

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 8 Juillet 2019
Par Mme LOCUFIER Gwendoline**

**PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS
PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

Membres du jury :

Président : Pr DINE Thierry, PU-PH Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Pr DINE Thierry, PU-PH Université de Lille

Assesseur(s) :

Mme CARRIE Hélène, Maître de conférences en pharmacologie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme MARIS Pauline, Pharmacien d'officine, Pharmacie du Tilleul à Wattrelos



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 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.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
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
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
M.	DHIFLI	Wajdi	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
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
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 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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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.

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Mr le Professeur Thierry DINE pour m'avoir accompagnée tout au long de la réalisation de cette thèse. C'est grâce à votre disponibilité, votre réactivité, votre écoute et à vos conseils que celle-ci a pu être réalisée.

Je remercie également Mme le Professeur Hélène CARRIE pour avoir accepté de participer au Jury de cette thèse dans de si brefs délais malgré vos autres obligations.

J'adresse également toute ma gratitude à l'équipe de la pharmacie des hauts de France pour m'avoir motivée à réaliser cette thèse afin de faire partie de leur équipe. A Mr Lorenzo DI GIOVANNI pour m'avoir libéré du temps dans les derniers instants, à Carole pour ses précieux conseils, ainsi qu'à toute l'équipe pour leurs encouragements.

Je dédie cette thèse à mes parents qui m'ont soutenue pendant de si longues années au cours de mon parcours universitaire. Merci à vous deux pour avoir toujours été présent à mes côtés et l'être encore aujourd'hui. Je réalise chaque jour la chance que j'ai d'avoir des parents tels que vous.

Je remercie mes frères et sœurs, tous mes proches. Plus particulièrement ma petite sœur, Maeva. Tu es arrivée dans la famille au moment où on s'y attendait le moins et tu nous combles de bonheur.

Je remercie également mes amis, notamment Pauline, mon premier binôme en pharmacie, pour avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse. C'est une chose qui m'a beaucoup touchée.

Enfin, je tiens à remercier une personne qui n'est entrée que tardivement dans ma vie et qui pourtant a déjà eu une influence incroyable sur celle-ci. Clément, tu me soutiens, me motives, me fais rire et me supportes tous les jours. Merci mon amour.

INTRODUCTION 11

**I. PHYSIOPATHOLOGIE ET FORMES CLINIQUES DU PSORIASIS
13**

A. Définition et épidémiologie du Psoriasis 13

- 1. Définition..... 13
- 2. Epidémiologie 13

B. Physiopathologie..... 14

- 1. Rappel sur la peau 14
 - a. Epiderme..... 14
 - b. Derme 16
 - c. Hypoderme..... 17
- 2. La peau au niveau des lésions psoriasiques..... 17
- 3. Mécanisme lésionnel actuel – facteurs déclenchants 18
 - a. Prédisposition génétique..... 18
 - b. Le cercle vicieux du psoriasis 19
 - c. Les différents facteurs déclenchants..... 22
 - (1) Facteurs infectieux..... 22
 - (2) Facteurs mécaniques..... 22
 - (3) Facteurs médicamenteux..... 22
 - (4) Facteurs psychologiques (stress, etc.) 23
 - (5) Facteurs de gravité / Hygiène de vie (alcool, tabac)..... 23

C. Formes cliniques du psoriasis..... 23

- 1. Le psoriasis en plaque : forme commune du psoriasis 23
- 2. Le psoriasis en goutte 24
- 3. Localisation particulière de psoriasis..... 25
 - a. Psoriasis du cuir chevelu 25
 - b. Psoriasis inversé ou psoriasis des plis. 25
 - c. Psoriasis unguéal..... 26
 - d. Psoriasis palmoplantaire 27
 - e. Psoriasis du visage 28
 - f. Psoriasis génital..... 28
- 4. Formes plus graves 29
 - a. Psoriasis érythrodermique 29
 - b. Psoriasis pustuleux 30
 - c. Psoriasis arthropathique ou rhumatisme psoriasique. 30

II. TRAITEMENTS DU PSORIASIS 32

A. Principes généraux du traitement.....	32
1. Prise en charge du psoriasis	32
2. Le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	33
3. Le score DLQI (Dermatology Life Quality Index).....	34
B. Les traitements locaux.....	36
1. Les émoullients.....	37
2. Les kératolytiques.....	37
3. Les dermocorticoïdes	38
a. Mode d'action – propriétés pharmacologiques :	39
b. Classification française des dermocorticoïdes.....	40
c. Choix du dermocorticoïde	41
d. Effets indésirables des dermocorticoïdes	42
e. Contre indication des dermocorticoïdes.....	42
4. Les dérivés de la vitamine D	42
5. Les rétinoïdes topiques ou dérivés de la vitamine A	45
C. La photothérapie	46
1. Généralités	46
2. Photothérapie par UVB à spectre étroit (TL-01).....	48
3. PUVAthérapie.....	49
D. Traitements systémiques	50
1. Acitrétine.....	51
a. Généralités.....	51
b. Mécanisme d'action	51
c. Posologie et mode d'administration	52
d. Contre indication.....	52
e. Précautions	52
f. Effets indésirables.....	53
g. Traitements associés	54
2. Immunosuppresseurs	55
a. Méthotrexate	55
(1) Mécanisme d'action	55
(2) Indications.....	55
(3) Spécialités disponibles.....	56
(4) Modalités d'administration	56
(5) Effets indésirables - Contre indication - Précautions	57
b. Ciclosporine	59
(1) Mécanisme d'action	59

(2) Indication.....	59
(3) Surveillance – Effets indésirables	60
3. Aprémilast.....	61
(1) Mécanisme d'action	61
(2) Indication.....	62
(3) Effets indésirables - précautions	62
4. Biothérapies.....	63
a. Anti TNF α	64
(1) Molécules disponibles.....	64
(a) Adalimumab	64
(b) Infliximab	65
(c) Etanercept	66
(d) Golimumab.....	67
(e) Certolizumab pegol	68
(2) Effets indésirables – Contre indications – précautions des anti TNF	69
b. Inhibiteurs des Interleukines	71
(1) Anti interleukines 12 – 23.....	71
(2) Anti interleukines 17.....	73
(a) Sécukinumab.....	73
(b) Ixékizumab	74
(c) Brodalumab	76
(d) Effets indésirables – précautions d’emploi des anti IL17	77
(3) Anti interleukines 23.....	77
III. PRISE EN CHARGE ET CONSEILS EN OFFICINE	79
A. Généralités	79
B. L’ordonnance – conseils sur les traitements	80
C. Améliorer le quotidien - diminuer la survenue de périodes de crises – conseils associés	82
1. Soins de la peau.....	82
2. Prévenir les facteurs déclenchants :.....	86
CONCLUSION	89
BIBLIOGRAPHIE	90

INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique à expression cutanée dans la plupart des cas. Des complications au niveau des articulations peuvent parfois survenir, on parle de rhumatisme psoriasique. Selon les dernières estimations, 2 à 3% de la population mondiale serait atteinte. Si l'on se concentre sur la France, 1,5 à 3 millions de personnes seraient concernées (aussi bien les hommes que les femmes).

C'est l'une des pathologies de la dermatologie qui a bénéficié de progrès rapides et significatifs, notamment grâce à la meilleure compréhension des circuits de l'inflammation cutanée et systémique qui génèrent ces lésions. Cependant, tous les mécanismes impliqués dans cette pathologie ne sont pas totalement élucidés, d'autant plus que de nombreux facteurs peuvent entrer en compte (génétiques, traumatismes cutanés, certaines infections ORL, le stress, la prise de certains traitements...).

Dans un premier temps, j'effectuerai un petit rappel sur l'histologie et l'immunité de la peau pour permettre de mieux comprendre par la suite la physiopathologie du psoriasis.

Je décrirai ensuite les différents types de psoriasis. Il existe des formes bénignes de la maladie mais aussi des formes beaucoup plus étendues et plus graves. Il est important de mesurer le préjudice causé sur la qualité de vie du patient et les répercussions sociales. A ce titre, je détaillerai également les outils permettant d'évaluer la sévérité du psoriasis.

Dans un second temps, je rappellerai l'ensemble des traitements actuellement disponibles. Il n'existe malheureusement pas de traitement curatif du psoriasis. Il s'agit de traitements au long cours, notamment lors des périodes de poussée. La diversité des traitements (locaux, photothérapie, systémiques, biothérapies...) permet une prise en charge individualisée en prenant en compte l'évaluation clinique des lésions, les traitements antérieurs reçus, le terrain ainsi que les attentes du patient.

Pour terminer, je parlerai du rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient atteint de psoriasis. Il pourra non seulement apporter de nombreux conseils de par ses connaissances (nécessité et méthode d'utilisation optimale des traitements, conseils hygiéno-diététiques, produits de parapharmacie) mais aussi orienter le patient.

I. PHYSIOPATHOLOGIE ET FORMES CLINIQUES DU PSORIASIS

A. Définition et épidémiologie du Psoriasis

1. Définition

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire érythémato-squameuse chronique. Il est caractérisé par un renouvellement épidermique accéléré avec hyperprolifération et trouble de la différenciation des kératinocytes.

Habituellement, le temps de turn-over cellulaire au niveau de l'épiderme est de 3 semaines à un mois. Chez une personne atteinte de psoriasis, ce temps est largement raccourci en passant de 3 à 6 jours.

La localisation des lésions est le plus souvent très caractéristique dans les formes communes : genoux, coudes, jambes, région lombosacrée, cuir chevelu, ongles.

Lié à une prédisposition génétique, le psoriasis peut être révélé par des facteurs environnementaux que nous détaillerons ultérieurement.

C'est une pathologie non contagieuse. Une fois déclenché, le psoriasis persiste toute la vie et se manifeste sous forme de poussées avec des intervalles et une sévérité imprévisible.

Des comorbidités peuvent être associées au psoriasis comme par exemple un rhumatisme inflammatoire, un syndrome dépressif, des troubles métaboliques et cardiovasculaires.

2. Epidémiologie

La prévalence du psoriasis dépend de facteurs démographiques, ethniques et environnementaux (ensoleillement).

Il peut débuter à tous les âges de la vie et touche autant les hommes que les femmes. L'âge de début moyen est évalué à 33 ans. Il existe deux pics de début de la maladie qui ont permis d'identifier deux types de psoriasis en plaques. Le type I a un début précoce avant 40 ans et a souvent une étendue sévère. Il s'agit d'une forme souvent familiale, associée à l'allèle HLA-Cw*0602. Le type II a un début plus

tardif, après 40 ans. Chez ces patients, les manifestations sont généralement moins agressives. (4)

B. Physiopathologie

Le modèle actuellement admis est que le psoriasis serait une maladie polymorphe. En effet, il existe une grande possibilité de facteurs génétiques de susceptibilité (en lien avec l'immunologie pour certains ou non immunologiques comme des anomalies primitives des kératinocytes pour d'autres), de mécanismes immunologiques et de facteurs déclenchants qui peuvent se combiner pour aboutir aux lésions de psoriasis.

Nous allons détailler l'ensemble de ces possibilités. Mais tout d'abord, un rappel sur l'histologie de la peau semble nécessaire.

1. Rappel sur la peau

La peau est le siège de nombreuses fonctions : fonction de protection, de thermorégulation, fonction sensorielle, fonction d'échange. Elle est constituée de 3 tissus superposés : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

a. Epiderme

L'épiderme est la structure la plus superficielle de la peau. Il est en perpétuel renouvellement. C'est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique mais il existe de nombreuses terminaisons nerveuses libres. Son épaisseur varie selon la région cutanée. Il est le plus épais au niveau palmo-plantaire. En fonction de son épaisseur, il est constitué de 4 ou 5 couches cellulaires. On y trouve plusieurs types de cellules : les kératinocytes à hauteur de 85%, les mélanocytes (système pigmentaire), les cellules de Langerhans (système immunitaire) et les cellules de Merkel (cellules du système nerveux). (2)

Les kératinocytes sont capables de se différencier en fabriquant de la kératine. L'architecture en strates de l'épiderme est l'expression morphologique des processus

de différenciation et de maturation cellulaire pour aboutir à la kératinisation. Le temps normal de renouvellement cellulaire est de 4 semaines.

La couche basale ou couche germinative est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est constituée d'une monocouche de cellules cylindriques ou cubiques qui se divisent en permanence pour donner deux cellules filles identiques. L'une migre vers la couche supérieure pour commencer sa différenciation tandis que l'autre reste sur place pour se diviser à nouveau. Elles sont disposées perpendiculairement sur les papilles dermiques. Il existe de nombreux systèmes de jonction pour maintenir l'ensemble, notamment des hémi-desmosomes entre l'épiderme et le derme. (1) (9)

La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi est constituée de 3 à 6 couches de cellules. Elles sont de formes polyédriques et ont tendance à s'aplatir en évoluant vers les couches supérieures. Cependant leur noyau et les organites cytoplasmiques restent intacts. Il existe de nombreux desmosomes entre les cellules qui assurent une grande résistance mécanique à l'épiderme. (1) (9)

La couche granuleuse est formée de 2 à 4 couches de kératinocytes aplatis, leur noyau commence à dégénérer. Leur cytoplasme est rempli de grains de kératohyaline et de kératinosomes. La molécule qui constitue les grains de kératohyaline se nomme la profilagrine. La profilagrine se transformera en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes au niveau de la couche cornée de l'épiderme. Les kératinosomes sont de petits organites qui synthétisent une substance qui sera libérée par exocytose au niveau des espaces intercellulaires de la couche cornée et formera le ciment. (1) (2) (9) (10)

La couche claire ne s'observe que dans la peau très épaisse. Elle est constituée de plusieurs couches de cellules aplaties et claires d'aspect homogène. Elle est généralement visible uniquement au niveau de la peau épaisse, c'est à dire au niveau des paumes et des plantes. (1)

La couche cornée peut être constituée de 4 à 20 couches de cellules aplaties entièrement kératinisées. Les kératinocytes ne contiennent plus de noyau ni d'organites, ni de kératohyaline. On les appelle dorénavant les cornéocytes. Certaines cellules dans les couches les plus superficielles vont desquamer après la

lyse du ciment intercellulaire. L'enveloppe cornée des cornéocytes joue un rôle important dans la fonction barrière de la peau. (1)

Comme nous l'avons précisé précédemment, l'épiderme renferme également trois autres types de cellules en moindre proportion :

Les Mélanocytes qui synthétisent la mélanine. Ils sont principalement situés dans la couche basale et sont de forme étoilée pour s'insinuer entre les kératinocytes. Ils permettent d'assurer la protection solaire de la peau par transfert de pigments de mélanine vers les kératinocytes. La mélanine absorbe les rayons UV du soleil et protège ainsi les cellules dont l'ADN est sensible à ce type de rayonnement. (1) (10)

Les cellules de Langerhans sont des cellules appartenant au système immunitaire. Ce sont les cellules présentatrices de l'antigène de la peau. Elles sont produites au niveau des organes hématopoïétiques puis migrent dans l'épiderme où elles vont capter les antigènes étrangers et les ré-exprimer en surface avec les molécules du CMH de classe II. Elles vont ensuite migrer vers les ganglions lymphatiques pour présenter les particules antigéniques aux lymphocytes T. (1) (2) (10)

Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-endocrines. Elles fonctionnent comme des mécanorécepteurs. (1)

b. *Derme*

C'est un tissu conjonctif vascularisé qui soutient l'épiderme et le rattache au tissu sous cutané, l'hypoderme. On y trouve des fibres nerveuses et des récepteurs sensoriels. Il est divisé en 2 couches :

Le derme papillaire en superficie (constitué des papilles dermiques qui s'imbriquent aux crêtes épidermiques). C'est un tissu conjonctif fin, lâche, riche en fibres de collagène et en fibres élastiques. (1)

Le derme réticulaire, plus en profondeur, est plus épais et plus dense. Il constitue la majeure partie du derme et est en relation avec l'hypoderme. Il y a davantage de fibres et moins de cellules. (1)

Comme tout tissu conjonctif, le derme contient des cellules, des fibres (collagènes et élastiques) et une matrice extracellulaire.

Les principales cellules sont les fibroblastes. Il contient également des cellules impliquées dans les mécanismes de défense de l'organisme (macrophages, mastocytes et leucocytes). (1) (2)

c. Hypoderme

Il est constitué de lobules graisseux séparés par des cloisons fibreuses interlobulaires, servant de passage aux vaisseaux sanguins, lymphatiques et aux nerfs destinés au derme. L'épaisseur de la couche adipeuse varie selon la localisation topographique. (1)

2. La peau au niveau des lésions psoriasiques

L'analyse anatomopathologique d'une biopsie cutanée de lésion psoriasique est rarement utile. Toutefois, lorsque l'on s'intéresse à l'histopathologie de cette lésion, on constate de nombreux changements au niveau de l'épiderme ainsi que du derme.

On constate au niveau de l'épiderme (4) (5) (7):

- Une acanthose (épaississement de l'épiderme) lié à une prolifération excessive des kératinocytes
- L'épaisseur de la couche granuleuse dans laquelle débute habituellement la différenciation terminale est réduite.
- Un recrutement de lymphocytes T et surtout de polynucléaires neutrophiles qui peuvent se regrouper pour former des micro-abcès.
- Une hyperkératose avec parakératose. En effet, la couche cornée de l'épiderme est formée de cornéocytes incomplètement différenciés qui contiennent encore leur noyau.

Au niveau du derme, on constate un allongement des papilles dermiques et des vaisseaux néoformés dilatés. Cela explique l'érythème au niveau des plaques de psoriasis. (4) (5) (7)

Il existe également un important infiltrat à lymphocytes T CD4 et CD8 dans l'épiderme et le derme.

Il existe donc des processus inflammatoires mis en jeu dans le psoriasis qui aboutissent à une hyperplasie kératinocytaire, une augmentation du réseau vasculaire cutané et un infiltrat riche en Lymphocytes T. (5)

3. Mécanisme lésionnel actuel – facteurs déclenchants

L'origine exacte de la maladie est inconnue.

Lié à une **prédisposition génétique**, le psoriasis serait révélé par des **facteurs environnementaux** qui peuvent varier au cours du temps (traumatismes, infections, stress, certains traitements). Le processus serait initié par une **réaction immunitaire inflammatoire** au cours de laquelle les cellules dendritiques et les Lymphocytes T jouent un rôle prépondérant.

a. Prédisposition génétique

Le taux de concordance de la maladie pour les jumeaux monozygotes (65 à 72%) se révèle plus élevé que pour les jumeaux dizygotes (23-30%). Les études montrent également que la prévalence de la maladie chez les enfants dont les deux parents sont atteints est de 50%, 16% si un seul des parents est atteint et diminue à 8% si aucun des parents n'est touché. (4)

La susceptibilité génétique a été rattachée à plusieurs régions chromosomiques distinctes et chacune de ces régions comprend de nombreux gènes potentiellement impliqués. Au moins 9 locus de susceptibilité ont été identifiés (PSOR 1 à 9). Les gènes candidats identifiés sont souvent impliqués dans l'immunité innée, l'immunité adaptative ou la fonction barrière de la peau. (22)

Le locus de susceptibilité PSOR 1 situé sur le chromosome 6p21 rend compte de 35 à 50% des cas de psoriasis en plaque de type I dans la population caucasienne. Ce locus est associé aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I

(CMH de classe I) et notamment l'allèle HLA-Cw6. Les patients porteurs de cet allèle présenteraient donc un risque plus élevé de développer la maladie.

PSOR 1 est également localisé à proximité du gène de la cornéodesmosyne qui est une protéine ayant un rôle dans le processus de desquamation. (4)

Des variants de susceptibilités identifiés au sein de PSOR 4 paraissent affecter quand à eux plus vraisemblablement la physiologie kératinocytaire. (22)

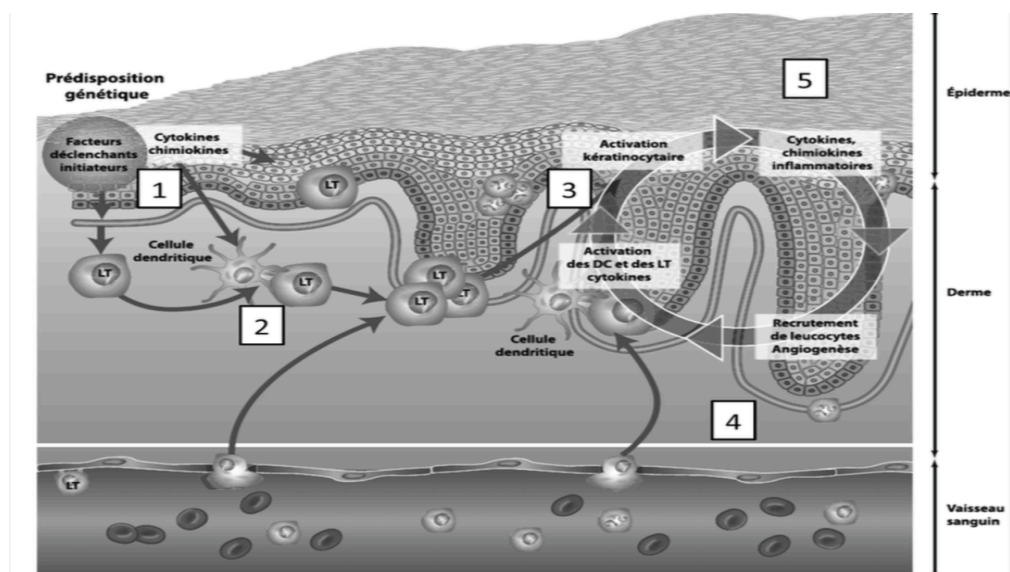
Les nombreux variants de susceptibilités identifiés témoignent donc de l'importance des mécanismes immunologiques mais aussi non immunologiques, tels que des anomalies primitives des kératinocytes.

Il faut cependant noter que l'effet de chaque allèle est souvent faible et que plusieurs d'entre eux doivent être associés pour permettre le déclenchement de la maladie.

b. Le cercle vicieux du psoriasis

Initialement, un ou plusieurs facteurs déclenchants que je détaillerai par la suite vont stimuler les cellules dendritiques de la peau qui elle même permettront d'activer les Lymphocytes T.

C'est l'interaction permanente entre les cellules dendritiques, les lymphocytes et les kératinocytes («cercle vicieux d'activation réciproque») qui vont induire les lésions et favoriser leur persistance et leur chronicité. (11) (19)



Nicolas Jean François – Bull. Acad. Natle Med, 2014, 198, n1, 17-30, séance du 21/02/14 (19)

La cascade immunologique est complexe.

Les cellules dendritiques de la peau sont des cellules présentatrices de l'antigène et elles assurent un lien entre l'immunité innée et l'immunité acquise. Elles sont également capables de produire des cytokines pro-inflammatoires.

Ce sont principalement les cellules de Langerhans (épiderme) et les cellules dendritiques dermiques. Ces cellules sont d'origine myéloïde.

Un autre type de cellules dendritique, cette fois-ci d'origine lymphoïde, a également été identifié dans le psoriasis. Ce sont les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC). (11) (22) (3)

A l'état normal, ces pDC sont peu présentes dans la peau saine.

Dans le psoriasis, les pDC sont recrutées par la peau suite à la production par les fibroblastes dermiques d'une chimiokine, la chimérine. Les pDC s'activent, stimulent les Toll-like récepteurs (TLR) et sécrètent de l'interféron alpha ($IFN\alpha$). Le processus d'activation de ces pDC pourrait appuyer l'hypothèse d'une origine auto-immune au psoriasis. En effet, de manière habituelle, les pDC ne s'activent pas en présence de l'ADN du soi. Cependant, la surexpression dans la peau psoriasique d'un peptide antimicrobien appelé LL37 (ou cathélicidine) qui se fixe sur l'ADN va aboutir à la formation d'un complexe LL37/ADN du soi qui va stimuler TLR9 et aboutir à la production d' $IFN\alpha$ par les pDC. Cet $IFN\alpha$ activera à son tour les cellules dendritiques myéloïdes. On a donc une rupture de la tolérance de l'ADN du soi. (11) (22) (4)

Au final, l'activation des cellules dendritiques va permettre de sécréter plusieurs cytokines ($TNF\alpha$, $IFN\alpha$, IL-12, IL23..) qui permettront à leur tour de recruter des LT vers les cellules dendritiques. L'interaction directe entre cellules dendritiques et LT, étape essentielle dans l'initiation du psoriasis permettra par la suite l'activation, la différenciation et la prolifération des LT. (11) (22) (7)

L'interaction entre les cellules dendritiques et les LT met en jeu de nombreuses molécules.

Premièrement, la reconnaissance du complexe CMH/peptide antigénique par un récepteur du LT (TCR) spécifique de l'antigène. C'est le premier signal d'activation des LT naïfs. Dans le psoriasis, il s'agit surtout de peptides présentés par les molécules du CMH de classe II qui vont stimuler des LT auxiliaires CD4+.

Des signaux de costimulation vont ensuite permettre l'activation complète des LT.

Ensuite, la cellule dendritique va sécréter des cytokines permettant la différenciation des LT CD4+ en cellule effectrice puis leur prolifération. (11) (22) (4) (19)

Il existe différents types de LT CD4+ effecteurs (Th1, Th2, TH17) et cela dépendra du type de cytokines produites par la cellule dendritique.

Dans le psoriasis, l'IL-12 et l'IL-23 sont retrouvées de manière prépondérante et favorisent donc la polarisation en Lymphocytes Th1 et Th17 qui seront retrouvés en quantité importante au niveau des plaques de psoriasis. (11) (22) (7)

Chaque sous population de Lymphocyte sécrètera par la suite un panel de cytokines qui lui est propre :

Th1 sécrètera préférentiellement $TNF\alpha$ et $IFN\gamma$. Or ces cytokines favoriseraient le développement et la persistance des lésions psoriasiques. Elles activeraient des voies de transcription intracellulaires (NF-kB, STAT-1), régulant ainsi l'expression de nombreuses molécules impliquées dans l'inflammation comme par exemple :

VEGF (vascular endothelial growth factor), médiateur important dans la croissance et le remodelage vasculaire. On aura donc une augmentation du réseau vasculaire.

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) et VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) permettant ainsi de faciliter la circulation des leucocytes dans les tissus. (11) (22) (19)

Th17 sécrètera préférentiellement IL-17, IL-22 et $TNF\alpha$ qui vont favoriser le recrutement cellulaire, l'hyperplasie kératinocytaire et l'angiogénèse.

L'hyperprolifération kératinocytaire semble induite par les Lymphocytes Th1 et Th17 qui activent les kératinocytes cutanés. Ces kératinocytes activés vont donc produire à leur tour des cytokines favorisant l'inflammation, le recrutement des Lymphocytes et la dérégulation de leur propre prolifération. (11)

Habituellement, les réponses immunitaires ne durent pas grâce à un phénomène de régulation par les Lymphocytes T régulateurs (Treg). Il apparaît que chez les patients psoriasiques, l'activité suppressive des Treg serait diminuée et serait donc responsable de la chronicité de la réponse inflammatoire. (11) (4)

c. Les différents facteurs déclenchants

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation des cellules dendritiques sensibilisées par les kératinocytes constitue une étape clé et peut être liée à différents facteurs déclenchants responsables de l'initiation de lésions ou de l'exacerbation des poussées.

(1) Facteurs infectieux

Certaines infections ORL bactériennes ou virales peuvent engendrer le psoriasis ou l'aggraver. Des exemples de psoriasis de l'enfant et de l'adolescent ont débuté à la suite d'épisodes infectieux rhinopharyngés (Streptocoques β hémolytiques). Il s'agit le plus souvent de psoriasis en gouttes.

La survenue ou l'aggravation d'un psoriasis au cours de l'infection par le VIH est également possible. (7) (12) (13)

(2) Facteurs mécaniques

Les traumatismes cutanés peuvent être le siège d'apparition d'une nouvelle plaque de psoriasis à l'endroit où la peau était saine jusqu'alors (phénomène de Koebner). Ces traumatismes peuvent être mécaniques (frottements avec des vêtements trop serrés, morsure, piqure d'insecte, grattage, tatouages, cicatrices irritées) ou thermiques (coups de soleil ou brûlures, forte transpiration, gelures). (13) (22) (31)

(3) Facteurs médicamenteux

Certains médicaments peuvent induire ou aggraver le psoriasis bien que l'importance de l'implication de certains soit encore débattue (sels de lithium, cyclines, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquants, interféron alpha, antipaludéens de synthèse, anti-inflammatoires non stéroïdiens).

On peut également noter un phénomène de rebond important possible, voir le développement de formes graves (psoriasis érythrodermique ou pustuleux généralisé) suite à l'arrêt rapide d'une corticothérapie générale. (7) (11) (31)

(4) Facteurs psychologiques (stress, etc.)

Le rôle des chocs émotifs et des traumatismes affectifs est important dans le déclenchement de la maladie ou la survenue de poussées chez 30 à 40% des patients psoriasiques. On peut en effet constater l'apparition d'un psoriasis suite à un deuil, lors d'une situation conflictuelle ou lors de contraintes socio-professionnelles. Les stress psychologiques provoqueraient une sécrétion accrue de neuromédiateurs à activité pro-inflammatoire et d'hormones surrénaliennes. (7) (11) (31)

(5) Facteurs de gravité / Hygiène de vie (alcool, tabac)

L'alcool est un facteur aggravant chez l'homme alors que le tabac favorise plutôt la survenue de la maladie. Une augmentation de l'incidence du psoriasis a été retrouvée en cas de tabagisme actif et passif mais aussi en cas de tabagisme sevré. On constate une diminution de ce risque seulement après un sevrage complet de 20 ans.

Ce sont également des facteurs de résistance thérapeutique.

La surcharge pondérale serait également un facteur de résistance au traitement. (7)

C. Formes cliniques du psoriasis

Le diagnostic du psoriasis est essentiellement clinique. Le psoriasis peut prendre différentes formes, aspects et se localiser sur différentes régions du corps plus ou moins étendues.

1. Le psoriasis en plaque : forme commune du psoriasis

C'est la forme la plus fréquente puisqu'elle représente 80 à 90% des personnes atteintes de psoriasis.

Les lésions cutanées typiquement décrites sont des plaques érythémato-squameuses, bien délimitées, arrondies, ovalaires ou polycycliques et de taille variable.

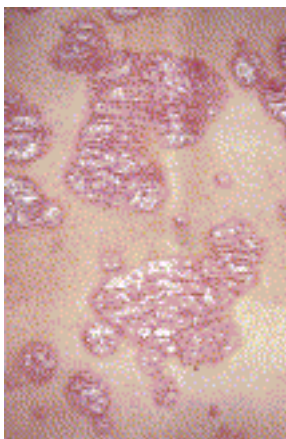


Figure : lésion érythémato-squameuse (campus.cerimes.fr/dermatologie)

Elles sont plus ou moins épaisses et recouvertes de squames blanches, argentées ou plus rarement jaunâtres. Lorsque les squames atteignent une épaisseur importante, notamment dans les zones de flexion, des fissures peuvent apparaître au niveau de ces lésions qui deviennent alors douloureuses.

Sous les squames et à leur périphérie, la peau présente une couleur qui peut aller du rose au rouge plus ou moins prononcé.

Le plus souvent, ces lésions sont multiples et se répartissent symétriquement sur le tronc et les membres.

Il existe des localisations habituelles comme les coudes, les bords cubitaux des avant-bras, les genoux, la région pré-tibiale, la région lombosacrée, le cuir chevelu, la région rétro-auriculaire.

La disparition d'une lésion de psoriasis ne laisse pas de cicatrices.

Le prurit est décrit de manière inconstante. (20) (7) (4) (5)

2. Le psoriasis en goutte

On le retrouve préférentiellement chez l'enfant et le jeune adulte.

Il est caractérisé par de nombreuses petites lésions de moins de 1cm, lenticulaires, érythémateuses, initialement peu ou pas squameuses. Les lésions prédominent généralement sur le tronc et la racine des membres.

Il survient généralement de manière secondaire à un épisode infectieux, le plus souvent à une infection rhinopharyngée à streptocoque β hémolytique.

L'évolution de ces poussées chez les jeunes enfants est généralement spontanément résolutive.

Il arrive cependant que certains patients développent à terme un psoriasis chronique en plaque. (20) (7) (4)

3. Localisation particulière de psoriasis

a. *Psoriasis du cuir chevelu*

C'est la localisation la plus fréquente puisque 50 à 80% des patients ayant un psoriasis commun peuvent présenter une atteinte simultanée du cuir chevelu. Il arrive cependant que cette atteinte soit circonscrite au cuir chevelu.

Les zones les plus fréquemment touchées sont le front, la nuque, les zones sus et rétro-auriculaires.

Les lésions peuvent parfois dépasser la lisière du cuir chevelu sans pour autant la dépasser de plus de 2 cm.

Une couronne séborrhéique est parfois décrite à la limite antérieure du cuir chevelu avec des lésions très inflammatoires.

Les lésions sont proches de celles du psoriasis en plaques. Les plaques érythémato-squameuses peuvent être isolées ou atteindre la totalité du cuir chevelu et former ce que l'on appelle un casque psoriasique. Le prurit est souvent évoqué.

La pathologie est non alopeciante, même si une raréfaction des cheveux peut être observée, notamment lorsque le prurit est important. (4) (20)

b. *Psoriasis inversé ou psoriasis des plis.*



psoriasis inversé : CEDEF – item 124 – UE 4 Psoriasis (7)

Il est principalement localisé au niveau des plis axillaires, inguinaux, sous mammaire, inter fessier, de la région génitale, des conduits auditifs externes, retro-auriculaires et au niveau de l'ombilic. On peut également le retrouver dans des plis liés au surpoids ou à l'obésité.

Du fait de la macération et du frottement existant dans ces régions, les lésions vont apparaître plutôt érythémateuses et brillantes, peu squameuses. On peut parfois retrouver des fissures au fond des plis qui peuvent se révéler douloureuses. (4) (20)

Chez le nourrisson, le psoriasis des langes décrit ce même type de lésion au niveau des plis et des convexités situés sous la couche.



psoriasis des langes : CEDEF – item 124 – UE 4 Psoriasis (7)

c. Psoriasis unguéal

Le psoriasis de l'ongle est présent chez 40 à 45% des patients. Le pourcentage augmente à 85% chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique.

Malgré sa prévalence élevée et son possible retentissement sur la qualité de vie du patient, le psoriasis unguéal est souvent négligé.

Il peut toucher un ou plusieurs ongles. En fonction de la localisation anatomique de la lésion et de sa sévérité, on pourra décrire différents aspects de l'ongle atteint.

Lorsque le psoriasis touche la matrice de l'ongle, on pourra constater des anomalies de surface : dépressions ponctuées cupuliformes (ongle en « dé à coudre »), des sillons ou des stries transversales, avec parfois perte de la transparence de l'ongle.

Lorsque le psoriasis touche le lit de l'ongle ou l'hyponychium, on pourra remarquer des anomalies de la coloration de l'ongle (tâches saumon, gouttes d'huile), une onycholyse (décollement jaunâtre de la tablette) et une hyperkératose sous unguéale pouvant être responsable d'un épaissement important de l'ongle atteint. (4) (20) (31)



psoriasis unguéal (http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/ref114_mahe.pdf)

d. Psoriasis palmoplantaire

Il touche la paume des mains et/ou la plante des pieds.

Les lésions sont souvent atypiques, rouges, squameuses ou parfois très kératosiques. Il se présente souvent sous un aspect pustuleux. Les zones atteintes sont extrêmement sèches et peuvent présenter des fissures douloureuses. Du fait de leur localisation, cela peut donc se révéler très invalidant pour le patient. (4) (20) (31)

Les plaques pourront parfois se rejoindre et s'étendre vers les chevilles ou les poignets.



psoriasis plantaire : (http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/ref114_mahe.pdf)

e. Psoriasis du visage

Le psoriasis du visage est plutôt rare (plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte) et peut prendre l'aspect d'une dermatite séborrhéique.

Les lésions sont souvent rouges avec de fines squames. Elles peuvent être localisées au niveau des ailes du nez, des sourcils, du front, des conduits auditifs externes. (4) (20) (13)

f. Psoriasis génital

Il est rarement présent de manière isolée.

Nous l'avons déjà évoqué en partie dans le psoriasis inversé.

L'atteinte génitale touche en moyenne plus souvent les hommes que les femmes.

Le psoriasis génital est fréquent chez la femme présentant un psoriasis et peut exister sous plusieurs formes.

Nous avons déjà évoqué la forme la plus courante présente lors du psoriasis inversé : il touche les plis inguinaux et se présente sous forme de grandes plaques érythémateuses peu squameuses.

Le psoriasis peut également être présent au niveau des zones pileuses de la vulve. A ce niveau, le prurit peut se révéler intense et entretenir par conséquent la chronicité des lésions.

Le psoriasis génital chez l'homme est également fréquent. Il peut être localisé au niveau de la verge, du scrotum et des plis inguinaux. Des taches érythémateuses non squameuses peuvent être visibles au niveau du gland. Des signes cliniques comme un prurit, des sensations de brûlures et des douleurs peuvent être présents. (4) (20) (7)

4. Formes plus graves

a. Psoriasis érythrodermique

Le psoriasis est l'une des causes les plus fréquentes d'érythrodermie. Il s'agit d'un psoriasis généralisé à plus de 90% de la surface corporelle. Il complique généralement un psoriasis déjà existant.



Psoriasis érythrodermique : http://allergo.lyon.inserm.fr/psoriasis_docs/Physiopathologie%20-%20Psoriasis.pdf

On distingue deux types de psoriasis érythrodermique.

La forme sèche, chronique. Elle correspond approximativement à un psoriasis chronique en plaque mais de manière beaucoup plus étendue. Des espaces de peau saine sont parfois préservés. Il existe une desquamation importante. On constate que l'état général du patient est conservé avec peu de complications viscérales.

La forme humide, instable. Elle est plus sévère que la forme sèche. Elle peut survenir brusquement. Elle peut parfois résulter d'une cause iatrogène comme par exemple une intolérance aux traitements (corticothérapie par exemple). Les lésions ont tendance à s'éloigner du phénotype psoriasique classique : elles sont diffuses sans intervalle de peau saine, érythémateuses avec présence d'un œdème. A la différence de la forme sèche, l'état général du patient va être altéré avec des

complications possibles : septicémie, anomalies de la thermorégulation, troubles hydro-électrolytiques, insuffisance cardiaque. (4) (20) (13)

b. Psoriasis pustuleux

Il peut apparaître de novo ou aggraver un psoriasis déjà présent. Ce psoriasis peut également être déclenché par divers traitements. Cette forme nécessite la migration de très nombreux polynucléaires neutrophiles au sein de l'épiderme, formant des pustules qui deviennent visibles.

Il existe deux types de psoriasis pustuleux

Le psoriasis pustuleux localisé palmo-plantaire. On constate des lésions érythémato-squameuses symétriques recouvertes de pustules. Ce sont des pustules aseptiques qui soit atteignent la couche cornée (peuvent confluer, on aura une desquamation périphérique), soit sont résorbées (tâches brunâtres). On a une évolution par poussées. Il est souvent responsable d'un handicap fonctionnel important.

Le psoriasis pustuleux généralisé (dit de Von Zumbusch) est beaucoup moins fréquent.

On observe de grandes plaques érythémateuses de couleur rouge vif qui vont être recouvertes de pustules essentiellement au niveau du tronc. Le début est brutal avec une altération de l'état général du patient. Le pronostic vital peut être en jeu et nécessite le plus souvent un traitement systémique. (4) (20) (13)

c. Psoriasis arthropathique ou rhumatisme psoriasique.

Il se retrouve chez environ 25 à 30% des patients atteints de psoriasis.

C'est un rhumatisme inflammatoire habituellement séronégatif pour le facteur rhumatoïde. On peut observer des anomalies radiologiques et des déformations articulaires. Il peut toucher les articulations axiales (vertébrales, sacro-iliaque) ou périphériques (genoux, doigts, orteils...). Il peut également être associé à une atteinte inflammatoire des insertions tendineuses (enthèses).

D'un point de vue chronologique, les lésions cutanées précèdent le plus souvent l'apparition du rhumatisme psoriasique en moyenne de 10 ans. Il arrive parfois que les lésions cutanées soient découvertes après les atteintes articulaires mais cela reste plus anecdotique.

Le diagnostic est difficile à établir mais il doit être systématiquement suspecté lorsqu'un patient atteint de psoriasis souffre de douleurs articulaires et d'une raideur matinale. (2) (20) (13)

II. TRAITEMENTS DU PSORIASIS

A. Principes généraux du traitement

1. Prise en charge du psoriasis

La prise en charge du psoriasis repose sur de nombreuses possibilités de traitement qui s'articulent essentiellement sur trois axes : les traitements locaux, la photothérapie et les traitements généraux.

La diversité des traitements permet une prise en charge individualisée du patient en prenant en compte différents facteurs :

- la gravité et l'étendue des lésions, leur localisation
 - le retentissement de celles-ci sur la qualité de vie du patient (préjudice fonctionnel, esthétique, relationnel). En effet, parfois le psoriasis peut entraîner un isolement social des patients pouvant aller jusqu'à la dépression.
 - l'historique des traitements reçus et leurs effets indésirables.
 - les attentes du patient et sa volonté de maintenir les périodes de rémission.
- La participation du patient dans le choix de la thérapeutique peut se révéler essentiel pour pallier à la non observance qui existe dans les traitements du psoriasis.

Il est essentiel de faire comprendre au patient que les traitements ne permettent pas la guérison de la maladie mais permettent de diminuer l'intensité des lésions et de diminuer la fréquence des phases de poussée. Ils permettront d'améliorer la qualité de vie du patient. (14)

Le traitement doit donc s'envisager au long cours et nécessitera une bonne relation médecin-malade.

Avant de passer en revue les différents traitements disponibles, nous allons d'abord parler des outils permettant d'évaluer la sévérité du psoriasis.

Ces outils vont permettre de mesurer deux critères importants pour permettre d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique :

- la sévérité clinique du psoriasis (score PASI)
- la qualité de vie du patient (score DLQI)

2. Le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

(15)

Il est évalué par le dermatologue.

Ce score est obtenu d'après une équation mathématique qui prend en compte la surface de peau atteinte, le niveau de rougeur, d'épaississement et de desquamation de la peau.

Calcul du score :

Ce score prend en compte 4 groupes de surfaces atteintes : tête (t), membres supérieurs (ms), tronc (tr) et membres inférieurs (mi) qui correspondent respectivement à 10, 20, 30 et 40% de la surface corporelle totale (cela permettra de pondérer les résultat par un coefficient 0,1 ; 0,2 ; 0,3 et 0,4).

Pour chacune de ces surfaces, on évalue la lésion élémentaire selon différents critères que l'on va coter de 0 (absent) à 4 (très sévère) : l'érythème (E), l'épaisseur ou l'induration (I) et la desquamation (D).

Score	0	1	2	3	4
Erythème	Pas de lésion	Rouge clair	Rouge	Rouge foncé	Rouge très foncé
Epaisseur ou induration	Pas de lésion	Surélévation légère nette à bords indistincts	Surélévation modérée à bords irréguliers	Surélévation marquée à bords durs	Surélévation très marquée à bords durs
Desquamation	Pas de lésion	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère

Chaque score régional obtenu va être multiplié par une valeur numérique (A) allant de 1 à 6 représentative de la surface corporelle atteinte

Score	0	1	2	3	4	5	6
Surface	Pas de lésion	0 à 9%	10 à 29%	30 à 49%	50 à 69%	70 à 89%	90 à 100%

Cette évaluation de la surface atteinte est très subjective, dépendante de la sensibilité des examinateurs et peut donc constituer une limite à ce score PASI. Il est indispensable que tous les intervenants se mettent d'accord sur la méthode à utiliser. L'une des méthodes avancée serait d'additionner la surface de chaque plaque en considérant comme référence que la paume de la main représente environ 1% de la surface corporelle.

Avec l'ensemble de ces critères on peut donc calculer le PASI :

$$\text{PASI} = 0,1 \times (\text{Et} + \text{It} + \text{Dt}) \times \text{At} + 0,2 \times (\text{Ems} + \text{ImS} + \text{Dms}) \times \text{Ams} + 0,3 \times (\text{Etr} + \text{Itr} + \text{Dtr}) \times \text{Atr} + 0,4 \times (\text{Emi} + \text{Imi} + \text{Dmi}) \times \text{Ami}$$

Le score PASI peut être compris entre 0 et 72. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est sévère. On parle de psoriasis modéré à sévère à partir d'un PASI supérieur à 10.

Une réponse PASI 75 signifie que le psoriasis a diminué de 75%.

3. Le score DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Il s'agit d'un questionnaire rempli par le patient lui-même. Il permet d'évaluer l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient au cours des sept derniers jours.

Il comprend 10 questions qui vont permettre d'évaluer différents critères : les symptômes, le traitement et la gêne occasionnée lors des activités quotidiennes ou sur le plan professionnel, l'impact de sa maladie sur sa vie sociale, ses loisirs et sa sexualité.

A chacune des questions, il existe 5 réponses possibles cotées de 0 (pas d'impact) à 3 (impact maximal) ou non concerné par la question.

Ces scores sont ensuite additionnés pour donner un score de 0 à 30.

Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère.

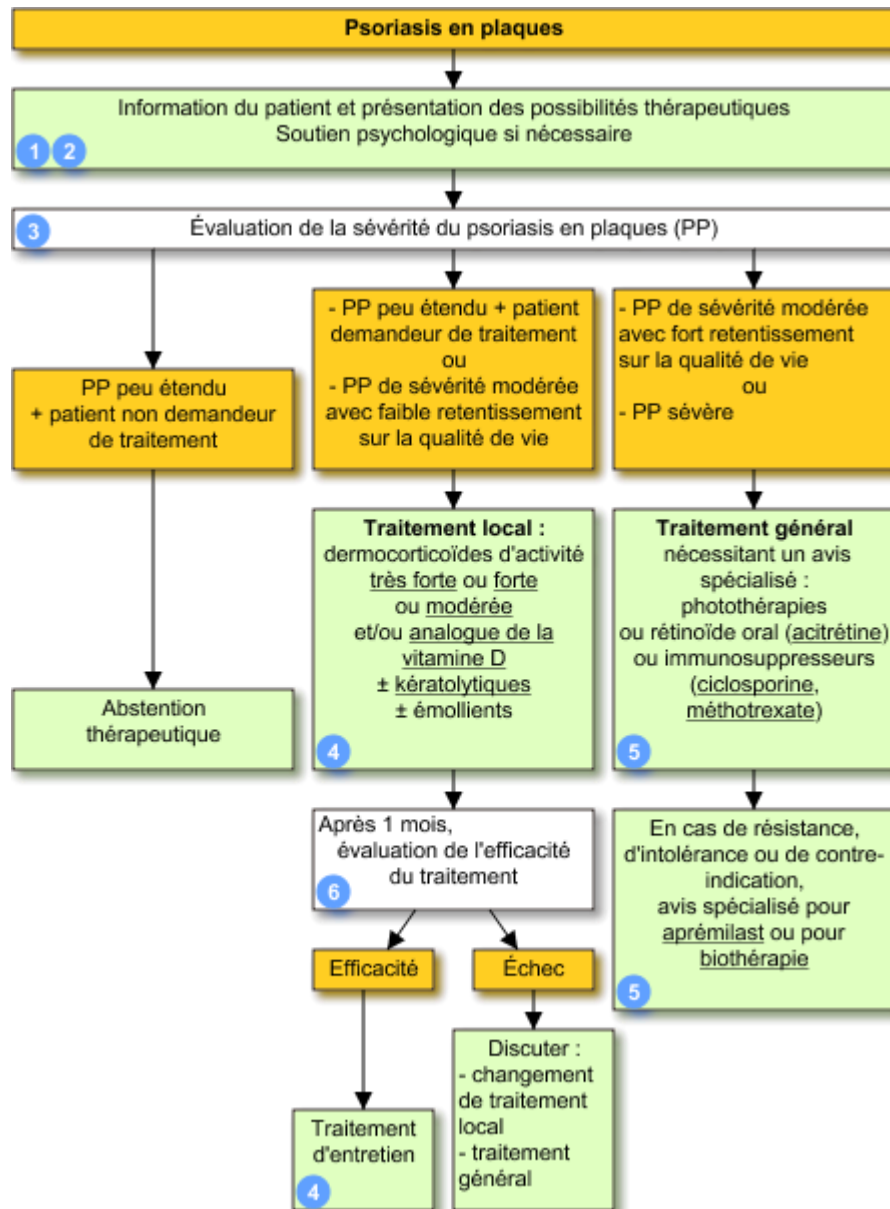
Un psoriasis est considéré comme modéré à sévère à partir d'un DLQI supérieur à 10. (15)

On sait désormais que le traitement doit être le plus adapté possible au profil du patient et au bénéfice qu'il en attend.

De manière générale, le traitement est souvent constitué de deux phases :

- un traitement d'attaque dont la finalité principale est de décaper les lésions afin d'obtenir un blanchiment partiel ou total de celles-ci.
- un traitement d'entretien visant à maintenir le bénéfice obtenu et à éviter les rechutes.

Il existe cependant quand même des recommandations de traitements permettant d'orienter la stratégie thérapeutique comme dans l'exemple ci dessous concernant le psoriasis en plaque. (8)



Vidal Recos 2019 (8)

B. Les traitements locaux

Ils constituent la thérapeutique de première intention dans le cas de lésions peu étendues. Dans les formes de psoriasis modérés à sévères, ils sont plutôt utilisés comme traitements adjuvants à d'autres traitements.

Les traitements locaux peuvent donc être utilisés seul ou associés entre eux pour améliorer leur efficacité ou leur tolérance. Ils peuvent également être associés aux traitements systémiques pour pallier à une poussée soudaine ou pour augmenter leur efficacité.

Ils permettent une prise en charge adaptée à la plupart des patients. Cependant, la galénique du produit doit être adaptée à la localisation et à l'aspect des lésions présentes. Les crèmes seront donc plutôt préconisées sur les lésions peu squameuses. Les pommades seront utilisées en cas de lésions très kératosiques. En ce qui concerne les atteintes du cuir chevelu, on va privilégier les lotion, gel ou shampoing.

Il existe peu de contre indication aux traitement locaux. Il faut simplement être vigilant sur la quantité de produits utilisée. En effet, les surfaces à traiter peuvent se révéler importante dans le psoriasis et le traitement peut nécessiter une application prolongée dans le temps, ce qui pourrait augmenter le risque de passage systémique, notamment chez les enfants.

On privilégiera le plus souvent ceux qui nécessitent une seule application par jour. En effet, il existe un réel problème d'observance en ce qui concerne les traitements notamment du au temps nécessaire pour les appliquer, à leur caractère peu agréable au niveau cosmétique voir irritant pour certains.

1. Les émollients

Les agents émollients ne s'utilisent pas en monothérapie mais peuvent venir en complément des autres traitements locaux et régionaux.

Ils ont un pouvoir hydratant qui peut se révéler nécessaire notamment au niveau des lésions psoriasiques squameuses ou pour pallier à la sécheresse parfois provoquée par les autres traitements topiques. On peut donc imaginer qu'ils permettront, en assouplissant la peau, une meilleure pénétration et efficacité des traitements topiques. (16)

2. Les kératolytiques

Les principaux kératolytiques utilisés dans le psoriasis sont l'acide salicylique et l'urée. Ils permettent de décaper les lésions hyperkératosiques en diminuant la cohésion entre les cornéocytes. Cela peut se révéler utile pour améliorer le taux de pénétration d'un autre traitement local associé ou avant une puvathérapie.

Dans le psoriasis, l'acide salicylique sera utilisé à des concentrations de 0,5 à 10% pour ses propriétés kératolytiques. Il peut être utilisé sous forme de préparation magistrale associé à un excipient gras type vaseline pour le corps ou hydrosoluble pour le cuir chevelu. Il est présent également dans des spécialités pharmaceutiques associés à un dermocorticoïde de classe II (bétaméthasone) ou de classe III (triamcinolone acetonide). Ils doivent s'appliquer uniquement sur les lésions hyperkératosiques ou squameuses. (23)

On retrouve par exemple dans l'association acide salicylique + bétaméthasone la spécialité Diprosalic® sous forme de lotion ou de pommade.

L'association acide salicylique + triamcinolone acetonide est représentée par la spécialité Localone® sous forme de lotion.

Ces traitements peuvent entraîner des effets indésirables tels que des irritations, brûlures, des fissures cutanées. Ils doivent donc être utilisés de manière adaptée, le rythme d'administration étant adapté à l'évolution de l'état hyperkératosique de la peau.

Les effets indésirables systémiques peuvent exister notamment lors de l'application sur de grandes surfaces et de manière prolongée, d'autant plus que l'acide salicylique va augmenter le passage cutané du dermocorticoïdes. Il convient d'être particulièrement vigilant chez les jeunes enfants.

L'urée devra être utilisée à une concentration supérieure à 10%. Le seul effet indésirable mentionné est l'irritation cutanée.

3. Les dermocorticoïdes

Ils sont largement utilisés dans le psoriasis et constituent le traitement local de référence.

Leur efficacité est très rapide et peut donc être une solution pour pallier à l'urgence de la situation.

a. *Mode d'action – propriétés pharmacologiques :*

Les dermocorticoïdes sont composés de glucocorticoïdes qui pourront modifier la transcription de certains gènes. En effet, ils vont se lier à un récepteur intracellulaire nommé $GR\alpha$. Cette liaison va permettre de découvrir un site de liaison à l'ADN. Le complexe glucocorticoïdes/ $GR\alpha$ migrera alors dans le noyau et permettra la liaison aux *positive ou negative glucocorticoïde Responsive Element* (p-GRE ou n-GRE) qui permettra respectivement l'activation ou l'inhibition de la transcription de certains gènes. (23)

Les dermocorticoïdes auront donc :

Une action anti-inflammatoire par :

- synthèse de facteurs anti-inflammatoires comme la lipocortine, l'IL-10
- l'inhibition de facteurs pro-inflammatoires comme le $TNF\alpha$, les cyclo-oxygénases de type 2, les interleukines, les leucotriènes.
- un phénomène de vasoconstriction locale, permettant de limiter l'œdème et l'érythème présent au niveau des lésions de psoriasis. (23)

Une action immunosuppressive et antimitotique par :

- une diminution des cellules de Langerhans qui sont des cellules épidermiques présentatrices de l'antigène aux Lymphocytes T.
- une diminution de la prolifération des Lymphocytes T et de leurs propriétés cytotoxiques.

Une action anti-régénération cutanée par diminution de la fonction des fibroblastes et des kératinocytes.

Ils permettent également de diminuer la sensation de démangeaison. (23)

b. Classification française des dermocorticoïdes

Ils vont être répartis en 4 classes en fonction de leur activité : classe I (activité très forte), classe II (activité forte), classe III (activité modérée), classe IV (activité faible).
Voici les principaux dermocorticoïdes utilisés résumés dans un tableau (8) :

	Molécule	Spécialité
Classe I : Activité très forte	Betaméthasone	Diprolène® 0,05% pommade
	Clobétasol	Clarelux® 500µg/g mousse Clobétasol® 0,05% crème Clobex® 500µg/g shampoing Derموال® 0,05% crème Derموال® gel
Classe II : Activité forte	Bétaméthasone	Bétaméthasone® 0,05% crème Diprosone® 0,05% crème Diprosone® 0,05% lotion Diprosone® 0,05% pommade Bétésil® 2,25 mg emplâtre Betneval® 0,1% crème Betneval® 0,1% pommade Betneval lotion® 0,1%(émulsion)
	Désonide	Locatop® 0,1% crème
	Diflucortolone	Nérisone® 0,1% crème Nérisone® pommade Nérisone Gras® pommade
	Difluprednate	Epitopic® 0,05% crème
	Fluticasone	Flixovate® 0,005% pommade Flixovate® 0,05% crème
	Hydrocortisone	Efficort hydrophile® 0,127% crème Efficort lipophile® 0,127% crème Locoid® 0,1% crème Locoid® 0,1% émulsion fluide Locoid® crème épaisse Locoid® lotion Locoid® pommade
Classe III : Activité modérée	Désonide	Locapred® 0,1% crème Tridesonit 0,05% crème

c. Choix du dermocorticoïde

Le choix de la classe et de la forme galénique du dermocorticoïde va dépendre de plusieurs facteurs : la localisation et la sévérité des lésions, la surface à traiter, l'âge du patient, la durée du traitement.

En ce qui concerne la forme galénique, le choix sera particulièrement orienté par la localisation des lésions. On préférera les crèmes pour traiter les lésions peu squameuses, suintantes, les plis ou les muqueuses. Les lotions, gels ou shampoings pourront être utilisés sur le cuir chevelu (la forme gel peut également être appliquée sur la peau). Les pommades quand à elles seront préférentiellement appliquées au niveau de lésions très kératosiques et squameuses, sur de petites surfaces.

Les dermocorticoïdes de classe I vont être utilisés sur des plaques de psoriasis limitées et résistantes. En particulier lorsque celles-ci sont localisées au niveau des coudes, des genoux, des paumes et des plantes (jamais au niveau du visage).

Les dermocorticoïdes de classe II peuvent être utilisés dans le traitement des lésions du psoriasis, notamment dans les plis et les zones pileuses, à l'exception des plaques trop étendues.

Enfin, les dermocorticoïdes de classe III peuvent aussi être utilisés dans les lésions localisées au niveau de plis ou des zones pileuses, sur les lésions étendues mais aussi en relais d'autres dermocorticoïdes d'activité plus forte.

En effet, la prise en charge du psoriasis par les dermocorticoïdes nécessite quelques précautions, notamment avec le phénomène de rebond possible à l'arrêt brutal d'une corticothérapie (réapparition ou aggravation des lésions). Il faudra donc assurer une décroissance progressive (sur plusieurs semaines ou mois), c'est à dire espacer les applications en passant d'une application par jour à une application tous les 2 à 3 jours par exemple, ou effectuer un relais avec un dermocorticoïde moins puissant.

Cette décroissance ne doit être commencée qu'après disparition totale (blanchiment) de l'inflammation. (8) (23)

d. Effets indésirables des dermocorticoïdes

Les effets secondaires sont principalement liés à l'activité du dermocorticoïde, à la durée du traitement, à l'utilisation en grande quantité sur de grandes surfaces et à l'état de la peau. Ils peuvent être locaux mais aussi systémiques notamment lorsque les règles de prescription (dosage, fréquence d'application) ne sont pas respectées.

On peut ainsi mettre en évidence des effets indésirables locaux cutanés tels que : l'atrophie cutanée, la dermite faciale rosacéiforme, les télangiectasies particulièrement redoutées sur le visage (dilatation des petits vaisseaux à la surface de la peau), une dépigmentation, une hypertrichose (pilosité accrue). Ces inconvénients disparaissent habituellement à l'arrêt de traitement. En revanche, des vergetures irréversibles peuvent apparaître.

Les effets indésirables systémiques restent rares et sont semblables à ceux d'une corticothérapie par voie générale (retard de croissance chez l'enfant, hypercorticisme surrénalien, prise de poids, hyperglycémie, fragilité osseuse...). Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement. Ces effets apparaissent surtout chez les jeunes enfants et/ou lors d'utilisation prolongée sur de grandes surfaces corporelles. (8) (23)

e. Contre indication des dermocorticoïdes

Leur utilisation est contre indiquée en cas d'infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires, de lésions ulcérées, d'acné et de rosacée, d'hypersensibilité à l'un des constituants. (8) (23)

4. Les dérivés de la vitamine D

Mécanisme d'action : (33)

Les précurseurs de la vitamine D sont synthétisés au niveau de la peau mais doivent subir une double hydroxylation au niveau du foie puis du rein pour donner le métabolite le plus actif de la vitamine D que l'on appelle le calcitriol (1-25 dihydroxyvitamine D3).

Une synthèse du calcitriol au niveau cutané par les kératinocytes a également été mise en évidence.

La vitamine D présente deux mécanismes d'action :

- mécanisme d'action non génomique : il est dû à la capacité de la vitamine D à augmenter le taux de calcium intracellulaire par différents mécanismes. Cette augmentation peut réguler des fonctions de prolifération et de différenciation.
- Mécanisme d'action génomique qui fait intervenir des récepteurs nucléaires spécifiques (VDR). Le complexe vitamine D/VDR va se fixer sur l'ADN et pourra ainsi moduler l'expression de certains gènes.

Un grand nombre de cellules possède des récepteurs à la vitamine D comme par exemple les kératinocytes et les Lymphocytes T.

De par ces processus, la vitamine D va inhiber la prolifération des kératinocytes et induire leur différenciation.

Elle a également d'importantes fonctions immuno-modulatrices en diminuant la fonction de présentation de l'antigène des cellules de Langerhans, en réduisant la production de cytokines et en inhibant la prolifération des Lymphocytes T.

A des fins thérapeutiques, divers analogues de la vitamine D sont disponibles (8):

- Calcipotriol : Daivonex® 50µg/g crème
- Calcitriol : Silkis® 3µg/g pommade

Il existe également une association betaméthasone-calcipotriol disponible sous différentes formes galéniques (8):

- Daivobet® 50µg/0,5mg/g gel
- Daivobet® 50µg/0,5mg/g pommade
- Enstilar® 50µg/0,5mg/g mousse cutanée, apparu en 2018. La formulation sous forme de mousse assure une meilleure pénétration des deux principes actifs au niveau de la barrière cutanée. Une fois pulvérisés, les solvants s'évaporent et les principes restent dissous dans la mousse. (26)

- Xamiol® 50µg/0,5mg/g gel

Les dérivés de la vitamine D sont moins rapidement efficaces que les dermocorticoïdes mais ils ont un profil de tolérance favorable à long terme qui en font une très bonne alternative comme traitement d'entretien.

En effet, ils vont avoir une efficacité proche sans pour autant avoir les effets secondaires retrouvés avec les dermocorticoïdes.

On ne retrouve donc pas de phénomène de rebond, pas d'atrophie cutanée. Cependant, une irritation cutanée peut survenir dans 20% des cas.

L'utilisation d'une forme combinée dermocorticoïde-dérivé de la vitamine D comme par exemple dans la spécialité Enstilar® est à privilégier en début du traitement, c'est à dire pendant la phase d'attaque. En effet, cette association va permettre d'augmenter la rapidité et la tolérance par rapport à l'utilisation de chacun en monothérapie. Au cours de la phase d'entretien, on pourra ensuite revenir à un dérivé de la vitamine D seul. (26) (27)

En terme de posologie, on recommande une application deux fois par jour en traitement d'attaque puis passage à une application par jour en phase d'entretien.

Lorsqu'ils sont associés à d'autres traitements, on se limitera à une application par jour.

Lorsqu'ils sont associés à un traitement systémique conventionnel ou à la photothérapie, ils permettent d'en diminuer la dose. Il faut cependant noter que les dérivés de vitamine D ne doivent être appliqués qu'après les séances de photothérapie.

Les dérivés de la vitamine D ne doivent par contre pas être associés avec l'acide salicylique que l'on pourrait retrouver dans les traitements kératolytiques.

Les modifications du métabolisme phosphocalciques sont rares quand les posologies recommandées sont respectées. Pour éviter la dose toxique, l'étendue des lésions ne doit pas excéder 40% de la surface corporelle totale (Il ne faut pas dépasser 100g de topique associé par semaine). Cela exclut donc des indications les psoriasis grave de type érythrodermique par exemple. (26) (27) (25)

5. Les rétinoïdes topiques ou dérivés de la vitamine A

Une seule molécule, le Tazarotène, est représentée dans la spécialité Zorac® qui existe en 2 dosages :

- Zorac® 0,05% gel
- Zorac® 0,1% gel

Il est de moins en moins utilisé. L'indication se limite au psoriasis en plaque léger à modéré qui n'excède pas 10% de la surface corporelle totale.

Le mécanisme d'action exact du Tazarotène au niveau du psoriasis n'est pas encore tout à fait connu.

Le tazarotène est une pro drogue qui va être transformée en sa forme active au niveau de la peau : l'acide tazaroténique.

Ce métabolite actif va se fixer à des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR) qui iront se fixer eux même sur l'ADN et modifier la transcription de certains gènes impliqués dans la prolifération, l'hyperplasie et la différenciation cellulaire.

L'amélioration de l'état des patients est liée au retour à une morphologie normale de la peau, à une normalisation de la différenciation kératinocytaire et à la diminution des marqueurs de l'inflammation.

Le choix entre l'un de deux dosages va dépendre de la clinique. Le gel le moins concentré permettra d'avoir une meilleure tolérance, alors que le plus dosé permet d'obtenir une réponse beaucoup plus rapide et plus importante.

L'un des effets indésirable majeur est l'irritation cutanée (érythème, sensation de brûlure, prurit).

Le produit doit donc être appliqué uniquement sur les lésions en évitant les zones de peau saine, en fine couche le soir (se laver les mains après application), généralement pendant une durée de 12 semaines. Si le produit se révèle être trop irritant, le patient peut adapter la fréquence d'administration (1jour/2) ou effectuer un rinçage 30 à 60 minutes après l'application.

Le tazarotène peut être associé à un dermocorticoïde pour obtenir une efficacité plus rapide. Dans cette éventualité, le dermocorticoïde sera appliqué le matin.

L'association avec un analogue de la vitamine D va être évitée dans la mesure où il pourrait y avoir une potentialisation des effets irritants des deux traitements.

Ce médicament est contre indiqué chez la femme enceinte et allaitante. Même si le passage systémique paraît réduit, le principe de précaution reste de rigueur, d'autant plus que la gravité des lésions peut potentiellement influencer ce passage systémique. (28)

C. La photothérapie

1. Généralités

La photothérapie qui consiste à exposer la surface cutanée à des rayonnements ultraviolets non ionisants A ou B occupe une place intermédiaire dans la stratégie thérapeutique du psoriasis, entre les traitements locaux et systémiques existants.

Elle repose sur le concept déjà connu des bienfaits de l'exposition solaire sur les lésions de psoriasis. (29) (30) (32)

La photothérapie provoque une rémission des lésions de psoriasis dans 80% des cas en 4 à 6 semaines de traitement.

Il existe essentiellement deux types de photothérapie dans la prise en charge du psoriasis. La photothérapie par UVB à spectre étroit (TL-01) ou la PUVAthérapie (photo-chimiothérapie).

Elle peut être indiquée dans les lésions du psoriasis en plaque plus diffuses, le psoriasis en gouttes, les psoriasis étendus (modéré ou sévère).

En général, l'indication de la photothérapie prend en compte différents critères :

- comparaison de la balance bénéfique/risque par rapport à d'autres thérapies

- la sévérité et l'étendue des lésions (on pourra avoir recours à la photothérapie corporelle en cabine lorsque plus de 40% de la surface corporelle est atteinte ou à la photothérapie locale dans le cas contraire)
- les répercussions psychologiques et sociales de la maladie pour le patient
- la disponibilité du patient qui se révèle essentielle pour l'observance du traitement
- l'absence de contre indication (comme par exemple des antécédents de cancer cutané) ou l'utilisation de médicaments photo-sensibilisants.

Il convient donc de réaliser un entretien ou bilan pré-thérapeutique avec le patient au cours duquel un examen physique complet sera réalisé ainsi qu'un interrogatoire sur l'historique du patient pour rechercher d'éventuelles contres indications.

Celui-ci permettra également de déterminer le phototype du patient (allant de I : peau très claire à VI : peau noire). Cela se révèle nécessaire pour prédire la réaction de la peau du patient à l'exposition solaire et donc de déterminer, selon des protocoles établis, la dose initiale prescrite pour la photothérapie (en J/cm^2).

Le consentement éclairé du patient doit être obtenu avant de débiter tout traitement. Des fiches d'informations et des fiches de consignes sont souvent transmises pour s'assurer de la compréhension du patient.

En ce qui concerne le mécanisme d'action de la photothérapie, ils sont assez complexes. La photothérapie va donc utiliser les propriétés biologiques des UV à des fins de traitement :

- Les UVB parviennent à peine à atteindre l'épiderme. Ils ont une action directe sur les cibles biologiques. Ils vont atteindre l'ADN et vont donc inactiver certaines protéines dans la cellule. Les actions recherchées des UVB sont donc : une action immunosuppressive, anti-inflammatoire et antiméitotique
- Les UVA peuvent quand à eux atteindre facilement le derme. Ils vont avoir une action indirecte sur les cibles biologiques après photo-activation d'un médicament (psoralène le plus souvent, qui sont des molécules intercalaires de l'ADN, photo-sensibilisantes). Cette molécule, une fois activée, va développer des propriétés thérapeutiques telles que : immunosuppression,

activité antimétabolique par son interaction avec l'ADN et photo-inactivation de protéines.

L'action antimétabolique peut s'exercer au niveau des cellules de l'épiderme.

On aura aussi une action anti-inflammatoire et immunosuppressive (diminution des LT et des cytokines inflammatoires).

Cela se révèle donc bénéfique dans le traitement du psoriasis.

Il existe des effets indésirables à long terme liés à la photothérapie :

- un vieillissement prématuré de la peau
- risque de survenue de cancers cutanés (carcinomes, mélanomes). Le risque cancérogène de la photothérapie est dépendant de la dose reçue. On considère donc qu'il ne faut pas dépasser 150 à 200 séances au cours d'une vie. L'association à d'autres thérapeutiques pourra parfois nous aider à diminuer la dose D'UVA (ré-PUVAthérapie que l'on verra ultérieurement).

Dans cette optique, le patient devra donc avoir une visite de contrôle annuelle chez un dermatologue.

De plus, au cours des séances, il est indispensable de porter des lunettes coques opaques mais également de protéger la région génitale par un vêtement approprié pour éviter la formation, notamment chez l'homme, de carcinomes épidermoïdes de la peau des organes génitaux externes. (29) (30) (32)

2. Photothérapie par UVB à spectre étroit (TL-01)

Elle est recommandée comme photothérapie de première intention chez les jeunes enfants, les adolescents et les adultes ayant un psoriasis étendu modéré avec de petites plaques superficielles.

Contrairement à la PUVAthérapie, elle peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale, hépatique, et chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Son efficacité est comparable à celle de la PUVAthérapie et elle ne nécessite pas de prise médicamenteuse au préalable à la différence de la PUVAthérapie. Cela va

donc limiter les contraintes de photo-protection (pas de nécessité de protection cutanée et oculaire après les séances) et les effets indésirables.

Elle utilise des longueurs d'onde de l'ordre de 311nm.

En terme de fréquence, on considère que 20 séances en moyenne à raison de 3 par semaines sont nécessaires pour en constater les bénéfices.

La première dose administrée est fonction du phototype du patient.

L'inconvénient principal de la photothérapie à UVB est qu'elle est très érythématogène.

Ainsi, dans certains protocoles, au lieu de se limiter à la dosimétrie en J/cm^2 , on va s'intéresser également à la dose érythémale minimale (DEM) qui doit être déterminée pour chaque patient avant le début du traitement. En général, la première dose administrée sera de 70% de la DEM. On assurera ensuite une augmentation de celle-ci au cours des prochaines séances. Dès l'apparition d'un érythème, on réadaptera les doses.

En ce qui concerne les associations possibles à d'autres traitements, la photothérapie par UVB peut être associée aux dérivés de la vitamine D. Ceux-ci devront cependant être appliqués le soir après la photothérapie. (29) (30) (32)

3. PUVAthérapie

Elle est recommandée en première intention dans les psoriasis étendus sévères à grandes plaques épaisses mais également chez les adultes ayant un phototype de IV à VI.

Elle est contre indiquée chez les femmes enceintes, les personnes souffrant de cataracte, les insuffisants rénaux et hépatiques graves.

Le protocole nécessite l'administration deux heures avant la séance d'un médicament photo-sensibilisant par voie orale sous forme de comprimés à 10mg, la Méladinine® ou méthoxsalène, de la famille des psoralènes. Cette molécule possède un pouvoir photo-dynamisant qui va sensibiliser la peau à l'action des UV.

La posologie par voie orale dépend du poids du patient, elle peut varier de un à six comprimés par séance.

La Méladinine® peut être responsable d'effets indésirables digestifs.

Il est impératif, dès la prise du traitement par voie orale, d'éviter toute exposition au soleil et cela jusque 8h voir 24h après la fin de la séance. Cela suppose le port de lunette de soleil, d'utiliser des vêtements couvrants et d'appliquer un écran total sur les parties découvertes à la sortie de la séance.

En terme de fréquence, on considère que 20 séances en moyenne à raison de 3 par semaines sont nécessaires pour en constater les bénéfices.

La première dose attribuée va tenir compte du phototype du patient puis va être augmentée progressivement jusqu'à atteindre la dose minimale efficace.

En ce qui concerne les associations possibles avec d'autres traitements, nous avons évoqué précédemment la ré-PUVAthérapie. Celle-ci consiste à introduire 15 jours avant le début de la PUVAthérapie un rétinoïde systémique à faible dose comme l'acitrétine à 10-25mg/jour. Elle permettra de diminuer la dose d'UVA nécessaire jusque 50% des fois et d'obtenir une réponse plus rapide (29) (30) (4)

D. Traitements systémiques

Les traitements systémiques (acitrétine, méthotrexate, ciclosporine, apremilast) relèvent d'une prescription spécialisée.

Ils sont essentiellement indiqués en cas de psoriasis modéré à sévère et ayant un retentissement important sur la qualité de vie du patient (DLQI > 10), en cas de lésions sévères (PASI >10 ou recouvrant plus de 10% de la surface corporelle totale) ou dans toutes les situations ayant présenté une résistance aux traitements locaux.

De plus en plus de biothérapies émergent et seront indiquées en cas de contre indication ou d'inefficacité des traitements précédents (généralement, ils nécessitent un avis spécialisé et il faut avoir démontré une contre indication ou une résistance à au moins deux traitements systémiques). Leur prescription est réservée aux spécialistes.

Pour autant, les traitements locaux peuvent quand même être maintenu en association avec les traitements systémiques soit pour augmenter leur efficacité notamment sur quelques zones localisées ou résistantes, soit pour pallier à une poussée de psoriasis et ainsi éviter de devoir augmenter le dosage du traitement systémique. (4) (23)

1. Acitrétine

a. Généralités

L'acitrétine est un dérivé de synthèse de la vitamine A ou rétinoïde utilisé par voie orale.

On le retrouve dans la spécialité Soriatane® 10mg ou 25mg en gélule.

Il s'agit d'un médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut être renouvelée pendant un an par tout autre médecin. Une prescription annuelle par un dermatologue est donc nécessaire et le pharmacien peut être amené à la réclamer.

Il est indiqué dans les formes de psoriasis sévère en monothérapie ou associé à la PUVAthérapie. Il est particulièrement efficace dans le psoriasis pustuleux et le psoriasis érythrodermique.

b. Mécanisme d'action

Leur mécanisme d'action n'est pas connu en détail.

On sait cependant qu'ils vont se lier à des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïques (RAR) sous forme d'un hétérodimère avec les RXR. Ces dimères vont donc aller se fixer à l'ADN sur les *Retinoic Acid Response Element* (RARE). Cela engendrera donc une modification de l'expression de certains gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ainsi que dans le processus de différenciation et de kératinisation de l'épiderme.

Les rétinoïdes peuvent également inhiber la prolifération des polynucléaires neutrophiles provenant des capillaires du derme vers l'épiderme. Cela permettra donc de limiter la réaction inflammatoire. (34) (23)

c. Posologie et mode d'administration

L'instauration du traitement correspond toujours à une prise par jour au cours d'un repas ou avec du lait.

Il existe une grande variabilité entre les différents patients. L'efficacité du traitement et sa tolérance sont dose dépendante. Généralement, on va donc commencer à une posologie initiale de 25-30mg pendant 2 à 4 semaines. Si la tolérance est satisfaisante au bout de 15 jours, on pourra augmenter par palier de 10mg par semaine jusqu'à atteindre la dose maximale la mieux tolérée. La dose cible à atteindre progressivement est de 0,5mg/kg/jour.

En général, une dose de 25 à 50mg pendant 4 à 6 semaines permet d'obtenir de très bons résultats. (34) (23)

d. Contre indication

Il existe de nombreuses contre indication (34) :

- chez les femmes enceintes (du à ses effets tératogènes) ou qui allaitent.
- chez les femmes en âge de procréer sauf si le programme de prévention grossesse est respecté
- chez les insuffisants rénaux ou hépatiques sévères
- hyper-vitaminose A ou hyperlipidémie
- l'association avec le Méthotrexate en raison du risque d'augmenter son hépatotoxicité.
- l'association avec les tétracyclines avec risque d'hypertension intracrânienne

e. Précautions

Il convient donc de prendre certaines précautions (34) (8) (23) (36):

- Le contrôle des transaminases doit être effectué (avant le traitement, tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois puis tous les 3 mois). On procèdera à un contrôle une fois par semaine en cas de taux supérieurs à la normale.
- Le contrôle du bilan lipidique (cholestérol et triglycérides) avant le traitement, un mois après le traitement puis tous les 3 mois.

- En cas de traitement au long cours, il conviendra également de surveiller la survenue de troubles de l'ossification, notamment chez les personnes âgées.
- Une surveillance de la glycémie chez les diabétiques en début de traitement.
- Utiliser une protection solaire efficace car le traitement peut augmenter la susceptibilité aux coups de soleil.

f. Effets indésirables

En terme d'effets indésirables à surveiller, on peut signaler :

- les effets les plus fréquemment observés sont ceux en rapport avec une hypervitaminose A tels que la sécheresse des lèvres, la sécheresse cutanée et la sécheresse des muqueuses, sécheresse oculaire.
- une perte de cheveux
- œdème cérébral avec céphalées importantes
- une diminution de la vision nocturne
- augmentation des lipides, des transaminases

Plan de prévention grossesse (34) (8) (23) (35) (36) (37)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'acitrétine est responsable d'effets tératogènes. Il a donc été nécessaire de mettre en place un programme de prévention de la grossesse ainsi que de nouvelles règles de prescriptions et de délivrance lorsque l'on envisage la prescription d'acitrétine chez une femme en âge de procréer.

Toute prescription d'acitrétine ne peut pas dépasser un mois.

→ Chez la femme en âge de procréer :

Avant le traitement :

Il est nécessaire d'informer la patiente du risque de malformation chez l'enfant pendant le traitement mais aussi dans les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Elle devra donc être informée du caractère obligatoire d'une contraception efficace

un mois avant de débuter le traitement, tout au long du traitement et jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement.

A ce titre, elle devra signer un accord de soin et recevra un carnet-patient qui la suivra tout au long de son traitement

Un test de grossesse devra être réalisé dans les 3 jours précédant la première prescription.

La patiente doit également s'engager à ne pas boire d'alcool pendant le traitement jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.

Pendant le traitement et jusque 3 ans après l'arrêt du traitement :

La patiente s'engage à présenter son carnet-patient à chaque consultation et délivrance (les professionnels de santé doivent s'engager à faire respecter scrupuleusement cette procédure).

Un test de grossesse doit être réalisé tous les mois dans les 3 jours précédant la prescription du traitement. Les résultats doivent être notifiés dans le carnet et signés par le médecin (des tests de grossesse réguliers seront également prévus durant les 3 ans suivant l'arrêt du traitement).

En ce qui concerne la délivrance en pharmacie, elle doit avoir lieu au plus tard dans les 7 jours après la date de l'ordonnance. Le pharmacien devra s'assurer, lors de la consultation du carnet, du caractère négatif du dernier test de grossesse.

→ Chez tous les patients :

- il faut les sensibiliser au fait de ne pas donner leur traitement à une autre personne
- le don du sang est interdit pendant le traitement et jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement.
- Surveillance biologique nécessaire : transaminases, triglycérides, cholestérol.

g. Traitements associés

L'acitrétine peut être associée à la PUVAthérapie comme vu précédemment. Cela permet non seulement d'utiliser une plus faible dose d'acitrétine et d'UV mais aussi d'obtenir une plus grande efficacité.

2. Immunosuppresseurs

a. Méthotrexate

(1) Mécanisme d'action

Le méthotrexate est un cytotoxique antimétabolique, analogue structural de l'acide folique. Il va inhiber par compétition une enzyme, la dihydrofolate réductase. Cette enzyme a une affinité beaucoup plus grande pour le méthotrexate que pour l'acide folique.

Cette enzyme permet de réduire les dihydrofolates en tetrahydrofolates qui permettront de former des nucléotides puriques et des thymidylates nécessaires à la synthèse de l'ADN.

On en déduit donc que le méthotrexate inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi que la réplication cellulaire.

En ce qui concerne le psoriasis, on sait que l'un des facteurs de la maladie est une vitesse de prolifération accrue des kératinocytes. Le méthotrexate aurait donc une action sur ce facteur en inhibant la prolifération des kératinocytes.

Il a également des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives qui seront mises à profit pour lutter contre l'inflammation chronique de la peau psoriasique. (38)

(2) Indications

Le méthotrexate est indiqué dans les formes de psoriasis sévères, invalidants, ne répondants pas de manière adéquate aux traitements conventionnels détaillés précédemment (photothérapie, PUVAthérapie, rétinoïdes). Il est également indiqué pour le rhumatisme psoriasique sévère de l'adulte ou pour les formes réfractaires de psoriasis pustuleux ou érythrodermique. (38) (23)

(3) Spécialités disponibles

Le méthotrexate existe sous forme orale ou injectable (IM, SC ou IV) à différents dosages (38) (8) :

Nom	Dosages	Voie d'administration
Imeth®	10mg	Comprimé sécable
	De 7,5 à 25mg	Solution injectable en seringue pré-remplie
Méthotrexate	2,5mg	Comprimé
	2,5mg	Solution injectable
Méthotrexate accord	50mg/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie
Méthotrexate bellon	2,5mg	Comprimé
Méthotrexate biodim	5mg/2ml ou 25mg/1ml	Solution injectable
Metobject®	7,5 à 30mg	Solution injectable en stylo ou seringue pré-rempli
Nordimet®	7,5 à 25mg	Solution injectable en stylo pré-rempli
Novatrex®	2,5mg	Comprimé

(4) Modalités d'administration

La voie injectable est souvent privilégiée car elle améliore la tolérance digestive.

Généralement, une petite dose test de 2,5 à 5mg est administrée pour tester la tolérance du patient à cette molécule. En effet, dans de rares cas, des patients peuvent développer des ulcérations digestives ou d'autres effets toxiques.

Si les résultats biologiques se révèlent corrects au bout d'une semaine, on peut commencer le traitement à la posologie de 7,5mg à 15mg par semaine. En fonction de la réponse du patient mais aussi de sa tolérance, cette dose peut être augmentée jusque 25 mg/semaine.

Il est en effet très important de rappeler au patient que ce traitement ne se prend qu'une fois par semaine à un jour prédéfini (rôle primordial du pharmacien lors de la délivrance de l'ordonnance). (40)

L'une des particularités de ce traitement est la prescription systématique d'acide folique en association. Celui-ci sera cependant pris le lendemain ou le surlendemain du jour de prise du méthotrexate. Il permet de diminuer les effets indésirables dus au

méthotrexate (nausées, diarrhées, stomatites...) sans pour autant diminuer son efficacité thérapeutique.

Chez certains patients, lorsqu'il est pris par voie orale, la dose de méthotrexate peut être fractionnée en 3 prises sur 24h (à 12h d'intervalle) pour améliorer la tolérance.

Par la suite, la posologie sera diminuée pour atteindre la dose d'entretien la plus efficace et la plus faible possible. Généralement, cela se fait par paliers dégressifs de 2,5mg/mois.

Il faut également noter que si le patient doit passer d'une forme orale à injectable, il conviendra de diminuer la posologie (en effet, la biodisponibilité par voie orale est beaucoup plus variable). (38) (23)

(5) Effets indésirables - Contre indication - Précautions

Le méthotrexate est un traitement qui nécessite de prendre des précautions à son instauration mais aussi d'assurer un suivi des patients tout au long de sa période de prise en raison de ses contre indications mais aussi des ses effets indésirables.

Tout d'abord, avant de commencer le traitement, il est impératif de réaliser une numération de la formule sanguine, d'évaluer la fonction rénale, hépatique (parfois dépistage hépatite B ou C), ainsi que la fonction pulmonaire (radiographie). S'il s'agit d'une femme en âge de procréer, on s'assurera également que celle-ci n'est pas enceinte et qu'elle dispose d'une contraception efficace. Si tous les résultats se révèlent satisfaisants, il conviendra de poursuivre ce suivi par la suite.

D'un point de vue hématologique, le méthotrexate peut avoir des effets toxiques comme par exemple déclencher une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie.

Une prise de sang pour surveiller l'évolution de ces paramètres doit donc être faite régulièrement, notamment lorsqu'un changement de posologie est effectué. A ce titre, il convient également de prévenir le patient de signaler tout signes ou symptômes d'infection. Ce traitement est donc contre indiqué si la personne présente des signes d'immunodéficience. Les vaccinations avec des vaccins vivants atténués sont proscrites.

Au niveau hépatique, le méthotrexate est contre indiqué cas d'insuffisance hépatique sévère. L'apparition d'une fibrose ou d'une cirrhose est également possible.

Au cours du traitement, il conviendra de surveiller les transaminases régulièrement, celles-ci peuvent augmenter. On pourra également réaliser un dosage du pro-peptide de collagène de type III ou un Fibroscan qui permettra d'évaluer l'élasticité du tissu hépatique. La consommation d'alcool est fortement déconseillée.

Au niveau rénal, le méthotrexate est contre indiqué en cas de troubles sévères de la fonction rénale. Celui-ci étant principalement éliminé par le rein, il convient donc de veiller au bon fonctionnement de celui-ci pour éviter l'augmentation des concentrations sériques du médicament qui pourrait être toxique.

Au niveau pulmonaire, il faut être vigilant à tout symptômes qui pourraient survenir comme une toux sèche non productive, un essoufflement... Il existe un risque de pneumopathie interstitielle ou chronique. Dans cette éventualité, il est nécessaire de stopper le traitement. Les patients doivent être sensibilisés à ce risque et consulter leur médecin face à ces symptômes.

D'autres effets indésirables peuvent apparaître tels que : nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées, fatigue importante, alopecie.

Le méthotrexate est également contre indiqué en cas de grossesse en raison de ses possibles effets tératogènes. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent donc avoir une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement mais aussi après l'arrêt de celui-ci (pendant 3 mois pour les femmes et 5 mois pour les hommes).

Enfin, il convient également de préciser au patient l'importance de signaler à tout professionnel de santé la prise de méthotrexate pour éviter les interactions médicamenteuses qui peuvent être nombreuses (comme par exemple avec le Bactrim® ou les anti-inflammatoires à forte dose). L'automédication n'est pas recommandée. (38) (23) (39)

b. Ciclosporine

(1) Mécanisme d'action

La ciclosporine est un médicament immunosuppresseur. Elle inhibe la calcineurine. La calcineurine est une protéine phosphatase qui stimule l'activation de différents facteurs de transcription, notamment ceux qui interviennent dans la production d'Interleukine 2 (IL2).

IL2 est indispensable à la prolifération des Lymphocytes T.

La ciclosporine semble donc bloquer la prolifération des Lymphocytes T mais aussi la libération de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T activés par stimulation antigénique.

Elle a donc une action immunosuppressive mais aussi anti-inflammatoire.

(2) Indication

Elle est indiquée dans la prise en charge du psoriasis sévère, étendu, lorsque les autres traitements conventionnels sont inefficaces.

C'est un excellent traitement à court terme.

Elle est généralement utilisée pour des périodes courtes du fait de sa néphrotoxicité. Elle pourra être maintenue en traitement d'entretien chez certains patients en utilisant la dose minimale efficace tolérée.

La spécialité utilisée est le Néoral® sous forme de capsule molle (dosages disponibles : 10, 25, 50 ou 100mg) ou de solution buvable à 100mg/ml qui doit être diluée (éviter le jus de pamplemousse, interférence possible avec le système enzymatique du cytochrome P450).

Il nécessite une prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

Habituellement, la posologie sera débutée à 2,5 mg/kg/jour en 2 prises. La dose pourra être augmentée progressivement si nécessaire toutes les 2-4 semaines sans pour autant dépasser la dose de 5 mg/kg/jour.

Après 8-16 semaines de traitements, il a été démontré que 50 à 70% des patients ont une réponse PASI 75 (à une dose de 3 mg/kg/jour). (41) (23)

(3) Surveillance – Effets indésirables

Comme tout traitement immunosuppresseur, celui ci nécessite de réaliser un bilan préalable chez le patient (notamment bilan rénal, hépatique, inflammatoire, NFS et mesure de pression artérielle).

Un bilan dentaire peut être demandé au préalable pour éviter toute aggravation d'une infection dentaire préexistante.

L'ensemble de ces paramètres sera ensuite réévalué tout au long du traitement. En effet, la ciclosporine, de par ses effets indésirables, nécessite de prendre certaines précautions :

- du fait de sa néphrotoxicité, on peut observer une augmentation de la créatinine et de l'urée sérique. Cette néphrotoxicité peut être aiguë et dose dépendante en lien avec une vasoconstriction artériolaire réversible. Si cette vasoconstriction se prolonge, on pourra avoir des lésions irréversibles de type fibrose interstitielle. Une surveillance de la fonction rénale est donc primordiale. En cas de diminution du débit de filtration glomérulaire, il conviendra de diminuer la dose de ciclosporine.
- Une surveillance régulière de la pression artérielle est également recommandée.
- De par son caractère immunosuppresseur, il existe un risque de développer des lymphomes ou autres cancers, en particulier cutané. Il est donc déconseillé de s'exposer au soleil sans protection et d'être traité de façon concomitante par UVB ou PUVAthérapie.
- Une hépatotoxicité est parfois également décelée. Il convient de surveiller régulièrement le taux de bilirubine mais également les enzymes hépatiques.
- Etant donné qu'il s'agit d'un immunosuppresseur, le risque d'infection peut être augmenté (virale, bactérienne, fongique et parasitaire). Il faudra donc éduquer le patient en lui expliquant la nécessité de consulter au plus vite dans ce genre de situation.
- D'autres effets indésirables peuvent être rencontrés comme par exemple des nausées, vomissements, diarrhées, une anorexie, des tremblements, un hirsutisme.

Un dosage des lipides sanguins, du potassium (risque d'hyperkaliémie), du magnésium (risque d'hypomagnésémie) et de l'acide urique (risque d'hyperuricémie) est également recommandé.

Enfin, il est parfois demandé de réaliser un dosage de la concentration sanguine de ciclosporine, notamment si le traitement est en association avec d'autres molécules susceptibles de faire varier sa concentration.

En effet, certains médicaments inducteurs enzymatiques du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P peuvent provoquer une diminution de sa concentration (Millepertuis par exemple) alors que les inhibiteurs enzymatiques peuvent donner une augmentation de sa concentration (macrolides, azolés par exemple)

A l'inverse la ciclosporine peut diminuer l'élimination de certains médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P ou du CYP3A4 (comme les statines par exemple).

Le patient doit être informé de la nécessité de signaler la prise de Ciclosporine à tous les professionnels de santé.

La ciclosporine peut éventuellement être utilisée chez les femmes enceintes mais cela devra être fait sous étroite surveillance. L'allaitement est cependant contre indiqué. (41) (23)

3. Aprémilast

(1) Mécanisme d'action

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4). En bloquant cette phosphodiesterase, on aura une diminution de la conversion de l'AMPc en AMP. On aura donc une augmentation des taux d'AMPc intracellulaires. Cela va donc diminuer la réponse inflammatoire en modulant l'expression du $TNF\alpha$, de l'IL23, IL17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMPc va aussi moduler le taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL10.

Selon les études cliniques, l'aprémilast permet de diminuer l'acanthose des lésions, l'infiltration de cellules inflammatoires et l'expression de gène pro-inflammatoires. (8)
(42)

(2) Indication

Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré et sévère chez les patients adultes en cas de contre indication, d'échec et/ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont le méthotrexate, la ciclosporine ou la PUVAthérapie.

Il possède également une indication dans le rhumatisme psoriasique actif en association avec un traitement de fond antirhumatismal lorsqu'une biothérapie ne peut être envisagée.

La spécialité disponible est Otezla®. Il existe sous forme de comprimé à 10, 20 ou 30mg. En réalité, la posologie recommandée est de 30mg deux fois par jour à 12h d'intervalle. Cependant, cette dose doit être obtenue progressivement au bout de 6 jours. On commencera donc à un seul comprimé de 10mg le premier jour puis on augmentera la posologie de 10mg par jour pour atteindre ces 30mg deux fois par jour.

En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie devra être diminuée à 30mg une fois par jour.

Il présente un très bon profil de tolérance mais il est moins efficace que les biothérapies. L'avantage est qu'il ne nécessite pas de suivi biologique particulier.

Il peut être associé au méthotrexate.

Il est contre indiqué chez les femmes enceintes et pendant l'allaitement. (42)

(3) Effets indésirables - précautions

Les principaux effets indésirables sont gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements et nausées qui peuvent être parfois sévères), des infections des voies respiratoires supérieures et des céphalées.

Depuis sa mise sur le marché, il a été notifié des troubles de l'humeur (dépression, idées suicidaires). Il convient donc d'être particulièrement vigilant avec des personnes ayant des antécédents de dépression, un terrain fragile ou tous les patients qui présenteraient un changement de comportement avec ce traitement. Les patients et le personnel soignant doivent être avertis de cette possibilité.

On peut parfois noter une perte de poids chez certains patients. Celui-ci devra être surveillé chez les patients présentant déjà un poids à la limite inférieure lors de l'initiation du traitement.

Enfin, il existe des interactions pharmacocinétiques avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (Millepertuis, Rifampicine par exemple). Ces associations vont diminuer l'efficacité de l'aprémilast. Il est donc indispensable de rappeler au patient de prévenir tout professionnels de santé de son traitement en cours. (42)

4. Biothérapies

Afin de lutter contre la composante inflammatoire du psoriasis, deux types de biothérapies ont été développées : les anti-TNF α et les anti-interleukines.

Celles-ci sont en perpétuel développement et ont révolutionné la prise en charge de nombreuses formes sévères de psoriasis. Elles sont produites par génie génétique.

Leur prescription est généralement limitée au psoriasis en plaques dans des formes modérées à sévère (PASI >10) ou ayant un retentissement psychosocial important (DLQI >10), en échec ou ne pouvant plus avoir recours à au moins deux des trois traitements systémiques (photothérapie, ciclosporine, méthotrexate, acitrétine). Elles peuvent également être efficaces sur le rhumatisme psoriasique.

Leur coût très élevé peut également expliquer les limites à leur utilisation pour des formes moins invalidantes.

a. *Anti TNF α*

On sait que le TNF α a une action pro-inflammatoire et joue un rôle important dans la composante inflammatoire du psoriasis. Il est produit par les Lymphocytes T et les kératinocytes.

Les anti-TNF α vont pouvoir agir de deux manières. Ce seront soit des AC monoclonaux anti-TNF α qui se fixeront au TNF α et l'empêcheront d'agir sur son récepteur, soit des anti récepteurs solubles du TNF α (récepteur p75) qui bloqueront le récepteur directement.

Leur prescription est réservée aux spécialistes.

(1) Molécules disponibles

(a) *Adalimumab*

Il s'agit d'un Anticorps monoclonal anti TNF humain. Leur prescription nécessite une prescription initiale hospitalière d'une durée de un an. Ce sont des médicaments d'exception.

On retrouve les spécialités suivantes :

- Humira® (solution injectable à 20mg en seringue, solution injectable à 40 ou 80mg en seringue ou stylo)
- Imraldi® (solution injectable à 40mg en seringue ou stylo)
- Amgevya® (solution injectable à 20 ou 40mg en seringue ou stylo)
- Hyrimoz® (solution injectable à 40mg en seringue ou stylo)
- Hulio® (solution injectable à 40mg en flacon, seringue ou stylo)

Ils sont remboursés à hauteur de 65% par la sécurité sociale à condition que les prescriptions respectent les indications stipulées dans l'AMM :

Dans le psoriasis en plaque chronique sévère de l'enfant, l'adolescent et l'adulte en 2^{ème} intention défini par :

- un échec (contre indication, intolérance, réponse insuffisante) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie.

- et une forme étendue et/ou avec un retentissement psychosocial important.

Dans le rhumatisme psoriasique si les traitements de fond antérieurs se sont révélés inefficaces.

L'administration se fait sous forme d'injection cutanée. Après une formation adéquate, le patient pourra par la suite réaliser lui même ses injections.

Dans le psoriasis de l'adulte, on débute par une première injection à 80mg. Une semaine plus tard, on passera à une injection de 40mg toutes les deux semaines. Si la réponse se révèle insuffisante au bout de 16 semaines, on pourra envisager de passer à 40mg toutes les semaines ou 80mg toutes les 2 semaines.

Dans le psoriasis en plaque de l'enfant (plus de 4 ans) et l'adolescent, la posologie variera en fonction du poids (pour Humira® et Amgevya®):

- de 15 à 30kg, on administrera une dose initiale de 20mg, puis une semaine après, on passera à une dose de 20mg toutes les 2 semaines.
- plus de 30kg, on administrera une dose initiale de 40mg, puis une semaine après, on passera à 40mg toutes les 2 semaines.

En cas de rhumatisme psoriasique, la dose est de 40mg toutes les deux semaines.
(8) (44)

(b) *Infliximab*

L'infliximab est un anticorps anti TNF α chimérique. Il s'agit d'un traitement réservé à l'usage hospitalier.

On retrouve les spécialités suivantes :

- Rémicade® poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 100mg
- Inflectra® poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 100mg
- Flixabi® poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 100mg
- Remsima® poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 100mg

Ils sont indiqués dans le psoriasis chronique grave chez l'adulte :

- en cas d'échec, d'intolérance ou de contre indication à au moins deux traitements systémiques (photothérapie, méthotrexate, ciclosporine)
- une surface corporelle atteinte et/ou un retentissement psychosocial important.

Ils sont également indiqués dans le rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes dont les précédents traitements se sont révélés inefficaces :

- en association avec le méthotrexate
- ou en monothérapie si le méthotrexate est inefficace ou contre indiqué

L'administration est réalisée à l'hôpital sous forme de perfusion par voie IV sur une durée de 2h. Une surveillance étroite du patient doit être réalisée pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion car il existe un risque de réactions liées à la perfusion. Pour limiter ces effets, on pourra parfois administrer des antihistaminiques ou de l'hydrocortisone.

Dans le cadre du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, la posologie consiste en l'administration d'une perfusion à 5mg/kg par voie IV. Au cours de la 2^{ème} et 6^{ème} semaine, on administrera de nouveau une perfusion en IV à 5mg/kg. Ensuite, une perfusion sera réalisée toutes les 8 semaines. (8) (45)

(c) *Etanercept*

L'Etanercept n'est pas un anticorps anti TNF α mais une protéine de fusion mimant le récepteur soluble p75 du TNF α . Il va se lier au TNF α et l'empêcher de se fixer sur ses cellules cibles. Il a une affinité supérieure pour le TNF par rapport à ses récepteurs « naturels ».

On le retrouve dans les spécialités suivantes :

- Enbrel® poudre et solvant pour solution injectable SC sous forme de flacon à 10mg pour usage pédiatrique ou à 25mg pour usage adulte. Une autre présentation possible est une solution pour injection SC à 25 ou 50mg sous forme de stylo ou seringue pré-remplie.
- Bénépali® solution injectable SC à 25mg sous forme de seringue pré-remplie, solution injectable SC à 50mg sous forme de seringue ou stylo pré-rempli.

- Erelzi® solution injectable SC à 25 ou 50mg sous forme de seringue pré-remplie, solution injectable SC à 50mg sous forme de stylo pré-rempli.

Ils sont indiqués :

Dans le psoriasis en plaque chronique sévère de l'enfant (à partir de 6 ans), l'adolescent et l'adulte en 2^{ème} intention défini par :

- un échec (contre indication, intolérance, réponse insuffisante) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (ciclosporine, méthotrexate) et la photothérapie.
- et une forme étendue et/ou avec un retentissement psychosocial important.

Dans le rhumatisme psoriasique si les traitements de fond antérieurs se sont révélés inefficaces.

Dans le cadre du psoriasis en plaque de l'adulte, la posologie usuelle est de commencer à 25mg deux fois par semaine ou 50mg une fois par semaine. Parfois, une dose de 50mg deux fois par semaine pourra être nécessaire pendant 3 mois maximum). Si aucune amélioration n'est constatée au bout de 12 semaines, il conviendra d'arrêter le traitement. Dans le cas où le traitement se révèle efficace, il faudra le poursuivre jusqu'à l'obtention d'une rémission sans dépasser 6 mois.

Dans le psoriasis en plaque de l'enfant (à partir de 6 ans), la posologie est de 0,8mg/kg une fois par semaine (maximum 50mg par injection), sans dépasser 6 mois de traitement.

Dans le cadre du rhumatisme psoriasique, la posologie sera de 25mg deux fois par semaine ou 50mg une fois par semaine.

L'administration se fera par injection sous cutanée. (8) (46)

(d) *Golimumab*

Le Golimumab est un anticorps monoclonal humain anti TNF α . Il va se lier au TNF α et former un complexe pour empêcher sa liaison aux récepteurs.

Il s'agit d'un médicament à prescription initiale hospitalière annuelle.

Une spécialité est disponible, le Simponi®. Elle existe sous forme de deux dosages, 50 ou 100mg, en seringue ou stylo prérempli. Les injections se font en sous cutané.

Il est indiqué dans le rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte quand la réponse aux autres traitements de fond antirhumatismaux conventionnels a été inefficace. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

La posologie habituelle est de 50mg une fois par mois. Il conviendra de réaliser celle-ci toujours la même date.

La réponse clinique est généralement observable au bout de 3 mois.

Si le patient fait plus de 100kg et n'est toujours pas répondant au bout de 3 mois à la dose de 50mg, on pourra avoir recours à la dose de 100mg.

Les patients peuvent réaliser eux-mêmes leur injection à la suite d'une formation appropriée.

Si le patient oublie de faire son injection et que cet oubli ne dépasse pas 14 jours, il pourra quand même la réaliser sans modifier son calendrier de départ. En revanche, si le délai est supérieur à 14 jours, il conviendra de modifier ce calendrier initial. (8)
(48)

(e) *Certolizumab pegol*

Le Certolizumab pegol est un fragment Fab d'anticorps humanisé recombinant. Il a une affinité élevée pour le TNF α humain auquel il va se fixer empêchant ainsi sa fixation au récepteur.

La spécialité disponible est Cimzia® 200mg en seringue ou stylo prérempli (en injection sous cutanée).

Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle.

Les sites d'injection sont la cuisse ou l'abdomen.

L'injection pourra être réalisée par le patient lui même après une formation adéquate.

Il est indiqué :

Dans le psoriasis en plaque sévère chronique chez les adultes défini par un échec (intolérance, contre indication ou inefficacité) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie associé à une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Dans le rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, il peut être indiqué en monothérapie ou associé au méthotrexate, lorsque la réponse aux autres traitements de fond antirhumatismaux a été inefficace.

Le schéma thérapeutique est constitué de deux étapes en ce qui concerne la posologie :

- une dose de charge de 400mg (deux injections de 200mg) aux semaines 0,2 et 4. Lorsque le méthotrexate est supporté, il pourra être administré en association.
- En traitement d'entretien, dans le cadre du psoriasis en plaque, on aura recours à une dose de 200mg toutes les 2 semaines. En cas d'efficacité insuffisante, on pourra éventuellement passer à 400mg toutes les 2 semaines. En général, l'efficacité est évaluée autour de la 16^{ème} semaine. Dans le cadre du rhumatisme psoriasique, la dose d'entretien sera de 200mg toutes les 2 semaines. Si la réponse clinique est jugée suffisante, on pourra passer à une nouvelle dose d'entretien à 400mg tous les mois. L'efficacité clinique est ici évaluée au bout de 12 semaines.

Lorsqu'un patient oublie une injection, il faut lui intimer de réaliser celle-ci au plus vite et de continuer par la suite avec le calendrier prévu. (8) (49)

(2) Effets indésirables – Contre indications –
précautions des anti TNF

Avant de commencer un traitement par anti TNF et tout au long de celui-ci, il faudra réaliser une surveillance de l'état général du patient. Des bilans biologiques tels que la NFS, la mesure des enzymes hépatiques, l'évaluation de la fonction rénale pourront être demandés.

Des anomalies hématologiques peuvent parfois survenir (thrombopénie, leucopénie, anémie, pancytopénie)

Les anti-TNF sont susceptibles d'augmenter le risque d'infections. Il convient donc d'évaluer au préalable l'état du patient, notamment s'il a des antécédents d'infections chroniques, comme la tuberculose par exemple (des cas de réactivation ou de primo infection ont été notifiés). Le patient sera donc dépisté avant le traitement (test à la tuberculine, radiographie des poumons) et surveillé régulièrement au cours du traitement.

Il en est de même pour le statut du patient vis à vis de l'hépatite B. Des cas de réactivation sont apparus sous anti-TNF. Un dépistage est donc nécessaire avant l'instauration du traitement.

L'ensemble des vaccinations pourra également être contrôlé. La vaccination avec des vaccins vivants est impossible au cours du traitement par anti-TNF.

Tout signe d'infection grave nécessitera l'arrêt du traitement. En effet, des signalements d'infections graves bactériennes, virales ou fongiques, parfois opportunistes ont également été répertoriés.

Il peut exister aussi une élévation du taux de cancer et de lymphomes. Il faudra donc également porter une attention particulière à ce risque notamment avec les carcinomes cutanés si les patients ont été traités par photothérapie précédemment.

Du fait du risque potentiel d'aggravation d'insuffisance cardiaque sous anti-TNF, ceux ci sont contre indiqués en cas d'insuffisance cardiaque. Un bilan ECG pourra donc être demandé au préalable.

Enfin, il existe des effets indésirables classiques de type céphalées, nausées, vomissement, douleurs abdominales, douleurs musculo-squelettiques et réaction au site d'injection. (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (43)

b. Inhibiteurs des Interleukines

(1) Anti interleukines 12 – 23

Il existe une molécule, l'ustékinumab. Celle-ci est représentée par la spécialité Stelara®.

Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle. Deux dosages sont disponibles, 45mg (solution injectable en flacon) et 90mg (solution injectable en flacon ou en seringue préremplie).

Mécanisme d'action

C'est un anticorps monoclonal entièrement humain.

En bloquant la sous-unité p40 commune à l'interleukine 12 et à l'interleukine 23, Stelara® va pouvoir inhiber ces deux cytokines.

Ces deux cytokines sont produites par les cellules présentatrices de l'antigène (cellules dendritiques, macrophages) et jouent en rôle dans le processus de différenciation des Lymphocytes CD4+ en Lymphocytes Th1 ou Th17. Cela va donc bloquer les étapes ultérieures permettant de limiter la réaction inflammatoire.

Indication

Stelara® est indiqué :

- dans le psoriasis en plaque modéré à sévère chez l'adulte et l'adolescent (plus de 12 ans) suite à un échec (contre indication, intolérance ou réponse insuffisante) des autres thérapeutiques systémiques comme le méthotrexate, la ciclosporine ou la PUVAthérapie.
- dans le rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque les traitements de fonds antirhumatismaux non biologiques antérieurs se sont révélés insuffisants. On peut l'utiliser en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

Dans le psoriasis en plaque ou rhumatisme psoriasique de l'adulte, le schéma thérapeutique consiste en une première injection de 45mg, puis une autre un mois

plus tard. Ensuite, une injection sera réalisée tous les 3 mois. Pour les patients de plus de 100kg, on peut envisager la dose de 90mg pour augmenter l'efficacité.

Dans le psoriasis en plaque des adolescents de plus de 12 ans, la posologie sera dépendante du poids corporel (injection à J0 puis un mois et 3 mois plus tard) :

- moins de 60kg, dose de 0,75mg/kg
- de 60 à 100kg, dose de 45mg
- plus de 100kg, dose de 90mg.

La poursuite ou l'arrêt du traitement sera évaluée après 7 mois de traitement et sera fonction de la réponse clinique du patient.

Les injections sont réalisées en sous cutané. Le patient pourra les réaliser lui même à la suite d'une formation adéquate.

Précautions – Effets indésirables

Une contraception efficace est nécessaire pour toute femme en âge de procréer pendant la durée du traitement et jusque 15 semaines après l'arrêt du traitement.

Ustékinumab peut augmenter le risque d'infection ou réactiver des infections latentes. Certains cas d'infections graves ont été répertoriés et nécessitent d'être vigilant.

Il est donc nécessaire d'examiner les patients avant d'instaurer le traitement. Tout patient présentant une tuberculose active ne pourra pas recevoir le traitement.

Le patient doit également savoir qu'il faudra consulter son médecin en cas de signes d'infection survenant au cours du traitement.

Les infections les plus fréquentes répertoriées sont des infections des voies respiratoires supérieures de type rhinopharyngites.

Le risque de tumeur maligne cutanées ou non peut également être augmenté. Il conviendra donc également de surveiller le patient au cours du traitement (notamment ceux ayant eu comme traitement antérieur de la puvathérapie).

La vaccination par vaccin vivant atténué est impossible pendant le traitement.

Les autres effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, vertiges, diarrhées, nausées, vomissement, arthralgie, myalgie, fatigue, réaction au site d'injection (érythème, prurit).

Certains cas d'affections graves de la peau ont pu être décrites comme une érythrodermie. (8) (53) (43)

(2) Anti interleukines 17

Il existe 3 molécules :

(a) *Sécukinumab*

Mécanisme d'action

C'est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain. Il va se lier de manière spécifique à l'interleukine 17A qui est une cytokine pro-inflammatoire comme nous l'avons vu dans physiopathologie de la maladie. L'IL-17A ne pourra donc pas se fixer à son récepteur (présent à la surface de nombreuses cellules dont les kératinocytes) et y exercer son action.

On pourra constater une diminution de l'érythème, de l'induration et de la desquamation au niveau des lésions psoriasiques.

Une spécialité est disponible, le Cosentyx® au dosage de 300mg en seringue ou en stylo pour une administration en sous cutané.

C'est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle.

Indication

Il est indiqué :

Dans le psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte :

- en cas d'échec, d'intolérance ou de contre indication à au moins deux traitements systémiques (photothérapie, méthotrexate, ciclosporine, acitrétine)
- une surface corporelle atteinte et/ou un retentissement psychosocial important.

Dans le rhumatisme psoriasique actif de l'adulte lorsque les traitements de fond antirhumatismaux ont été insuffisants. Il peut être utilisé en monothérapie ou associé au méthotrexate.

La posologie usuelle dans le psoriasis en plaque est de 300mg (2 injections de 150mg) en sous cutané aux semaines 0,1, 2, 3 et 4 puis tous les mois.

Dans le rhumatisme psoriasique, on respectera le même schéma thérapeutique si le patient est également atteint de psoriasis en plaque ou s'il n'a pas répondu de manière favorable aux anti TNF α .

Dans le cas contraire, on pourra se contenter d'une posologie de 150mg en respectant le même calendrier. La posologie pourra être élevée à 300mg par la suite si la réponse clinique du patient est insuffisante.

Les patients peuvent s'injecter eux-mêmes leur traitement à la condition d'avoir reçu une formation adéquate au préalable. (8) (54)

(b) *Ixékizumab*

Mécanisme d'action

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé. Il va se lier spécifiquement à l'interleukine 17A et inhiber son action dans la mesure où elle ne pourra plus se fixer à son récepteur. Comme nous l'avons vu avec le Cosentyx®, cela va donc diminuer le processus inflammatoire et la prolifération des kératinocytes dans le psoriasis.

Spécialité

Une spécialité est disponible, le Taltz®, au dosage de 80mg en seringue ou stylo injectable. L'administration se fera en sous cutané.

C'est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle.

Indication

Il est indiqué :

Dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par :

- un échec (contre indication, intolérance ou inefficacité) à au moins deux traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte après échec de plusieurs traitements de fond. On peut parfois y associer l'administration de méthotrexate.

Dans le cadre du psoriasis en plaque, la posologie est de 160mg (deux injections à 80mg) pour la première administration uniquement. Ensuite, une injection de 80mg toutes les 2 semaines sera réalisée pendant 3 mois. A la fin des 3 mois, on entrera dans la phase d'entretien avec une injection de 80mg tous les mois.

Dans le cadre du rhumatisme psoriasique, la posologie sera également de 160mg (deux injections de 80mg) au cours de la première administration. Ensuite, on passera à une injection de 80mg une fois par mois. Si le patient est également atteint de psoriasis en plaque, on suivra le schéma thérapeutique du psoriasis en plaque détaillé ci dessus.

Une réponse clinique doit être observée au cours du 4^{ème} ou 5^{ème} mois. Si cela n'est pas le cas, il faudra envisager de changer de thérapeutique.

Les injections pourront être réalisées par le patient lui-même après formation par un professionnel de santé. Il est important de ne pas secouer le dispositif (seringue ou stylo). (8) (56)

Mécanisme d'action

Le Brodalumab est un anticorps monoclonal recombinant humain. Il va se lier de manière très sélective au récepteur A de l'interleukine 17 et l'inhiber. En empêchant la fixation de l'interleukine 17, il va bloquer son activité pro-inflammatoire.

On aura donc une diminution de la composante inflammatoire et des symptômes cliniques du psoriasis.

Spécialité

Une spécialité est disponible, le Kyntheum®, au dosage de 210mg en seringue préremplie. L'administration se fera en sous cutané.

Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle.

Indication

Il est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaque chronique sévère de l'adulte défini par :

- un échec (contre indication, réponse insuffisante ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologique et la photothérapie.
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

La posologie usuelle est de 210mg aux semaines 0, 1 et 2. On passera ensuite à une injection de 210mg toutes les 2 semaines.

En l'absence d'amélioration au bout de 3 ou 4 mois de traitement, il conviendra d'arrêter celui-ci.

L'injection est réalisée en sous cutanée en évitant l'injection au niveau des lésions de psoriasis. Le dispositif ne doit pas être agité. Celles-ci pourront être réalisées par le patient lui même après une formation adéquate. (8) (57) (58)

*(d) Effets indésirables – précautions
d'emploi des anti IL17*

Une contraception efficace est nécessaire chez toutes les femmes en âge de procréer. Celle-ci devra se prolonger après l'arrêt du traitement (période qui varie selon l'anti IL17 considéré).

Les anti interleukines 17 peuvent augmenter le risque d'infection. Si un patient présente une infection chronique ou des antécédents d'infections récidivantes, il conviendra d'être prudent à l'instauration du traitement.

Le traitement ne pourra pas être instauré en cas de tuberculose active.

Les infections les plus fréquentes sont des infections légères à modérées des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngites) et des infections fongiques (candida).

Le patient doit savoir qu'il doit consulter son médecin à tout signe d'infection.

La vaccination par vaccins vivants est impossible pendant le traitement.

Les autres effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, fatigue, arthralgies, myalgies, diarrhées, nausées, douleurs oropharyngées, réaction au site d'injection.

Chez les patients sous Kyntheum®, des cas de neutropénie ainsi qu'une augmentation du risque d'idées suicidaires (notamment chez les patients ayant des antécédents de dépression). (8) (54) (56) (58) (43)

(3) Anti interleukines 23

Mécanisme d'action

Il existe une molécule, le Guselkumab qui est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine 23, empêchant ainsi sa fixation au récepteur. Or, l'interleukine 23 est une cytokine qui agit sur la prolifération et la différenciation de certaines sous-populations de Lymphocytes T et de certaines cellules de l'immunité innée productrices de cytokines impliquées dans l'inflammation.

Le Guselkumab aura donc un rôle anti-inflammatoire.

Spécialité

Une spécialité est disponible, le Tremfya® au dosage de 100mg sous forme de solution injectable en seringue préremplie.

Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle.

L'administration se fait par voie sous cutanée.

Indication

Il est indiqué dans le psoriasis en plaque étendu et sévère de l'adulte en 2^{ème} intention.

La posologie usuelle est de 100mg en dose initiale. Une autre dose sera administrée un mois plus tard. Le schéma d'entretien par la suite consistera en une injection tous les deux mois.

Le patient pourra réaliser lui même ses injections après avoir reçu une formation.

Sans réponse clinique au bout de 4 mois, il conviendra de discuter de l'arrêt du traitement.

Précautions – Effets indésirables

Une contraception efficace est nécessaire chez tout femme en âge de procréer pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 12 semaines après l'arrêt de celui-ci.

Le traitement peut augmenter le risque d'infection. Il conviendra donc d'être vigilant chez les patients présentant une infection chronique active.

Il est important de réaliser un bilan du patient avant d'instaurer le patient, notamment un dépistage de la tuberculose. On pourra également vérifier la mise à jour de leurs vaccins (impossibilité de faire des vaccins vivants en même temps que le traitement). Les patients doivent connaître ce risque d'infection et en informer leur médecin traitant le plus vite possible.

L'infection la plus fréquente est celle des voies aériennes supérieures.

Les autres effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, diarrhées, arthralgies et réaction au site d'injection. (8) (59) (43)

III. PRISE EN CHARGE ET CONSEILS EN OFFICINE

A. Généralités

Nous avons vu que le psoriasis était une pathologie chronique, imprévisible, évoluant par poussées et qui pouvait avoir un impact important sur la qualité de vie du patient. A ce titre, de nombreux traitements existent et l'objectif des professionnels de santé est de faire en sorte de fournir au patient une prise en charge la plus personnalisée possible. Il est important que les patients ressentent rapidement l'efficacité du traitement et que celui-ci ne soit pas trop contraignant dans sa vie de tous les jours. On constate en effet souvent que les patients, par manque de temps ou par découragement, sont moins rigoureux dans l'observance de leurs traitements, notamment si ceux-ci nécessitent plusieurs applications par jour comme avec certains traitements locaux.

Certains peuvent se retrouver démunis face à leur pathologie ou leur traitement.

Il est important de les accompagner dans leur démarche, notamment en officine, pour évaluer le retentissement de la maladie sur leur qualité de vie, leur ressenti par rapport à leur prescription thérapeutique mais aussi pour les soutenir et leur fournir le maximum de conseils pouvant les aider à mieux vivre avec leur pathologie. Cela leur permettra par la même occasion d'augmenter l'intervalle de temps entre les crises.

Tout d'abord, il est important de rappeler au patient que cette pathologie touche de nombreuses personnes en France et dans le monde.

C'est une pathologie reconnue, qui bénéficie régulièrement de nouvelles avancées.

Du fait de l'impact de la maladie sur la vie sociale, notamment lorsque les lésions sont étendues ou sur des zones exposées, certains patients peuvent ressentir le besoin de s'isoler par crainte du jugement des autres (ou crainte de contagion alors que le psoriasis n'est pas une pathologie contagieuse).

Il est alors nécessaire de leur rappeler que même si cette pathologie est chronique, on peut très bien vivre avec et tenter de l'atténuer par une bonne connaissance du traitement mais aussi une maîtrise de tous les facteurs qui peuvent influencer la survenue de crise.

Il conviendra, dans certains cas, de leur expliquer qu'il existe un vrai réseau autour de cette maladie, leur permettant de suivre l'évolution des connaissances sur leur pathologie mais aussi de partager leur ressenti avec d'autres malades. (17)

Il existe par exemple le site de l'association France Psoriasis. Ce site très complet leur permet non seulement de mieux comprendre leur pathologie, les traitements, les actualités récentes, de localiser les groupes de soutien les plus proches. (18)

Un réseau social dédié au psoriasis a également été créé : « psolidaire ». Il permet aux patients d'échanger leur ressenti autour de leur maladie et de diminuer leur souffrance psychique, leur isolement et leur incompréhension. (60)

Des programmes d'éducation thérapeutique sur le psoriasis existent également et permettent d'améliorer la prise en charge des patients.

Dans le cas des enfants, il existe un jeu éducatif : « Théo et les psorionauts » qui leur permet de mieux comprendre et vivre avec leur maladie. Il permet également à leur entourage de mieux les accompagner. L'idée était de placer un enfant atteint de psoriasis pendant une semaine au cours de différentes activités : école, piscine, visite chez le dermatologue. Différents scénarios y sont abordés : la toilette, la relation avec les amis, la famille, le choix des vêtements. A chaque difficulté rencontrée, l'enfant est aidé par une fée (« Mia »). (61)

Toutes ces informations peuvent être transmises par le pharmacien d'officine au décours de la délivrance du traitement. Le dialogue est très important pour évaluer les besoins du patient et les difficultés qu'il rencontre.

B. L'ordonnance – conseils sur les traitements

L'ordonnance est le premier moyen de contact avec le patient pour le pharmacien dans la prise en charge du psoriasis.

Tout d'abord, au vu de l'ordonnance et de l'identification de la pathologie, le pharmacien pourra s'enquérir de l'état du patient et de la connaissance de son traitement.

Il sera nécessaire d'expliquer les différents traitements, leur indication, leur mode d'administration mais aussi leur posologie.

Ce n'est qu'après avoir compris l'efficacité et la nécessité du traitement que le patient sera plus observant, notamment avec les traitements locaux qui peuvent être contraignants dans la vie de tous les jours.

En ce qui concerne les traitements topiques, différents facteurs interviennent dans l'amélioration de l'observance : la perception rapide de l'efficacité du traitement, la simplicité d'utilisation, la durée du traitement, des effets indésirables peu conséquents et une formulation pas trop contraignante ou désagréable à l'application.

Les différentes formes galéniques jouent également un rôle important. Lorsque celle-ci n'est pas mentionnée sur l'ordonnance, il appartient au pharmacien d'opter pour celle qui sera la mieux adaptée à la localisation des lésions. Les lotions, les gels et les shampoings seront préférés pour les lésions du cuir chevelu. Les crèmes pour les lésions peu squameuses, suintantes au niveau des plis et des muqueuses.

Il est également important d'adapter parfois la quantité à l'étendue des lésions.

En ce qui concerne les dermocorticoïdes, il faudra rappeler d'éviter un surdosage avec les effets indésirables que nous avons décrits précédemment (+ passage systémique possible). Il faudra respecter la posologie et appliquer ceux-ci en couche mince.

D'autres rappels peuvent être fait en fonction des traitements :

- rappel de la prise une seule fois par semaine (indiquer le jour sur la boîte) en ce qui concerne le traitement par méthotrexate. Il y aura souvent la prescription d'acide folique associée (pour diminuer certains effets indésirables) qui devra être prise le lendemain ou le surlendemain
- S'assurer de la mise en place d'une contraception efficace pour les traitements le nécessitant (méthotrexate, acitrétine, biothérapies...).
- rappeler la stratégie de posologie décroissante progressive en ce qui concerne les dermocorticoïdes pour éviter le phénomène de rebond.
- En ce qui concerne les rétinoïdes locaux, on conseillera de les appliquer uniquement sur les lésions en couche mince car ils peuvent entraîner des irritations au niveau de la peau saine.

- Au cours de la puvathérapie, il convient de rappeler de ne pas s'exposer au soleil dès la prise de Méladinine® et cela jusqu'à environ 10 à 24h après la séance (protection solaire nécessaire, port de lunettes de soleil)
- Une protection solaire (indice SPF 50 toutes les deux heures) sera aussi nécessaire avec la prise de rétinoïdes qui sont photo-sensibilisants.
- Eviter l'automédication notamment avec certains traitements systémiques du psoriasis (acitrétine, méthotrexate, ciclosporine, biothérapies) en raison du risque d'interaction médicamenteuse.
- Etre attentif aux signes d'infection (fièvre, toux, infection urinaire, infection dentaire, diarrhées) lors de traitements immunosuppresseurs ou de biothérapies.
- Lorsque le patient réalise lui même ses injections de biothérapies, on peut lui conseiller de sortir le traitement du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection et d'injecter celui-ci lentement pour diminuer le risque de réaction cutanée au point d'injection.

Cette liste n'est bien sûr pas exhaustive et les conseils nécessitent d'être adaptés aux traitements prescrits mais aussi au patient lui-même et à la situation.

D'autres conseils peuvent être associés à cette ordonnance.

C. Améliorer le quotidien - diminuer la survenue de périodes de crises – conseils associés

Le traitement médicamenteux du psoriasis doit toujours être associé à des conseils en ce qui concerne l'hygiène et le soin de la peau du patient. Cela est indispensable pour une prise en charge globale des lésions et une efficacité thérapeutique. (63)

1. Soins de la peau

L'hygiène de la peau (62) (23)

Il est indispensable de conseiller des soins non irritants (produits sans parfums, sans alcools, sans parabènes, à pH neutre ou encore sans savons) pour éviter le phénomène de Koebner.

Il convient donc d'utiliser des pains surgras, des gels et crèmes de douches ou des huiles lavantes hypoallergéniques.

Différentes gammes de cosmétiques proposent ces produits. On peut par exemple citer :

- Xeracalm AD huile lavante relipidante (Avène)
- Xeracalm AD pain nettoyant surgras (Avène)
- Atoderm crème, gel ou huile de douche (Bioderma)
- Lipikar huile lavante, pain surgras Lipikar (La Roche Posay)
- Lipikar Syndet AP+, crème lavante relipidante anti irritation et anti grattage (La Roche Posay)
- Exomega gel moussant apaisant (A-derma)
- Ictyane crème de douche (Ducray)

Des shampoings sont aussi proposés comme :

- Kérium doux extrême shampoing (La Roche Posay)
- Nodé K shampoing (Bioderma) (64) (65) (66)

Pour réaliser la toilette, on rappellera au patient d'éviter les gommages qui pourraient être trop agressifs ainsi que l'utilisation de gants de toilettes.

On évitera les douches trop chaudes (qui augmentent la sécheresse de la peau) ou trop longues. Des bains sont possibles à condition d'utiliser une eau tiède et de ne pas dépasser une durée de 20 minutes.

Le séchage ne doit pas se faire par friction mais en tamponnant légèrement avec une serviette éponge douce.

En ce qui concerne les cheveux, on pourra réaliser des masques une fois par semaine qui permettront de protéger le cuir chevelu (masque régénérant à base d'huile d'Argan, masque anti-inflammatoire à base d'huile végétale de Calophylle Inophylle).

Pour éviter d'agresser le cuir chevelu, on utilisera des accessoires doux comme une brosse à cheveux à poils de sanglier, un peigne en écaille ou en bois. On préférera également un séchage doux des cheveux et on évitera d'avoir recours à des sèche-cheveux.

Les colorations capillaires sont à éviter. Toutefois, elles ne sont pas contre indiquées. Si le patient désire en réaliser une, il sera préférable d'utiliser des colorations sans ammoniac et de réaliser celle-ci en dehors des phases de poussée.

Soins de la peau (62) (23)

L'hydratation au quotidien est nécessaire pour limiter les sensations de tiraillements de la peau mais aussi les démangeaisons. Elle permet également d'espacer et de réduire les poussées.

On insiste encore plus sur ce point en hiver puisque la peau est très sèche et le corps doit en plus lutter contre le froid et les infections.

Il est important là aussi d'utiliser des produits non irritants et sans parfums, hypoallergéniques, adaptés pour le corps et le visage.

Il existe différentes possibilités. On pourra utiliser des laits, crèmes ou baumes hydratants. On pourra également avoir recours à des émoullients ou kératolytiques qui pourront rendre la peau plus lisse et plus douce.

Action hydratante, on aura par exemple :

- Lipikar Baume AP+, relipidant et efficacité anti grattage (La Roche Posay)
- Lipikar Lait relipidant corps anti dessèchement (La Roche Posay)
- Xeracalm AD crème ou baume relipidant (Avène)
- Trixera nutrition lait ou baume nutri-fluide (Avène)

Action hydratante, kératolytique ou émoulliente, on aura :

- Iso-Urea lait hydratant lissant anti rugosité (La Roche Posay) contenant de l'urée
- Akerat 10 corps ou Akerat 30 zone localisée (Avène) contenant de l'acide salicylique
- Exomega control crème ou baume émoullient (A-derma) (64) (65) (66)

Si l'on désire utiliser des huiles essentielles avec des vertus hydratantes, on pourra ajouter au lait hydratant pour le corps l'huile essentielle de bois de rose et/ou Ylang Ylang.

Des crèmes spécifiques pour le visage dans ces même gammes de parapharmacie pourront également être utilisées.

Durant les périodes de poussées, on pourra également avoir recours à des crèmes réparatrices telles que cicafalte (Avène), Cicaplast Baume B5 (La Roche Posay), crème réparatrice Dermalibour (A-derma).

Le rôle de conseil du pharmacien est essentiel dans ce domaine pour orienter le patient vers la bonne formule de produits.

En ce qui concerne le rasage et l'épilation :

Il est nécessaire d'être prudent pour éviter de déclencher la survenue de plaques de psoriasis. En effet, une coupure ou égratignure peut entraîner un phénomène de Koebner, avec la survenue de nouvelles plaques de psoriasis.

On évitera les méthodes qui risqueraient d'agresser ou d'irriter la peau, telles que la cire chaude ou froide, les épilateurs et la pince à épiler. On préférera plutôt un rasage doux et précautionneux au rasoir manuel ou électrique.

On utilisera également des produits doux adaptés pour éviter allergie, sans alcool.

On pourra également avoir recours à une crème émolliente avant le rasage pour assouplir les squames puis hydrater la peau après celui-ci avec une crème hydratante. (62)

En ce qui concerne le maquillage : (62) (23)

Il est possible d'avoir recours au maquillage pour tenter de masquer les plaques et d'unifier le teint en utilisant là aussi des produits adaptés hypoallergéniques, ayant un indice de protection solaire si possible (stick correcteur vert + fond de teint compact texture confort). On peut tenter de prolonger la tenue du maquillage avec un spray d'eau thermale.

Cependant, il faut limiter cette pratique « aux sorties » et laisser la peau respirer au maximum le reste du temps.

En ce qui concerne l'étape du démaquillage, on évitera l'utilisation des cotons démaquillants car le frottement peut réactiver l'inflammation.

On aura recours à des démaquillants avec tensio-actifs doux, des eaux micellaires sans rinçage et sans parfums.

Il conviendra également d'hydrater la peau par la suite.

2. Prévenir les facteurs déclenchants :

Nous avons vu au cours de la physiopathologie du psoriasis que certains facteurs déclenchants pouvaient être responsable de l'initiation de lésions ou de l'exacerbation des poussées.

Le pharmacien pourra donc intervenir ici pour aider le patient à identifier les facteurs déclenchants de son psoriasis et lui prodiguer les conseils pour les contrer.

Facteur infectieux :

Pour prévenir les infections, on pourra proposer au patient de réaliser une cure de probiotiques pour renforcer son système immunitaire.

Facteur mécanique – phénomène de Koebner

Il est impératif d'éviter les plaies et les irritations cutanées.

L'hydratation de la peau joue un rôle essentiel à ce niveau. On évitera également le port de vêtements trop serrés ou les matières synthétiques irritantes pour limiter les frottements et les irritations au niveau de la peau.

L'un des principaux messages à faire passer est de ne pas se gratter ou arracher les squames. En effet, le grattage va renforcer l'inflammation et entretenir la maladie.

On considère que cinq minutes de grattage vont provoquer deux semaines de réactivation du psoriasis.

Il convient donc au pharmacien de donner des conseils pour lutter contre les démangeaisons :

- pour prévenir ou calmer les démangeaisons : hydrater la peau plusieurs fois par jour, appliquer de l'eau froide avec un spray d'eau thermale sur les zones qui démangent, boire 1,5L d'eau par jour...
- si l'envie de se gratter est irrésistible, on conseillera de se gratter avec des objets doux ou avec la paume de la main, tapoter, presser. Essayer de commencer autour de la lésion.
- pour éviter les démangeaisons nocturnes, on peut hydrater sa peau avant le coucher et pendant la nuit si nécessaire, ne pas trop se couvrir et aérer la chambre.

Facteurs psychologiques

De nombreux facteurs comme le stress, les chocs émotionnels et la fatigue peuvent avoir une influence sur le déclenchement des poussées.

Le rôle du pharmacien sera alors de fournir les conseils adéquats pour essayer de gérer ces paramètres.

On pourra ainsi conseiller d'avoir une activité physique régulière permettant de faire le vide et d'évacuer le stress.

Si cela est insuffisant ou incompatible avec le mode de vie du patient, on pourra lui expliquer les bienfaits de la sophrologie, de la relaxation ou du yoga. On pourra éventuellement l'orienter vers les structures adaptées.

Certains patients sont en détresse psychique du fait de leur pathologie et peuvent avoir tendance à s'isoler. On pourra leur conseiller de consulter un psychologue par exemple pour les accompagner dans le processus d'acceptation de la maladie. (67)

Facteurs médicamenteux

Le pharmacien permet de faire le lien entre les traitements des différents médecins d'un patient notamment grâce au dossier pharmaceutique (si celui-ci a été créé).

A cette occasion, à toute instauration de traitement, le pharmacien pourra vérifier que ces traitements n'ont pas d'influence sur le déclenchement des crises de psoriasis.

Hygiène de vie

Il sera important également de proposer des conseils adaptés à une bonne hygiène de vie : alimentation équilibrée, pratique d'une activité physique.

On insistera également sur l'importance d'une protection solaire adaptée en toute circonstance.

On pourra également intervenir sur des facteurs aggravants tels que le tabac, l'alcool.

Le sevrage tabagique pourrait permettre d'espacer les périodes de crises, d'autant plus que celui-ci est désormais pris en charge par l'assurance maladie (patchs, gommes).

De nombreux autres conseils peuvent être préconisés en pharmacie, notamment sur la possibilité d'associer d'autres thérapeutiques alternatives telles que l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie.

Chez certains patients, la prescription de cures thermales a également pu apporter un bénéfice supplémentaire à leur prise en charge.

CONCLUSION

Le psoriasis est une pathologie qui connaît de nombreuses évolutions, non seulement en terme de connaissance de la physiopathologie de la maladie mais aussi dans sa prise en charge (biothérapies, éducation thérapeutique).

Il s'agit d'une pathologie ayant de nombreuses composantes (génétique, inflammatoire, immunitaire) et de nombreux facteurs pouvant influencer sa sévérité mais aussi les intervalles entre les périodes de crise et de poussée.

De plus, le psoriasis ne se limite pas aux lésions physiques. Il est responsable de complications psychiques, notamment de par son influence sur la qualité de vie du patient dans sa vie sociale, professionnelle et personnelle.

Sa prise en charge nécessitera donc une approche multidisciplinaire, d'autant plus qu'elle peut être associée à des comorbidités.

Cette prise en charge comportera la mise en place de traitements qui seront choisis non seulement en fonction de l'étendue des lésions et des traitements antérieurs, mais aussi en fonction du retentissement de la maladie sur la qualité de vie du patient.

Il conviendra également de s'assurer de l'adhésion du patient au traitement pour en augmenter l'observance. Pour parvenir à cela, une bonne relation médecin-patient sera nécessaire ainsi qu'une bonne compréhension des traitements (obtention du consentement éclairé du patient).

Cette prise en charge doit donc non pas se centrer sur les traitements mais sur le patient lui-même.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Melissopoulos Alexandre, Levacher Christine. La peau, structure et physiologie. Editions TEC&DOC, 2008. 152p
- (2) Röcken Martin, Schaller Martin, Sattler Elke, Burgdorf Walter. Atlas de poche de dermatologie. Editions Lavoisier, 2013. 406p
- (3) Pr Doutre Marie Sylvie. Immuno-Dermatologie. Editions Med'com, 2017. 480p.
- (4) Saurat Jean-Hilaire, Lipsker Dan, Thomas Luc, Borradori Luca, Lachapelle Jean-Marie. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles – 6^{ème} édition. Editions Elsevier Masson, 2016. 1245p
- (5) Rassner Gernot. Dermatologie Manuel et atlas. Editions Maloine, 2006. 502p
- (6) CEDEF. Dermatologie, connaissances et pratique. Editions Elsevier Masson, 2011. 472p
- (7) EM/consulte. Collège des enseignants en dermatologie de France. Item 114-UE 4-Psoriasis - [internet]. [Consulté en Février 2019]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/978604>
- (8) Vidal Recos. Psoriasis en plaques de l'adulte [internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/recos/details/1625/psoriasis_en_plaques_de_l_adulte/prise_en_charge
- (9) Médecine Sorbonne université. Histologie [internet]. Chapitre 5 La peau et les phanères [consulté en Février 2019] disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
- (10) Dr Boutonnat Jean. Histologie, études des tissus. Chapitre 9 La peau. Faculté de médecine de Grenoble, 2006. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : http://umvf.omsk-osma.ru/premannee/BOUTTONAT_Jean/BOUTTONAT_Jean_P01/BOUTTONAT_Jean_P01.pdf
- (11) Nosbaum Audrey, Nicolas Jean Francois. European Journal of dermatology. John Libbey Eurotext, 2009. Physiopathologie du psoriasis [consulté en Avril 2019]. Disponible sur : http://allergo.lyon.inserm.fr/psoriasis_docs/Physiopathologie%20-%20Psoriasis.pdf
- (12) Annales de dermatologie et de vénéréologie. Vol 139. Physiopathologie du psoriasis. Elsevier Masson, 2012. p68-72

- (13) Dr Tournier Amélie, Dr Mahé Emmanuel. La revue du praticien, Vol 68. 2018. Item 114 Psoriasis. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/ref114_mahe.pdf
- (14) Whan B. Kim, Dana Jerome, Jensen Yeung. The college of family physicians of Canada. NCBI, avril 217. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Diagnostic et prise en charge du psoriasis. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389774/>
- (15) Société française de dermatologie. Score PASI et DLQI, 2014. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : <https://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/scores-et-echelles.html>
- (16) Haute autorité de santé. Synthèse d'avis de la commission de transparence – Dexeryl. 2015 [internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/dexeryl_sapub_ct13664.pdf
- (17) Dubertret Louis. Le psoriasis : évolution et révolution. Med Sci, 2006. [Internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/5705/MS_2006_2_164.html
- (18) <https://francepsoriasis.org>, consulté en Avril 2019
- (19) Nicolas Jean François. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou « un ménage à trois » : épithélium, cellules dendritiques et Lymphocytes T. Bull Acad. Natle Med, 198 n°1, 17-30. 2014
- (20) Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française. UMVF, 2011. Item 123 Psoriasis : Diagnostic, évolution, physiopathologie, principes du traitement.
- (21) Nicolas Jean François, Augey. F. UF allergologie et immunologie clinique, CH Lyon-Sud université Lyon 1, UFR médecine Lyon Sud, 2008. Le psoriasis en 20 questions.
- (22) Jullien. D. Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier Masson, 2012. Physiopathologie du psoriasis
- (23) Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Chapitre 5 : médicaments de dermatologie. Elsevier Masson, 2015. p240-252
- (24) Paul C, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis : Systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2011 ; 25(suppl 2) : 2–11.
- (25) E-Vidal. Daivonex. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/daivonex_50_g_g_creme-4753.html

- (26) E-Vidal. Enstilar. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/enstilar_50_g_0_5_mg_g_mousse_cutanee-177070.html
- (27) E-Vidal. Daivobet. [Internet]. [Consulté en Mars 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/daivobet_50_g_0_5_mg_g_gel-90776.html
- (28) E-Vidal. Zorac. [Internet]. [Consulté en Mars 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/zorac_0_05_gel-18170.html
- (29) Pillon François, Buxeraud Jacques. Actualités pharmaceutiques N° 548, 2015. Dossier psoriasis, un accompagnement au long cours. Prise en charge du psoriasis par la photothérapie, une alternative. P33-35.
- (30) Jeanmougin. M, Beani. J-C. Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier Masson, 2011. Photothérapies du psoriasis. P 826-828.
- (31) Pillon François, Buxeraud Jacques. Actualités pharmaceutiques N° 548, 2015. Dossier psoriasis, un accompagnement au long cours. Le psoriasis, une maladie chronique invalidante. P 18-20
- (32) Jeanmougin. M, Beani. J-C. Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier Masson, 2009. La photothérapie UVB à spectre étroit dans le psoriasis vulgaire : utilisation pratique et préconisations de la Société Française de Photo-dermatologie. P 21-31
- (33) Guilhou JJ. Encyclopédie médico chirurgicale 98-918-A-10. Edition Elsevier, 2003. Dérivés de la vitamine D.
- (34) E. Vidal. Soriatane. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/soriatane_10_mg_gel-15325.html
- (35) ANSM. Rétinoïdes : Mise à jour sur les informations de tératogénicité et les troubles psychiatriques – lettre aux professionnels de santé. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Retinoïdes-mise-a-jour-des-informations-sur-la-teratogenicite-et-les-troubles-psychiatriques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- (36) ANSM. Rétinoïdes : informations importantes sur son bon usage et sa sécurité d'emploi – lettre aux professionnels de santé. [internet]. [consulté en Avril 2019]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Soriatane-acitretine-Informations-importantes-sur-son-bon-usage-et-sa-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- (37) ANSM. Etude d'impact des mesures de réduction du risque tératogène du Soriatane (acitrétine) : persistance de grossesses en cours de traitement ou dans les mois suivant son arrêt – point d'information. 2017. [internet]. [consulté en Avril 2019]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

[information/Etude-d-impact-des-mesures-de-reduction-du-risque-teratogene-de-Soriatane-acitretine-persistence-de-grossesses-en-cours-de-traitement-ou-dans-les-mois-suivant-son-arret-Point-d-information](#)

(38) E-Vidal. Imeth. [Internet]. [Consulté en Mars 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/imeth_10_mg_cp_sec-90763.html

(39) N. Pallet. Néphrotoxicité des immunosuppresseurs. Elsevier Masson, 2014

(40) ANSM. Méthotrexate par voie orale : décès liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire – lettre aux professionnels de santé. 2016. [internet]. [Consulté en Mars 2019]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methotrexate-par-voie-orale-deces-lies-a-des-erreurs-de-prise-quotidienne-au-lieu-d-hebdomadaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

(41) E. Vidal. Neoral. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/neoral_25_mg_caps_molle-11604.html

(42) Haute Autorité de santé. Commission de transparence Aprémilast, 2015. [Internet]. [Consulté en Mars 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14591_OTEZLA_PIC_INS_Pso_Avis2_CT14591.pdf

(43) Zeboulon. C, Sigal. M-L, Amy de la Bretèque. M, Sin. C, Bilan. P, Mahe. E. Annales de dermatologie et de vénéréologie, Vol 141. Elsevier Masson, 2014. Evènements indésirables sous biothérapies dans le psoriasis, en pratique courante.

(44) E. Vidal. Humira. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/humira_40_mg_0_4_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-169160.html

(45) E. Vidal. Remicade. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/remicade_100_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-14286.html

(46) E. Vidal. Enbrel. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/enbrel_25_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-76739.html

(47) Chabchoub. I, Hammami. H, Wissal. A, Zaouak. A, Kochbati. S, Fenniche. S. Annales de dermatologie et de vénéréologie, Vol 145. Elsevier Masson, 2018. Efficacité et tolérance des anti-TNF α dans le psoriasis pustuleux en Tunisie.

(48) E. Vidal. Simponi. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/simponi_50_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-95940.html

(49) E. Vidal. Cimzia. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur :

https://evidal.vidal.fr/medicament/cimzia_200_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-95904.html

(50) Pfizer. Mon traitement anti TNF. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : https://www.pfizer.fr/sites/default/files/PDF/J%27Agis%20brochure%20-%20Mon%20psoriasis_PSO_VF.pdf

(51) Goeb. V, Ardizzone. M, Arnaud. L, Avouac. J, Baillet. A, Belot. A, Bouvard. B, Coquerelle. P, Dadoun. S, Diguët. A, Launay. D, Lebouc. D, Loulergue. P, Mahy. S, Mestat. P, Mouterde. G, Terrier. B, Varoquier. C, Verdet. M, Puéchal. X, Sibilia. J, Le Club rhumatismes et inflammations. Revue du rhumatisme, 2013. [Internet]. [Consulté en Mai 2019]. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labélisées par la haute autorité de santé française

(52) Ameli.fr. Les traitements du psoriasis. [Internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/psoriasis/traitement>

(53) E. Vidal. Stelara. [Internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/stelara_45_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-98534.html

(54) E. Vidal. Cosentyx. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/cosentyx_150_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-151263.html

(55) Greliak. A, Al Saif. F, Duval-Modeste. A-B, Joly. P. Annales de Dermatologie et Vénérologie, Vol 143. Elsevier Masson, 2016. Observance thérapeutique des biothérapies en injection chez les patients suivis pour un psoriasis modéré à sévère.

(56) E. Vidal. Taltz. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/taltz_80_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-170369.html

(57) Haute Autorité de Santé. Kyntheum

(58) E. Vidal. Kynthéum. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/kyntheum_210_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-182923.html

(59) E. Vidal. Tremfya. [Internet]. [Consulté en Avril 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/tremfya_100_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-187251.html

(60) Psolidaires.fr [Consulté en Mai 2019]. Réseau social pour les patients atteints de psoriasis.

(61) Théo et les psorionautes. Jeux ludique enfants atteints de psoriasis. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : <http://theoetlespsorionautes.fr>

(62) France psoriasis. Hygiène et hydratation. [internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/fiches-conseil/hygiene-et-hydratation/>

(63) Ameli.fr. Vivre avec un psoriasis. [internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/psoriasis/vivre-psoriasis#text_7773

(64) La Roche Posay. Produits disponibles dans le psoriasis. [internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : <https://www.laroche-posay.fr/produits-soins/iso-urea-psyiso-ureamd-baume-psoriasis-p8582.aspx>

(65) Avène. Produits disponibles dans le psoriasis. [internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : <https://www.eau-thermale-avene.fr/corps/soins-specifiques/akerat>

(66) Bioderma. Produits disponibles dans le psoriasis. [internet]. [Consulté en Mai 2019]. Disponible sur : <https://www.bioderma.fr/fr/votre-peau/peau-avec-rougeurs-et-squames>

(67) Bouguéon. K, Misery. L. Annales de dermatologie et de vénéréologie, Vol 135. Elsevier Masson, 2008. Dépression et psoriasis.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LOUIS GUENOUNE INE : 09960542Y

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 018 | 07 | 2019 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

[Signature]



Avis du directeur de thèse

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 4/6/19

Signature: *[Signature]*

Avis du président du jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 4/6/19

Signature: *[Signature]*

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

[Signature]
B. DÉCAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : LOCUFIER
Prénom : Gwendoline

Titre de la thèse : Prise en charge du psoriasis par le pharmacien d'officine

Mots-clés : psoriasis, physiopathologie, facteurs déclenchants, formes cliniques, traitement locaux, traitements systémiques, photothérapie, biothérapies, conseils

Résumé : Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique. En France, elle touche environ 3 millions de personnes. Elle se présente sous différentes formes cliniques et peut être associée à des comorbidités. Un arsenal thérapeutique très étendu existe et sera évalué en fonction de la sévérité des lésions mais aussi en fonction du retentissement de celles-ci sur la qualité de vie du patient. Il ne faut toutefois pas oublier que l'ensemble des traitements ne permet pas de guérir du psoriasis mais uniquement de mieux vivre avec et de diminuer les périodes de poussées. Le pharmacien jouera un rôle essentiel dans l'accompagnement du patient en lui expliquant les traitements et en lui proposant des conseils pour améliorer son quotidien.

Membres du jury :

Président : Pr DINE Thierry, PU-PH, faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mme CARRIE Hélène, Maître de conférence en pharmacologie, faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme MARIS Pauline, Pharmacien d'officine, Pharmacie du Tilleul à Wattrelos