ces maladies inflammatoires chroniques, le TNF est synthétisé en trop grande quantité ce qui provoque l'inflammation des tissus. Cette molécule est donc la cible de plusieurs médicaments indiqués dans le psoriasis.

[Etanercept \(Enbrel®\) \(43\)\(44\)\(45\)\(46\)](#)

L'etanercept est une protéine de fusion composée de la partie extracellulaire du récepteur de surface du TNF (TNFR) et d'un fragment Fc d'une IgG1 humaine. Grâce à son affinité marquée pour le TNF cellulaire, il inhibe de manière compétitive la liaison du TNF à ses récepteurs de surface (TNFR). Ceci inhibe l'activité biologique du TNF entraînant une diminution de l'activité inflammatoire.

Le traitement est administré en une ou deux injections sous-cutanées dans la cuisse ou l'abdomen. Les injections peuvent être auto-administrées. La prescription initiale doit être effectuée par un spécialiste hospitalier, pour une durée de 6 mois maximum. Le renouvellement de cette prescription pourra être effectué par le dermatologue de ville au cours de cette période de 6 mois. Il est disponible en pharmacie de ville et à l'hôpital. Il a été le premier anti-TNF indiqué dans le psoriasis. En France, il a obtenu l'AMM dans le psoriasis en 2004 et il est indiqué dans d'autres pathologies telles que :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Arthrite juvénile idiopathique
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale
- Spondylarthrite ankylosante
- Spondyloarthrite axiale non radiographique

Cependant depuis 2016, des biosimilaires sont disponibles sur le marché. Le laboratoire Biogen a mis sur le marché le Benepali® et un deuxième biosimilaire, Erelzi®, développé par Sandoz a obtenu son AMM en juin 2017. Il devrait bientôt être disponible en France.

L'efficacité de l'etanercept a été démontrée par une étude randomisée, en double aveugle versus placebo sur trois mois. 618 patients atteints de psoriasis modéré à sévère ont été inclus. Ils ont reçu soit 50 mg deux fois par semaine d'etanercept soit du placebo. Le critère principal d'efficacité était le score PASI 75 à la semaine 12. Les résultats montrent que 47% des patients traités par de l'etanercept ont obtenu un PASI 75 à la semaine 12, comparativement à 5% pour ceux recevant un placebo. L'extension de cette étude à 2 ans montre des résultats maintenus dans le temps.

[Infliximab \(Remicade®\) \(47\) \(48\)](#)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 humain/souris (25% d'origine murine et 75% d'origine humaine). Il se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF l'empêchant d'exercer son action inflammatoire. Il est réservé à l'usage hospitalier et est administré par voie intraveineuse au cours d'un rendez-vous à l'hôpital de jour.

Remicade® est indiqué depuis 2004 dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Il possède d'autres indications :

- La maladie de Crohn
- La polyarthrite rhumatoïde
- La rectocolite hémorragique
- Le rhumatisme psoriasiques
- La spondylarthrite ankylosante

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

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée au cours de deux études multicentriques, randomisées, en double-aveugle : SPIRIT et EXPRESS

L'étude SPIRIT(49)

L'étude SPIRIT a évalué l'efficacité et la tolérance de l'infliximab versus placebo chez 249 patients atteints de psoriasis en plaques qui avaient reçu auparavant une puvathérapie ou un traitement systémique. Les résultats de l'étude montrent que, la proportion de patients ayant eu une réponse PASI 75 à la semaine 10 était de 71,7% dans le groupe infliximab 3 mg/kg, 87,9% dans le groupe infliximab 5 mg/kg, et 5,9% dans le groupe placebo. A la semaine 26, vingt semaines après la dernière dose d'induction, 30 % des patients dans le groupe infliximab 5 mg/kg et 13,8 % des patients dans le groupe infliximab 3 mg/kg étaient répondeurs PASI 75.

L'étude EXPRESS(50)

L'étude EXPRESS a évalué l'efficacité et la tolérance du traitement d'induction et d'entretien par l'infliximab chez 378 patients atteints de psoriasis en plaques sur 46 semaines. Chez les patients traités par infliximab, des réponses PASI 50 significatives étaient visibles dès la première visite (semaine 2) et les réponses PASI 75 dès la seconde visite (semaine 6). Les résultats se sont maintenus au fil des semaines.

[Adalimumab \(Humira ®\) \(51\)](#)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain bivalent avec une action anti-TNF. Il se fixe au TNF, de forme soluble et de forme membranaire, ce qui inhibe

son activité biologique. Son AMM en France pour le psoriasis a été obtenu en janvier 2008. Il est indiqué dans 15 autres pathologies (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante) et le premier biosimilaire est prévu pour fin 2018. Humira® se présente sous forme de seringue pré-remplie ou sous forme de stylo pré-rempli tous deux disponible en officine. L'administration doit se faire en sous-cutanée tous les 14 jours. Cependant, les doses d'initiation peuvent être différentes selon les indications.

L'étude REVEAL (52)

L'efficacité et la tolérance d'Humira® ont été montrées par l'étude REVEAL, étude de phase III randomisée, en double aveugle sur 52 semaines qui a comparé l'adalimumab versus a placebo chez 1212 patients atteints de psoriasis modéré à sévère. L'étude REVEAL était composée de 3 périodes :

- Période A : randomisée en double aveugle de 16 semaines comparant l'adalimumab au placebo.
- Période B : traitement par adalimumab en ouvert jusqu'à S33 pour les patients ayant eu moins une réponse PASI 75 à la semaine 16.
- Période C : randomisation des patients avec une réponse supérieure au PASI 75 à la semaine 33 dans un groupe adalimumab ou placebo. Cette période avait pour objectif d'évaluer la perte de réponse adéquate à S52.

Le critère principal de l'étude était la réponse PASI 75. Après 16 semaines de traitement, 70,9% des patients du groupe traité par l'adalimumab étaient répondeurs PASI 75 versus 6,5 % pour les patients sous placebo. La réponse PASI 75 s'est maintenue jusqu'à la semaine 33 chez les patients traités en continu par adalimumab.

Au cours de la période C, 4,9 % des patients traités par adalimumab ont eu une perte de réponse adéquate versus 28,4 % des patients dans le groupe placebo. Une extension à 3 ans de cette étude a été menée. Les résultats montrent que les pourcentages de patients répondeurs PASI 75 et PASI 90 ont diminué lors de la période C de l'étude REVEAL mais se sont stabilisés durant les 2 années suivantes avec respectivement 82 % et 56 % de répondeurs à la semaine 112 et 76 % et 50 % à la semaine 160. La proportion de patients répondeurs PASI 100 est restée constamment supérieure ou égale à 30 % durant les 3 années d'étude avec 34 % de patients répondeurs PASI 100 à la semaine 112 et 31 % à la semaine 160.

2.3.3.2) Les anticorps anti interleukines

Ustekinumab (Stelara®)

Stelara® appartient à une nouvelle classe thérapeutique, la classe des anti-interleukines. L'ustekinumab, est un anticorps 100% humain spécifiquement destiné à bloquer les interleukines 12 et 23 (IL-12, IL-23). Ces interleukines sont des cytokines sécrétées par les macrophages et les cellules dendritiques activées. Elles participent au système immunitaire en contribuant à l'activation de cellules *natural killer* (NK) et à la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD4+. Un trouble de régulation de ces deux cytokines provoque des maladies à médiation immunitaire telles que le psoriasis.

L'ustekinumab agit en se liant avec une forte affinité et une forte spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. Cela entraîne une inhibition de la fixation de l'IL-12 et de l'IL-23 au récepteur protéique IL-12R β 1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. Puis une inhibition de la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Th1 et Th17 (figure : 18). En conséquence, la cascade cytokinique est bloquée, et freine la prolifération des kératinocytes (53).

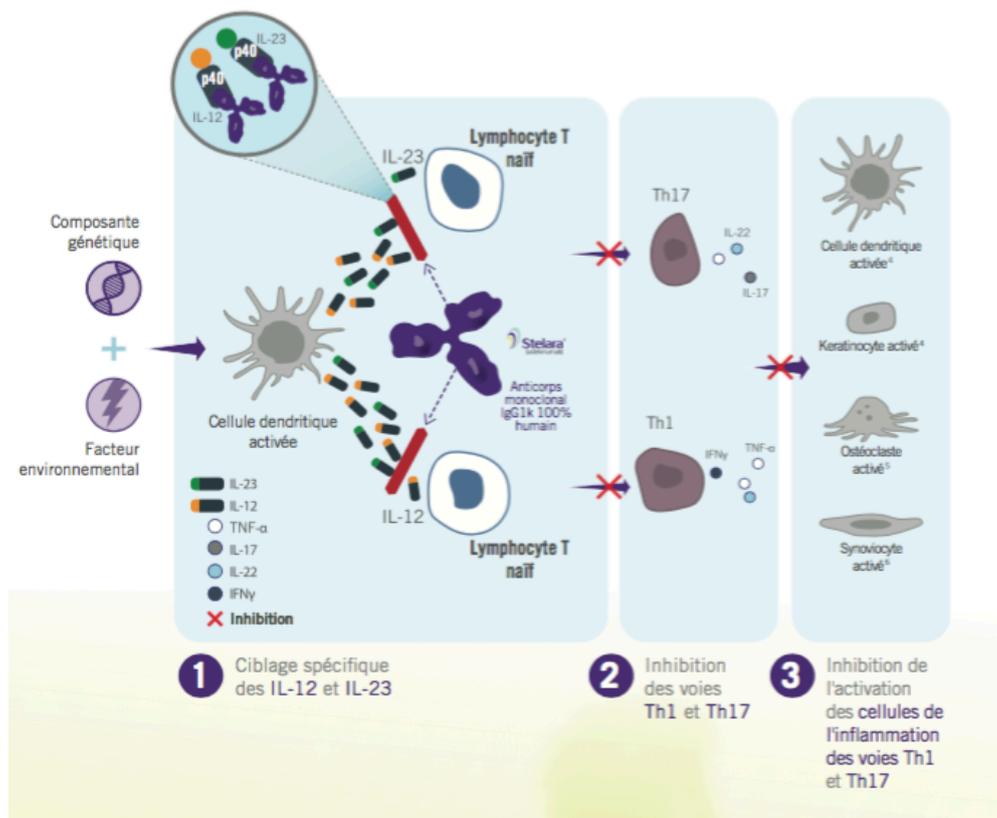


Figure 18 : mécanisme d'action de Stelara® de la fiche posologique Stelara®

L'ustekinumab a reçu son AMM en Europe en 2010 pour l'indication dans le psoriasis. Depuis il a d'autres indications :

- le psoriasis en plaques de l'adolescent (>12 ans)
- le rhumatisme psoriasique
- la maladie de Crohn

Stelara est administré seulement 4 fois par an. Il se présente sous forme d'un stylo pré-rempli avec deux dosages en fonction du poids du patient:

- Stelara 90 mg : patients > 100 kg
- Stelara 45 mg : patient < ou égal à 100 kg

Pour les patients de moins de 60 kg il faut administrer le produit via une seringue graduée il n'y a pas de stylo pré-rempli. Il est nécessaire de calculer le volume d'injection. La formule est la suivante : poids corporel (kg) x 0,0083 (mL/kg). Le volume calculé doit être arrondi au 0,01 mL (41).

L'étude PHOENIX 1

L'efficacité de ce traitement est mise en avant dans l'étude de phase III PHOENIX 1 qui a été retenue par le dossier d'AMM et qui montre une amélioration rapide et durable des signes et symptômes du psoriasis en plaques.

Le critère principal évalué dans cette étude est la proportion de patients atteignant une réponse PASI 75 (amélioration de 75% du score PASI par rapport à l'inclusion) à la semaine 12. Les résultats de cette étude montrent qu'à la semaine 12, après 2 injections, 66% des patients sous Stelara[®] 90 mg et 67% des patients sous Stelara[®] 45 mg ont obtenu une réponse PASI 75 (versus 3% sous placebo, $p < 0.001$). Soit 2 patients sur 3 ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12 après seulement deux injections et 4 patients sur 10 sont répondeurs PASI 90 à la semaine 12. L'étude d'extension à 5 ans confirme ces bons résultats, à la semaine 244, 80% des patients re-randomisés à la semaine 40 en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75. On retrouve aussi 4 patients sur 10 répondeurs PASI 90 à la semaine 244 (54).

De plus, il y a une bonne tolérance du produit. Les effets indésirables les plus

fréquents (> 5 %) dans les études cliniques étaient des rhinopharyngites et des céphalées. La plupart de ces effets indésirables ont été considérés comme étant légers et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement(54).

L'étude ACCEPT

L'autre étude intéressante est l'étude ACCEPT qui est une étude randomisée, en simple aveugle, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab à celles de l'etanercept (Enbrel®) chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Les patients étaient divisés en 3 groupes : le groupe traité par ustekinumab 45 mg (groupe 1) ou traité par ustekinumab 90 mg (groupe 2) et le groupe traité par l'etanercept (groupe 3).

Après 12 semaines de traitement, la proportion de patients avec une réponse PASI 75 a été significativement plus importante dans les groupes ustekinumab 45 mg (67,5 %) et ustekinumab 90 mg (73,8 %), comparé au groupe etanercept (56,8%) (figure 19) (55).

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

Figure 19 : Résultats sur le pourcentage de réponses PASI 75 après 12 semaines de traitement (étude ACCEPT) (55)

Au niveau de la tolérance, les résultats entre les différents groupes étaient comparables, à l'exception de la réaction au site d'injection, effet le plus fréquent avec l'etanercept (14,7%) et rare dans le groupe ustekinumab (0,7%).

Les patients non répondeurs à l'etanercept à la semaine 12 ont ensuite reçu de

l'ustekinumab pendant 12 semaines. A la semaine 24, 48,9% d'entre eux étaient répondeurs PASI 75 et 23,4% répondeurs PASI 90.

Pour conclure, cette étude montre une efficacité supérieure pour l'ustekinumab par rapport à l'etanercept. Cependant, la commission de la transparence de l'HAS a émis un avis que l'ustekinumab apportant une amélioration du service médicale rendu (ASMR) mineure en terme d'efficacité par rapport à l'etanercept (55).

Secukinumab (Cosentyx ®) (56)

En 2015, une deuxième anti-interleukine arrive sur le marché: c'est le secukinumab, un anticorps monoclonal humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A. L'interleukine-17A est une cytokine pro-inflammatoire qui intervient notamment dans les réponses immunitaires et inflammatoires normales de l'organisme. Dans le psoriasis, elle est surexprimée au niveau de la peau lésée. Le secukinumab en se liant à l'IL-17A, bloque son interaction avec le récepteur de l'IL-17A, ce qui inhibe notamment la libération de cytokines pro-inflammatoires, de médiateurs des lésions tissulaires et de chémokines, réduisant ainsi les effets induits par l'IL-17A. Ceci entraîne une diminution de l'érythème, de l'induration et de la desquamation des lésions du psoriasis en plaques.

Le secukinumab possède plusieurs indications :

- le psoriasis en plaques
- la spondylarthrite ankylosante
- le rhumatisme psoriasique

Il existe sous 2 présentations : en seringue pré-remplie et en stylo pré-rempli qui permet l'auto-administration avec une formation au préalable. Il est administré par voie sous-cutanée. La dose à administrer est soit de 150 mg (1 injection), soit de

300 mg (2 injections de 150 mg) en fonction des indications. Le schéma posologique comporte une phase d'initiation, avec une dose hebdomadaire (semaines 0, 1, 2, 3), suivie de la phase d'entretien avec une dose mensuelle. Il est disponible en pharmacie, par commande directe auprès du laboratoire.

Sept études cliniques randomisées en double aveugle ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la tolérance. Il y a trois études versus placebo, deux études versus comparateur actif (étanercept et ustekinumab) et deux études ayant évalué différents schémas posologiques pour le traitement d'entretien.

Voici le résultat des deux études comparatives :

L'étude FIXTURE (57)

L'objectif de cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle est de démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo et à l'étanercept sur les co-critères principaux de réponse PASI 75 et de réponse IGA mod 2011 de niveau 0 mesurés à la semaine 12 chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.

Les résultats montrent que 77,1 % des patients traités par secukinumab sont répondeurs PASI 75 à la semaine 12 versus 44 % pour le groupe etanercept et 4,9 % pour le groupe le placebo (figure 20).

La réponse PASI 75 a été maintenue entre la semaine 12 et 52 pour 84,3 % des patients du groupe sécukinumab et 72,5 % des patients du groupe étanercept.

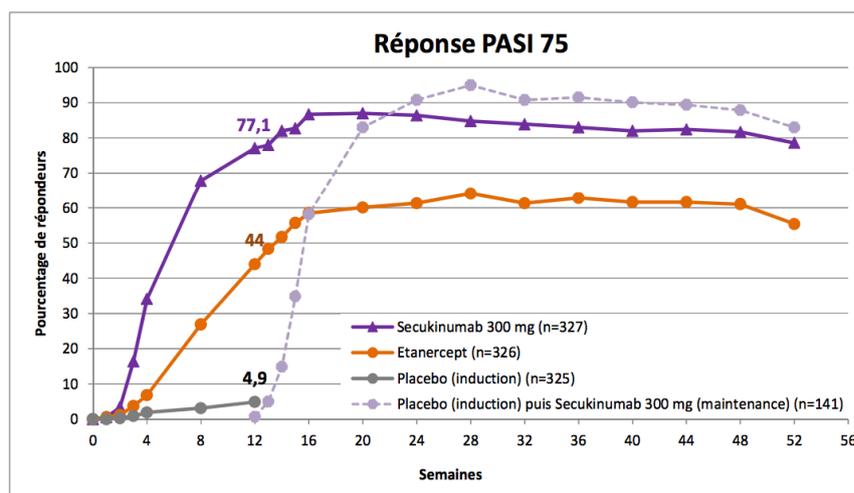


Figure 20 : Evolution du pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 au cours de l'étude(56)

L'étude CLEAR(58)

Le but de cette étude est de démontrer la supériorité du secukinumab par rapport à l'ustekinumab sur la réponse PASI 90 à la semaine 16 chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. C'est une étude de phase IIIb, randomisée en double aveugle vs placebo, d'une durée de 52 semaines. Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été significativement plus important dans le groupe secukinumab que dans le groupe ustekinumab : 79,0 % vs 57,6 %. Le critère secondaire PASI 75 montre que le pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 a été plus important dans le groupe secukinumab que dans le groupe ustekinumab : 91,0% vs 79,1%.

Tenant compte des résultats de ces études, la Commission de transparence (CT) a conclu à un rapport efficacité/effets indésirables important et a estimé que des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme de secukinumab.

Ixékizumab (Taltz ®) (59)

Taltz® est le dernier anticorps monoclonal mis sur le marché chez les patients souffrant de psoriasis en plaques modéré à sévère, et nécessitant un traitement systémique. Il n'a une indication que pour le psoriasis. C'est un inhibiteur de l'interleukine-17A. Deux présentations sont disponibles, soit la seringue pré-remplie soit le stylo pré-rempli. Il est injecté par voie sous-cutanée et l'injection par le patient lui-même peut être envisageable. Il est commercialisé en ville et à l'hôpital. Le schéma posologique recommandé est le suivant une première dose de 160 mg qui équivaut à deux injections suivie d'une injection de 80 mg toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois (12 semaines), puis toutes les 4 semaines pour l'entretien.

L'efficacité et la sécurité de ce traitement ont été évaluées par trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique :

UNCOVER-1 : ixekizumab vs placebo

UNCOVER-2 : ixekizumab vs placebo ou etanercept

UNCOVER-3 : ixekizumab vs placebo ou etanercept.

Dans ces trois études, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75 et une réponse PGA 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») à la semaine 12 par rapport au placebo. Les résultats des études comparatives sont semblables. Ci-dessous les résultats de l'étude UNCOVER-3.

L'étude UNCOVER-3 (60)

L'étude UNCOVER-3 comptait 1 346 patients. Les patients ont été randomisés (1:2:2:2) pour recevoir le placebo, Ixekizumab (80mg toute les 4 semaines),

Ixekizumab (80mg toute les 2 semaines) ou de l'étanercept pendant 12 semaines. Les résultats à la semaine 12 montrent que 7,3% des patients sous placebo sont répondeurs PASI 75 versus 84,2 % pour le groupe traité par ixekizumab (80mg toute les 4 semaines) et 87,3% pour le groupe traité par ixekizumab (80mg toute les 2 semaines) et 53,4% pour le groupe traité par l'étanercept. Et pour le score PGA 0 (« blanchi ») 0% pour le placebo, 36% pour le groupe ixekizumab (80mg toute les 4 semaines) et 40,3% pour le groupe traité par ixekizumab (80mg toute les 2 semaines) et 8,6% pour le groupe placebo.

2.3.4) Conclusion

Les thérapeutiques destinées au traitement du psoriasis est un secteur en plein développement, plusieurs laboratoires ont dans leurs pipelines de nouvelles molécules en développement. Par exemple, l'arrivée prochaine sur le marché d'un autre anti-IL-17, le brodalumab ainsi que trois produits ciblant spécifiquement l'IL-23 sont en cours de développement (guzelkumab, tildrakizumab, risankizumab).

Mais malgré toutes ces innovations, cette pathologie est encore mal prise en charge et l'errance thérapeutique est importante. Il n'existe toujours pas d'algorithme de traitement officiel en France. Les biothérapies ont été une réelle avancée dans la prise en charge thérapeutique du psoriasis. Cependant, elles sont très peu utilisées malgré une efficacité connue et une tolérance avérée. Il n'existe que très peu de données dans la littérature quant à l'impact économique des médicaments biologiques mais le prix élevé de ces thérapies peut expliquer la faible utilisation (figure 21). D'autres pistes peuvent expliquer la faible utilisation de ces traitement innovants comme le coté intrusif de l'injection pour les patients, le manque d'informations sur ces traitements et manque de temps pour le suivi pour les dermatologues de ville...

Molécule	Nom commercial	cible	Prix de la boîte TTC	Coût moyen par an/patient	Lieu de dispensation
etanercept	Enbrel®	TNF	791,87 €	9 502,44 €	Ville et hôpital
	Benepali®		678,42 €	8 141,04 €	
infliximab	Remicade®	TNF	382,275 €	TBC	Hôpital
	Inflectra®		434,403 €	TBC	
	Remsima®		434,403 €	TBC	
	Flixabi®		382,275	TBC	
Adalimumab	Humira®	TNF	814,25 € (2 seringues)	9 771 €	Ville et hôpital
ustekinumab	Stelara®	IL-12/23	2486,99 €	9 947,96 €	Ville et hôpital
secukinumab	Cosentyx®	IL-17A	1139,74 €	13 676,88 €	Ville et hôpital
ixekizumab	Taltz®	IL-17A	1029,56 €	12 354,72€	Ville et hôpital

Figure 21 : Tableau comparatif des biothérapies utilisées dans la prise en charge du psoriasis à fin 2017. (61)

Troisième partie:

Informer, dédramatiser et accompagner

3.1) Contexte

Comme vu précédemment, le psoriasis tue rarement. Cependant, l'impact sur la qualité de la vie des patients est important et créé souvent un réel handicap dans la relation du patient avec lui-même et avec les autres. L'information sur la maladie, les traitements disponibles et les lieux de consultations sont des paramètres importants pour la prise en charge des patients. De plus, le manque d'informations du grand public sur cette maladie crée parfois des tabous et des fausses idées reçues. Plusieurs enquêtes et études montrent les besoins d'informations pour les patients et pour le grand public.

3.1.1) Opération « Point conseil »

L'opération appelée « point conseil » a été lancée en synergie avec les pharmacies, l'association France Psoriasis et le laboratoire AbbVie. Cette action a pour but de former et sensibiliser des pharmacies aux problématiques des patients atteints de psoriasis afin de leur apporter une aide et de lutter contre l'errance thérapeutique.

Les principales missions de ces pharmacies sont de :

- d'écouter et informer au quotidien les patients
- apporter des conseils tout en rassurant
- encourager à consulter un dermatologue expert
- de faire connaître l'association de patients et les inciter à contacter cette association pour un soutien, avoir des brochures d'informations, rencontrer d'autres malades...

Pour la réussite de ce projet, les pharmacies avaient aussi à leur disposition un "kit pso" qui donne des conseils sur le psoriasis et un questionnaire qui permet de faire le bilan de la prise en charge la maladie (62).

Plus de 3000 pharmacies ont participé à l'opération. 25 000 patients ont répondu au questionnaire, pour faire un bilan sur la prise en charge de leur maladie.

Les résultats montrent que (63) :

15% des patients n'ont jamais consulté de dermatologues,

27% d'entre eux ne sont pas allés consulter depuis plusieurs années

26% consultent de temps en temps

31% régulièrement

L'autre bilan intéressant de cette enquête, est la proportion des différents traitements utilisés par les patients (Figure 22).

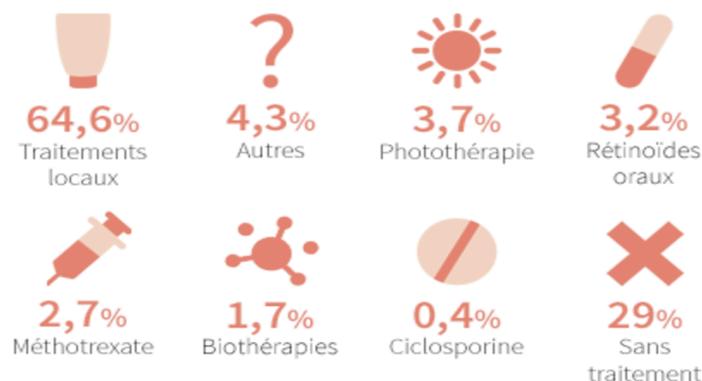


Figure 22 : répartition des différents traitements pris par les patients de l'enquête « vivre le pso » (63).

Ces résultats montrent qu'il faut continuer à informer et sensibiliser les patients sur le fait de consulter un spécialiste, sur les traitements disponibles... Seulement 1,7% des patients reçoivent une biothérapie versus 64,6 % pour un traitement local. Et plus de 40% de ces 25 000 patients ne consultent pas ou très peu un dermatologue (63).

3.1.2) Enquête : psoriasis et discrimination (64)

A l'occasion de la première semaine nationale du psoriasis en France qui s'est déroulée du 14 au 21 mars 2015 dont le thème était la discrimination des patients souffrant de psoriasis, une agence de l'association France Psoriasis a voulu recueillir des données fiables sur ce sujet.

Une enquête a donc été menée avec 1611 patients atteints de psoriasis. Ces patients interrogés étaient touchés depuis longtemps par la maladie, 73% souffrent de la maladie depuis 10 ans ou plus et 80% d'entre eux sont à un stade modéré ou sévère de la maladie.

Les résultats de l'enquête mettent en évidence une discrimination bien présente notamment due aux fausses idées reçues par le grand public. En effet, plus de 60% des patients interrogés ont déjà été victimes de discrimination. La discrimination touche particulièrement les femmes, les jeunes, les cadres et les patients atteints de la maladie à un stade sévère. Les collègues et les amis sont les personnes les plus à l'origine de la discrimination. Elle se manifeste le plus souvent par des commentaires désobligeants et/ou par un rejet physique.

Pour faire face à cette discrimination, la majorité des patients attendent des campagnes de sensibilisation et d'information auprès du Grand Public, des médecins

et en milieu scolaire et professionnels et 57% d'entre eux souhaitent également une meilleure reconnaissance de la maladie.

3.1.3) Enquête : Idées reçues sur le psoriasis (65)

Une autre enquête s'est penchée sur les connaissances et le savoir de la population sur le psoriasis. Les résultats confortent ceux de l'enquête sur la discrimination et le psoriasis.

L'enquête a été menée sur un échantillon de 1002 personnes représentatif de la population générale. Il en ressort que plus de 4 français sur 10 tenteraient d'éviter le contact (poignée de main, bise ou évitement physique total) lors d'une première rencontre avec un patient atteint de psoriasis. Et leur connaissance sur la maladie est erronée, majoritairement ils savent que c'est une maladie cutanée mais 14% estiment que c'est une maladie psychologique et 4% une maladie liée à un manque d'hygiène. Plus de la moitié d'entre eux pensent que c'est une maladie qui se guérit et certains pensent que cette maladie est contagieuse.

En déclaratif comme dans la pratique, les freins face à cette maladie sont importants. La connaissance de la maladie semble un élément clé pour faire évoluer les comportements.

Face à ce contexte, quelles solutions peuvent être mises en place pour mieux accompagner ces patients ?

3.2) E-santé

Pour informer, dédramatiser et accompagner les patients, la e-santé apparaît comme une solution de choix avec la génération connectée, l'émergence des divers réseaux sociaux et les avancées technologiques.

L'OMS définit l'e-santé comme « les services du numérique au service du bien-être de la personne ». Elle se définit également comme « l'utilisation des outils de production, de transmission, de gestion et de partage d'informations numérisées au bénéfice des pratiques tant médicales que médico-sociales ». Elle ne se résume donc pas uniquement la télémédecine mais englobe l'ensemble des applications numériques au service de l'offre de soins.

Dans le cadre du psoriasis, plusieurs outils ont été développés par les associations de patients ou en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques.

3.2.1) Page Facebook : Psoriasis Parlons en ! (66)

Développée par le Laboratoire Janssen, la Page Facebook Psoriasis : Parlons en ! s'attache à sensibiliser et informer le grand public sur les idées fausses et les préjugés qui sont largement répandus à propos du psoriasis. L'objectif de cette page est donc de lever les tabous sur le psoriasis, de lutter contre les idées fausses afin de favoriser son acceptation auprès de tous. Cela passe par différentes catégories de posts hebdomadaires. On retrouve des posts d'information médicale, de défis, d'actualités, de citations, de témoignages de patients et de conseils et astuces pour mieux vivre sa maladie au quotidien. Plus de 27000 personnes suivent cette page, partagent des publications et interagissent entre eux, une véritable communauté.

3.2.2) Web Série

Le 1^{er} septembre 2016, le laboratoire Janssen lance une web-série de plusieurs épisodes dans le but de sensibiliser les jeunes atteints de psoriasis, de les inciter à mener une vie normale, de balayer les idées reçues et les fausses idées et de les aider à dédramatiser. Cette web-série suit le quotidien de Julie, une adolescente qui a du psoriasis. Avec beaucoup d'humour, Julie explique ce qu'est le psoriasis et fait suivre aux internautes les différentes étapes de son parcours de soins. Elle donne également des petits conseils pour mieux vivre au quotidien avec la maladie tels que : comment éviter de se gratter ? Comment supporter le regard des autres ? Comment améliorer son hygiène de vie ? ... (67).

On peut visionner cette web-série sur la chaîne Youtube de Janssen France à l'adresse internet suivante :

https://www.youtube.com/playlist?list=PLfZwmNhrX2kwvUhd3NONy_NqoPIAA9fP0

3.2.3) L'application Dailypso (68)

DAILYPSO est une application mobile qui a été développée par le laboratoire Janssen en 2013. Elle a été conçue en collaboration avec l'Association de Patients France Psoriasis et le Dermatologue Morad LAHFA. Deux ans après son lancement, elle a été repensée afin de la rendre plus fluide et ajouter des fonctionnalités. Aujourd'hui, DAILYPSO est la première application mobile pensée et développée pour aider les personnes touchées par le psoriasis à mieux vivre au quotidien. Elle propose des informations de qualité pour mieux comprendre la maladie, de nombreux conseils thématiques pour améliorer son quotidien et un carnet de bord

interactif unique pour un suivi régulier de l'évolution de la maladie (figure 23). Grâce à des conseils et à du contenu adapté, l'application permet également de sensibiliser les patients au rhumatisme psoriasique. En résumé, DAILYPSO offre aux patients :

- Des informations de qualité pour tout savoir sur le psoriasis : son origine, ses différentes formes, son évolution, comment le traiter ? L'utilisateur peut retrouver facilement les réponses à toutes ses questions grâce à des informations actualisées régulièrement et validées médicalement.
- Des conseils pratiques pour mieux vivre au quotidien : hygiène, alimentation, activité physique, gestion de la douleur, vacances, travail ... L'utilisateur peut immédiatement accéder à de nombreuses fiches-conseils thématiques rédigées et validées par des patients et des Professionnels de Santé.
- Un carnet de bord interactif : suivi de ses traitements, prise de photo des plaques de psoriasis, évaluation des symptômes, identification des facteurs déclencheurs et évolution de son ressenti par rapport à la maladie. L'utilisateur peut découvrir dès aujourd'hui une nouvelle façon de suivre l'évolution de sa maladie au cours du temps et accéder à des conseils contextualisés en fonction de l'état de son psoriasis.
- D'autres fonctionnalités pratiques : rappels de traitement et de rendez-vous, coordonnées de médecins et Association de Patients, notifications thématiques.



Figure 23 : Exemple de fiche de Dailypso

3.2.4) Jeux éducatif

Le jeu éducatif « Théo et les psorianauts » est un jeu ludique destiné aux enfants de six à onze ans, atteints de psoriasis afin de leur apprendre à vivre avec leur psoriasis. Il donne également des explications sur la maladie et des conseils pour le quotidien. L'objectif est de donner les clés à l'enfant pour qu'il puisse gérer sa maladie et ses relations avec les autres enfants notamment face aux moqueries ou réflexions désobligeantes. C'est un jeu gratuit, il suffit de se connecter via l'adresse internet suivante : www.theoetlespsorianauts.fr (69).

3.2.5) Les communautés de patients

Il existe plusieurs plateformes communautaires de patients qui leur permet de pouvoir échanger entre eux sur la maladie, leurs traitements, leurs problèmes du quotidien et leurs astuces pour mieux vivre avec le psoriasis. Les sites de références sont « PatientsLikeme » et « Carenity ». On compte plus de 135 000 membres

inscrits sur Carenity. C'est une véritable source d'information, d'échange, de partage, cela permet aussi aux patients de suivre l'évolution de leur santé et de faire évoluer la recherche médicale grâce à des enquêtes en ligne.

Ce type de réseau social serait intéressant à développer pour l'ensemble des praticiens prenant en charge le psoriasis. Cela leur permettrait d'échanger sur leur pratique quotidienne, d'évoquer des cas patients et rassurer les dermatologues « frileux » à l'utilisation des traitements systémiques et aux biothérapies.

3.3) L'éducation thérapeutique

Devenir acteur de sa maladie apparaît aussi comme une solution pour gagner en connaissance et en confiance. L'éducation thérapeutique est incontournable pour ces patients. En France, l'éducation thérapeutique est devenue une priorité pour la prise en charge de maladies chroniques telles que le diabète, le psoriasis, l'hypertension...mais aussi lorsque les patients suivent des traitements tels que les anti-vitamine K (AVK), les immunosuppresseurs, les antalgiques ou les biothérapies. Pour les patients psoriasiques, il est important de suivre des programmes d'éducation thérapeutique afin de se donner le plus de chances possibles pour la réussite du traitement.

3.3.1) Définitions (70)

La haute autorité de santé (HAS) définit l'éducation thérapeutique comme ce qui « vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle est un processus continu, qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. ». Les professionnels de santé transmettent leur savoir

faire aux patients. Cela leur permet d'acquérir ou de maintenir les compétences nécessaires pour gérer au mieux la vie avec leur maladie chronique. Les patients gagnent ainsi en autonomie car ils deviennent acteur de leur prise en charge.

3.3.2) En pratique (71)

Indépendamment de la maladie chronique et des compétences à développer, un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) doit être mis en œuvre à partir d'un programme et d'une planification par étapes.

La HAS propose un cadre logique et cohérent pour l'action des professionnels de santé. Chacune des 4 étapes recommandées s'inscrit dans la continuité de la précédente.

- **La première étape** consiste à identifier les besoins, les attentes et les connaissances de chaque patient.
- **La seconde étape** consiste à formuler avec le patient les compétences à acquérir ou à mobiliser et à maintenir au regard de son projet, de la stratégie thérapeutique et de ses priorités, et à les négocier avec lui afin de planifier un programme personnalisé d'ETP. Cette phase passe par la sélection des contenus des séances, des méthodes et des techniques d'apprentissage.
- **La troisième étape** consiste à la planification et à la mise en place du programme. En fonction des besoins du patient et de ses proches les séances sont soit collectives, soit individuelles avec les professionnels de santé concernés et dure de 30 – 45 minutes.
- **La quatrième étape** est l'évaluation des compétences acquises par le patient. Elle permet de faire le point avec le patient sur ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire, comment il vit au quotidien avec sa maladie, ce qu'il lui reste

éventuellement à acquérir afin de lui proposer une nouvelle offre d'éducation thérapeutique.

3.3.3) Education thérapeutique dans la prise en charge du psoriasis (72) (73)

Aujourd'hui plusieurs hôpitaux ont mis en place des programmes d'ETP pour le psoriasis : Angers, Besançon, Bordeaux, Lille, Marseille, Nantes, Paris...

Dans cette pathologie, l'objectif de l'éducation thérapeutique est de placer le patient au centre de sa maladie et de son parcours de soins. Le patient doit devenir « acteur de sa maladie ». Pour une bonne observance et une adhésion au parcours de soins, il est important que le patient connaisse sa maladie et qu'il comprenne l'intérêt de ses traitements.

Le CHRU de Lille, a mis au point un programme d'ETP « Comment vivre au quotidien avec mon psoriasis ou ma dermatite atopique ? ». Le programme se découpe en plusieurs ateliers qui à terme permettront au patient d'obtenir les clés pour mieux vivre sa maladie. On retrouve des ateliers autour des thèmes suivants :

- Connaitre sa maladie,
- Comprendre son traitement topique, systémique et y participer,
- Améliorer son hygiène de vie : mieux manger et arrêter de fumer
- Mieux vivre au quotidien avec ma maladie.

Les séances sont collectives et plusieurs professionnels de santé sont présents (Médecin, Infirmier, Diététicienne, Tabacologue, Pharmacien, Psychologue).

3.3) Conclusion

Ces exemples montrent que l'éducation thérapeutique, l'émergence des applications Smartphones et des communautés de patients sont des nouvelles approches de la prise en charge du psoriasis. Le patient est au centre de la pathologie et devient « acteur de sa maladie ». L'objectif est d'apporter les connaissances nécessaires et un savoir-faire optimal au patient afin qu'il puisse gérer au mieux son quotidien. C'est également trouver des solutions aux difficultés rencontrées par le patient et d'améliorer le lien entre les patients.

Conclusion

Bien que le psoriasis ne soit pas une maladie mortelle, c'est n'est pas une maladie banale. Affectant la peau, organe visible de tous, cette maladie chronique a un fort impact sur la qualité de vie des patients entraînant chez certains un dégoût, une dévalorisation d'eux même. Les traitements actuellement disponibles permettent de contrôler les symptômes et les poussées. L'évolution et le développement de nouveaux médicaments a permis une avancée majeure dans la prise en charge. En effet, on est passé de traitements fastidieux comme les goudrons ou les crèmes à appliquer quotidiennement, à des injections trimestrielles grâce aux biothérapies. Cependant les traitements sont suspensifs et non curatifs et l'arrêt des traitements est régulier. Il est donc primordial d'accompagner au mieux les patients pour limiter ces arrêts. L'éducation thérapeutique et les différents outils disponibles pour dédramatiser, informer et accompagner sont complémentaires aux médicaments pour la prise en charge de ces patients. Rendre le patient « acteur de sa maladie » permet d'avoir une meilleure observance et une meilleure adhésion à la prise en charge.

Tables des figures

Figure 1 : Photo de lésions de psoriasis en plaques. (A : petites plaques ; B: plaques épaisses ; C: grandes plaques) (5)	19
Figure 2 : Photo de lésions de psoriasis inversé au niveau de la zone des aisselles(5)	20
Figure 3 : photo d'une lésion d'un psoriasis en goutte au niveau du tronc (5)	20
Figure 4 : photo d'une lésion de psoriasis érythrodermique (5)	21
Figure 5: photo lésion d'un psoriasis pustuleux (5)	22
Figure 6 : Photo de lésions de psoriasis unguéal. (4)	23
Figure 7 : Photo d'une lésion de psoriasis de la langue (8).....	23
Figure 8 : Photo de lésions de psoriasis et rhumatisme psoriasique (5)	25
Figure 10 (à gauche) : les signaux d'activation du lymphocyte (15) , (à droite) : Troisième signal dans le psoriasis (15).....	30
Figure 11 : activation des lymphocytes Th1 et Th17 (15).....	31
Figure 12 : cercle vicieux du psoriasis (18)	33
Figure 13: Formulaire de calcul du score PASI de la société française de dermatologie (20).	35
Figure 14 : Formulaire de calcul du score PGA de la société française de dermatologie. (22)	36
Figure 15 : Formulaire de calcul du score DLQI de la société française de dermatologie (22).	38
Figure 16 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du psoriasis (29).	43
Figure 17 : schéma d'initiation de l'apremilast (42)	57
Figure 18 : mécanisme d'action de Stelara®.....	64

Figure 19 : Résultats sur le pourcentage de réponses PASI 75 après 12 semaines de traitement	66
(étude ACCEPT) (55)	66
Figure 20 : Evolution du pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 au cours de l'étude(56).....	69
Figure 21 : Tableau comparatif des biothérapies utilisées dans la prise en charge du psoriasis. (61).....	72
Figure 22 : répartition des différents traitements pris par les patients de l'enquête « vivre le pso » (63).....	75
Figure 23 : Exemple de fiche de Dailyпсо	81

Bibliographie

1. Delamare J et al. Dictionnaire illustré des termes de médecine, 29ème Edition. 29ème édition. paris: MALOINE Ed; 2008. 1048p p.
2. Nicolas J-F. Psoriasis de la clinique à la thérapeutique. Jean Thivolet EJB; page 20.
3. Dubertret L. Le psoriasis : évolution et révolution. Medecine/Sciences. 2006;164-71.
4. Dubertret L et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. Br J Dermatol. 2006;p729–736.
5. Alan Menter, Alice Gottlieb, Steven R. Feldman. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. MD - J AM ACAD DERMATOL. mai 2008;58(5).
6. Dermatologie. 5e. s.l. Elsevier Masson; 2011. pp. 203-216.
7. White G. Atlas en couleurs de dermatologie. 2005;269-76.
8. Lorette G, Samimi M. Quand évoquer un psoriasis ? Revue du rhumatisme monographie. Elsevier Masson. 2011;140-4.
9. Nicolas J, Thivolet J. Psoriasis, de la clinique à la thérapeutique. In: Paris Edition John Libbey Eurotext. 1997. p. 239p.
10. [http : //www.mon_pso.net](http://www.mon_pso.net) : tout savoir sur le psoriasis et mieux vivre.
11. <http://francepsoriasis.org/mon-psoriasis/vivre-avec-le-psoriasis/mon-psoriasis-du-visage/>.
12. Item 123 - Psoriasis - Modules transdisciplinaires - Module 8. In: Ann Dermatol Venereol. 2012.
13. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016.
14. Villani A, Jullien D, Beaumel A, Larbre J. Le rhumatisme psoriasique. John Libbey Eurotext; 2014.
15. Nosbaum A, Nicolas J. Physiopathologie du psoriasis. In: Paris Edition John Libbey Eurotext. 2009. p. 11.
16. Lowes M., Russel C., Martin D., Towne J., Krueger J. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. Trends Immunol. avr 2013;174-81.
17. Bachelez H, Viguier M, Tebbey P., Suárez-Fariñas M, Costanzo A. The

- mechanistic basis for psoriasis immunopathogenesis: translating genotype to phenotype. *J Dermatol - Rep Workshop Venice 2012*. août 2013;283-6.
18. Nicolas J. Psoriasis - physiopathologie : comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bull L'Académie Natl Médecine*. janv 2014;198(1):17-30.
 19. Lignes Directrices Canadiennes Pour La Prise En Charge Du Psoriasis En Plaques June 2009. In: Association canadienne de dermatologie. 2009.
 20. <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/formulaire-de-calcul-de-score-pasi-239e58233872fe425ce7a8a3232d0265.pdf>.
 21. Richard M. Psoriasis : bilan préthérapeutique pratique. In: *Ann Dermatol Venerol*. 2011. p. 813-20.
 22. <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/scores-et-echelles.html>.
 23. Finlay A, Finlay AY. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 3(19):210-6.
 24. Gelfand J, Troxel A, Lewis J, Kurd S, Shin D, Wang X. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. In: *Arch Dermatol* 2007. 2007. p. 1493-9.
 25. Parier J. Le psoriasis et ses co-mobidités particulièrement le diabète. 2011.
 26. Parier J. <http://francepsoriasis.org/mon-psoriasis/les-maladies-associees/>.
 27. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. In: *Dermatology*. 2006. p. 1237.
 28. Parisi R. Global Epidemiology of Psoriasis. In: *Journal of Investigative Dermatology*. 2013.
 29. Psoriasis en plaques de l'adulte-Prise en charge [Internet]. Vidal Recos; 2017. Disponible sur:
https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis_en_plaques_de_l_adulte/prise_en_charge/
 30. Dorosz. 30e éd. MALOINE Ed; 2011.
 31. Pillon F, Buxeraud J. Les traitements locaux du psoriasis. *Actual Pharm*. sept 2015;54:21-5.
 32. Lettre d'information sur la PUVAthérapie. In: *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2011. p. 859-60.
 33. Pillon F, Buxeraud J. Prise en charge du psoriasis par la photothérapie, une

- alternative. In: Actualités Pharmaceutiques. 2015. p. 33-5.
34. Weinstabl A, Hoff-Lesch S, Merk H, Felbert V. Prospective randomized study on the efficacy of blue light in the treatment of psoriasis vulgaris. In: Dermatology. 2011. p. 223 : 51-9.
 35. Pfaff S, Liebmann J, Born M, Merk H, Von Felbert V. Prospective randomized long-term study on the efficacy and safety of UV-free blue light for treating mild psoriasis vulgaris. In: Dermatology. 2015. p. 231: 24-34.
 36. <http://francepsoriasis.org/lumiere-bleue-traitement-psoriasis/>.
 37. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Soriatane. 2014.
 38. Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par méthotrexate. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2011. p. 861-2.
 39. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Methotrexate. 2014.
 40. Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par la ciclosporine orale. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2011. p. 863-4.
 41. Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) de STELARA®.
 42. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT- OTEZLA.
 43. AVIS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Enbrel. 2009.
 44. AVIS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - BENAPALI. 2016.
 45. AVIS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - ERELZI. 2017.
 46. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet. janv 2006;29-35.
 47. AVIS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Remicade. 2006.
 48. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT- REMICADE.
 49. GOTTLIEB AB, EVANS R, LI S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J.Am. Acad. Dermatol. 2004;534-42.
 50. REICH K, NESTLE FO, PAPP K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis : a phase III, multicentre, double blind trial. Lancet. 2005;(366):1367-74.
 51. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT - HUMIRA.
 52. KG Gordon, RG Langley, C Leonardi et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind randomized

controlled trial and open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2006;(55):598-606.

53. Krueger G, Langley R, Leonardi C. A human interleukine-12/23 monoclonal antibody for the treatment of Psoriasis. N Engl J Med. 2007;356: 580-92.
54. Leonardi C. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Étude pivot du dossier d'AMM. Lancet. 2008;
55. AVIS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - Stelara. 22 juin 2011;
56. AVIS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Cosentyx. 2016.
57. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;(371):326-38.
58. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015;(73):400-9.
59. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT - TALTZ.
60. K.B. Gordon, A. Blauvelt, K.A. Papp, R.G. Langley, T. Luger, M. Ohtsuki, K. Reich, D. Amato, S.G. Ball, D.K. Braun, G.S. Cameron, J. Erickson, R.J. Konrad, T.M. Muram,, B.J. Nickoloff, O.O. Osuntokun, R.J. Secrest, F. Zhao, L. Mallbris, and C.L. Leonardi. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. NEJM. juin 2016;(375):345-56.
61. <https://www.vidal.fr/>.
62. <https://www.points-psoriasis.fr/les-points-psoriasis/les-points-psoriasis/>.
63. <https://www.points-psoriasis.fr/mieux-vivre/enquete-vivre-pso/>.
64. Nadia AUZANNEAU, Stéphanie CHARDRON, Claire URBAN. Rapport sur les discriminations des patients souffrant de psoriasis. fevrier 2015;
65. Nadia AUZANNEAU, Stéphanie CHARDRON, Louis-Cédric DUBOIS. Rapport sur les idées reçues des Français sur le psoriasis. juill 2012;
66. <https://www.facebook.com/Psoriasisparlonsen/>.
67. <http://www.reso.resopso.fr/actualites/>.
68. <http://www.janssen.com/france/dailypso-votre-allie-face-au-psoriasis>.
69. <http://theoetlespsorianautes.fr/>.

70. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp.
71. HAS. GUIDE MÉTHODOLOGIQUE - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. 2007.
72. <http://etap.paca.ars.sante.fr/c/etap/detail/23370/education->.
73. <http://www.crrcetp.fr/carte-interactive/chru-lille-psoriasis-dermatite-atopique>

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : Louyer
Prénom : Pauline

Titre de la thèse : Le psoriasis, intérêts et limites des nouveaux traitements.

Mots-clés : adalimumab, anti-TNF α , biothérapies, éducation thérapeutique, e-santé, photothérapie, psoriasis, rhumatisme psoriasique, secukinumab , ustekinumab

Résumé :

Le psoriasis est une maladie cutanée chronique qui touche 2 à 3% de la population et qui se manifeste par la présence plaques érythémateuses et de squames. Les traitements actuellement disponibles limitent les symptômes et contrôlent les phases de poussées. Ces traitements ne permettent pas la guérison, le psoriasis étant une maladie incurable. Beaucoup de patients ne sont pas observant et arrêtent régulièrement les traitements. L'éducation thérapeutique est nouvelle approche dans la prise en charge du psoriasis qui permet placer le patient au cœur de sa pathologie afin de le rendre « acteur de sa maladie » et ainsi d'améliorer sa qualité de vie, l'observance et l'adhésion aux traitements.

Membres du jury :

Président : Roger Nadine, Maitre de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Université Lille 2

Assesseur(s) : Carnoy Christophe, Maitre de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Université Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : Florack Fabien, Pharmacien d'officine à la Grande pharmacie de Paris- Lille